



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

## Zdravljenje

Različica

### Uvod

To poglavje poroča o zdravilih, ki se pogosto uporabljajo za zdravljenje pediatričnih revmatskih bolezni. Vsako poglavje je razdeljeno v 4 glavne dele.

### Opis

To poglavje predstavi zdravilo, njegov mehanizem delovanja in pričakovane stranske učinke.

### Odmerek/načini dajanja

To poglavje opredeli odmerek zdravila, običajno v mg na kg na dan ali v mg na površino kože (v kvadratnih metrih) in informacijo o načinu dajanja (npr. tablete, injekcije, infuzije).

### Stranski učinki

To poglavje opredeli informacije o najbolj znanih neželenih učinkih.

### Glavne pediatrične revmatske bolezni

Ta zadnji del poroča o seznamu pediatričnih revmatskih bolezni pri katerih je indicirano zdravljenje s tem zdravilom. Indikacija pomeni, da je bilo zdravilo raziskovano pri otrocih in so regulatorni organi kot npr. Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency - EMA) ali Agencija za hrano in zdravila v Združenih državah Amerike (angl. Food and Drug Administration - FDA) ter ostale agencije dovolili njegovo uporabo pri otrocih. V nekaterih primerih se lahko Vaš zdravnik odloči da predpiše zdravilo, tudi če specifična avtorizacija ni na voljo.

### Pediatrična zakonodaja, registrirana in ne registrirana uporaba in prihodnje možnosti zdravljenja

Do pred 15 leti zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju JIA in številnih drugih pediatričnih bolezni, niso bila dovolj raziskana na otrocih. To pomeni, da so zdravniki predpisovali zdravila glede na lastne izkušnje

---

ali glede na raziskave, ki so zajele odrasle bolnike.

V preteklosti je bilo vodenje kliničnih raziskav v pediatrični revmatologiji težko, predvsem zaradi pomanjkanja financiranja in pomanjkanja interesa s strani farmacevtskih družb za majhno in nedobičkonosno pediatrično nišo. Ta situacija se je pred leti zelo spremenil zaradi uvedbe zakona o »Najboljših zdravilih za otroke« v ZDA in specifičnih zakonodaj za razvoj pediatričnih zdravil (Pediatrična zakonodaja) v Evropski uniji (EU). Te iniciative so spodbudile farmacevtska podjetja k raziskovanju zdravil tudi pri otrocih.

Iniciativi ZDA in EU, skupaj z obstoječimi dvema mednarodnimi združenji, Združenje za mednarodne raziskave v pediatrični revmatologiji (angl. the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation – PRINTO, [www.printo.it](http://www.printo.it)), ki združuje več kot 50 držav po svetu, in Delovna skupina za sodelovanje na področju pediatrične revmatologije (angl. Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group PRCGS, [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)) ustanovljena v Severni Ameriki, so imele zelo pozitiven vpliv na pediatrično revmatologijo, predvsem na razvoj novih zdravljenj za otroke z JIA. Stotine družin otrok z JIA, ki so bili zdravljeni s strani centrov vključenih v PRINTO ali PRCGS, je sodelovalo v teh kliničnih raziskavah, kar je zagotovilo vsem otrokom z JIA, da so bili zdravljeni z zdravili, ki so bila raziskana posebej za njih. Včasih sodelovanje v teh raziskavah zahteva uporabo placeba (npr. tablete ali infuzije brez aktivne substance), da se zagotovi, da je korist s strani raziskovanega zdravila večja kot potencialni škodljivi učinki.

Zaradi teh pomembnih možnosti je veliko zdravil specifično odobrenih za zdravljenje JIA. To pomeni, da je veliko nadzornih organizacij kot so npr. FDA, EMA in veliko nacionalnih agencij, ponovno preučilo znanstvene informacije, ki so izvirale iz kliničnih raziskav, in so omogočile farmacevtskim družbam, da so med značilnostmi zdravila navedle, da je le-to učinkovito in varno za uporabo pri otrocih.

Na seznam zdravil, ki so bila specifično odobrena za zdravljenje JIA so metotreksat, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab in kanakinumab.

Veliko drugih zdravil je ali bo preučevanih pri otrocih, tako da je lahko v prihodnosti tudi Vaš otrok povabljen k sodelovanju v klinični raziskavi. Obstajajo tudi druga zdravila, ki niso posebej odobrena za zdravljenje JIA, kot npr. nesteroidni antirevmatiki (NSAR), azatioprin, ciklosporin, anakinra in infliksimab. To so zdravila, ki jih uporabljamo brez odobrene indikacije (tako imenovana neregistrirana zdravila) in Vaš zdravnik vam

---

utegne predlagati njihovo uporabo, posebej v primerih, če ni drugih možnosti zdravljenja.

## **Upoštevanje navodil**

Upoštevanje navodil za zdravljenje je kratkoročno in dolgoročno najpomembnejše za vzdrževanje zdravja.

Upoštevanje navodil za zdravljenje pomeni sledenje načrtu zdravljenja, ki ga je predpisal Vaš zdravnik; to lahko vključuje različne komponente: redno prejemanje zdravila, redne preglede na kliniki, redno fizioterapijo, redne preglede laboratorijskih izvidov, itd. Te različne komponente delujejo skupaj, ustvarjajo dopolnjujoč se program, ki premaguje bolezen, okrepi telo Vašega otroka in ga ohranja zdravega. Pogostnost dajanja in odmerki zdravil so določeni glede na potrebo po ohranjanju ustreznega nivoja zdravila v telesu. Pomanjkanje upoštevanja navodil tega protokola se lahko odrazi z neučinkovitimi, nizkimi nivoji zdravila in povečanjem možnosti za zagon bolezni. Da se to prepreči, je potrebno redno prejemati zdravila, bodisi v obliki injekcij, ali v obliki tablet.

Najpogostejši razlog za neuspeh zdravljenja je neupoštevanje navodil. Upoštevanje vseh podrobnosti programa zdravljenja predpisanega s strani zdravnika in zdravstvenega tima zelo poveča možnost remisije. Vzdrževanje različnih komponent zdravljenja je lahko včasih utrudljivo za starše in skrbnike, vendar so oni odgovorni, da zagotovijo otroku najboljšo možnost za zdrav izhod. Žal, ko otrok odrašča, posebej z vstopom v najstniška leta, se lahko pojavijo težave z neupoštevanjem navodil za zdravljenje. Najstniki se upirajo temu, da bi se doživljali kot bolniki in preskočijo zdravljenja, ki jim ne ustrezajo. Posledično so zagoni bolezni v teh letih pogostejši. Vztrajanje pri režimu zdravljenja zagotovi najboljše možnosti za remisijo in izboljšanje kvalitete življenja.

## **1. NSAR- nesteroidni antirevmatiki**

### **1.1 Opis**

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) so tradicionalno predstavljali osnovno zdravljenje številnih pediatričnih revmatskih bolezni. Njihova vloga ostaja pomembna in večini otrok so predpisani NSAR. So simptomatska, protivnetna, protivročinska (antipiretična) in protibolečinska (analgetična) zdravila; simptomatska pomeni, da ne vplivajo na dolgoročni potek bolezni in imajo omejen učinek na napredovanje

---

bolezni, kot je bilo ugotovljeno pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom, vendar lahko zmanjšajo simptome bolezni zaradi vnetja. Večinoma delujejo preko blokiranja encima (ciklooksigenaze), ki je pomemben za nastajanje snovi (prostaglandinov), ki povzročajo vnetje. Te snovi imajo tudi fiziološke vloge v telesu, ki vključuje zaščito želodčne sluznice, regulacijo krvnega pretoka v ledvicah, idr. Ti fiziološki učinki pojasnijo večino neželenih učinkov NSAR (glej spodaj). Aspirin je bil pogosto predpisan v preteklosti, ker je bil poceni in učinkovit, danes pa je zaradi njegovih neželenih učinkov predpisan manj pogosto. Najbolj pogosto predpisani NSAR so naproksen, ibuprofen in indometacin.

