



www.printo.it/pediatric-rheumatology/Fl/intro

Lääkehoito

Versio 2016

13. Biologiset lääkkeet

Aivan viime vuosina on taudin hoidossa avautunut uusia näköaloja niin kutsuttujen biologisten lääkkeiden myötä. Biologisiksi lääkkeiksi kutsutaan lääkkeitä, jotka on valmistettu bioteknologisesti ja toisin kuin metotreksaatti ja leflunomidi kohdistuvat tiettyihin molekyyliihin, kuten tuumorinekroositekijään (TNF), interleukiini 1:een, interleukiini 6:een tai T-soluja stimuloivaan molekyyliin. Tutkimusten mukaan biologiset lääkkeet pystyvät tehokkaasti estämään lastenreumalle tyypillisen tulehdusprosessin. Tällä hetkellä saatavissa on useita biologisia lääkkeitä, jotka on hyväksytty lastenreuman hoitoon.

Kaikki biologiset lääkkeet ovat erittäin kalliita. Vanhimpien biologisten lääkkeiden patentit ovat kuitenkin jo umpeutuneet ja myös muut kuin alkuperäisen lääkkeen kehittäjät voivat valmistaa niitä, jolloin syntyy hintakilpailua. Biologisista lääkkeistä tehtyjä samankaltaisia valmisteita kutsutaan biosimilaareiksi.

Kaikkiin biologisiin lääkkeisiin liittyy lisääntynyt infektioriski. Potilaalle ja hänen huoltajilleen on kerrottava lääkkeestä ja ennaltaehkäisystä.

Esimerkiksi rokotuksista on huolehdittava ennen biologisen lääkkeen käytön aloittamista. (Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei yleensä anneta lääkehoidon aloittamisen jälkeen, mutta muiden rokotteiden antaminen saattaa olla mahdollista.) Ennen lääkehoidon aloittamista potilaat seulotaan ennaltaehkäisevästi mahdollisen (oireettoman) tuberkuloosin varalta. Jos potilas sairastuu infektiotautiin, pääsääntönä on lopettaa biologisen lääkkeen käyttö ainakin tilapäisesti. Lääkehoidon keskeyttämisestä on kuitenkin aina neuvoteltava etukäteen lasta hoitavan lääkärin kanssa, ja päätökset tehdään aina tapauskohtaisesti.

Biologisten lääkkeiden käytöstä ja kasvaimista on kerrottu tarkemmin

jäljempänä (TNF:n estäjät).

Tietoja biologisten lääkkeiden turvallisuudesta raskauden aikana on vain vähän. Yleisohje on lopettaa lääkkeiden käyttö raskauden ajaksi, mutta tilanne on kuitenkin aina arvioitava tapauskohtaisesti.

Muiden biologisten lääkkeiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset saattavat olla samantyyppisiä kuin TNF:n estäjillä. Varmaa tietoa ei kuitenkaan ole, koska hoidettujen potilaiden lukumäärä on pieni ja seuranta-ajat lyhyempiä. Eräät hoidon aikana havaitut komplikaatiot, kuten eräille potilaille puhkeava makrofagiaktivaatio-oireyhtymä, liittyvät todennäköisemmin sairauteen (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä liittyy yleisoireiseen lastenreumaan) kuin itse lääkehoitoon. Kivuliaat pistokset ovat anakinran vakavin haittavaikutus ja saattavat johtaa hoidon lopettamiseen. Allergisia reaktioita (anafylaktisia reaktioita) on havaittu lähinnä suonensisäisesti annetun lääkehoidon yhteydessä.

