



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

## Terapija lekovima

Verzija 2016

### 13. Biološki lekovi

Poslednjih godina otvorene su nove perspektive u terapiji JIA uvođenjem bioloških lekova. Lekari koriste ovaj izraz za lekove koji su dobijeni biološkim inženjeringom, koji su za razliku od metotreksata i leflunomida, primarno su usmereni protiv specifičnih molekula (faktor nekroze tumora-TNF, interleukin 1 ili 6, antagonist na receptor T ćelija). Dokazano je da biološki lekovi imaju snažan efekat na blokadu upalnog procesa koji je tipičan za JIA. Daans posotji nekoliko bioloških lekova i većina su specijalno odobrena za primenu u JIA.

Biološki lekovi su vrlo skupi. Biosimilarasi su razvijeni u iste svrhe. Nakon što istekne patent za biološki lek, sličan lek, ali znatno jeftiniji, može da bude primenjen umesto originalnog biološkog leka.

Generalno, biološki lekovi povećavaju rizik od infekcija. Zato je važno pružiti pacijentu/roditelju informacije i preduzeti profilaktičke mere, kao što je vakcinacija (imajući u vidu da su žive vakcine preporučene isključivo pre početka lečenja, dok se druge vakcine mogu primeniti i tokom lečenja). Otkrivanje tuberkuloze (kožni test ili PPD) je takođe obavezna kod bolesnika kod kojih se planira biološka terapija. Kad se neka infekcija pojavi, biološki lek se mora privremeno obustaviti. Međutim, o prekidu bi trebalo odlučiti u konsultaciji sa lekarom i to je uglavnom od slučaja do slučaja.

Za moguću povezanost sa tumorima, vidi odeljak o anti TNF dalje. Informacije koje se tiču primene biološkog leka u trudnoći su vrlo ograničene, ali je opšta preporuka da se primena leka obustavi. Procena treba da se odnosi od slučaja do slučaja.

Rizici povezani sa primenom drugih bioloških lekova su slični onima o kojima je bilo reči u vezi sa primenom anti TNF lekova, međutim broj bolesnika je mali i vreme njihove primene je kratko. Uočena je pojava

---

nekih komplikacija, mada se čini da je to više povezano sa osnovnom bolešću (sindrom aktivacije makrofaga i sistemski oblik JIA) nego sa primenom leka. Bol nakon primene leka koji zahteva prekid terapije uglavnom se sreće kod anakinre. Anafilaktičke reakcije su mahom uočene kod intravenske primene lekova.

### **13.1 Anti TNF lekovi**

Anti TNF lekovi selektivno blokiraju TNF molekul koji je ključni posrednik u upalnom procesu. Oni se koriste samostalno ili u kombinaciji sa metotreksatom i vrlo su efikasni kod većine bolesnika. Njihov efekat je vrlo brz, a pokazano je da je bezbednost pouzdana najmanje tokom par godina lečenja (vidi dalje odeljak o bezbednosti). Međutim, potrebno je duže praćenje kako bi se ustanovili dugoročni neželjeni efekti. Primena bioloških lekova za JIA, uključujući nekoliko vrsta blokatora TNF, široko je rasprostranjena. Oni se razlikuju u pogledu učestalosti i načina primene. Etanercept se daje supkutano jednom ili dva puta nedeljno, adalimumab supkutano svake 2 nedelje i infliksimab mesečno intravenskom infuzijom. Drugi biološki lekovi su u fazi istraživanja (napr. golimumab i certolizumab pegol).

Generalno, anti TNF se primenjuju kod većine grupa JIA, sa izuzetkom sistemskog oblika, gde se koriste drugi biološki lekovi, kao što su anti IL-1 (anakinra i kanakimumab) i anti IL-6 (tocilizumab). Trajni oligoartritis se ne leči biološkim lekovima. Primena ovih lekova mora da bude pod strogim medicinskim nadzorom, kao što važi i za sve lekove druge linije.