Nedavno je postala na voljo nova generacija NSAR, znani kot zaviralci ciklooksigenaze tipa 2 (inhibitorji COX-2), vendar jih je bilo le malo raziskanih na otrocih (meloksikam in celekoksib) in še vedno niso velikokrat predpisana otrokom. Kaže, da imajo ta zdravila manj neželenih učinkov na želodčno sluznico kot ostali NSAR in ob tem ohranjajo enako učinkovitost zdravljenja. Inhibitorji COX-2 so dražji kot ostali NSAR in razprava o njihovi varnosti in učinkovitosti še ni zaključena. Pri otrocih so izkušnje z inhibitorji COX-2 omejene. Meloksikam in celekoksib sta se izkazala učinkovita in varna pri otrocih v kontroliranih raziskavah. Otroci se različno odzovejo na različne NSAR, zato je eden izmed NSAR lahko učinkovit, kljub temu da drugi ni bil.

## **1.2 Odmerek/načini prejemanja**

Potreben je 4 do 6 tedenski poskus z enim NSAR, da se oceni njegovo učinkovitost. Ker NSAR ne vplivajo na potek bolezni, se uporabljajo bolj za zdravljenje bolečine, okorelosti in vročine povezane s sistemskim artritisom. Lahko se jih prejema v obliki tekočine ali tablet.

Le nekaj NSAR je bilo odobrenih za uporabo pri otrocih: najbolj pogosti so naproksen, ibuprofen, indometacin, meloksikam in celekoksib.

### **Naproksen**

Naproksen se daje v dnevnem odmerku 10 do 20 mg/kg na dan razdeljen v dva enaka odmerka.

### **Ibuprofen**

Ibuprofen se daje pri otrocih starih od 6 mesecev do 12 let v dnevnem odmerku 30 do 40 mg/kg dan razdeljeno na 3 do 4 enake odmerke.

Otroci običajno začnejo z nižjim odmerkom in če je potrebno, se odmerek nato postopoma poveča. Otroci z blažjo boleznijo se lahko

---

zdravijo z 20 mg/kg/dan; odmerki višji od 40 mg/kg na dan lahko povečajo tveganje za resne neželene učinke; odmerki višji od 50 mg/kg/dan niso bili raziskani in niso priporočeni. Najvišji možni odmerek je 2,4 g/dan.

### **Indometacin**

Indometacin se daje pri 2 do 14 let starih otrocih v dnevnom odmerku 2 do 3 mg/kg/dan razdeljeno na 2 do 4 enake odmerke. Odmerek se povečuje do največ 4 mg/kg/dan ali 200 mg na dan. Zdravilo se mora dati s hrano ali takoj po obroku zato, da se zmanjša draženje želodca.

### **Meloksikam**

Meloksikam se daje otrokom starim 2 leti ali več v odmerku 0,125 mg/kg preko ust enkrat dnevno do največ 7,5 mg dnevno. Glede na izsledke kliničnih raziskav ni dodatnih prednosti, če se odmerek poveča nad 0,125 mg/kg dan.

### **Celekoksib**

Celekoksib se daje otrokom starejših od dveh let: če tehtajo manj kot 25 kg, se daje odmerek 50 mg dvakrat dnevno preko ust; težji od 25 kg prejmejo odmerek 100 mg dvakrat dnevno preko ust.

Ne priporoča se kombinacije različnih NSAR.

## **1.3 Neželeni učinki**

NSAR otroci običajno dobro prenašajo in so neželeni učinki redkejši kot pri odraslih. Najpogostejši neželeni učinek so spremembe na prebavilih in sicer poškodbe sluznice želodca. Simptomi obsegajo od blagega neugodja v želodcu, ko otrok prejme zdravilo, do močnih bolečin v trebuhu in krvavitve iz želodca, ki se lahko kaže s črnim in tekočim blatom. Neželeni učinki na prebavila so pri otrocih redko zabeleženi, vendar jih je na splošno precej manj kot pri odraslih. Staršem in otrokom svetujemo, da otrok zdravilo vzame s s hrano zato, da se zmanjša draženje želodca. Uporabnost antacidov, antagonistov histaminskih-2 receptorjev, mizoprostola in zaviralcev protonske črpalke za preventivo resnih zapletov s strani prebavil zaradi uporabe NSAR pri otrocih s kroničnim artritisom ni jasna in ne obstajajo uradna priporočila. Neželeni učinki na jetra lahko povzročijo porast jetrnih encimov, ki je običajno nepomemben, z izjemo v primeru Aspirina. Neželeni učinki na ledvica so redki in nastanejo le pri otrocih ki so predhodno imeli okvarjene ledvice, srce ali jetra.

Pri bolnikih s sistemskim JIA lahko NSAR (in druga zdravila) sprožijo

---

sindrom aktivacije makrofagov, ki je redko, potencialno življenje ogrožajoča stanje aktivacije imunskega sistema.

NSAR lahko vplivajo na strjevanje krvi, ampak ta učinek običajno ni klinično pomemben z izjemo pri otrocih, ki že imajo spremembe pri strjevanju krvi. Aspirin med zdravili povzroča več težav pri strjevanju; ta njegov učinek se izkoristi za zdravljenje bolezni, kjer je večje tveganje za nastanek tromboz (patološkega nastanka strdkov znotraj žilja); v tem primeru, je Aspirin v nizkih odmerkih zdravilo izbora. Indometacin je lahko uporaben za nadzor trdovratne vročine pri otrocih s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritidom.

#### **1.4 Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

NSAR se lahko uporabljajo pri vseh pediatričnih revmatskih boleznih.

## **2. Ciklosporin A**

### **2.1 Opis**

Ciklosporin A je imunosupresivno zdravilo, ki se ga je najprej uporabljalo po presaditvi organov v namen preprečitve zavrnitvene reakcije, sedaj pa se uporablja tudi pri pediatričnih revmatskih boleznih. Je močan inhibitor skupine belih krvničk, ki imajo pomembno vlogo v imunskem sistemu.

### **2.2 Odmerek/načini prejetja**

Lahko se da v tekočini ali kot tableta skupno 3 do 5 mg/kg na dan razdeljeno na 2 enaka odmerka.

### **2.3 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so razmeroma pogosti, posebej v visokih odmerkih in lahko omejijo uporabo zdravila. Obsegajo okvaro ledvic, visok krvni tlak, okvaro jeter, zadebelitev dlesni, prekomerno rast dlak po telesu, slabost in bruhanje.

Zdravljenje s ciklosporinom zato zahteva redne klinične in laboratorijske kontrole za oceno neželenih učinkov. Otrokom je potrebno doma redno spremljati krvni tlak.

---

## **2.4 Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

Sindrom aktivacije makrofagov.

Juvenilni dermatomiozitis.

