



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

Φαρμακευτική Αγωγή

Έκδοση από 2016

13. Βιολογικά Φάρμακα

Νέες προοπτικές έχουν προκύψει τα τελευταία χρόνια με ουσίες γνωστές ως βιολογικοί παράγοντες. Οι γιατροί χρησιμοποιούν αυτό τον όρο για φάρμακα ,που παράγονται μέσω βιολογικής μηχανικής , που αντίθετα από τη Μεθοτρεξάτη ή την Λεφλουναμίδη , κατευθύνονται πρωτογενώς εναντίον συγκεκριμένων μορίων (όπως οι αναστολείς TNF , ιντερλευκίνη 1 ή 6, υποδοχείς των T κυττάρων). Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν αναγνωρισθεί ως σημαντικοί παράγοντες καταστολής της διαδικασίας φλεγμονής που είναι τυπική στην N.I. A. Σήμερα υπάρχουν αρκετοί βιολογικοί παράγοντες , όλοι ειδικά εγκεκριμένοι για χρήση στην N.I.A.

Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν μεγάλο οικονομικό κόστος. Βιο-ομοειδή σκευάσματα έχουν αναπτυχθεί για πολλές από αυτές τις θεραπείες, γι αυτό και μετά την λήξη της πατέντας των συγκεκριμένων φαρμάκων , τα βιο-ομοειδή μπορεί να είναι διαθέσιμα για χρήση με όφελος το μικρότερο κόστος.

Γενικά , οι βιολογικοί παράγοντες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων . Γι' αυτό και είναι σημαντικό οι ασθενείς / οι γονείς να παίρνουν προληπτικά μέτρα , όπως εμβολιασμούς (οι Εμβολιασμοί με ζωντανούς οργανισμούς, συστήνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας , ενώ οι εμβολιασμοί με μη ζωντανούς οργανισμούς μπορεί να γίνουν και κατά την διάρκεια της θεραπείας). Η εξέταση για φυματίωση (δερματική δοκιμασία για φυματίωση) είναι απαραίτητη για ασθενείς στους οποίους μελετάται η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Γενικά , όταν παρουσιαστεί λοίμωξη , θα πρέπει η θεραπεία με βιολογικούς να διακόπτεται έστω και προσωρινά .Η διακοπή θα πρέπει για κάθε περίπτωση ξεχωριστά, να συζητείται με τον θεράποντα ιατρό .

Για πιθανή σύνδεση με κακοήθειες , κοιτάξετε το τμήμα anti-TNF παρακάτω .

Υπάρχουν πολύ λίγες πληροφορίες που να αφορούν την χρήση βιολογικών παραγόντων κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης , αλλά γενικά συστήνεται η διακοπή των φάρμακων .Η κάθε εκτίμηση πρέπει να γίνεται ανάλογα με την κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

Ο κίνδυνος που σχετίζεται με τις άλλες βιολογικές θεραπείες , είναι παρόμοιος με αυτά που συζητήθηκαν για θεραπείες με anti- TNF .Παρόλα αυτά αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν αυτές τις θεραπείες είναι μικρότερος σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό γι' αυτό και η εμπειρία είναι μικρότερη . Επιπλοκές κατά την διάρκεια της θεραπείας , όπως η παρουσία σε κάποιους ασθενείς του συνδρόμου ενεργοποίησης Μακροφάγων , φαίνεται πιθανόν να σχετίζεται με τη πρωτοπαθή τους πάθηση παρά με την ίδια την θεραπεία . Επώδυνες ενέσεις που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας εμφανίζονται κυρίως με το Ανακίνα. Αναφυλακτικές αντιδράσεις παρουσιάζονται κυρίως στις ενδοφλέβιες θεραπείες .

