



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

## Terapia Medicamentoasă

Versiunea 2016

### 13. Medicamente biologice

Noi perspective de tratament au fost introduse în ultimii ani cu ajutorul substanțelor cunoscute sub numele de agenți biologici. Medicii folosesc acest termen pentru medicamentele produse cu ajutorul ingineriei biologice, care, spre deosebire de metotrexat sau leflunomid, sunt îndreptate în special împotriva moleculelor specifice (factor de necroză tumorală =TNF, interleukinele 1 și 6 sau antagonisti ai receptorului celulelor T). Agenții biologici au fost identificați ca un mijloc important de blocare a procesului inflamator tipic pentru AIJ. În prezent, există mai mulți agenți biologici, aproape toți aprobați special pentru utilizarea în AIJ.

Agenții biologici sunt foarte scumpi. Substanțele biosimilare au fost dezvoltate pentru mai multe dintre aceste tratamente. După expirarea brevetului, medicamente similare cu un cost mai mic ar putea deveni astfel disponibile.

În general, agenții biologici sunt toți asociați cu un risc crescut de infecție. Prin urmare, este important să se ofere pacientului/părinților informații de bază și măsuri profilactice, cum ar fi cele referitoare la vaccinări (știind că vaccinurile vii atenuate sunt recomandate doar înainte de a începe tratamentul, în timp ce alte vaccinuri pot fi efectuate în timpul tratamentului). Screening-ul pentru tuberculoză (intradermoreacție la tuberculină sau PPD) este, de asemenea, obligatoriu la pacienții pentru care este se ia în discuție un tratament biologic. În general, de fiecare dată când apare o infecție, terapia cu un agent biologic trebuie să fie întreruptă cel puțin temporar. Cu toate acestea, întreruperea trebuie discutată întotdeauna cu medicul curant pentru fiecare caz în parte.

Pentru posibila asociere cu tumori, consultați secțiunea de mai jos

---

referitoare la anti-TNF.

Există puține informații cu privire la utilizarea de medicamente biologice în timpul sarcinii, dar, în general, se recomandă întreruperea administrării de medicamente; din nou, se recomandă o evaluare de la caz la caz.

Riscurile asociate cu utilizarea altor agenți biologici pot fi similare cu cele discutate pentru tratamentele anti-TNF. Cu toate acestea, numărul de pacienți tratați este mai mic și perioada de urmărire este mai scurtă. Unele complicații observate în timpul tratamentului, cum ar fi apariția la unii pacienți a sindromului de activare macrofagică, par a fi mult mai probabil legate de boala de bază (AIJ sistemică pentru sindromul de activare macrofagică) decât de tratamentul în sine. Injecțiile dureroase pot conduce la întreruperea tratamentului în principal cu anakinra. Reacțiile anafilactice sunt observate mai ales la tratamentele intravenoase.

### **13.1 Agenții anti-TNF**

Medicamentele anti-TNF blochează selectiv factorul de necroză tumorală (TNF), un mediator esențial al procesului inflamator. Ele sunt utilizate în monoterapie sau în asociere cu metotrexat, fiind eficiente la majoritatea pacienților. Efectul lor este destul de rapid și, până în momentul de față, siguranța lor s-a dovedit a fi bună (a se vedea mai jos secțiunea privind siguranța). Cu toate acestea, încă sunt necesare studii pentru urmărirea pe termen lung a efectelor adverse potențiale. Agenții biologici pentru AIJ, inclusiv mai multe tipuri de blocanți TNF, sunt cei mai utilizați, existând o mare variabilitate în ceea ce privește metoda și frecvența de administrare. Etanercept se administrează subcutanat de două ori sau o dată pe săptămână, adalimumab se administrează subcutanat la fiecare 2 săptămâni și infliximab se administrează lunar prin perfuzie intravenoasă. Alte medicamente sunt încă în curs de investigare (de exemplu, golimumab și certolizumab pegol).

În general, anti-TNF sunt folosiți pentru majoritatea categoriilor de AIJ cu excepția AIJ sistemice cu manifestări sistemice active, pentru care sunt utilizați alți agenți biologici, cum ar fi anti IL-1 (anakinra și canakinumabul) și anti IL-6 (tocilizumab). Oligoartrita persistentă nu este în mod normal tratată cu agenți biologici. Agenții biologici trebuie să fie administrați sub control medical strict.

---

Toate medicamentele anti-TNF au un puternic efect anti-inflamator care persistă atât timp cât acestea sunt administrate. Efectele secundare sunt reprezentate în principal de o sensibilitate mai mare la infecții, în special la tuberculoză.

Prezența documentată a unor infecții grave trebuie să determine întreruperea administrării medicației. În unele cazuri rare, tratamentul a fost asociat cu dezvoltarea bolilor autoimune, altele decât artrita. Nu există dovezi că tratamentul poate determina o incidență mai mare a cancerului la copii.

