



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

## Farmakologická Liečba

Verzia 2016

### 13. Biologické lieky

V posledných niekoľkých rokoch sa otvorili nové perspektívy zavedením látok známych ako biologické lieky. Lekári používajú tento termín pre lieky vyrobené prostredníctvom biologického inžinierstva, ktoré, na rozdiel od metotrexátu alebo leflunomidu, sú zamerané predovšetkým proti špecifickým molekulám (faktoru nekrotizujúcemu nádory alebo TNF, interleukínu 1 alebo interleukínu 6, antagonistovi T bunkových receptorov). Biologické látky boli identifikované ako dôležité prostriedky na zablokovanie zápalového procesu, ktorý je typický pre JIA. V súčasnej dobe existuje niekoľko biologických liekov, takmer všetky sú osobitne schválené pre liečbu JIA.

Originálne biologické lieky sú veľmi drahé. Boli vyvinuté viaceré im podobné lieky (tzv. biosimilars), takže po skončení platnosti patentu originálnych biologických liekov už budú k dispozícii podobné lieky s nižšími nákladmi.

Všeobecne platí, že biologické lieky sú spojené so zvýšeným rizikom vzniku infekcie. Preto je dôležité klásť dôraz na informovanie pacienta resp. rodičov o preventívnych opatreniach ako je napríklad očkovanie (s tým, že živé oslabené vakcíny sú odporúčané len pred začatím liečby, zatiaľ čo ostatné očkovania by sa mohli podávať aj v priebehu liečby). Skrining na tuberkulózu (tuberkulínová kožná skúška alebo PPD) je tiež povinná u pacientov, u ktorých sa biologická liečba plánuje. Vo všeobecnosti platí, že vždy, keď sa objaví infekcia, by sa liečba biologickým liekom mala aspoň dočasne prerušiť. Avšak, prerušenie liečby by malo byť vždy individuálne konzultované s ošetrojúcim lekárom.

Pre informácie o možnej spojitosti s nádormi, vid' odsek o anti-TNF liečbe nižšie.

---

K dispozícii sú iba obmedzené informácie o použití biologických liekov počas tehotenstva, ale všeobecne sa pri tehotenstve odporúča prerušiť užívanie týchto liekov, ale opäť sa odporúča individuálne posúdenie. Riziká spojené s používaním iných biologických liekov môžu byť podobné tým, ktoré boli diskutované pri anti-TNF liečbe; avšak počet takto liečených pacientov je menší a doba sledovania je kratšia. Niektoré komplikácie pozorované počas liečby, ako je napríklad syndróm aktivácie makrofágov u niektorých pacientov, sa zdajú byť s vyššou pravdepodobnosťou v súvisi so základným ochorením (syndróm aktivácie makrofágov pri systémovej JIA) ako liečbou samotnou. Boľstivosť injekcií vedie k ukončeniu liečby najmä pri lieku anakinra. Anafylaktické reakcie sa pozorujú predovšetkým pri intravenózne liečbe.

### **13.1 Anti-TNF lieky**

Anti-TNF lieky selektívne blokujú TNF (faktor nekrotizujúci nádory) - základný mediátor zápalového procesu. Používajú sa samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom a sú účinné u väčšiny pacientov. Ich účinok je pomerne rýchly a ich dobrá bezpečnosť bola preukázaná aspoň pre niekoľkoročnú liečbu (pozri v sekcii Bezpečnosť nižšie). Naďalej je však potrebné dlhšie sledovanie pre potenciálne vedľajšie účinky pri ich dlhodobom užívaní. Biologické lieky pre JIA, vrátane niekoľkých typov blokátorov TNF, sú najrozšírenejšie a líšia sa hlavne v spôsobe a frekvencii podávania. Etanercept je podávaný podkožne raz alebo dvakrát za týždeň, adalimumab podkožne každé 2 týždne a infliximab intravenóznymi mesačnými infúziami. Ďalšie sú stále predmetom výskumu (napr. golimumab a certolizumab pegol).