## **3. Intravenski imunoglobulini**

### **3.1 Opis**

Imunoglobulin je sinonim za protitelo. Intravenski imunoglobulini (IVIG) so pripravljene iz velike količine krvne plazme zdravih krvodajalcev. Plazma je tekoča sestavina človeške krvi. IVIG se uporabljajo za zdravljenje otrok, ki imajo pomanjkanje protiteles zaradi okvare imunskega sistema. Njihovi mehanizmi delovanja še vedno niso povsem razjasnjeni in se razlikujejo pri različnih situacijah. IVIG so se izkazali za uporabne pri posameznih avtoimunskih in revmatskih boleznih.

### **3.2 Odmerek/načini dajanja**

IVIG dajemo z intravensko infuzijo po različnih shemah, ki so odvisne od bolezni.

### **3.3 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so redki in zajemajo anafilaktoidne (alergijske) reakcije, mišične bolečine, vročino in glavobol med infuzijo, glavobol in bruhanje zaradi neinfektivnega draženja mening (kar zdravniki imenujejo aseptični meningitis in pomeni vnetje membran okoli možgan, ki ga ne povzroča okužba) 24 ur po infuziji.

Ti neželeni učinki spontano izzvenijo. Nejateri bolniki, predvsem tisti s Kawasakijsko boleznijo in pomanjkanjem albuminov, lahko razvijejo nizek krvni tlak ob prejemanju IVIG; te bolnike moramo skrbno nadzorovati s strani izkušenega tima.

V IVIG ni virusov HIV, hepatitisa in drugih znanih virusov.

### **3.4 Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

---

Kawasakijeva bolezen.  
Juvenilni dermatomiozitis.

## **4. Kortikosteroidi**

### **4.1 Opis**

Kortikosteroidi so velika skupina kemičnih snovi (hormonov) ki nastajajo v človeškem telesu. Enake ali zelo podobne snovi se da izdelati sintetično in se uporabljajo za zdravljenje različnih stanj vključno pri pediatričnih revmatskih boleznih.

Steroidi, ki se predpišejo za zdravljenje otrok, niso enaki kot pri športnikih v namen izboljšanja njihove zmogljivosti.

Polno ime steroidov, ki se uporabljajo pri vnetnih stanjih je glukokortikoidi ali kortikosteroidi. So zelo močna in hitro delujoča zdravila, ki zavirajo vnetje s tem, da na več nivojih vplivajo na delovanje imunskega sistema. Velikokrat se jih uporablja v namen, da se hitro izboljša stanje bolnika še preden začnejo delovati ostala zdravila, ki jih uporabljamo v kombinaciji s kortikosteroidi.

Poleg imunosupresivnih in protivnetnih učinkov so kortikosteroidi vpleteni v številne druge procese v telesu, npr. pri delovanju srčno-žilnega sistema in reakciji na stresne dejavnike iz okolja, uravnavanju presnove vode, sladkorjev in maščob ter regulaciji krvnega tlaka in številnih drugih.

Hkrati z zdravilnimi učinki se pri dolgotrajnem zdravljenju s KS pojavljajo tudi številni neželeni učinki. Pomembno je, da zdravljenje otroka s KS vodi zdravnik, ki ima izkušnje pri zdravljenju osnovne bolezni in preprečevanju razvoja neželenih učinkov teh zdravil.

### **4.2 Odmerek/načini dajanja**

KS lahko dajemo sistemsko (otrok jih zaužije, ali dobi v žilo) ali lokalno (z injekcijo v sklep, ali nanos na kožo, ali kot kapljice v oči v primeru uveitisa).

Odmerek in način dajanja izberemo glede na otrokovo bolezen in splošno stanje bolnika. Višji odmerki, zlasti ko jih dajemo v žilo, so bolj učinkoviti in hitreje delujejo.

V obliki tablet imamo na voljo različne odmerke zdravila. Najpogosteje v obliki tablet uporabljamo prednizon ali prednizolon.



---

Splošno veljavnih navodil za odmerek in pogostnost dajanja KS ni. Če dajemo zdravilo v enkratnem dnevnem odmerku (običajno zjutraj) 2 mg/kg na dan (največ 60 mg dnevno) ali vsak drugi dan, se pojavi manj neželenih učinkov, vendar je tudi učinek zdravila manjši, kot če dnevni odmerek zdravila razdelimo in ga dajemo v več manjših enakih odmerkih preko dneva. Pri težki obliki bolezni se včasih odločimo za metilprednizolon v zelo visokih odmerkih, ki ga dajemo v obliki intravenske infuzije enkrat dnevno več dni (do 30 mg/kg na dan največ 1 g dnevno) med hospitalizacijo v bolnišnici.

V redkih primerih, ko je motena resorpcija zdravila v črevesju, dnevno uporabljamo intravensko nizke odmerke KS.

Injiciranje dolgodelujočih pripravkov kortikosteroidov (depo pripravki) v vnete sklepe (intaartikularno) je zdravljenje izbire pri JIA. Depo pripravki kortikosteroidov (običajno triamcinolon heksacetonid) imajo aktivno spojino vezano na male kristale. Po vbrizganju v sklepno votlino se ti kristali porazdelijo po notranji površini sklepne ovojnice in postopno sproščajo vezani kortikosteroid, s čimer dosežemo dolgotrajno protivnetno delovanje.

Trajanje tega učinka se razlikuje od bolnika do bolnika, pri večini pa traja več mesecev. Hkrati lahko vbrizgamo KS v enega ali več sklepov. Med samim vbrizgavanjem KS v sklep uporabljamo lokalno analgezijo (anestetične kreme ali pršila), lokalno anestezijo, sedacijo (midazolam, entonox), ali splošno anestezijo. Izbira protibolečinskih ukrepov je odvisna predvsem od starosti bolnika in števila sklepov, v katere nameravamo vbrizgati zdravilo.

### **4.3 Neželeni učinki**

Pri uporabi KS se pojavljajo dve vrsti neželenih učinkov: prvi so posledica dolgotrajnega zdravljenja z visokimi odmerki, drugi pa se pojavijo zaradi ukinjanja zdravljenja. Če bolnik dobiva KS več kot en mesec, zdravljenja ne smemo prekiniti naenkrat, ker se lahko pojavijo hude težave. Te težave nastanejo zaradi nezadostne tvorbe bolnikovih lastnih steroidov, katerih nastajanje je zavrto zaradi dajanja sintetičnih pripravkov. Učinkovitost ter kateri neželeni učinki se bodo pojavili in kako hudo bodo izraženi pri posameznem bolniku je zelo težko napovedati.

Neželeni učinki so navadno odvisni od odmerka in načina uporabe. Enaka količina zdravila povzroči več neželenih učinkov, če ga bolnik

---

dobi v več manjših odmerkih preko dneva, kot pa če bolnik dobi zdravilo v enkratnem jutranjem odmerku. Najbolj vidni neželeni učinki so posledica povečane lakote, ki jo težko nadzorujemo in povzroči porast telesne teže in strije po koži. Uravnotežena dietna prehrana z omejitvijo maščob in sladkorjev ter z večjo vsebnostjo vlaknin lahko pomaga pri nadzoru telesne teže. Akne, ki se pojavijo na obrazu lahko omilimo z lokalnim zdravljenjem. Včasih se pojavijo težave z nespečnostjo in spremembe v čustvovanju. Dolgotrajno zdravljenje pogosto zavre otrokovo rast. V izogib temu neželenemu učinku pri otrocih se zdravnik odloči za uporabo kortikosteroidov v najkrajšem možnem trajanju in najnižjem odmerku. Domnevamo, da se težave z rastjo ne pojavijo, če je odmerek pod 0,2 mg/kg na dan (ali največ 10 mg na dan, tista vrednost, ki je nižja).