Svi lekovi imaju snažan protivupalni efekat koji traje onoliko dugo koliko se primenjuju. Neželjeni efekti se prevashodno manifestuju kao povećana sklonost infekcijama, posebno tuberkulozi.

U slučaju pojave ozbiljnih infekcija primena leka se obustavlja. U retkim slučajevima primena ovih lekova može dovesti do razvoja neke druge autoimune bolesti pred artritisa. Nema dokaza da ovi lekovi povećavaju sklonost ka malignim bolestima.

Pre nekoliko godina, Agencija za hranu i lekove (FDA) skrenula je pažnju na moguće povećanje učestalosti tumora (posebno limfoma) koje je udruženo sa dužom primenom ovih lekova. Za sada nema naučnih dokaza da je takav rizik opravdan, mada se skreće pažnja da su autoimunske bolesti po svojoj prirodi povezane sa povećanjem stope obolevanja od malignih bolesti (kao što je primećeno kod odraslih).

---

Važno je da lekari razgovaraju sa porodicom o tom riziku i bezbednosnom profilu ovih lekova.

Pošto je iskustvo sa TNF inhibitorima od nedavno, podaci o bezbednosti leka još uvek nisu potpuni. Sledeći odeljak opisuje anti TNF lekove koji su trenutno dostupni.

### **13.1.1. Etanercept**

**Opis** Etanercept je blokator receptora anti TNF molekula, što znači da lek sprečava vezivanje između TNF i njegovog receptora na upalnim ćelijama i na taj način blokira, ili smanjuje upalni proces koji je u osnovi juvenilnog idiopatskog artritisa.

**Doziranje/način primene** Etanercept se daje kao supkutana injekcija, ili 0,8mg/kg, maksimalno 50mg/nedeljno, ili dva puta nedeljno (0,4 mg/kg, maksimalno 2x 25mg nedeljno). Bolesnike kao i članove porodice treba da podsticati da sami sebi daju injekcije.

**Neželjeni efekti** Može se javiti lokalna reakcija (crvenilo, svrab, otok) na mestu injekcije, ali je obično kratkog trajanja i blagog intenziteta.

**Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima** Juvenilni idiopatski artritis sa poliartikulnim tokom kod dece kod kojih metotreksat i drugi lekovi nisu pokazali zadovoljavajući efekat. Koristi se (ali bez jasnih dokaza) za lečenje uveitisa udruženog sa JIA kada metotreksat i lokalna GK terapija nije bila zadovoljavajuća.

### **13.1.2. Infliksimab**

**Opis** Infliksimab je himerično monoklonsko antitelo (deo molekula je sintetisan od mišjih proteina). Monoklonska antitela se vezuju za TNF molekul, na taj način blokiraju i smanjuju upalni proces, koji je u osnovi juvenilnog idiopatskog artritisa.

**Doziranje/način primene** Infliksimab se daje intravenski u bolničkim uslovima, obično svakih 8 nedelja (6mg/kg u jendoj infuziji), u kombinaciji sa metotreksatom da smanji neželjene efekte.

**Neželjeni efekti** Tokom infuzije mogu se javiti alergijske reakcije, počevši od blagih reakcija (gubitak vazduha, crvenilo po koži, svrab) čije je lečenje lako, do ozbiljnih alergijskih reakcija sa niskim pritiskom (hipotenzijom) sa mogućnošću šoka. Ove alergijske reakcije se češće javljau nakon prve infuzije i posledica su imunizacije protiv dela molekula koji je mišjeg porekla. Ako se jave navedene reakcije primena

---

leka se obustavlja. Primena nižih doza (3mg/kg u jednoj infuziji) mada je efikasna, obično je udružena sa većom učestalošću neželjenih efekata koji takođe mogu da budu ozbiljni.

**Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima** Infliksimab nije odobren za primenu u JIA i za sada se koristi nelicenciran ( tj. JIA nije odobrena indikacija).

