



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/SI/intro>

## Zdravljenje

Različica

### 13. Biološka zdravila

Moderna tehnologija je omogočila v zadnjih letih pripravo različnih zdravil, ki jih imenujemo biološka zdravila. Zdravila te skupine imenujemo biološka zdravila, ker jih proizvajajo z biotehnološkimi procesi in so, za razliko od npr. metotreksata ali leflunomida, primarno usmerjena proti specifičnim molekulam (faktor tumorske nekroze ali TNF, interlevkin 1 ali 6, T celični antagonisti). Biološka zdravila so zelo pomembna pri blokiranju vnetnega procesa, ki je značilen za JIA. Sedaj je veliko bioloških zdravil odobrenih specifično za uporabo pri bolnikih z JIA.

Vsa biološka zdravila so zelo draga. Za števila biološka zdravila razvijajo podobna biološka zdravila, ki bi imela podobno učinkovitost in bi bila dostopna za nižjo ceno.

Glavni neželeni učinek je predvsem veliko tveganje za razvoj okužb, zato je potrebna dobra informiranost s strani bolnikov in njihovih staršev ter upoštevanje preventivnih ukrepov. Cepljenje z živimi cepivi je priporočeno le pred začetkom zdravljenja, ostala cepljenja se lahko opravi med zdravljenjem. Izključitev tuberkuloze (s tuberkulinskim testom ali PPD) je obvezna pri vseh bolnikih pri katerih je predvideno zdravljenje z biološkim zdravilom. Na splošno je potrebno ob okužbah zdravljenje z biološkim zdravilom vsaj začasno prekiniti. Pred prekinitvijo zdravljenja je vedno potreben posvet z lečečim zdravnikom. Za informacije o možnih povezavah s tumorji preverite del o zdravilih proti TNF v nadaljevanju besedila.

Malo je informacij o uporabi bioloških zdravil med nosečnostjo. Splošno priporočilo je, da se zdravljenje z biološkim zdravilom v času nosečnosti prekine, vendar je potrebna ocena za vsak primer posebej.

Neželeni učinki drugih bioloških zdravil so lahko podobni tistim,

---

opisanim pri zdravljenju z zdravili proti TNF, s tem da je število bolnikov, ki je do sedaj prejelo ta zdravila še manjše in so bili spremljani krajši čas. Nekateri zapleti npr. pojav sindroma aktivacije makrofagov se zdijo bolj povezani z osnovno boleznijo (sindrom aktivacije makrofagov pri bolnikih s sistemskim JIA) kot s samim zdravljenjem. Pri anakinri boleče injekcije lahko vodijo do prekinitve zdravljenja. Anafilaksije se večinoma pojavijo pri intravenskem zdravljenju.

### **13.1 Zdravila proti TNF**

Zdravila proti TNF selektivno blokirajo TNF, ki je pomemben mediator vnetnega procesa. Uporabljajo se kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z metotreksatom in so učinkovita pri večini bolnikov. Njihov učinek je razmeroma hiter in v zadnjih letih je bilo ugotovljeno, da so ta zdravila tudi varna (glej spodaj besedilo o varnosti zdravila). Za opredelitev dolgoročnih neželenih učinkov pa bo potrebno še daljše sledenje. Biološka zdravila za JIA, ki vključujejo tudi blokatorje TNF, so najbolj široko uporabljena in se precej razlikujejo glede na način in pogostost dajanja. Etanercept se prejema podkožno enkrat ali dvakrat tedensko, adalimumab podkožno vsaka dva tedna in infliximab v mesečnih infuzijah. Raziskujejo se še druga biološka zdravila (npr. golimumab in certolizumab pegol).

Zdravila proti TNF se uporabljajo za zdravljenje različnih oblik JIA z izjemo sistemskega, kjer se uporabljajo druga biološka zdravila, kot so npr. anti IL-1 (anakinra in kanakinumab) in anti IL-6 (tocilizumab). Perzistentni oligoartritis se običajno ne zdravi z biološkimi zdravili. Biološka zdravila se morajo prejemati pod natančno zdravniško kontrolo.

Vsa zdravila imajo močan protivnetni učinek, ki traja dokler bolnik prejema zdravilo. Večina neželenih učinkov se kaže kot povečana dovzetnost za okužbe, še posebej za tuberkulozo.

Ob pojavu resnih okužb naj bi se zdravilo ukinilo. Redko se zgodi, da se v toku zdravljenja razvijejo druge avtoimunske bolezni. Ni dokazov za večje tveganje nastanka raka pri otrocih.

Pred leti je bilo s strani Agencije za hrano in zdravil iz ZDA izdano opozorilo o možnem porastu tumorjev (predvsem limfomov) ob daljši uporabi zdravil. Znanstvenih dokazov za omenjeno tveganje ni, znano pa je, da je sama avtoimunska bolezen povezana z manjšim porastom tveganja za razvoj malignih bolezni (kot se pojavlja pri odraslih).