Zmanjša se lahko odpornost proti okužbam, kar ima za posledico pogostejše prebolevanje okužb ali težje potekajoče okužbe, kar je odvisno od izraženosti imunosupresije. Težji potek se pojavi predvsem pri noricah, zato je zelo pomembno, da gre otrok k zdravniku takoj ob prvih znakih bolezni ali takrat, ko je bil v stiku z osebo, ki je kasneje zbolela.

Zdravnik se glede na bolnikovo individualno situacijo odloči o možni zaščiti s protitelesi proti noricam in /ali za uporabo protivirusnih zdravil. Ob zdravljenju moramo slediti tudi pojavljanje t.i. skritih neželenih učinkov, kot so izguba kostne gostote, zaradi česar kosti postanejo bolj krhke in se hitreje zlomijo (osteoporoza). Osteoporozo dokažemo in sledimo s posebno preiskavo merjenja kostne gostote imenovano denzitometrija. Domnevamo, da lahko z dodatnim vnosom kalcija (okoli 1000 mg dnevno) in vitamina D upočasnimo razvoj osteoporoze. Najpogostejša neželena učinka na očeh sta nastanek sive mrežnice in zvišan očesni pritisk (glavkom). Če se pojavi visok krvni tlak je pomembna dietna prehrana z omejitvijo soli. Zaradi motenj v presnovi sladkorja lahko poraste vrednost krvnega sladkorja in se razvije s steroidi povzročena sladkorna bolezen. Takrat je potrebna sladkorna dieta z omejitvijo sladkorjev in maščob v prehrani.

Intraartikularne injekcije steroida so redko povezane z neželenimi učinki. Zdravilo lahko zaradi prerazporeditve povzroči lokalno atrofijo kože ali kalcinozo. Tveganje okužbe povzročene z injekcijo steroida je zelo nizko (približno ena na 10000 injekcij intraartikularno, če jih daje izkušen zdravnik).

---

#### **4.4. Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

Kortikosteroidi se lahko uporabljajo pri vseh pediatričnih revmatskih boleznih; običajno se uporabljajo najkrajši možni čas v najnižjem možnem odmerku.

### **5. Azatioprin**

#### **5.1 Opis**

Azatioprin je zdravilo, ki zavira imunski odziv.

Deluje tako, da zavira sintezo DNA, ki je ključen proces pri delitvi vseh celic. Zavora imunskega sistema je posledica učinka zdravila na delitev skupine belih krvnih celic (limfocitov).

#### **5.2 Odmerek/načini dajanja**

Zdravilo otroci dobijo v enkratnem dnevnom odmerku 2 do 3 mg/kg na dan, do največ 150 mg na dan.

#### **5.3 Neželeni učinki**

Običajno otroci azatioprin lažje prenašajo kot ciklofosfamid, vendar ima tudi azatioprin nekatere neželene učinke, zaradi katerih so potrebni redni kontrolni pregledi. Redko se pojavijo neugodni učinki na prebavilih (razjede v ustih, slabost, bruhanje, driska, bolečina v žilčki) in škodljivi učinki na jetrih. Lahko pride do padca števila belih krvnih celic v krvi (levkopenija), ki je odvisen od odmerka zdravila; redkeje se pojavita tudi znižanje števila trombocitov ali znižanje števila rdečih krvnih celic. Okrog 10% bolnikov ima večje tveganje za hematološke zaplete (citopenijo ali znižanje belih krvničk, eritrocitov ali trombocitov) zaradi možne genetske okvare (delno pomanjkanje tiopurin metil transferaze – TPMT, znano tudi kot genetski polimorfizem). To se lahko ugotovi pred začetkom zdravljenja, po uvedbi zdravljenja pa je potrebno preveriti število krvnih celic po 7 do 10. dneh in nato redno enkrat na en do dva meseca.

Dolgotrajno zdravljenje z azatioprinom je teoretično lahko povezano z večjim tveganjem za razvoj rakavih bolezni, vendar raziskave pri bolnikih tega niso potrdile.

---

Kot pri ostalih imunosupresijskih zdravilih, so tudi bolniki zdravljeni z azatioprinom bolj dovzetni za okužbe; pogostejše so predvsem okužbe z virusom noric, ki povzroča herpes zoster (pasavec).

#### **5.4. Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

Juvenilni sistemski lupus eritematozus  
Nekateri sistemski vaskulitisi pri otrocih

### **6. Ciklofosfamid**

#### **6.1 Opis**

Ciklofosfamid je imunosupresijsko zdravilo, ki deluje protivnetno in zaviralno na imunski sistem. Deluje tako, da zavira sintezo DNA in preprečuje normalno delitev celic. Močno učinkuje predvsem na tiste celice, ki se hitro delijo in morajo zato sintetizirati večje količine DNA, kot npr. krvne celice, celice lasnih korenin in celice sluznice prebavil. Ciklofosfamid ima najmočnejši vpliv na bele krvne celice, imenovane limfociti, in prav ta učinek uporabljamo pri zaviranju imunskega odziva. Ciklofosfamid je bil najprej uveden pri zdravljenju določenih rakavih bolezni. Pri zdravljenju revmatskih bolezni ga običajno uporabljamo kot pulzno terapijo in ima zato manj neželenih učinkov, kot pri zdravljenju rakavih bolezni.

#### **6.2 Odmerek/načini dajanja**

Ciklofosfamid lahko bolniki dobivajo v obliki tablet (1-2 mg na kg na dan) ali pogosteje kot intravensko infuzijo (mesečno v pulzu 0.5 do 1 g na kvadratni meter prvih 6 mesecev in nato 2 pulza vsake 3 mesece, ali kot pulz v odmerku 500 mg na kvadratni meter vsaka 2 tedna skupno 6 infuzij).

#### **6.3 Neželeni učinki**

Ciklofosfamid je zdravilo, ki močno zavre imunski sistem in ima številne neželene učinke, zato so potrebni redni kontrolni pregledi. Najbolj pogosto se pojavljata slabost in bruhanje. Včasih se prehodno pojavi stanjšanje las.

---

Prekomeren padec števila belih krvnih celic ali krvnih ploščic v času zdravljenja zahteva prilagoditev odmerka zdravila ali začasno prekinitev zdravljenja s ciklofosfamidom.

Zlasti pri vsakodnevnem jemanju zdravila v obliki tablet se lahko pojavijo spremembe v sečnem mehurju (kri v urinu). Pri pulznem intravenskem zdravljenju so težave s sečnim mehurjem redkejše in jih dodatno zmanjšujemo z vnosom večje količine tekočine. Dolgotrajno zdravljenje je povezano z večjim tveganjem za neplodnost in razvoj rakavih bolezni; ti zapleti so povezani s celokupno količino zdravila, ki jo bolnik dobi v vsem času zdravljenja.

Ciklofosfamid znižuje imunsko odpornost in poveča tveganje za nastanek okužb. Tveganje je posebej veliko, če bolnik hkrati dobiva tudi druga imunosupresijska zdravila kot npr. visoke odmerke kortikosteroidov.