Acum câțiva ani, Agenția Americană de Alimente și Medicamente a emis un avertisment cu privire la posibila creștere a tumorilor (în special limfoame) asociate cu utilizarea mai îndelungată a acestor medicamente. Nu există dovezi științifice că acest risc este real, deși a fost, de asemenea sugerat că boala autoimună în sine este asociată cu o creștere mică a ratei de malignitate (așa cum apare la adulți). Este important ca medicii să discute cu familiile profilul de risc și beneficiu asociate cu utilizarea acestor medicamente.

Deoarece experiența cu inhibitorii TNF este recentă, date sigure pe termen lung nu sunt încă disponibile. Următoarea secțiune descrie medicamentele anti-TNF care sunt disponibile în prezent.

### **13.1.1 Etanercept**

**Descriere:** Etanercept este un blocant al receptorilor de TNF, ceea ce înseamnă că medicamentul evită legătura dintre TNF și receptorul său în celulele implicate în declanșarea inflamației și prin aceasta blochează sau scade procesul inflamator care este baza artritei idiopatice juvenile.

**Dozare/moduri de administrare:** Etanercept este administrat prin injectare subcutanată, fie săptămânal (0,8 mg/kg - maximum 50 mg/săptămână) sau de două ori pe săptămână (0,4 mg/kg - maxim 25 mg - de 2 ori pe săptămână); pacienții și membrii familiei, pot fi învățați să auto-administreze injecțiile.

**Efecte secundare:** Pot apare reacții locale (pete roșii, mâncărime, umflare) la locul de injectare, dar acestea sunt, de obicei, de scurtă durată și de mică intensitate.

**Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice:** Artrita idiopatică juvenilă cu evoluție poliarticulară la copiii care nu prezintă răspuns la alte medicamente, cum ar fi metotrexatul. Etanercept a fost folosit (fără nicio dovadă clară până în prezent) pentru a trata uveita

---

asociată cu AIJ atunci când tratamentul cu metotrexat și tratamentul topic cu steroizi s-au dovedit insuficiente.

### **13.1.2 Infliximab**

**Descriere:** Infliximab este un anticorp monoclonal chimeric (o parte a medicamentului este derivată din proteină de șoarece). Anticorpul monoclonal se leagă de TNF, blocând sau reducând astfel procesul inflamator, care este baza artritei idiopatice juvenile.

**Dozare/moduri de administrare:** Infliximab este administrat intravenos în spital, de obicei la fiecare 8 săptămâni (6 mg/kg la fiecare perfuzie) și în asociere cu metotrexatul pentru a reduce efectele secundare.

**Efecte secundare:** În timpul perfuziei, pot să apară reacții alergice, variind de la reacții ușoare (respirație scurtă, erupție cutanată de culoare roșie, senzație de mâncărime), care sunt ușor de tratat, până la reacții alergice grave cu hipotensiune (scăderea tensiunii arteriale) și risc de șoc. Aceste reacții alergice apar mai frecvent după primele perfuzii și sunt datorate unei imunizări împotriva unei porțiuni a moleculei care provine de la șoarece. Dacă apare o reacție alergică, utilizarea medicamentului este întreruptă. Utilizarea unei doze mai mici (3 mg/kg/perfuzie), deși eficientă, este de obicei asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse care, pot fi, de asemenea, grave.

**Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice:** Infliximabul nu este aprobat pentru artrita idiopatică juvenilă și este utilizat off-label (adică nu există niciun indiciu pe eticheta medicamentului pentru utilizarea în artrita juvenilă idiopatică).

### **13.1.3 Adalimumab**

**Descriere:** Adalimumab este un anticorp monoclonal uman. Anticorpul monoclonal se leagă de TNF, blocând sau reducând astfel procesul inflamator, care este baza artritei idiopatice juvenile.

**Dozare/moduri de administrare:** Acesta este administrat prin injecție subcutanată la fiecare 2 săptămâni (24 mg/m<sup>2</sup> pătrat/doză până la un maxim de 40 mg/injecție), de obicei în asociere cu metotrexatul.

**Efecte secundare:** Reacțiile locale (pete roșii, mâncărime, umflare) la locul de injectare pot să apară, dar sunt, de obicei, de scurtă durată

---

și de mică intensitate.

**Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice:** Artrita idiopatică juvenilă cu evoluție poliarticulară la copiii care nu prezintă răspuns la alte medicamente, cum ar fi metotrexatul. Adalimumab a fost folosit (fără nicio dovadă clară până în prezent) pentru a trata uveita asociată cu AIJ atunci când tratamentul cu metotrexat și tratamentul topic cu steroizi s-au dovedit insuficiente.

## 13.2 Alți agenți biologici

### 13.2.1 Abatacept

**Descriere:** Abataceptul este un medicament cu un mecanism de acțiune diferit, îndreptat împotriva unei molecule (CTL4Ig) importante pentru activarea de globule albe numite limfocite T. În prezent, acesta poate fi utilizat pentru a trata copiii cu poliartrită care nu răspund la tratamentul cu to metotrexat sau alți agenți biologici.

**Dozare/moduri de administrare:** Abatacept este administrat intravenos în spital, lunar (10 mg/kg la fiecare perfuzie) și în asociere cu metotrexatul pentru a reduce efectele secundare. Abataceptul subcutanat este studiat pentru aceeași indicație.

