



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

## Terapie

Verze č 2016

### 13. Biologická léčba

Nové perspektivy v léčbě se rozvinuly v posledních letech s nástupem tzv. biologických léků. Tento název je používán odborníky pro léky, vyráběné pomocí biologického inženýrství. Na rozdíl od široce účinkujících léků, např. metotrexátu nebo leflunomidu, jsou cíleně namířeny proti určitým molekulám (tumor nekrotizujícímu faktoru -TNF, interleukinu 1 nebo 6, T buněčnému receptoru). Biologické léky byly objeveny jako významné blokátory zánětlivých procesů, které jsou typické pro JIA. V současnosti je několik biologických léků, schválených speciálně k použití u JIA.

Všechny biologické léky jsou velice drahé. Pro několik z nich byly vyvinuty tzv. "biosimilars", tedy chemicky stejné molekuly produkované jiným výrobcem, než je nositel původního patentu. Po jeho expiraci by mohly být levnější léky lépe dostupné.

Obecně jsou všechny biologické léky spojeny s vyšším rizikem infekce. Proto je důležité od pacienta/rodičů požadovat informace a preventivní opatření, jako jsou očkování (s vědomím, že živé oslabené vakcíny jsou doporučeny pouze před zahájením léčby, zatímco ostatní neživé vakcíny mohou být podány v průběhu léčby). Před zahájením léčby je také nezbytný skrínink tuberculózy (tuberkulinový kožní test nebo PPD, Mantoux). Obecně platí, že v případě jakékoli infekce má být biologická léčba dočasně přerušena. Nicméně, přerušování léčby má být vždy konzultováno s ošetřujícím lékařem k individuálnímu posouzení konkrétního pacienta.

Na možné spojení s nádory se podívejte do části o anti-TNF léčbě (viz níže).

Existuje pouze omezené množství informací o použití biologické léčby v těhotenství, ale je obecně doporučeno léčbu těmito léky ukončit; i v

---

tomto případě je vhodné individuální posouzení.

Rizika spojená s použitím ostatních biologických léků mohou být podobná jako u anti-TNF léčby, nicméně počty pacientů takto léčených jsou menší a doba jejich sledování je kratší. Některé komplikace pozorované v průběhu biologické léčby (např. syndrom aktivace makrofágů u systémové JIA) pravděpodobně souvisejí spíše s nemocí samotnou než s biologickou léčbou. Bolestivost injekcí vedoucí k přerušení léčby je pozorována především u anakinry. Anafylaktické reakce jsou především pozorovány u nitrožilně podávaných léků.

### **13.1 Blokátory TNF**

Blokátory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) cíleně snižují působení této zásadní zánětlivé molekuly. Mohou být používány samostatně nebo v kombinaci s metotrexátem a jsou účinné u většiny pacientů. Jejich efekt nastupuje poměrně rychle. Bezpečnostní profil blokátorů TNF je dobrý přinejmenším pro několikaleté trvání léčby (viz sekce o bezpečnosti terapie níže). Ke stanovení případných dlouhodobých rizik je třeba vyhodnotit údaje po delší době sledování. U dětí jsou nejvíce používány biologické léky zahrnující několik typů TNF blokády v léčbě JIA. Liší se zejména způsobem a frekvencí podávání. Etanercept je podáván podkožně 1x nebo 2x týdně, adalimumab podkožně jednou za 2 týdny a infliximab nitrožilně jednou měsíčně. Ostatní léky této skupiny jsou stále předmětem výzkumu (např. golimumab a certolizumab pegol).

Obecně jsou blokátory TNF používány u většiny podtypů JIA s výjimkou systémové formy, u které se obvykle uplatňují jiná biologika, jako jsou blokátory interleukinu-1 (anakinra a canakinumab) a interleukinu-6 (tocilizumab). U JIA s přetrvávajícím postižením menšího počtu kloubů (perzistující oligoartritida) se biologická léčba obvykle neuplatňuje. Biologická léčba musí probíhat pod přísným lékařským dozorem. Všechny tyto léky mají silný protizánětlivý účinek, který trvá po dobu užívání léku. Vedlejší účinky jsou převážně tvořeny vyšším sklonem k infekcím, především tuberkulóze.

Obecně platí, že přítomnost vážné infekce by měla vést k přerušení léčby. Ve vzácných případech byl při léčbě popsán rozvoj jiných autoimunních onemocnění než artritidy. Nic nedokazuje, že by anti-TNF léčba byla u dětí příčinou vyššího výskytu zhoubných nádorových onemocnění.

---

Severoamerická FDA (Food and Drug Administration) před několika lety vydala varování o možném zvýšení výskytu nádorů (především lymfomů) spojené s delším používáním těchto léků. Není vědecky prokázáno, že je toto riziko reálné, i když bylo naznačeno, že i samotná autoimunní onemocnění jsou spojena s malým nárůstem výskytu nádorů (jako je tomu u dospělých). Je důležité, aby lékař prodiskutoval prospěšnost a rizika spojená s použitím této léčby s pacientem a jeho rodinou.