## **6.4 Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

Juvenilni sistemski lupus eritematosus.

Nekateri sistemski vaskulitisi.

## **7. Metotreksat**

### **7.1 Opis**

Metotreksat je zdravilo, ki se že več let uporablja pri otrocih z različnimi boleznimi. Zdravilo so najprej uporabljali pri zdravljenju rakavih bolezni, ker deluje tako, da zavira delitev celic (proliferacijo).

Učinek na delitev celic dosežemo samo, če dajemo zdravilo v visokih odmerkih. Pri revmatskih boleznih ga uporabljamo v nizkih odmerkih in v daljših časovnih intervalih ter učinkuje predvsem protivnetno. Pri uporabi nizkih odmerkov zdravila se večina neželenih učinkov ne pojavi, ali pa so blažji in lahko enostavno ukrepamo.

### **7.2 Odmerek/načini dajanja**

Metotreksat je na voljo v dveh oblikah: v tabletah in kot raztopina za injiciranje. Bolnik zdravilo jemlje le enkrat tedensko, vedno na isti dan v tednu. Običajen odmerek je 10 do 15 mg na kvadratni meter (običajno do največ 20 mg na teden). Dodatek folne ali folinske kisline 24 ur po

---

dajanju metotreksata znižuje frekvenco nekaterih neželenih učinkov. Pot dajanja in odmerek določi zdravnik na podlagi bolnikovega kliničnega stanja.

Tablete se bolje resorbirajo, če jih bolnik vzame na tešče in z vodo. Zdravilo, ki je pripravljeno v obliki ampul za injiciranje, lahko vbrizgamo podkožno kot inzulinske injekcije pri sladkornih bolnikih, ali pa ga vbrizgamo v mišico in zelo redko v veno.

Glavne prednosti uporabe injekcij sta boljša resorbcija, višje koncentracije zdravila v telesu in manj težav s strani želodca. Zdravljenje z metotreksatom je dolgotrajno. Večina zdravnikov priporoča nadaljevanje zdravljenja z metotreksatom še najmanj 6-12 mesecev po tem, ko dosežemo umiritev bolezni (remisija).

### **7.3 Neželeni učinki**

Večina otrok, ki so zdravljeni z metotreksatom, ima zelo malo neželenih učinkov. Pojavljata se predvsem slabost in tiščanje v želodcu. Temu se lahko delno izognemo, če bolnik zdravilo vzame ponoči. Za preprečevanje teh neželenih učinkov večkrat predpišemo vitamin folno kislino.

Včasih so potrebne dodatne tablete proti slabosti, ki jih bolnik vzame pred in po odmerku metotreksatu. Druga možnost je sprememba načina dajanja in nadaljevanje zdravljenja z injekcijami. Med ostalimi neželenimi učinki se lahko pojavijo razjede v ustih in redkeje kožni izpuščaji. Kašelj in težave z dihanjem so pri otrocih redke. Vpliv metotreksata na zmanjšanje števila krvnih celic je običajno zelo blago. V primerjavi z odraslimi se pri otrocih zelo redko pojavi dolgotrajna okvara jeter (fibroza jeter), verjetno tudi zato, ker so otroci veliko manj izpostavljeni dodatnim škodljivim vplivom na jetra, kot npr. prekomerno pitje alkohola.

Običajno zdravljenje z metotreksatom začasno prekinemo, če ob kontrolnem pregledu ugotovimo povečane vrednosti jetrnih encimov in kasneje zdravilo ponovno uvedemo, ko pride do normalizacije vrednosti. Redne laboratorijske preiskave so pri zdravljenju z metotreksatom nujno potrebne. Tveganje za nastanek okužb pri zdravljenju z metotreksatom običajno ni povečano.

Pri zdravljenju mladostnikov je pomembno opozoriti še na nekaj ostalih ukrepov. Strogo prepovedano je uživanje alkoholnih pijač, ki povečajo škodljive učinke zdravila na jetra. Zelo pomembno je tudi svetovanje

---

spolno aktivnim mladostnikom glede uporabe kontracepcijskih sredstev, ker metotreksat lahko povzroči okvaro ploda.

#### **7.4 Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

Juvenilni idiopatski artritis.

Juvenilni dermatomiozitis.

Juvenilni sistemski lupus eritematosus.

Lokalizirana sklerodermija

### **8. Leflunomid**

#### **8.1 Opis**

Leflunomid je lahko zamenjava za metotreksat pri bolnikih, ki se na metotreksat ne odzovejo ali pa ga ne prenašajo. Malo je izkušenj s tem zdravilom pri otroškem artritisu in zdravilo ni odobreno za JIA s strani regulatornih agencij.

#### **8.2 Odmerek/načini dajanja**

Otroci s težo manj kot 20 kg prejmejo prvi dan leflunomid 100 mg preko ust in nato nadaljujejo z vzdrževalnim odmerkom 10 mg vsak drugi dan. Otroci, ki tehtajo 20 do 40 kg, prejmejo prva 2 dni leflunomid 100 mg in nato nadaljujejo z vzdrževalnim odmerkom 10 mg na dan. Otroci, ki tehtajo več kot 40 kg, prejmejo prve 3 dni leflunomid 100 mg in nato nadaljujejo z vzdrževalnim odmerkom 20 mg na dan.

Ker je leflunomid teratogen (lahko povzroči okvaro ploda), mora biti pri dekletih, pri katerih obstaja možnost nosečnosti, pred začetkom prejemanja negativen test nosečnosti, kasneje pa je potrebna primerna kontracepcija.

#### **8.3 Neželeni učinki**

Driska, slabost, bruhanje so glavni neželeni učinki. V primeru toksičnosti je potrebno zdravljenje s holestiraminom.

#### **8.4 Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

---

Juvenilni idipatski artritis (zdravilo ni odobreno za uporabo pri juvenilnem idiopatskem artritisu).

## **9. Hidroksiklorokin**

### **9.1 Opis**

Hidroksiklorokin so najprej uporabljali pri zdravljenju malarije. Kasneje so dokazali, da zdravilo zavira različne procese, ki sodelujejo pri nastanku vnetja.

### **9.2 Odmerek/ načini dajanja**

Bolniki zdravilo jemljejo enkrat dnevno v obliki tablet, do 7 mg na kg na dan, z obrokom ali kozarcem mleka.

### **9.3 Neželeni učinki**

Hidroksiklorokin bolniki običajno dobro prenašajo. Med neželenimi učinki se pojavlja predvsem slabost, ki pa običajno ni huda.

Najpomembnejši neželeni učinek je škodljivo delovanje na oči.

Hidroksiklorokin se kopiči v očesni mrežnici, kjer se lahko zadržuje še dolgo časa po prenehanju zdravljenja.

Težave s strani oči so zelo redke, vendar lahko vodijo v slepoto, tudi če je bilo zdravilo že prekinjeno. Danes, ko uporabljamo nizke odmerke zdravila, so težave s strani oči izredno redke.

Z zgodnjim odkritjem neželenih učinkov na očeh in prekinitvijo zdravljenja lahko preprečimo okvaro vida, zato so potrebni redni kontrolni pregledi pri okulistu. Pri nizkih odmerkih zdravila, ki jih uporabljamo pri bolnikih z revmatskimi boleznimi, ni enotnih navodil, ali so redni kontrolni pregledi pri okulistu res potrebni in kako pogosto jih je potrebno izvajati.