---

Pomembno je, da se lečeči zdravnik z družino pogovori o možnih tveganjih in dobrobitih zdravljenja s temi zdravili.

Ker se zdravila proti TNF uporabljajo šele krajši čas, trenutno še nimamo podatkov o dolgoročni varnosti teh zdravil. V naslednjem delu so opisana anti-TNF zdravila, ki so trenutno dostopna na tržišču.

### **13.1.1 Etanercept**

**Opis:** Etanercept je blokator receptorja TNF, kar pomeni, da zavira vezavo med TNF in njegovim receptorjem na vnetnih celicah in zato blokira ali zmanjšuje vnetje, ki je temeljno dogajanje pri juvenilnem idiopatskem artritisu.

**Odmerek/ načini dajanja:** Etanercept dajemo v obliki podkožnih injekcij bodisi tedensko (0.8 mg/kg do največ 50 mg) ali dvakrat tedensko (0.4 mg na kg-največ 25 mg); bolniki ali njihovi starši se lahko sami naučijo dajanja podkožnih injekcij.

**Neželeni učinki:** Na mestu dajanja se lahko pojavijo lokalne reakcije (rdeč izpuščaj, srbenje, oteklina), vendar so običajno kratkotrajne in blage.

#### **Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:**

Poliartikularna oblika JIA če otroci niso odgovorili na zdravljenje z drugimi zdravili, npr. metotreksatom. Uporablja se ga tudi za zdravljenje z JIA povezanega uveitisa, če je drugo zdravljenje te bolezni nezadostno (npr. po metotreksatu in topikalnih steroidih), vendar trenutno ni jasnih dokazov o njegovi učinkovitosti v primeru te indikacije.

### **13.1.2 Infliksimab**

**Opis:** Infliksimab je himerno protitelo (delno pridobljeno iz proteinov, ki izvirajo iz miši). Monoklonsko protitelo se poveže s TNF in zato blokira ali zmajša vnetni proces, ki je temeljno dogajanje pri JIA.

**Odmerek/ načini dajanja:** Infliximab dajemo v obliki intravenskih infuzij v bolnišnici, običajno vsakih 8 tednov (6 mg na kg ob vsaki infuziji) in se običajno prejema z metotreksatom zato, da se zmanjšajo neželeni učinki infliksimaba.

**Neželeni učinki:** Med infuzijo zdravila so možne alergijske reakcije, ki so lahko blage (občutek težkega dihanja, kožni izpuščaj, srbenje) ali težje s padcem krvnega tlaka in šokom. Alergijske reakcije se pogosteje pojavijo ob prvih aplikacijah zdravila in so posledica preobčutljivosti na

---

tisti del zdravila, ki je iz molekul mišjega izvora. Če se pojavi alergijska reakcija moramo zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Uporaba nižjega odmerka (3 mg na kg) je lahko enako učinkovita, vendar je povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, ki so lahko tudi resni.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:** Ni odobren za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa in se ga uporablja neregistriranega (zdravilo uradno ni indicirano za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa).

### 13.1.3 Adalimumab

**Opis:** Adalimumab je humano monoklonsko protitelo, ki se poveže s TNF in tako blokira ali zmanjša vnetni proces, ki je temeljno dogajanje pri juvenilnem idiopatskem artritisu.

**Odmerek/ načini dajanja:** Dajemo ga v obliki podkožnih injekcij vsaka dva tedna (24 mg na kvadratni meter na injekcijo do največ 40 mg), običajno v kombinaciji z metotreksatom.

**Neželeni učinki:** Lokalne reakcije (rdečina, srbenje, otekanje) na mestu injekcije se lahko pojavijo vendar so običajno kratkotrajne in blage.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:** Poliartikularna oblika JIA če otroci niso odgovorili na zdravljenje z drugimi zdravili, npr. metotreksatom. Uporablja se ga tudi za zdravljenje z JIA povezanega uveitisa, če je drugo zdravljenje te bolezni nezadostno (npr. po metotreksatu in topikalnih steroidih), vendar trenutno ni jasnih dokazov o njegovi učinkovitosti v primeru te indikacije.

## 13.2 Druga biološka zdravila

### 13.2.1 Abatacept

**Opis:** Abatacept je zdravilo z drugačnim mehanizmom delovanja proti molekuli (CTL4Ig), ki je pomembna za aktivacijo belih krvnih celic imenovanih limfociti T. Trenutno se lahko uporablja za zdravljenje otrok s poliartritisom, ki se ne odzivajo na metotreksat ali druga biološka zdravila.

**Odmerek/ načini dajanja:** Abatacept se daje intravenozno v bolnišnici (v odmerku 10 mg na kg ob vsaki infuziji) in sicer v kombinaciji z metotreksatom, zato da se zmanjša verjetnost neželenih

---

učinkov abatacepta. Preučuje se tudi podkožno dajanje abatacepta za enako indikacijo.