Jelikož jsou zkušenosti s použitím blokátorů TNF poměrně čerstvé, skutečná dlouhodobá bezpečnostní data stále chybí. Následující část popisuje základní blokátory TNF dostupné v čase vzniku tohoto textu.

### **13.1.1 Etanercept**

**Popis:** Etanercept je blokátor receptoru pro TNF, což znamená, že lék brání spojení TNF s jeho receptorem na zánětlivých buňkách a tak blokuje či omezuje zánětlivý proces, který je základem juvenilní idiopatické artritidy.

**Dávkování/způsoby podání:** Etanercept je podáván podkožní injekcí, buď 1x týdně (0,8 mg/kg – maximálně 50 mg /týden) nebo dvakrát týdně (0,4 mg/kg – maximálně 25 mg – 2x týdně); pacienti, stejně jako členové rodiny, mohou být zacvičeni v samostatném podávání injekcí.

**Vedlejší účinky:** Mohou se objevit místní reakce (červené skvrny, svědění, otok) v místě vpichu, ale mají obvykle krátké trvání a mírnou intenzitu.

**Hlavní dětské revmatologické indikace:** Juvenilní idiopatická artritida s polyartikulárním průběhem, která neodpověděla na předchozí léčbu např. metotrexátem.

### **13.1.2 Infliximab**

**Popis:** Infliximab je chimérická (část léku je odvozená od myšího proteinu) monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky vyřadí působení molekul TNF tím, že se na ně naváží a zabrání tak rozvoji zánětlivého procesu, který je základem juvenilní idiopatické artritidy.

**Dávkování/způsoby podání:** Infliximab je podáván nitrožilně v nemocnici, obvykle každých 4-8 týdnů (6 mg/kg a dávku). Souběžné podávání metotrexátu vede ke snížení některých jeho vedlejších účinků.

---

**Vedlejší účinky:** V průběhu infuze se mohou objevit alergické reakce, které mohou být mírné (dušnost, červená vyrážka, svědění) a lehce léčitelné, až po vážné alergické reakce s hypotenzí (snížení krevního tlaku) a rizikem šoku. Tyto alergické reakce se objevují mnohem častěji později v průběhu léčby a jsou způsobeny imunizací proti části molekuly, která je myšího původu. Pokud se objeví alergická reakce, je použití léku zastaveno. Použití nižšího dávkování (3 mg/kg/infuzi) bývá spojeno s vyšší frekvencí vedlejších účinků, které mohou být také vážné.

**Hlavní dětské revmatologické indikace:** Infliximab není schválen pro juvenilní idiopatickou artritidu a je používán off-label (t.j. na příbalovém letáku není juvenilní idiopatická artritida uvedena mezi indikacemi).

### 13.1.3 Adalimumab

**Popis:** Adalimumab je lidská monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky vyřadí působení molekul TNF tím, že se na ně naváží a zabrání tak rozvoji zánětlivého procesu, který je základem juvenilní idiopatické artritidy.

**Dávkování/způsoby podání:** Lék je podáván podkožní injekcí jednou za 2 týdny (24 mg/m<sup>2</sup> do maximální dávky 40 mg v jedné injekci). Současně je obvykle podávána léčba metotrexátem.

**Vedlejší účinky:** Mohou se objevit místní reakce (červené skvrny, svědění, otok) v místě vpichu, ale mají obvykle krátké trvání a mírnou intenzitu.

**Hlavní dětské revmatologické indikace:** Juvenilní idiopatická artritida s polyartikulárním průběhem u dětí, které neodpověděly na jiné léky, jako je metotrexát. Lék je používán (v režimu off-label) k léčbě JIA-asociované uveitidy, u které nebyla dostatečně účinná léčba lokálními steroidy a metotrexátem.

## 13.2 Ostatní biologické léky

### 13.2.1 Abatacept

**Popis:** Abatacept je lék s odlišným mechanismem účinku, než blokátory TNF. Je namířen proti molekule (CTL4Ig), významné pro aktivaci jednoho typu bílých krvinek, označovaných jako T lymfocyty. V

---

současné době může být použit k léčbě dětí s polyartritidou, které neodpověděly na metotrexát a jiné biologické léky, zejména blokátory TNF.

**Dávkování/způsoby podání:** Abatacept je podáván nitrožilní infuzí v nemocnici v dávce 10 mg/kg jednou měsíčně. Současná léčba metotrexátem může snížit vedlejší účinky. Podkožně podávaný lék je nyní studován ve stejné indikaci.