### **9.4 Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

Juvenilni dermatomiozitis

Juvenilni sistemski lupus eritematozus



---

## **10. Sulfasalazin**

### **10.1 Opis**

Sulfasalazin je zdravilo, ki je sestavljeno iz protibakterijske in protivnetne učinkovine. Izdelano je bilo že pred več leti, ko je veljalo še prepričanje, da je revmatoidni artritis odraslih infekcijska bolezen. Čeprav se je s časom izkazalo, da prvotni razlog za uporabo zdravila ni pravi, se je sulfasalazin izkazal kot uspešno zdravilo pri nekaterih oblikah artritsov in pri kroničnih vnetnih črevesnih boleznih.

### **10.2 Odmerek/ načini dajanja**

Sulfasalazin se uporablja v obliki tablet v odmerku 50 mg na kg na dan, največ 2 g na dan.

### **10.3 Neželeni učinki**

Neželeni učinki zdravila so razmeroma pogosti, zato je potrebno redno opravljati kontrolne laboratorijske preiskave. Med neželenimi učinki so najpogostejše težave s strani prebavil (izguba apetita, slabost, bruhanje, driska), alergijski izpuščaji, okvara jeter (porast vrednosti jetrnih encimov), padec števila krvnih celic in znižanje vrednosti serumskih protiteles.

Zdravila ne smemo uporabljati pri otrocih s sistemskim JIA ali jSLE, ker lahko pri teh bolnikih sproži težak zagon bolezni ali sindrom aktivacije makrofagov.

### **10.4 Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

Juvenilni idiopatski artritis (običajno JIA z entezisom).

## **11. Kolhicin**

### **11.1 Opis**

Kolhicin je zelo staro zdravilo, ki je poznano že več stoletij. Pridobivajo ga iz posušenih plodov colchicuma (žafrana), rastline iz družine Liliaceae. Na vnetje vpliva tako, da zavira delovanje in zmanjšuje število belih krvnih celic.

---

## **11.2 Odmerek/ načini dajanja**

Uporablja se v obliki tablet, običajno v odmerku 1 do 1,5 mg na dan. Včasih so potrebni višji odmerki (2 do 2,5 mg na dan). Zelo redko, ob trdovratni bolezni, se zdravilo da intravenozno.

## **11.3 Neželeni učinki**

Večina neželenih učinkov se pojavi na prebavilih. Driska, slabost, bruhanje in trebušni krči so manj izraziti, če je otrok na dieti brez laktoze. Večina teh neželenih učinkov izzveni tudi, če prehodno znižamo odmerek zdravila.

Ko težave minejo, postopoma dvigujemo odmerek do terapevtskih nivojev. Med zdravljenjem lahko pride do padca števila krvnih celic, zato so potrebne redne laboratorijske kontrolne preiskave.

Pri bolnikih z ledvičnimi in/ali jetrnimi boleznimi se lahko pojavi mišična oslabeledost (miopatija), ki po ukinitvi zdravila takoj izzveni.

Redko se neželeni učinki kažejo s prizadetostjo perifernih živcev (nevropatija). Po ukinitvi zdravljenja pride do postopnega izboljšanja stanja s strani perifernih živcev. Pri posameznih bolnikih se pojavita izpuščaj in izpadanje las.

Zaužitje prekomernega odmerka zdravila lahko povzroci težko zastrupitev. Zdravljenje zastrupitve s kolhicinom zahteva bolnišnično zdravljenje. Običajno se bolnikovo stanje postopno izboljša, težka zastrupitev pa je lahko tudi smrtna. Starši morajo dobro poskrbeti, da zdravila niso v dosegu malih otrok. Pri bolnicah s familiarno mediteransko vročico nadaljujemo zdravljenje s kolhicinom tudi v času nosečnosti po posvetu z ginekologom.

## **11.4 Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

Družinska mediteranska vročica.

Nekatere druge avtoinflamatorne bolezni vključno ponavljajoči se perikarditis.

## **12. Mikofenolat mofetil**

---

### **12.1 Opis**

Pri nekaterih pediatričnih revmatskih boleznih je imunski sistem prekomerno aktiviran. Mikofenolat mofetil zavira proliferacijo B in T limfocitov (posebnih levkocitov); z drugimi besedami, zavira razvoj nekaterih aktivnih imunskih celic, kar postane očitno po nekaj tednih prejemanja.

### **12.2 Odmerek/ načini dajanja**

Zdravilo se lahko da v obliki tablet ali praška za raztopino od 1 do 3 g na da. Ker lahko hrana zmanjša njegovo absorbcijo se ga užije med obroki. Če se odmerek izpusti, se ne sme nato odmerek podvojiti, Shranjevati ga je potrebno v originalnem ovoju, tesno zaprtega. Priporočeno je, da se pri bolniku določi koncentracije zdravila v krvi večkrat dnevno, kar omogoča prilagoditev odmerka pri bolniku.

### **12.3 Neželeni učinki**

Najbolj pogost neželeni učinek je nelagodje v prebavilih, ki se opazi pri 10 do 30% bolnikov, predvsem na začetku zdravljenja. Lahko se pojavi driska, slabost, bruhanje ali zaprtje. Če ti neželeni učinki vztrajajo, se odmerek lahko zmanjša ali priporoči prejemanje podobnega zdravila (mifortik). Zdravilo lahko povzroči zmanjšanje levkocitov in/ali trombocitov in zato moramo mesečno spremljati krvno sliko. Z dajanjem zdravila se mora začasno prekiniti, v kolikor se zniža število levkocitov in/ali trombocitov.

Zdravilo lahko poveča možnost pojava okužb. Zdravilo, ki zmanjšuje imunski sistem lahko povzroči nustrezen odziv na živa cepiva, zato je med zdravljenjem odsvetovano cepljenje z živimi cepivi, npr. proti ošpicam. O cepljenjih se posvetujte z zdravnikom, tudi npr. pred potovanjem v tujino. Med zdravljenjem z mikofenolat mofetilom se je potrebno izogibati nosečnosti.

Redni klinični pregledi (mesečno) in kontrole krvi ter urina so potrebni, da se ugotovi neželene učinke in ustrezno ukrepa.

### **12.4 Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni**

Juvenilni sistemski lupus eritematozus

---

### **13. Biološka zdravila**

Moderna tehnologija je omogočila v zadnjih letih pripravo različnih zdravil, ki jih imenujemo biološka zdravila. Zdravila te skupine imenujemo biološka zdravila, ker jih proizvajajo z biotehnološkimi procesi in so, za razliko od npr. metotreksata ali leflunomida, primarno usmerjena proti specifičnim molekulam (faktor tumorske nekroze ali TNF, interlevkin 1 ali 6, T celični antagonisti). Biološka zdravila so zelo pomembna pri blokiranju vnetnega procesa, ki je značilen za JIA. Sedaj je veliko bioloških zdravil odobrenih specifično za uporabo pri bolnikih z JIA.

Vsa biološka zdravila so zelo draga. Za števila biološka zdravila razvijajo podobna biološka zdravila, ki bi imela podobno učinkovitost in bi bila dostopna za nižjo ceno.