### 13.1.3 Adalimumab

**Opis** Adalimumab je monoklonsko antitelo ljudskog porekla. Monoklonska antitela se vezuju sa TNF molekul i na taj način blokiraju i smanjuju stepen upalnog procesa koji je u osnovi JIA.

**Doziranje/način primene** Ovaj lek se daje potkožno svake 2 nedelje (24mg/m<sup>2</sup>, maksimalno 40mg po dozi) obično u kombinaciji sa metotreksatom.

**Neželjeni efekti** Lokalna reakcija (crvenilo, svrab, otok) na mestu injekcije, ali je obično kratkog trajanja i blagog intenziteta.

**Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima** Juvenilni idiopatski artritis sa poliartikulnim tokom kod koga primena drugih lekova kao napr. metotreksat nije dala zadovoljavajući efekat. On se korisiti za lečenje JIA udruženog sa uveitisom kada je primena metotreksata i lokalno datih steroidnih preparata bila neefikasna.

## 13.2 Drugi biološki lekovi

### 13.2.1 Abatacept

**Opis** Abatacept je lek sa različitim mehanizmom dejstva koji je usmeren protiv molekula (CTL4 Ig) koji je važan za aktivaciju belih krvnih zrnaca koji se zovu T limfociti. Trenutno on se koristi za lečenje dece sa poliartritisom kod kojih metotreksat i drugi biološki lekovi nisu bili efikasni.

**Doziranje/način primene** Abatecept se daje intravenski, u bolničkim uslovima, mesečno (10 mg/kg po infuziji) u kombinaciji sa metotreksatom da bi se smanjili neželjeni efekti. Supkutana primena abatacepta je ispitivana za iste indikacije.

**Neželjeni efekti** Do sada nisu uočeni ozbiljniji neželjeni efekti.

**Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima** Juvenilni idiopatski artritis sa poliartikulnim oblikom kod kojih metotreksat i drugi

---

anti TNF lekovi nisu bili efikasni.

### 13.2.2 Anakinra

**Opis** Anakinra je rekombinantna verzija prirodnog molekula (antagonist receptora za IL-1) koji interferira sa akcijom IL-1 inhibirajući upalni proces, posebno kod sistemskog oblika JIA i autoinflamatornih sindroma kao što je periodični sindrom povezan sa kriopirinom (CAPS).

**Doziranje/način primene** Anakinra se daje supkutano svakog dana kod bolesnika sa sistemskim oblikom JIA (obično 1-2mg/kg, do 5mg/kg u nekim slučajevima kod dece sa manjom težinom i težim oblikom bolesti, retko iznad 100mg/dan po dozi).

**Neželjeni efekti** Može se javiti lokalna reakcija (crvenilo, svrab, otok) na mestu injekcije, ali je to kratkotrajno i blagog intenziteta. Ozbiljni neželjeni efekti su retki i uključuju neke teške infekcije, neke slučajeve hepatitisa i kod sistemskog oblika sindrom aktivacije makrofaga.

**Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima** Lek je indikovano kod bolesnika sa periodičnim sindromom povezanim sa kriopirinom (CAPS) uzrasta iznad 2 godine. Ovaj lek se često koristi kao neliceniran (tj. nema zvanične indikacije za primenu) kod bolesnika sa sistemskim JIA koji su zavisni od kortikosteroida i kod nekih autoinflamatornih sindroma.

### 13.2.3 Kanakimumab

**Opis** Kanakimumab je druga generacija monoklonskih antitela koji su specifični za molekul koji se zove interleukin 1 (IL1) jer inhibira upalni proces, posebno u sistemskom obliku i autoinflamatornim sindromima, kao što je periodični sindrom udružen sa kriopirinom (CAPS).

**Doziranje/način primene** Kanakimumab se primenjuje supkutano svakog meseca (4mg/kg) u sistemskom obliku JIA.

**Neželjeni efekti** Može se javiti lokalna reakcija (crvenilo, svrab, otok) na mestu injekcije, ali je ona kratkog trajanja i blagog intenziteta.

**Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima** Ovaj lek je skoro dobio odobrenje za primenu u sistemskom JIA kod bolesnika koji su zavisni od primene kortikosteroida i kod dece sa periodičnim sindromom povezanim sa kriopirinom (CAPS).

---

### 13.2.4 Tocilizumab

**Opis** Tocilizumab je monoklonsko antitelo za receptor molekula koji se zove interleukin 6 (IL6). On inhibira inflamacijski proces.

**Doziranje/način primene** Tocilizumab se daje intravenski u bolničkim uslovima. U sistemsnoj JIA, tocilizumab se daje svakog 15. dana (8mg/kg kod dece težine 30kg i više, ili 12mg/kg kod dece sa težinom manjom od 30kg) obično u kombinaciji sa metotreksatom ili kortikosteroidima. Kod dece sa poliartikulnim oblikom bolesti lek se daje svake 4 nedelje (8mg/kg kod dece 30kg i više ili 10mg/kg kod dece koja imaju manje od 30kg)

**Neželjeni efekti** Mogu se javiti opšte alergijske reakcije. Drugi teški neželjeni efekti su retki. Mogu se javiti teške infekcije, hepatitis i sindrom aktivacije makrofaga. Abnormalnosti enzima jetre (transaminaze) i smanjenje nekih vrsta belih krvnih zrnaca - (neutrofila) i krvnih pločica, kao i povećanje koncentracije masti u krvi mogu se ponekad uočiti.

**Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima** Lek je nedavno odobren za primenu u sistemskom obliku kod bolesnika koji su zavisni od kortikosteroida i kod dece sa poliartikulnim oblikom kod kojih drugi lekovi kao metotreksat nisu bili efikasni.

### 13.3 Drugi dostupni ili biološki lekovi u fazi istraživanja

Postoje i drugi biološki lekovi kao rilonacept (anti IL-1 za supkutanu primenu), rituksimab (anti CD20 za intravensku primenu), tofacitinib (inhibitor JAK-3 kinaza, u obliku tableta) i drugi koji se koriste u lečenju nekih reumatskih bolesti kod odraslih, a za sada su u eksperimentalnoj fazi kod dece. Studije koje analiziraju njihovu efikasnost i bezbednosni profil su u toku ili se planiraju u narednih nekoliko godina. Trenutno informacije o njihovoj primeni kod dece su vrlo oskudne.

Istraživanja na polju otkrića novih lekova sprovode farmaceutske kompanije i istraživački centri koji pripadaju Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) i Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG at [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)). PRINTO i PRCSG su uključeni u dizajniranju protokola i formulara za bolesnike, sakupljanju podataka o bolesnicima, statističkoj analizi i objavljivanju rezultata u medicinskoj literaturi.

Pre nego što Vaš lekar propiše novi lek, on mora brižljivo da bude

---

testiran u pogledu bezbednosti, a njegova efikasnost mora biti testirana kroz kliničke studije. Generalno, razvoj novih lekova kod dece prati razvoj kod odraslih, ali u ovom momentu neki lekovi su dostupni samo za lečenje odraslih. Sa rastućim brojem novih lekova koji su dostupni, primena nelicenciranih lekova biće sve ređa. Možda biste želeli da pomognete u razvoju novih medikamenata na taj način što bi učestvovali u kliničkim studijama.

Dodatne informacije se mogu naći na sledećim vebstranama:

PRINTO [www.printo.it](http://www.printo.it); [www.printo.it/pediatric-rheumatology/](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/)

PRCSG [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)

Kliničke studije u toku:

[www.clinicaltrialsregister.eu/](http://www.clinicaltrialsregister.eu/)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Dogovoren plan za razvoj novih lekova kod dece u Evropi:

[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129)

Autorizovani lekovi za primenu kod dece:

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

[labels.fda.gov](http://labels.fda.gov)