13.1 Tuumorinekroositekijän estäjät (TNF:n estäjät)

Tuumorinekroositekijä (TNF) on tärkeä tulehduksen syntyyn vaikuttava välittäjäaine, jonka toiminta voidaan estää TNF:n estäjillä. TNF:n estäjiä käytetään yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa ja ne ovat tehokkaita useimmilla potilailla. Ne vaikuttavat melko nopeasti ja toistaiseksi ne on todettu turvallisiksi muutaman vuoden kestävässä hoitajaksoissa (lisätietoja turvallisuudesta on jäljempänä). Pitkäaikaisen käytön mahdollisten haittavaikutusten arviointi edellyttää kuitenkin pitempiaikaista seuranta. Lastenreuman hoidossa käytetään yleisesti biologisia lääkkeitä, esimerkiksi erityyppisiä TNF:n estäjiä, joiden toimintaperiaate ja annostelu poikkeavat merkittävästi toisistaan. Etanersepti annetaan pistoksena ihon alle kerran tai kahdesti viikossa, adalimumabi annetaan pistoksena ihon alle joka toinen viikko ja infliksimabi annetaan kerran kuukaudessa suonensisäisenä infuusiona. Eräiden TNF:n estäjien (esimerkiksi golimumabi ja sertolitsumabipegoli) käyttöä tutkitaan parhaillaan.

TNF:n estäjiä määrätään lähes kaikkien lastenreumatyyppien hoitamiseen. Yleisoireisen lastenreuman hoitoon määrätään kuitenkin tavallisesti muita biologisia lääkkeitä, kuten IL-1:n estäjiä (anakinra ja kanakinumabi) tai IL-6:n estäjiä (tosilitsumabi). Taudinkulultaan oligoartriittina (harvaniveltulehdus) pysyvän lastenreuman hoitoon ei yleensä määrätä biologisia lääkkeitä. TNF:n estäjiä, kuten muitakin pitkäaikaishoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, on aina käytettävä lääkärin

valvonnassa.

Kaikilla tämän ryhmän lääkkeillä on voimakas tulehdusta hillitsevä vaikutus, joka kestää niin kauan kuin lääkettä käytetään.

Haittavaikutuksiin kuuluu lähinnä lisääntynyt alttius sairastua infektioitauteihin, erityisesti tuberkuloosiin.

Jos potilas sairastuu vakavaan infektioautiin, lääkkeen käyttö on lopetettava. Joissakin harvinaisissa tapauksissa lääkkeen käyttö on liitetty muiden autoimmunisairauksien kuin niveltulehduksen kehittymiseen. Mitään näyttöä lääkehoitoon liittyvästä lisääntyneestä syöpäriskistä lapsissa ei ole löydetty.

Yhdysvaltain lääke- ja elintarvikevirasto FDA varoitti vuosia sitten biologisten lääkkeiden pitkäaikaiseen käyttöön mahdollisesti liittyvästä lisääntyneestä kasvainriskistä (erityisesti imusolmuke-syöpä eli lymfooma). Lisääntyneestä riskistä ei kuitenkaan ole mitään tieteellistä näyttöä. Joidenkin arvioiden mukaan eräisiin autoimmunisairauksiin saattaa liittyä kohonnut pahanlaatuisten kasvainten riski (kuten aikuisillakin). Tärkeintä on kuitenkin, että lääkäri keskusteleo lapsen perheen kanssa biologisten lääkkeiden käyttöön liittyvistä hyödyistä ja riskeistä.

Koska TNF:n estäjät ovat suhteellisen uusia lääkkeitä, niiden turvallisuudesta pitkäaikaiskäytössä ei vielä ole varmaa tietoa. Seuraavassa on kerrottu artikkelin julkaisuhetkellä käytettävissä olevista TNF:n estäjistä.

13.1.1 Etanersepti

Kuvaus: Tuumorinekroositekijä (TNF) on tulehduksen syntyyn vaikuttava välittäjäaine. Etanersepti salpaa tulehdussolun pinnassa olevan TNF-reseptorin, jolloin TNF ei pysty kiinnittymään siihen ja lastenreuman aiheuttava tulehdusprosessi estyy osittain tai kokonaan.