Všeobecne platí, že anti-TNF lieky sa používajú pre väčšiny typov JIA s výnimkou systémovej JIA, pri ktorej sa obvykle používajú iné biologické lieky, ako sú napríklad anti-IL-1 (anakinra a kanakinumab) a anti-IL-6 (tocilizumab). Pretrvávajúca oligoartritida sa bežne biologickou liečbou nelieči. Rovnako ako všetky lieky druhej úrovne, musia byť biologické látky podávané pod prísny lekársky dohľadom.

Všetky lieky majú silný protizápalový účinok, ktorý pretrváva tak dlho, ako sú podávané. K nežiaducim účinkom patrí predovšetkým väčšia náchylnosť na infekcie, najmä na tuberkulózu.

Dôkaz závažnej infekcie by mal viesť k vysadeniu lieku. V niektorých zriedkavých prípadoch bola liečba anti-TNF liekmi spojená s rozvojom

---

iných autoimunitných chorôb ako je artritída. Neexistuje žiadny dôkaz, že táto liečba môže viesť k vyššiemu výskytu rakoviny u detí.

Pred niekoľkými rokmi, agentúra Food and Drug Administration vydala varovanie o možnom zvýšení nádorov (najmä lymfómov) v súvislosti s dlhším užívaním týchto liekov. Neexistuje žiadny vedecký dôkaz, že toto riziko reálne, i keď sa predpokladá, že autoimunitné ochorenie je samo o sebe spojené s mierne zvýšeným výskytom malignít (podobne ako u dospelých). Je dôležité, aby lekári prediskutovali s rodinami spektrum rizík a prínosov spojené s užívaním týchto liekov.

Vzhľadom k tomu že skúsenosti s TNF-inhibítormi sú krátke, údaje o reálnej dlhodobej bezpečnosti stále chýbajú. Ďalšia sekcia popisuje anti-TNF preparáty, ktoré sú v súčasnej dobe k dispozícii.

### **13.1.1 Etanercept**

**Popis** Etanercept je blokátor TNF receptora, čo znamená, že liečivo bráni spojeniu medzi TNF a jeho receptorom v zápalových bunkách tak, že blokuje alebo znižuje zápalový proces, ktorý je podkladom juvenilnej idiopatickej artritídy.

**Dávkovanie/spôsobu podávania** Etanercept sa podáva podkožnou injekciou, a to buď raz týždenne (0,8 mg/kg - maximálne 50 mg/týždeň) alebo dvakrát týždenne (0,4 mg/kg - maximálne 25 mg dvakrát týždenne). Pacienti, rovnako ako členovia rodiny, môžu byť zaučení do podávania injekcie sebe/svojmu dieťaťu.

**Nežiaduce účinky** V mieste vpichu sa môžu objaviť miestne reakcie (začervenanie, svrbenie, opuch), ale sú zvyčajne krátkeho trvania a miernej intenzity.

**13.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách** Táto liečba je indikovaná pri juvenilnej idiopatickej artritíde s polyartikulárnym priebehom u detí, ktoré nedostatočne reagovali na iné lieky, ako je metotrexát. Etanercept bol použitý (doteraz bez jasného dôkazu) aj na liečbu uveitídy spojenej s JIA, ak liečba metotrexátom a lokálnymi steroidmi nebola dostatočná.

### **13.1.2 Infliximab**

**Popis** Infliximab je chimerická (časť lieku je odvodená od myšacej bielkoviny) monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sa viažu na TNF, čím blokujú alebo znižujú zápalový proces, ktorý je podkladom

---

juvenilnej idiopatickej artritídy.

**Dávkovanie/spôsobypodávania** Infliximab sa podáva intravenózne v zdravotníckom zariadení zvyčajne každých 8 týždňov (6 mg/kg pri každej infúzii) spolu s metotrexátom, aby sa znížili jeho vedľajšie účinky.