13.1 Αναστολέας TNF

Τα αντι-TNF φάρμακα μπλοκάρουν επιλεκτικά TNF , ένα σημαντικό μεσάζοντα στη φλεγμονώδη διαδικασία . Χρησιμοποιούνται μόνα τους ή σε συνδυασμό με την Μεθοτρεξατη και έχει αποτελέσματα στους περισσότερους ασθενείς .Η δράση τους είναι αρκετά γρήγορη, και η ασφάλεια τους είναι αρκετά καλή τουλάχιστον για κάποια χρόνια θεραπείας, (κοιτάξετε το τμήμα για την ασφάλεια πιο κάτω) παρόλα αυτά μακροχρόνιες επανεξετάσεις είναι απαραίτητες για πιθανές μακροχρόνιες παρενέργειες .Οι βιολογικοί παράγοντες για την N. I. A , καθώς και για διάφορους τύπους αναστολέων TNF , χρησιμοποιούνται ευρέως αλλά διαφέρουν στο τρόπο , στην μέθοδο και την συχνότητα χορήγησης. Το Entrarcept - Ετανερσέπτη χορηγείται υποδόρια μία η δύο φορές την εβδομάδα , το adalimumab - Αδαλιμουμάμπη, υποδόρια δύο φορές το μήνα και το infliximab - ινφλιξιμάμπη με μηνιαίες ενδοφλέβιες εγχύσεις. Άλλες θεραπείες υπό διερεύνηση (π.χ. golimumab - γκολιμουμάμπη, cetrolizumab pegol -Κερτολιζουμάμπη πεγόλη)

Τα αντι-TNF χρησιμοποιούνται στις περισσότερες κατηγορίες με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα , με εξαίρεση αυτή της συστημικής JIA ,σε αυτή τη περίπτωση η χρήση άλλων βιολογικών , όπως το anti-IL-1

(Ανακίπρα , Κανακινουμάμπη) και anti-IL-6 (Τοσιλιζουμάμπη) .
Επιμένουσα ολιγοαρθρίτιδα δεν θεραπεύεται συνήθως με βιολογικούς παράγοντες . Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα δεύτερης γραμμής, οι βιολογικοί παράγοντες πρέπει να χορηγούνται κάτω από αυστηρή ιατρική παρακολούθηση.

Όλα τα πιο πάνω φάρμακα έχουν μια δυνατή αντιφλεγμονώδη δράση που διαρκεί όσο ο ασθενής λαμβάνει τη θεραπεία του . Οι παρενέργειες που παρουσιάζονται είναι κυρίως η μεγαλύτερη ευαισθησία στις λοιμώξεις , κυρίως στην φυματίωση .

Στοιχεία σοβαρής μόλυνσης , πρέπει να οδηγήσουν στην διακοπή του φαρμάκου . Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις , η θεραπεία σχετίζεται με την ανάπτυξη άλλων αυτό-άνοσων ασθενειών , εκτός της αρθρίτιδας . Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι αυτές οι θεραπείες μπορεί να αυξήσουν τη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στα παιδιά .

Πριν αρκετά χρόνια, το FDA εξέδωσε προειδοποίηση για την πιθανότητα ανάπτυξης όγκων (κυρίως λέμφωμα) που σχετίζεται με την μακροχρόνια χρήση αυτών των φαρμάκων. Δεν υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που να το επιβεβαιώνουν , παρόλο που έχει λεχθεί ότι η αυτοάνοση ασθένεια μπορεί να σχετίζεται με μικρή αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης κακοήθειας (όπως και στους ενήλικες) . Είναι πολύ σημαντικό ο ιατρός να συζητά με την οικογένεια το ρίσκο αλλά και τα πλεονεκτήματα που σχετίζονται με την χρήση αυτών των φαρμάκων .

Η εμπειρία με τα TNF είναι πρόσφατη , δεν υπάρχει μια ασφαλής μακροχρόνια μελέτη . Το επόμενο τμήμα περιγράφει τα διαθέσιμα TNF .

13.1.1 Ετανερσέπτη

Περιγραφή Η Ετανερσέπτη είναι ένας αναστολέας TNF, που σημαίνει ότι το φάρμακο αποφεύγει το σύνδεσμο μεταξύ του TNF και του αποδοχέα στα κύτταρα με την φλεγμονή, και έτσι αποτρέπει την διαδικασία της φλεγμονής που είναι η βάση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας .

Δοσολογία - Τρόποι Χορήγησης Η Ετανερσέπτη χορηγείται με υποδόρια ένεση , είτε εβδομαδιαία (0,8 mg/kg- μάξιμουμ 50mg-/ την εβδομάδα) η δύο φορές την εβδομάδα (0,4mg/kg- δύο φορές την εβδομάδα) . Οι ασθενείς , όπως και οι οικογένειες , μπορούν να διδαχτούν να χορηγούν τις ενέσεις μόνοι τους .

Παρενέργειες Τοπικές αντιδράσεις (κόκκινα σημάδια , κνησμός ,

πρήξιμο) μπορεί να παρουσιαστούν στο χώρο της ένεσης , αλλά συνήθως είναι μικρής διάρκειας και χαμηλής έντασης

Κύριες Ενδείξεις Παιδορευματολογικών Ασθενειών Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα με πολυαρθρική προσβολή σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλα φάρμακά όπως η Μεθοτρεξάτη . Έχει χρησιμοποιηθεί (χωρίς ξεκάθαρα στοιχεία) και για την θεραπεία ιριδοκυκλίτιδας που σχετίζεται με τη ΝΙΑ, όταν η Μεθοτρεξάτη και τα τοπικά στεροειδή είναι ανεπαρκή .

13.1.2 Ινφλιξιμάμπη

Περιγραφή Η Ινφλιξιμάμπη είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα (μέρος του φαρμάκου προέρχεται από πρωτεΐνη από ποντίκια). Τα μονοκλωνικά αντισώματα ενώνονται με το TNF , αναστέλλοντας τη διαδικασία φλεγμονής που είναι η βάση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Δοσολογία/ Τρόποι Χορήγησης Η Ινφλιξιμάμπη χορηγείται ενδοφλέβια σε κλινική , συνήθως κάθε 8 εβδομάδες (6mg/kg σε κάθε έγχυση) σε συνδυασμό με την Μεθοτρεξάτη , για να μειώσει τις πιθανές παρενέργειες

Παρενέργειες Κατά την διάρκεια της έγχυσης, μπορεί να παρουσιαστούν αλλεργικές αντιδράσεις , που ποικίλουν από μέτριες αντιδράσεις (λαχάνιασμα , κόκκινο εξάνθημα , κνησμός) που μπορεί εύκολα να αντιμετωπιστούν. Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι η υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση) και την πιθανότητα αλλεργικού σοκ . Οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να παρουσιαστούν και μετά τις πρώτες εγχύσεις . Εάν παρουσιαστεί μια αλλεργική αντίδραση τότε γίνεται διακοπή του φαρμάκου . Η χρήση χαμηλής δοσολογίας (3mg/kg/ έγχυση) παρόλο που είναι αποτελεσματική , συνήθως σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα ανεπιθύμητων γεγονότων , που μπορεί να είναι και σοβαρές .

Κύριες Ενδείξεις Παιδορευματολογικών Ασθενειών Η Ινφλιξιμάμπη δεν έχει εγκριθεί για την Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα και χρησιμοποιείται εκτός ένδειξης (δεν υπάρχουν ενδείξεις στις οδηγίες του φαρμάκου για χρήση στην Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα)

13.1. 3 Αδαλιμουμάμπη

Περιγραφή Η Αδαλιμουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό

αντίσωμα . Τα μονοκλωνικά αντισώματα ενώνονται με το TNF και έτσι αναστέλλουν την διαδικασία φλεγμονής που είναι η βάση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Δοσολογία / Τρόποι Χορήγησης Χορηγείται με υποδόρια ένεση κάθε 2 εβδομάδες (24mg/τετραγωνικό μέτρο / ανά ένεση, με μέγιστο 40mg /ανά ένεση) συνήθως σε συνδυασμό με την Μεθοτρεξάτη .