Annos ja antotapa: Etanersepti annetaan pistoksena ihon alle joko kerran viikossa (0,8 mg/kg, enintään 50 mg kerran viikossa) tai kaksi kertaa viikossa (0,4 mg/kg, enintään 25 mg kaksi kertaa viikossa). Potilas tai joku hänen läheisistään voi opetella antamaan pistoksen.

Haittavaikutukset: Pistoskohtaan saattaa kehittyä paikallinen reaktio (punoittava läikkä, kutinaa, turvotusta), mutta se on yleensä lievä ja menee nopeasti ohi.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Lastenreuman moniniveltulehduksena (polyartriitti) esiintyvää muotoa

sairastavat lapset, joilla muut hoitomuodot (esimerkiksi metotreksaatti) eivät ole tehonneet toivotulla tavalla. Etanerseptia on käytetty myös lastenreumaan liittyvän uveitin (silmän suonikalvoston tulehduksen) hoidossa, kun metotreksaatti ja paikalliset kortikosteroidit eivät ole olleet riittävän tehokkaita. Sen tehosta ei kuitenkaan ole näyttöön perustuvaa tietoa.

13.1.2 Infliksimabi

Kuvaus: Infliksimabi on kimeerinen (osa lääkkeestä on johdettu hiiren valkuaisaineista) monoklonaalinen vasta-aine. Se sitoutuu tuumorinekroositekijään (TNF), joka on tulehdusreaktion syntyyn vaikuttava välittäjäaine, ja estää sen toiminnan. Kun tuumorinekroositekijän toiminta estyy, lastenreumaa aiheuttava tulehdusprosessi estyy osittain tai kokonaan.

Annos ja antotapa: Infliksimabi annetaan potilaalle suonensisäisesti sairaalassa tavallisimmin kahdeksan viikon välein (6 mg/kg). Haittavaikutusten pienentämiseksi se yleensä annetaan yhdistettynä metotreksaattiin.

Haittavaikutukset: Lääkkeen antamisen aikana potilaalle saattaa kehittyä allerginen reaktio. Se voi olla lievä (hengenahdistusta, punoittavaa ihottumaa, kutinaa) ja helposti hoidettavissa. Joillekin potilaille lääke voi kuitenkin aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, joka alentaa voimakkaasti verenpainetta ja potilas saattaa mennä sokkiin. Allergisia reaktioita esiintyy tavallisimmin silloin, kun potilaalle on jo annettu lääkettä joitakin kertoja, mikä johtuu siitä, että elimistössä muodostuu vasta-aineita lääkkeen hiirestä peräisin olevaa molekyyliä vastaan. Jos potilas saa allergisen reaktion, lääkkeen käyttö lopetetaan. Pienemmät annokset (3 mg/kg/infuusio) ovat yhtä tehokkaita, mutta niihin liittyy yleensä lisääntynyt mahdollisesti vakavien haittavaikutusten riski.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Infliksimabia ei ole virallisesti hyväksytty käytettäväksi lastenreuman hoidossa (pakkausselosteessa ei ole mainintaa lastenreumasta lääkkeen käyttötarkoituksena). Sen käyttö perustuu lääkärin harkintaan.

13.1.3 Adalimumabi

Kuvaus: Adalimumabi on monoklonaalinen ihmisen vasta-aine. Se sitoutuu tuumorinekroositekijään (TNF), joka on tulehdusreaktion syntyyn vaikuttava välittäjäaine, ja estää sen toiminnan. Kun tuumorinekroositekijän toiminta estyy, lastenreumaa aiheuttava tulehdusprosessi estyy osittain tai kokonaan.

Annos ja antotapa: Adalimumabi annetaan pistoksena ihon alle kahden viikon välein (24 mg/m²/pistos, enintään 40 mg/pistos), yleensä yhdistettynä metotreksaattiin.