**Efecte secundare:** Nu au fost observate efecte secundare majore până în prezent.

**Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice:** Artrita idiopatică juvenilă cu evoluție poliarticulară la copiii care nu prezintă răspuns la alte medicamente, cum ar fi metotrexatul sau medicamentele anti-TNF.

### 13.2.2 Anakinra

**Descriere:** Anakinra este versiunea recombinantă a unei molecule naturale (antagonistul receptorului de IL-1), care interferează cu acțiunea IL-1 ce inhibă procesul de inflamație, în special în artrita idiopatică juvenilă sistemică și în sindroamele auto-inflamatorii cum ar fi sindroamele periodice asociate cu criopirina (CAPS ).

**Dozare/moduri de administrare:** Anakinra este administrată subcutanat în fiecare zi (de obicei 1-2 mg/kg, până la 5 mg/kg la unii copii cu greutate redusă, cu un fenotip sever, foarte rar mai mult de 100 mg pe zi, la fiecare perfuzie zilnică) în artrita idiopatică juvenilă

---

sistemică.

**Efecte secundare:** Reacțiile locale (pete roșii, mâncărime, umflare) la locul de injectare pot să apară, dar sunt, de obicei, de scurtă durată și de mică intensitate. Evenimentele adverse grave sunt rare; ele includ unele infecții severe, unele cazuri de hepatită și, la pacienții cu AIJ sistemică, unele cazuri de sindrom de activare macrofagică.

**Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice:** Medicamentul este indicat la pacienții (cu vârsta de cel puțin 2 ani) cu sindroame periodice asociate cu criopirina (CAPS). Anakinra este adesea folosită off-label (adică nu există nicio indicație reglementată pentru tratament) la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă sistemică - dependenți de corticosteroizi) - și în unele boli autoinflamatorii.

### 13.2.3 Canakinumab

**Descriere:** Canakinumab este un anticorp monoclonal de a doua generație specific pentru o moleculă numită interleukina 1 (IL1) și, prin urmare, inhibă procesul inflamator, în special în artrita idiopatică juvenilă sistemică și în sindroamele autoinflamatorii, cum ar fi sindroamele periodice asociate cu criopirina (CAPS) .

**Dozare/moduri de administrare:** Canakinumabul se administrează subcutanat în fiecare lună (4 mg/kg la fiecare injecție), în artrita idiopatică juvenilă sistemică.

**Efecte secundare:** Reacțiile locale (pete roșii, mâncărime, umflare) la locul de injectare pot să apară, dar sunt, de obicei, de scurtă durată și de mică intensitate.

**Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice:** Medicamentul a primit recent aprobare pentru utilizarea la pacienții cu artrită idiopatică sistemică juvenilă dependenți de corticosteroizi și la copiii cu sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS).

### 13.2.4 Tocilizumab

**Descriere:** Tocilizumab este un anticorp monoclonal specific pentru receptorul unei molecule numite interleukina 6 (IL6); inhibă procesul inflamator, în special în artrita idiopatică sistemică juvenilă.

**Dozare/moduri de administrare:** Tocilizumab se administrează intravenos în spital. În AIJ sistemică, tocilizumab este administrat la fiecare 15 zile (8 mg/kg la copiii cu greutate mai mare de 30 kg sau 12

---

mg/kg la copiii cu greutate mai mică de 30 kg), de obicei în asociere cu metotrexat sau corticosteroizi. În AIJ nesistemică cu o evoluție poliarticulară, tocilizumabul este administrat la fiecare 4 săptămâni (8 mg/kg la copiii cu greutate mai mare de 30 kg sau 10 mg/kg la copiii cu greutate mai mică de 30 kg).

**Efecte secundare:** Pot să apară reacții alergice generale. Evenimentele adverse grave sunt rare; ele includ unele infecții severe, unele cazuri de hepatită și, la pacienții cu AIJ sistemică, unele cazuri de sindrom de activare macrofagică. Uneori se observă anomalii ale enzimelor hepatice (transaminazelor) și reducerea numărului unor celule sanguine (trombocite sau neutrofile), precum și modificări ale nivelului seric al lipidelor.

**Principalele indicații pentru bolile reumatice pediatrice:** Medicamentul a primit recent aprobare pentru utilizarea la pacienții cu artrită idiopatică sistemică juvenilă, care sunt dependenți de corticosteroizi și - în unele țări- la cei cu evoluție poliarticulară care nu au răspuns la alte medicamente, cum ar fi metotrexatul.

**13.3 Alți agenți biologici disponibili sau în curs de studiu**  
Există și alți agenți biologici, cum ar fi rilonacept (anti IL-1 pentru administrare subcutanată), rituximab (anti-CD20 pentru perfuzii intravenoase), tofacitinib (inhibitor Jak-3 sub formă de tabletă) și altele care sunt utilizate în tratamentul unor boli reumatice la adulți și se află doar în fază experimentală la copii. Studii pentru evaluarea profilului de eficacitate și siguranță sunt în curs de desfășurare sau vor fi inițiate în următorii câțiva ani. În prezent, sunt disponibile informații foarte limitate cu privire la utilizarea acestora la copii.