Glavni neželeni učinek je predvsem veliko tveganje za razvoj okužb, zato je potrebna dobra informiranost s strani bolnikov in njihovih staršev ter upoštevanje preventivnih ukrepov. Cepljenje z živimi cepivi je priporočeno le pred začetkom zdravljenja, ostala cepljenja se lahko opravi med zdravljenjem. Izključitev tuberkuloze (s tuberkulinskim testom ali PPD) je obvezna pri vseh bolnikih pri katerih je predvideno zdravljenje z biološkim zdravilom. Na splošno je potrebno ob okužbah zdravljenje z biološkim zdravilom vsaj začasno prekiniti. Pred prekinitvijo zdravljenja je vedno potreben posvet z lečečim zdravnikom. Za informacije o možnih povezavah s tumorji preverite del o zdravilih proti TNF v nadaljevanju besedila.

Malo je informacij o uporabi bioloških zdravil med nosečnostjo. Splošno priporočilo je, da se zdravljenje z biološkim zdravilom v času nosečnosti prekine, vendar je potrebna ocena za vsak primer posebej.

Neželeni učinki drugih bioloških zdravil so lahko podobni tistim, opisanim pri zdravljenju z zdravili proti TNF, s tem da je število bolnikov, ki je do sedaj prejemale ta zdravila še manjše in so bili spremljani krajši čas. Nekateri zapleti npr. pojav sindroma aktivacije makrofagov se zdijo bolj povezani z osnovno boleznijo (sindrom aktivacije makrofagov pri bolnikih s sistemskim JIA) kot s samim zdravljenjem. Pri anakinri boleče injekcije lahko vodijo do prekinitve zdravljenja. Anafilaksije se večinoma pojavijo pri intravenskem zdravljenju.

#### **13.1 Zdravila proti TNF**

---

Zdravila proti TNF selektivno blokirajo TNF, ki je pomemben mediator vnetnega procesa. Uporabljajo se kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z metotreksatom in so učinkovita pri večini bolnikov. Njihov učinek je razmeroma hiter in v zadnjih letih je bilo ugotovljeno, da so ta zdravila tudi varna (glej spodaj besedilo o varnosti zdravila). Za opredelitev dolgoročnih neželenih učinkov pa bo potrebno še daljše sledenje. Biološka zdravila za JIA, ki vključujejo tudi blokatorje TNF, so najbolj široko uporabljena in se precej razlikujejo glede na način in pogostost dajanja. Etanercept se prejema podkožno enkrat ali dvakrat tedensko, adalimumab podkožno vsaka dva tedna in infliximab v mesečnih infuzijah. Raziskujejo se še druga biološka zdravila (npr. golimumab in certolizumab pegol).

Zdravila proti TNF se uporabljajo za zdravljenje različnih oblik JIA z izjemo sistemskega, kjer se uporabljajo druga biološka zdravila, kot so npr. anti IL-1 (anakinra in kanakinumab) in anti IL-6 (tocilizumab). Perzistentni oligoartritis se običajno ne zdravi z biološkimi zdravili. Biološka zdravila se morajo prejemati pod natančno zdravniško kontrolo.

Vsa zdravila imajo močan protivnetni učinek, ki traja dokler bolnik prejema zdravilo. Večina neželenih učinkov se kaže kot povečana dovzetnost za okužbe, še posebej za tuberkulozo.

Ob pojavu resnih okužb naj bi se zdravilo ukinilo. Redko se zgodi, da se v toku zdravljenja razvijejo druge avtoimunske bolezni. Ni dokazov za večje tveganje nastanka raka pri otrocih.

Pred leti je bilo s strani Agencije za hrano in zdravil iz ZDA izdano opozorilo o možnem porastu tumorjev (predvsem limfomov) ob daljši uporabi zdravil. Znanstvenih dokazov za omenjeno tveganje ni, znano pa je, da je sama avtoimunska bolezen povezana z manjšim porastom tveganja za razvoj malignih bolezni (kot se pojavlja pri odraslih). Pomembno je, da se lečeči zdravnik z družino pogovori o možnih tveganjih in dobrobitih zdravljenja s temi zdravili.

Ker se zdravila proti TNF uporabljajo šele krajši čas, trenutno še nimamo podatkov o dolgoročni varnosti teh zdravil. V naslednjem delu so opisana anti-TNF zdravila, ki so trenutno dostopna na tržišču.

### **13.1.1 Etanercept**

**Opis:** Etanercept je blokator receptorja TNF, kar pomeni, da zavira vezavo med TNF in njegovim receptorjem na vnetnih celicah in zato

---

blokira ali zmanjšuje vnetje, ki je temeljno dogajanje pri juvenilnem idiopatskem artritisu.

**Odmerek/ načini dajanja:** Etanercept dajemo v obliki podkožnih injekcij bodisi tedensko (0.8 mg/kg do največ 50 mg) ali dvakrat tedensko (0.4 mg na kg-največ 25 mg); bolniki ali njihovi starši se lahko sami naučijo dajanja podkožnih injekcij.

**Neželeni učinki:** Na mestu dajanja se lahko pojavijo lokalne reakcije (rdeč izpuščaj, srbenje, oteklina), vendar so običajno kratkotrajne in blage.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:**

Poliartikularna oblika JIA če otroci niso odgovorili na zdravljenje z drugimi zdravili, npr. metotreksatom. Uporablja se ga tudi za zdravljenje z JIA povezanega uveitisa, če je drugo zdravljenje te bolezni nezadostno (npr. po metotreksatu in topikalnih steroidih), vendar trenutno ni jasnih dokazov o njegovi učinkovitosti v primeru te indikacije.

### 13.1.2 Infliksimab

**Opis:** Infliksimab je himerno protitelo (delno pridobljeno iz proteinov, ki izvirajo iz miši). Monoklonsko protitelo se poveže s TNF in zato blokira ali zmajša vnetni proces, ki je temeljno dogajanje pri JIA.

**Odmerek/ načini dajanja:** Infliximab dajemo v obliki intravenskih infuzij v bolnišnici, običajno vsakih 8 tednov (6 mg na kg ob vsaki infuziji) in se običajno prejema z metotreksatom zato, da se zmanjšajo neželeni učinki infliksimaba.

**Neželeni učinki:** Med infuzijo zdravila so možne alergijske reakcije, ki so lahko blage (občutek težkega dihanja, kožni izpuščaj, srbenje) ali težje s padcem krvnega tlaka in šokom. Alergijske reakcije se pogosteje pojavijo ob prvih aplikacijah zdravila in so posledica preobčutljivosti na tisti del zdravila, ki je iz molekul mišjega izvora. Če se pojavi alergijska reakcija moramo zdravljenje s tem zdravilom prekiniti. Uporaba nižjega odmerka (3 mg na kg) je lahko enako učinkovita, vendar je povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, ki so lahko tudi resni.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:** Ni odobren za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa in se ga uporablja neregistriranega (zdravilo uradno ni indicirano za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa).

---

### 13.1.3 Adalimumab

**Opis:** Adalimumab je humano monoklonsko protitelo, ki se poveže s TNF in tako blokira ali zmanjša vnetni proces, ki je temeljno dogajanje pri juvenilnem idiopatskem artritisu.

**Odmerek/ načini dajanja:** Dajemo ga v obliki podkožnih injekcij vsaka dva tedna (24 mg na kvadratni meter na injekcijo do največ 40 mg), običajno v kombinaciji z metotreksatom.

**Neželeni učinki:** Lokalne reakcije (rdečina, srbenje, otekanje) na mestu injekcije se lahko pojavijo vendar so običajno kratkotrajne in blage.