Haittavaikutukset: Pistoskohtaan saattaa kehittyä paikallinen reaktio (punoittava läikkä, kutinaa, turvotusta), mutta se on yleensä lievä ja menee nopeasti ohi.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Lastenreuman moniniveltulehduksena (polyartriitti) esiintyvää muotoa sairastavat lapset, joilla muut hoitomuodot (esimerkiksi metotreksaatti) eivät ole tehonneet toivotulla tavalla. Adalimumabia on käytetty myös lastenreumaan liittyvän uveitin (silmän suonikalvoston tulehduksen) hoidossa, kun metotreksaatti ja paikalliset kortikosteroidit eivät ole olleet riittävän tehokkaita. Sen tehosta ei kuitenkaan ole näyttöön perustuvaa tietoa.

13.2 Muut biologiset lääkkeet

13.2.1 Abatasepti

Kuvaus: Abatasepti estää T-solujen aktivoinnin kannalta tärkeän CTL4Ig-molekyylin toiminnan. Sitä käytetään nykyisin polyartriittia (moniniveltulehdusta) sairastavien lastenreumapotilaiden hoidossa, kun metotreksaatilla tai muilla biologisilla lääkkeillä ei ole saatu riittävää hoitotulosta.

Annos ja antotapa: Abatasepti annetaan potilaalle suonensisäisesti sairaalassa, kerran kuukaudessa (10 mg/kg/infuusio). Haittavaikutusten pienentämiseksi se yleensä annetaan yhdistettynä metotreksaattiin. Abataseptin annostelua ihon alle polyartriittia (moniniveltulehdusta) sairastavien lastenreumapotilaiden hoidossa tutkitaan.

Haittavaikutukset: Toistaiseksi abataseptin käyttöön ei ole havaittu liittyvän mitään merkittäviä haittavaikutuksia.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Lastenreuman moniniveltulehduksena (polyartriitti) esiintyvää muotoa sairastavat lapset, joilla muut hoitomuodot (esimerkiksi metotreksaatti

tai TNF:n estäjät) eivät ole tehonneet toivotulla tavalla.

13.2.2 Anakinra

Kuvaus: Anakinra on luonnossa esiintyvän molekyylin rekombinantti (bioteknologisesti valmistettu) versio (IL-1:n reseptorin estäjä), joka ehkäisee tulehdusprosessia häiritsemällä IL-1:n toimintaa erityisesti yleisoireista lastenreumaa tai CAPS-oireyhtymää sairastavissa potilaissa.

Annos ja antotapa: Yleisoireisen lastenreuman hoidossa anakinra annetaan ruiskeena ihon alle kerran päivässä (yleensä 1–2 mg/kg ja enintään 5 mg/kg, jos lapsen paino on alhainen ja tautityyppi vakava, vuorokausiannos on harvoin yli 100 mg).

Haittavaikutukset: Pistoskohtaan saattaa kehittyä paikallinen reaktio (punoittava läikkä, kutinaa, turvotusta), mutta se on yleensä lievä ja menee nopeasti ohi. Vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia. Joillakin potilailla on todettu vakava infektio, joillakin maksatulehdus eli hepatiitti ja joillakin yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla on puhjennut makrofagiaktivaatio-oireyhtymä.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa: Kun potilaalle on puhjennut CAPS-oireyhtymä (kryopyriiniin liittyvä jaksoittainen oireyhtymä) hänen täytettyään 2 vuotta. Käytetään usein lääkärin harkinnasta (pakkausselosteessa ei ole mainintaa kyseisestä lääkkeen käyttötarkoituksesta) yleisoireisen lastenreuman hoidossa potilailla, jotka ovat riippuvaisia kortikosteroidihoidosta, ja myös eräiden muiden autoinflammatoristen sairauksien hoidossa.