Παρενέργειες Τοπικές αντιδράσεις (κόκκινο εξάνθημα, κνησμός , πρήξιμο) στην περιοχή της ένεσης , μπορεί να παρουσιαστούν , αλλά είναι χαμηλής διάρκειας και χαμηλής έντασης

Κύριες ενδείξεις στις παιδορευματολογικές ασθένειες Νεανική Ιδιοπαθής αρθρίτιδα με πολυαρθρική εκδήλωση σε παιδιά που δεν έχουν ανταποκριθεί σε άλλα φάρμακα όπως η Μεθοτρεξάτη . Έχει χρησιμοποιηθεί (χωρίς καθαρές ενδείξεις μέχρι σήμερα) για την θεραπεία της ιριδοκυκλίτιδας που σχετίζεται με τη ΝΙΑ σε περιπτώσεις που η Μεθοτρεξάτη και η θεραπεία με τοπικά στεροειδή δεν έχουν επαρκή ανταπόκριση .

13.2 Άλλοι βιολογικοί Παράγοντες

13.2.1 Αμπατασέπτη

Περιγραφή Η Αμπατασέπτη είναι ένα φάρμακο με ένα διαφορετικό μηχανισμό δράσης εναντίον ενός μορίου (CTL4Ig) σημαντικού για την ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων , που ονομάζονται T λεμφοκύτταρα. Τώρα , μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία παιδιών με πολύ-αρθρίτιδα , που δεν ανταποκρίνονται στην Μεθοτρεξάτη ή άλλους βιολογικούς παράγοντες .

Δοσολογία / Τρόποι χορήγησης Η Αμπατασέπτη χορηγείται ενδοφλέβια , σε κλινική , μηνιαία (6mg/κιλό σε κάθε έγχυση) και σε συνδυασμό με την Μεθοτρεξάτη για την μείωση παρενεργειών. Η υποδόρια χορήγηση της Αμπατασέπτης μελετάται.

Παρενέργειες Δεν έχουν παρατηρηθεί σοβαρές παρενέργειες μέχρι τώρα .

Κύριες Ενδείξεις στις Παιδορευματολογικές Ασθένειες Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα με πολυαρθρική εκδήλωση σε παιδιά που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα φάρμακα όπως η Μεθοτρεξάτη ή τα anti-TNF φάρμακα

13.2.2 Ανακίναρα

Περιγραφή Το Ανακίναρα είναι ένας ανασυνδυασμένος παράγοντας, ενός φυσικού μορίου (IL-1 ανταγωνιστικού υποδοχέα) που μεσολαβεί με την δράση του το IL-1 που αναστέλλουν την διαδικασία της φλεγμονής, ειδικά στην συστηματική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και στα αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα όπως το περιοδικό σύνδρομο - (CAPS) .

Δοσολογία / Τρόποι χορήγησης Το Ανακίναρα χορηγείται υποδόρια κάθε μέρα (συνήθως 1 με 2mg/κιλό , μέχρι 5mg/κιλό , σε κάποια παιδιά χαμηλού βάρους με σοβαρό φαινότυπο , σπανιότερα περισσότερο από 100mg ανά μέρα σε κάθε καθημερινή έγχυση) στην συστηματική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Παρενέργειες Τοπικές αντιδράσεις (κόκκινα στίγματα , κνησμός , πρήξιμο) μπορεί να παρουσιαστούν στο σημείο της ένεσης με χαμηλή διάρκεια και χαμηλή ένταση . Έντονες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην θεραπεία είναι σπάνιες, περιλαμβάνουν σοβαρές φλεγμονές ,σε μερικές περιπτώσεις ηπατίτιδα και στην Συστημική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα , και σε κάποιες περιπτώσεις παρουσιάζεται το σύνδρομο ενεργοποίησης Μακροφάγων .

Κύριες ενδείξεις Παιδορευματολογικών ασθενειών Το φάρμακο ενδείκνυται σε ασθενείς με περιοδικά σύνδρομα (CAPS)που σχετίζονται με τη κρουπυρινη μετά την ηλικία των 2 ετών. Συχνά χρησιμοποιείται εκτός ένδειξης (δεν υπάρχει ένδειξη για την θεραπεία) σε ασθενείς με Συστημική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα που βασίζονται στα κορτικοστεροειδή και σε άλλες αυτόφλεγμονώδης ασθένειες

13.2.3 Κανακινουμάμπη

Περιγραφή Η Κανακινουμάμπη είναι δεύτερης γενιάς μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικά για ένα μόριο που ονομάζεται ιντερλευκίνη 1 (IL1) και γι' αυτό αναστέλλει την διαδικασία φλεγμονής , ειδικά στην Συστημική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα και αυτό-φλεγμονώδη σύνδρομα , όπως τα περιοδικά σύνδρομα (CAPS) που σχετίζονται με τη κρουπυρίνη.