**Nežiaduce účinky** V priebehu infúzie, môže dôjsť k alergickým reakciám, a to od miernej reakcie (dýchavičnosť, červená kožná vyrážka, svrbenie), ktoré sa ľahko liečia, až po závažné alergické reakcie s hypotenziou (znížením krvného tlaku) a rizikom šoku. Tieto alergické reakcie sa častejšie vyskytujú po prvých infúziách a sú dôsledkom imunizácie časťou molekuly, ktorá je myšieho pôvodu. Ak sa vyskytne alergická reakcia, užívanie lieku sa ukončí. Použitie nižšej dávky (3 mg/kg/ infúziu), i keď je účinná, je zvyčajne spojené s vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov, ktoré by mohli byť závažné.

**Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách** Infliximab nie je schválený pre liečbu juvenilnej idiopatickej artritídy a je používaný v režime off-label (t.j. na letáku nie je žiadny údaj o použití lieku na liečbu juvenilnej idiopatickej artritídy).

### 13.1.3 Adalimumab

**Popis** Adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sa viažu na TNF, čím blokujú alebo znižujú zápalový proces, ktorý je základom juvenilnej idiopatickej artritídy.

**Dávkovanie/spôsobypodávania** Podáva sa subkutánnou injekciou každé 2 týždne (24 mg/meter štvorcový na injekciu, maximálne až do 40 mg na injekciu), zvyčajne spolu s metotrexátom .

**Nežiaduce účinky** V mieste vpichu sa môžu objaviť lokálne reakcie (začervenanie, svrbenie, opuch), ale sú zvyčajne krátkeho trvania a miernej intenzity.

**Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách** Juvenilná idiopatická artritída s polyartikulárnym priebehom u detí, ktoré dostatočne nereagovali na iné lieky, ako je metotrexát. Bol použitý (doteraz bez jasného dôkazu) na liečbu uveitídy spojenej s JIA ak liečba metotrexátom a lokálnymi steroidmi nebola dostatočná.

## 13.2 Iné biologické lieky

---

### 13.2.1 Abatacept

**Popis** Abatacept je liek s odlišným mechanizmom účinku namiereným proti molekule (CTL4Ig), ktorá je dôležitá pre aktiváciu bielych krviniek nazývaných T-lymfocyty. V súčasnej dobe môže byť použitý na liečbu detí s polyartritídou, ktoré nereagujú na metotrexát alebo iné biologické lieky.

**Dávkovanie/spôsob podávania** Abatacept sa podáva intravenózne v zdravotníckom zariadení, jedenkrát mesačne, v dávke 10 mg/kg pri každej infúzii a podáva sa spolu s metotrexátom, ktorý znižuje jeho vedľajšie účinky. V rovnakej indikácii sa skúma podkožne podávaný abatacept.

**Nežiaduce účinky** Ku dnešnému dňu neboli zistené žiadne závažné vedľajšie účinky.

#### **Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách**

Juvenilná idiopatická artritída s polyartikulárnym priebehom u detí, ktoré nereagovali na iné lieky, ako je metotrexát alebo anti-TNF lieky.

### 13.2.2 Anakinra

**Popis** Anakinra je rekombinantná forma prirodzenej molekuly (antagonista receptora IL-1), ktorá zasahuje do pôsobenia IL-1 a tým potláča zápalový proces, a to najmä pri systémovej juvenilnej idiopatickej artritíde a autoinflamačných syndrómoch ako sú periodické syndrómy spojené s kryopyrínom (CAPS).

**Dávkovanie/spôsob podávania** Anakinra sa pri systémovej juvenilnej idiopatickej artritíde podáva podkožne každý deň (zvyčajne 1 až 2 mg/kg, do dávky 5 mg/kg u niektorých detí s nízkou hmotnosťou a závažným fenotypom ochorenia, zriedka viac ako 100 mg za deň pri každom injekčnom podaní).

**Nežiaduce účinky** Lokálne reakcie (začervenanie, svrbenie, opuch) sa môžu objaviť v mieste vpichu, ale sú zvyčajne krátkeho trvania a miernej intenzity. Závažné nežiaduce účinky liečby sú zriedkavé; zahŕňajú niektoré závažné infekcie, niektoré typy hepatitíd a u systémovej formy JIA boli popísané prípady syndrómu aktivácie makrofágov.