13.2.3 Kanakinumabi

Kuvaus: Kanakinumabi on interleukiini-1-molekyyllille spesifinen toisen sukupolven monoklonaalinen vasta-aine, joka hillitsee tulehdusprosessia erityisesti yleisoireista lastenreumaa ja autoinflammatorisia oireyhtymiä (kuten CAPS-oireyhtymää) sairastavissa potilaissa.

Annos ja antotapa: Yleisoireisen lastenreuman hoidossa kanakinumabia annetaan ruiskeena ihon alle kerran kuukaudessa (4 mg/kg/ruiske).

Haittavaikutukset: Pistoskohtaan saattaa kehittyä paikallinen reaktio (punoittava läikkä, kutinaa, turvotusta), mutta se on yleensä

lievä ja menee nopeasti ohi.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa:

Kanakinumabin käyttöaiheiksi on virallisesti hyväksytty yleisoireisen lastenreuman hoito lapsilla, jotka ovat riippuvaisia kortikosteroidihoidosta, ja kryopyriiniin liittyvien jaksoittaisten oireyhtymien (CAPS-oireyhtymien) hoito.

13.2.4 Tosilitsumabi

Kuvaus: Tosilitsumabi on interleukiini-6-molekyylin reseptorille spesifinen monoklonaalinen vasta-aine, joka hillitsee tulehdusprosessia erityisesti yleisoireista lastenreumaa sairastavissa potilaissa.

Annos ja antotapa: Tosilitsumabi annetaan potilaalle suonensisäisesti sairaalassa. Yleisoireisen lastenreuman hoidossa tosilitsumabi annetaan 15 vuorokauden välein (yli 30 kg painava lapsi: 8 mg/kg, alle 30 kg painava lapsi: 12 mg/kg) tavallisimmin yhdessä metotreksaatin tai kortikosteroidien kanssa. Moniniveltulehduksena (polyartriitti) esiintyvän muun kuin yleisoireisen lastenreuman hoidossa tosilitsumabi annetaan neljän viikon välein (yli 30 kg painava lapsi: 8 mg/kg, alle 30 kg painava lapsi: 10 mg/kg).

Haittavaikutukset: Potilaalla saattaa esiintyä yleisoireisia allergisia reaktioita. Muut vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia. Joillakin potilailla on todettu vakava infektio, joillakin maksatulehdus eli hepatiitti ja joillakin yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla on puhjennut makrofagiaktivaatio-oireyhtymä. Lisäksi on havaittu maksa-arvojen kohoamista (transaminaasietsyymit), veren valkosolujen (neutrofiilien) tai verihiutaleiden määrän laskua ja muutoksia lipidien määrissä.

Pääasialliset käyttöaiheet lasten reumasairauksien hoidossa:

Tosilitsumabin käyttöaiheiksi on virallisesti hyväksytty yleisoireisen lastenreuman hoito lapsilla, jotka ovat riippuvaisia kortikosteroidihoidosta, sekä lastenreuman moniniveltulehduksena (polyartriitti) esiintyvän muodon hoito lapsilla, joilla muut hoitomuodot (esimerkiksi metotreksaatti) eivät ole tehonneet toivotulla tavalla.

13.3 Muut käytettävissä tai vielä tutkimuksen kohteena olevat biologiset lääkkeet

Eräiden aikuisten reumasairauksien hoidossa voidaan käyttää myös

muita kuin edellä mainittuja biologisia lääkkeitä, esimerkiksi rilonaseptia (ihon alle pistettävä IL-1:n estäjä), rituksimabia (suonensisäisenä infuusiona annettava CD20:n estäjä) ja tofasitinibia (tabletteina annettava JAK-kinaasi-3:n estäjä). Lapsilla näiden lääkkeiden käyttö on vielä kokeiluvaiheessa. Tutkimukset niiden tehosta ja turvallisuudesta ovat vielä kesken tai vasta suunnitteilla ja tietoja niiden käytöstä lasten hoidossa on toistaiseksi erittäin vähän.