#### **Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:**

Poliartikularna oblika JIA če otroci niso odgovorili na zdravljenje z drugimi zdravili, npr. metotreksatom. Uporablja se ga tudi za zdravljenje z JIA povezanega uveitisa, če je drugo zdravljenje te bolezni nezadostno (npr. po metotreksatu in topikalnih steroidih), vendar trenutno ni jasnih dokazov o njegovi učinkovitosti v primeru te indikacije.

## 13.2 Druga biološka zdravila

### 13.2.1 Abatacept

**Opis:** Abatacept je zdravilo z drugačnim mehanizmom delovanja proti molekuli (CTL4Ig), ki je pomembna za aktivacijo belih krvnih celic imenovanih limfociti T. Trenutno se lahko uporablja za zdravljenje otrok s poliartritisom, ki se ne odzivajo na metotreksat ali druga biološka zdravila.

**Odmerek/ načini dajanja:** Abatacept se daje intravenozno v bolnišnici (v odmerku 10 mg na kg ob vsaki infuziji) in sicer v kombinaciji z metotreksatom, zato da se zmanjša verjetnost neželenih učinkov abatacepta. Preučuje se tudi podkožno dajanje abatacepta za enako indikacijo.

**Neželeni učinki:** Zaenkrat ni bilo zabeleženih pomembnih neželenih učinkov.

#### **Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:**

Poliartikularna oblika JIA, ki se ne odzove na druga zdravila, kot so npr. metotreksat ali zdravila usmerjena proti TNF.

### 13.2.2 Anakinra

---

**Opis:** Anakinra je rekombinantna oblika naravne molekule (antagonist receptorja za IL-1), ki vpliva na delovanje IL-1 in tako zavira vnetje, predvsem pri sistemskem JIA in avtoinflammatory sindromih kot je npr. periodični vročinski sindrom povezan s kriopirinom (angl. cryopyrin-associated periodic syndromes - CAPS).

**Odmerek/ načini dajanja:** Anakinra se daje podkožno vsak dan (običajno v odmerku 1 do 2 mg/kg, do 5 mg/kg pri nekaterih otrocih z nižjo telesno težo in težko obliko bolezni, redko se daje v odmerku več kot 100 mg na dan ob vsaki aplikaciji) pri sistemskem JIA.

**Neželeni učinki:** Lokalne reakcije (rdečina, srbenje, otekanje) na mestu injekcije se lahko pojavijo vendar so običajno kratkotrajne in blage. Resni neželeni učinki so redki in sicer resnejše okužbe, hepatitis in pri bolnikih s sistemskim JIA posamezni primeri sindroma aktivacije makrofagov.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:** Zdravilo je indicirano za zdravljenje bolnikov s periodičnim vročinskim sindromom povezanim s kriopirinom (CAPS) po dopolnjenem drugem letu starosti. Pogosto se uporablja kot neregistrirano zdravilo tudi pri sistemskem JIA, in sicer pri bolnikih, ki so odvisni od kortikosteroidov in pri nekaterih drugih avtoinflammatory bolezni.

### 13.2.3 Kanakinumab:

**Opis:** Kanakinumab je monoklonsko protitelo druge generacije usmerjeno proti molekuli interleukin 1 (IL1), ki zavira vnetne procese posebej pri sistemskem juvenilnem idiopatskem artritisu in avtoinflammatory sindromih, kot npr. periodični vročinski sindrom povezan s kriopirinom (CAPS).

**Odmerek/ načini dajanja:** Kanakinumab se daje podkožno enkrat mesečno (v odmerku 4 mg/kg) pri sistemskem JIA.

**Neželeni učinki:** Lokalne reakcije (rdečina, otekanje) na mestu injekcije se lahko pojavijo vendar so običajno kratkotrajne in blage.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:** Nedavno je bilo zdravilo odobreno za zdravljenje sistema JIA pri bolnikih, ki so odvisni od kortikosteroidov in pri otrocih s periodičnim vročinskim sindromom povezanim s kriopirinom (CAPS)

### 13.2.4 Tocilizumab



---

**Opis:** Tocilizumab je monoklonsko protitelo specifično usmerjeno proti receptorju molekule z imenom interlevkin 6 (IL6); zavira vnetne procese, posebej pri sistemskem juvenilnem idiopatskem artritisu.

**Odmerek/ načini dajanja:** Tocilizumab se daje intravenozno v bolnišnici. Pri sistemskem JIA se tocilizumab daje vsakih 15 dni (8 mg/kg pri otrocih težjih od 30 kg ali 12 mg/kg pri otrocih lažjih od 30 kg) ter običajno skupaj z metotreksatom ali kortikosteroidi pri sistemskem JIA. Pri poliartikularni obliki JIA se tocilizumab daje na 4 tedne (8 mg/kg pri otrocih težjih od 30 kg ali 10 mg/kg pri otrocih lažjih od 30 kg).

**Neželeni učinki:** Pojavijo se lahko sistemske alergijske reakcije. Ostali resni neželeni učinki so redki in vključujejo resnejše okužbe, hepatitis in pri bolnikih s sistemskim JIA sindrom aktivacije makrofagov. Redko se pojavijo odstopanja v jetrnih encimih (transaminaze), znižanje trombocitov in belih krvnih celic kot so nevtrofilci, ter znižanje nivoja maščob v krvi.

**Glavne indikacije za pediatrične revmatske bolezni:** Nadavno je bilo zdravilo registrirano za sistemski juvenilni idiopatski artritis pri bolnikih, ki so odvisni od kortikosteroidov in tudi pri juvenilnem idiopatskem artritisu s poliartikularno prizadetostjo pri otrocih, ki niso odgovorili na metotreksat.

### **13.3 Druga biološka zdravila, ki so že dostopna, ali pa so v fazi kliničnih raziskav**

Druga biološka zdravila kot rilonacept (anti IL1 za podkožno dajanje), rituksimab (anti-CD20 za intravenske infuzije), tofacitinib (JAK-3 inhibitor v obliki tablet) in druga se uporabljajo za zdravljenje nekaterih revmatskih bolezni pri odraslih in samo poskusno pri otrocih. Klinične raziskave za oceno njihove učinkovitosti in varnosti so v teku, ali se bodo začele v naslednjih letih, trenutno pa so podatki o njihovi uporabi pri otrocih omejeni.

### **14. Nova zdravila, ki so v fazi razvoja**

Nova zdravila razvijajo farmacevtske družbe in klinični raziskovalci iz »Paediatric Rheumatology International Trials Organisation« (PRINTO) in »Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG at [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)). PRINTO in PRCSG sodelujeta pri nastanku protokolov, zbiranju podatkov, analizi podatkov in poročanju o izsledkih v

---

medicinski literaturi.

Preden Vaš zdravnik predpise novo zdravilo, mora biti le-to natančno testirano v kliničnih raziskavah, zato da se oceni varnost in učinkovitost. Običajno se zdravila najprej testirajo na odraslih in so zato najprej dostopna le za odrasle bolnike. Vedno več je na voljo registriranih zdravil in vedno redkejša je uporaba neregistriranih zdravil. Če boste želeli, boste lahko prispevali k razvoju novega zdravila s sodelovanjem v klinični raziskavi.

Nadaljnje informacije lahko najdete na naslednjih spletnih straneh:

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

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

Informacije o trenutno potekajočih kliničnih raziskavah:

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

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

Dogovorjeni načrti za razvoj novih zdravil za otroke v 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)

Registrirana zdravila za otroke:

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

<http://labels.fda.gov> <http://labels.fda.gov>