#### **Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách**

Liek je indikovaný u detských pacientov s periodickými syndrómami spojenými s kryopyrínom (CAPS) od 2 rokov veku. Často je používaný off-label (t.j. nie je indikácia pre túto liečbu) u pacientov so systémovou

---

formou juvenilnej idiopatickej artritídy, ktorí sú závislí na kortikosteroidoch a v niektorých iných typoch autoinflamačných ochorení.

### **13.2.3 Kanakinumab**

**Popis** Kanakinumab je monoklonálna protilátka druhej generácie so špecificitou pre molekulu nazývanú interleukín 1 (IL1). Potláča zápalový proces, a to najmä pri systémovej juvenilnej idiopatickej artritíde a autoinflamačných syndrómoch, ako sú napríklad periodické syndrómy spojené s kryopyrínom (CAPS).

**Dávkovanie/spôsobu podávania** Kanakinumab sa pri liečbe systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy podáva podkožne raz za mesiac (v dávke 4 mg/kg na každú injekciu).

**Nežiaduce účinky** Lokálne reakcie (začervenanie, svrbenie, opuch) sa môžu objaviť v mieste vpichu, ale sú zvyčajne krátkeho trvania a miernej intenzity.

**Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách** Liek bol nedávno schválený na liečbu pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí sú závislí na kortikosteroidoch a deti s periodickými syndrómami spojenými s kryopyrínom (CAPS).

### **13.2.4 Tocilizumab**

**Popis** Tocilizumab je monoklonálna protilátka špecifická pre receptor molekuly nazývanej interleukín 6 (IL6). Potláča zápalový proces, najmä pri systémovej juvenilnej idiopatickej artritíde.

**Dávkovanie/spôsobu podávania** Tocilizumab sa podáva intravenózne v zdravotníckom zariadení. V liečbe systémovej JIA sa tocilizumab podáva každých 15 dní (8 mg/kg u detí s hmotnosťou viac ako 30 kg alebo 12 mg/kg u detí s hmotnosťou nižšou ako 30 kg) zvyčajne spolu s metotrexátom alebo kortikosteroidmi. V liečbe nesystémovej JIA s polyartikulárnym priebehom sa tocilizumab podáva každé 4 týždne (8 mg/kg u detí s hmotnosťou viac ako 30 kg alebo 10 mg/kg u detí s hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

**Nežiaduce účinky** Môžu sa objaviť celkové alergické reakcie. Ďalšie závažné nežiaduce účinky liečby sú zriedkavé; zahŕňajú niektoré závažné infekcie, niektoré typy hepatitídy a u pacientov so systémovou JIA aj prípady syndrómu aktivácie makrofágov. Niekedy sa pozorujú

---

abnormality pečňových enzýmov (transamináz) a zníženie počtu krviniek, ako sú biele krvinky (neutrofilly) alebo krvné doštičky ako aj zmeny hladín lipidov.

### **Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách**

Liek nedávno získal súhlas na použitie v liečbe pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí sú závislí na kortikosteroidoch a tiež na liečbu juvenilnej idiopatickej artritídy s polyartikulárnym priebehom u detí, ktoré dostatočne nereagovali na iné lieky ako je metotrexát.

### **13.3 Ďalšie dostupné biologické lieky alebo skúmané lieky**

Existujú aj ďalšie biologické lieky ako rilonacept (proti IL-1 na podkožné podanie), rituximab (anti-CD20 na intravenózne infúzie), tofacitinib (JAK-3 inhibítor vo forme tabliet) a iné, ktoré sú používané pri liečbe niektorých reumatických ochorení dospelých a len experimentálne u detí. Štúdie, ktoré hodnotia ich účinnosť a bezpečnostný profil prebiehajú, alebo začnú v najbližších niekoľkých rokoch. V súčasnej dobe sú k dispozícii len veľmi obmedzené informácie o ich použití u detí.