**Neželeni učinki:** Zaenkrat ni bilo zabeleženih pomembnih neželenih učinkov.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:**

Poliartikularna oblika JIA, ki se ne odzove na druga zdravila, kot so npr. metotreksat ali zdravila usmerjena proti TNF.

### 13.2.2 Anakinra

**Opis:** Anakinra je rekombinantna oblika naravne molekule (antagonist receptorja za IL-1), ki vpliva na delovanje IL-1 in tako zavira vnetje, predvsem pri sistemskem JIA in avtoinflamatornih sindromih kot je npr. periodični vročinski sindrom povezan s kriopirinom (angl. cryopirin-associated periodic syndromes - CAPS).

**Odmerek/ načini dajanja:** Anakinra se daje podkožno vsak dan (običajno v odmerku 1 do 2 mg/kg, do 5 mg/kg pri nekaterih otrocih z nižjo telesno težo in težko obliko bolezni, redko se daje v odmerku več kot 100 mg na dan ob vsaki aplikaciji) pri sistemskem JIA.

**Neželeni učinki:** Lokalne reakcije (rdečina, srbenje, otekanje) na mestu injekcije se lahko pojavijo vendar so običajno kratkotrajne in blage. Resni neželeni učinki so redki in sicer resnejše okužbe, hepatitis in pri bolnikih s sistemskim JIA posamezni primeri sindroma aktivacije makrofagov.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:** Zdravilo je indicirano za zdravljenje bolnikov s periodičnim vročinskim sindromom povezanim s kriopirinom (CAPS) po dopolnjenem drugem letu starosti. Pogosto se uporablja kot neregistrirano zdravilo tudi pri sistemskem JIA, in sicer pri bolnikih, ki so odvisni od kortikosteroidov in pri nekaterih drugih avtoinflamatornih boleznih.

### 13.2.3 Kanakinumab:

**Opis:** Kanakinumab je monoklonsko protitelo druge generacije usmerjeno proti molekuli interlevkin 1 (IL1), ki zavira vnetne procese posebej pri sistemskem juvenilnem idiopatskem artritisu in avtoinflamatornih sindromih, kot npr. periodični vročinski sindrom povezan s kriopirinom (CAPS).

**Odmerek/ načini dajanja:** Kanakinumab se daje podkožno enkrat

---

mesečno (v odmerku 4 mg/kg) pri sistemskem JIA.

**Neželeni učinki:** Lokalne reakcije (rdečina, otekanje) na mestu injekcije se lahko pojavijo vendar so običajno kratkotrajne in blage.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:** Nedavno je bilo zdravilo odobreno za zdravljenje sistema JIA pri bolnikih, ki so odvisni od kortikosteroidov in pri otrocih s periodičnim vročinskim sindromom povezanim s kriopirinom (CAPS)

#### **13.2.4 Tocilizumab**

**Opis:** Tocilizumab je monoklonsko protitelo specifično usmerjeno proti receptorju molekule z imenom interleukin 6 (IL6); zavira vnetne procese, posebej pri sistemskem juvenilnem idiopatskem artritisu.

**Odmerek/ načini dajanja:** Tocilizumab se daje intravenozno v bolnišnici. Pri sistemskem JIA se tocilizumab daje vsakih 15 dni (8 mg/kg pri otrocih težjih od 30 kg ali 12 mg/kg pri otrocih lažjih od 30 kg) ter običajno skupaj z metotreksatom ali kortikosteroidi pri sistemskem JIA. Pri poliartikularni obliki JIA se tocilizumab daje na 4 tedne (8 mg/kg pri otrocih težjih od 30 kg ali 10 mg/kg pri otrocih lažjih od 30 kg).

**Neželeni učinki:** Pojavijo se lahko sistemske alergijske reakcije. Ostali resni neželeni učinki so redki in vključujejo resnejše okužbe, hepatitis in pri bolnikih s sistemskim JIA sindrom aktivacije makrofagov. Redko se pojavijo odstopanja v jetrnih encimih (transaminaze), znižanje trombocitov in belih krvnih celic kot so nevtrofilci, ter znižanje nivoja maščob v krvi.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:** Nadavno je bilo zdravilo registrirano za sistemski juvenilni idiopatski artritis pri bolnikih, ki so odvisni od kortikosteroidov in tudi pri juvenilnem idiopatskem artritisu s poliartikularno prizadetostjo pri otrocih, ki niso odgovorili na metotreksat.

#### **13.3 Druga biološka zdravila, ki so že dostopna, ali pa so v fazi kliničnih raziskav**

Druga biološka zdravila kot rilonacept (anti IL1 za podkožno dajanje), rituksimab (anti-CD20 za intravenske infuzije), tofacitinib (JAK-3 inhibitor v obliki tablet) in druga se uporabljajo za zdravljenje nekaterih revmatskih bolezni pri odraslih in samo poskusno pri otrocih. Klinične raziskave za oceno njihove učinkovitosti in varnosti so v teku, ali se

---

bodo začele v naslednjih letih, trenutno pa so podatki o njihovi uporabi pri otrocih omejeni.