**Vedlejší účinky:** Dosud nebyly pozorovány závažné vedlejší účinky.

**Hlavní pediatrické revmatologické indikace:** Juvenilní idiopatická artritida s polyartikulárním průběhem u dětí, které neodpověděly na jiné léky, jako jsou metotrexát a alespoň jeden blokátor TNF.

### 13.2.2 Anakinra

**Popis:** Anakinra je rekombinantní (biosynteticky vytvořená) verze přírodní bílkovinné molekuly označované jako antagonistu receptoru pro zánětlivou látku interleukin-1 (IL-1). Snížením funkce IL-1 tlumí zánětlivý proces především u systémové juvenilní idiopatické artritidy a autoinflamatorních syndromů, jako jsou periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS).

**Dávkování/způsoby podání:** Anakinra je podávána podkožně každý den obvykle v dávce 1 až 2 mg/kg, až do 5 mg/kg u některých dětí s nízkou hmotností a těžkými projevy nemoci. Výjimečně se podává dávka vyšší než 100 mg za den v infuzi, zejména u systémové juvenilní idiopatické artritidy.

**Vedlejší účinky:** Mohou se objevit místní reakce (červené skvrny, svědění, otok) v místě vpichu, ale mají obvykle krátké trvání a mírnou intenzitu. Závažné vedlejší účinky jsou vzácné; zahrnují infekce, zánět jater (hepatitidu), u nemocných se systémovou JIA byl popsán výskyt makrofágy aktivujícího syndromu, který však pravděpodobně souvisí zejména s onemocněním samotným.

**Hlavní dětské revmatologické indikace:** Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS) od 8 měsíců věku. Je často používán off-label (t.j. není schválena indikace pro léčbu) u pacientů se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou, kteří jsou závislí na kortikoidech a u některých dalších autoinflamatorních onemocnění.

### 13.2.3 Canakinumab

---

**Popis:** Canakinumab je monoklonální protilátka druhé generace, cílená proti zánětlivé molekule zvané interleukin -1 (IL-1). Snížením jejího působení tak blokuje zánětlivý proces, především u juvenilní idiopatické artritidy a autoinflamatorních syndromů, jako jsou periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS).

**Dávkování/způsoby podání:** Canakinumab je podáván v podkožně dětem se systémovou JIA jednou měsíčně a dětem s CAPS jednou za 8 týdnů obvykle v dávce 4 mg/kg v jedné injekci.

**Vedlejší účinky:** Mohou se objevit místní reakce (červené skvrny, svědění, otok) v místě vpichu, ale mají obvykle krátké trvání a mírnou intenzitu.

**Hlavní dětské revmatologické indikace:** Systémová juvenilní idiopatická artritida v případě nedostatečného účinku kortikosteroidů. Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS).

#### 13.2.4 Tocilizumab

**Popis:** Tocilizumab je monoklonální protilátka specifická pro receptor zánětlivé molekuly označované jako interleukin 6 (IL6); blokuje zánětlivý proces, především u systémové juvenilní idiopatické artritidy.

**Dávkování/způsob podání:** Tocilizumab je podáván nitrožilně v nemocnici. V případě systémové JIA je podávání jednou za 2 týdny (8 mg/kg u dětí s hmotností 30 kg a více a 12 mg/kg u dětí vážících pod 30 mg). Obvykle se léčba kombinuje s (CAPS) metotrexátem a/nebo kortikosteroidy. U nesystémové JIA s polyartikulárním průběhem je tocilizumab podáván jednou za 4 týdny (8 mg/kg dětí s hmotností 30 kg a více a 10 mg/kg u dětí vážících méně než 30 kg).

**Vedlejší účinky:** Mohou se objevit generalizované alergické reakce. Další závažné vedlejší účinky jsou vzácné; zahrnují infekce, postižení jater a v případě systémové JIA byl popsán makrofágy aktivující syndrom. Občas mohou být pozorovány abnormity jaterních enzymů (transamináz) a snížení počtu bílých krvinek (neutrofilů) nebo destiček, stejně jako změny hladiny tuků v krvi.

**Hlavní dětské revmatologické indikace:** Systémová juvenilní idiopatická artritida u pacientů s nedostatečným účinkem léčby kortikosteroidy a u dětí s juvenilní idiopatickou artritidou s polyartikulárním průběhem, které neodpověděly na jiné léky, zejména metotrexát.

---

### **13.3 Ostatní léky dostupné či ve fázi testování**

Existují další biologické léky, jako je rilonacept (blokátor IL-1 pro podkožní podání), rituximab (anti-CD20 k nitrožilnímu podání), tofacitinib (JAK-3 inhibitor v tabletové formě) a další, které byly použity v léčbě dospělých pacientů s revmatickými onemocněními a dětem byly zatím podávány pouze experimentálně. Studie hodnotící účinek a bezpečnost těchto léků probíhají nebo plánovány. V současnosti je k dispozici pouze omezené množství informací o jejich použití u dětí.