Δοσολογία / τρόποι χορήγησης Η Κανακινουμάμπη χορηγείται υποδόρια κάθε μήνα (4mg /κιλό σε κάθε έγχυση) στην Συστημική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Παρενέργειες Τοπικές αντιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν (κόκκινα στίγματα , κνησμός , πρήξιμο) στο σημείο της ένεσης , αλλά μικρής διάρκειας και χαμηλής έντασης

Κύριες ενδείξεις Παιδορευματολογικών ασθενειών Το φάρμακο έχει εγκριθεί πρόσφατα για χρήση σε ασθενείς με Συστημική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα , που έχουν εξάρτηση από κορτικοστεροειδή και σε παιδιά με περιοδικά σύνδρομα (CAPS) σχετιζόμενα με τη κρουπυρίνη.

13.2.4 Τοσιλιζουμάμπη

Περιγραφή Η Τοσιλιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα , ειδικά για τον υποδοχέα ενός μορίου που λέγεται ιντερλευκίνη 6 (IL6) που αναστέλλει την διαδικασία της φλεγμονής ,κυρίως στην Συστημική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα .

Δοσολογία/ Τρόποι χορήγησης Η Τοσιλιζουμάμπη χορηγείται ενδοφλέβια σε κλινική . Στην συστημική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα το Tocilizumab χορηγείται κάθε 15 μέρες (8mg/κιλό σε παιδιά με βάρος περισσότερο των 30 κιλών η 12mg/κιλό σε παιδιά με βάρος λιγότερο των 30 κιλών) και συνήθως σε συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη ή κορτικοστεροειδή στην Συστημική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα . Στην μη -συστημική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα με πολυαρθρική εκδήλωση , η Τοσιλιζουμάμπη χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες (8 mg/κιλό σε παιδιά με βάρος περισσότερο των 30 κιλών η 10mg/κιλό σε παιδιά με βάρος λιγότερο των 30 κιλών) .

Παρενέργειες Γενικά αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν . Άλλες δυσμενείς αντιδράσεις στην θεραπεία είναι σπάνιες , και περιλαμβάνουν μερικές σοβαρές φλεγμονές , σε κάποιες περιπτώσεις ηπατίτιδα και στην Συστημική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα , το σύνδρομο διέγερσης Μακροφάγων. Ανωμαλίες στα ηπατικά ένζυμα (ιδιαίτερα τρανσαμινάση) και μείωση στα λευκά αιμοσφαίρια , όπως τα αιμοπετάλια και τα ουδετερόφιλα ,ενώ παρουσιάζονται επίσης και αλλαγές στα λιπιδικά ένζυμα .

Κύριες ενδείξεις στις Παιδορευματολογικές ασθένειες Το φάρμακο , έχει εγκριθεί πρόσφατα για χρήση στην Συστημική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα , σε ασθενείς που έχουν εξάρτηση στα κορτικοστεροειδή και επίσης στην Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα με πολυαρθρική εκδήλωση που δεν ανταποκρίνεται σε άλλα φάρμακα όπως η Μεθοτρεξάτη

13.3 Άλλοι διαθέσιμοι βιολογικοί παράγοντες υπό μελέτη

Υπάρχουν και άλλοι βιολογικοί παράγοντες όπως Rilonacept (anti IL-1 ,

υποδόρια χορήγηση) , Rituximub (anti-CD20 για ενδοφλέβια έγχυση) , Tofacitinib (JAK - 3 αναστολέας , σαν χάπι) και άλλοι που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία κάποιων ρευματικών ασθενειών σε ενήλικες , και μέχρι σήμερα μόνο σε πειραματικό στάδιο σε παιδιά .Μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας τους είναι σε διαδικασία και πρόκειται να ξεκινήσουν τα επόμενα χρόνια .Στο παρόν στάδιο πολύ λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για την χρήση τους σε παιδιά .