

# Současné možnosti biologické léčby v dětské revmatologii

MUDr. Hana Malcová, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Rudolf Horváth, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení revmatologie dětí a dospělých, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>2</sup>Centrum dětské revmatologie a autoinflatorních onemocnění Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Klinika dětského a dorostového lékařství, Praha

**Terapie dětských revmatických onemocnění se za posledních dvacet let radikálně změnila s příchodem biologické léčby. Nové léky znamenají významný pokrok v cílené a účinné léčbě především dětí s juvenilní idiopatickou artritidou. Ve zvláštním režimu („off-label“) se však uplatňují biologické léky také u dalších závažných forem systémových zánětlivých onemocnění, jako jsou například systémový lupus erythematosus, juvenilní dermatomyositida, systémové vaskulitidy a autoinflatorní nemoci. Díky moderní léčbě jsme schopni dosáhnout u většiny pacientů remise onemocnění, která jim umožní vést normální život bez omezení. Podle mechanismu účinku můžeme rozdělit biologické léky na ty, které interferují s prozánětlivými cytokiny, a léky, které blokují funkci T nebo B lymfocytů. Článek se zabývá vybranými skupinami biologik, jejich indikacemi, nežádoucími účinky a některými úskalími ve využití těchto léků.**

**Klíčová slova:** biologická léčba, dětská revmatologie, juvenilní idiopatická artritida (JIA), inhibitory TNF $\alpha$ , blokátory IL-1, blokátory IL-6

## Current possibilities of biologic therapy in paediatric rheumatology

**Therapy of paediatric rheumatic diseases has radically changed over the past twenty years with introduction of biologic drugs. These new drugs represent a significant advance in targeted and effective treatment especially for children with juvenile idiopathic arthritis. However, biologics are used off-label in other serious systemic inflammatory diseases, such as systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, systemic vasculitis, and autoinflammatory diseases. With the modern treatment, most our patients reach remission and they are thus able to lead a normal life without any limitation. According to the mechanism of action, we can divide biologic drugs into those that interfere with proinflammatory cytokines and those that block the function of T or B lymphocytes. This article deals with selected groups of biologics, their indication, side effects and some problems concerning their use.**

**Key words:** biologic therapy, paediatric rheumatology, juvenile idiopathic arthritis (JIA), TNF $\alpha$  inhibitors, IL-1 blockers, IL-6 blockers

## Úvod

Dětská revmatologie se zabývá převážně zánětlivými chorobami dětského věku, jež postihují nejen pohybový aparát, ale i jiné orgánové systémy. Etiologie těchto chorob není ve většině případů plně objasněna. Klinický obraz i dlouhodobá prognóza jsou velmi rozmanité, často modifikované odlišnými charakteristikami imunitního systému dětí a také obecnými, fyziologickými vývojovými procesy. Z hlediska výskytu v populaci patří dětská revmatická onemocnění mezi vzácné, tzv. „orfánní“ choroby. Právě jejich nízký výskyt je hlavní příčinou nedostatku kontrolovaných klinických studií s dostatečnou silou evidence, které by umožnily autorizaci použití moderních léčivých přípravků u dětí.

Biologické léky se na rozdíl od konvenčních syntetických chorobu modifikujících antirevmatických léků (csDMARDs) připravují tzv. biotechnologickými postupy. Jde o genetic-

kým inženýrstvím připravené proteiny, které cíleně ovlivňují některé struktury důležité pro rozvoj autoimunitního onemocnění. Postoje regulačních úřadů k jednotlivým biologickým lékům se liší nejen na evropském a severoamerickém kontinentu, ale i mezi jednotlivými evropskými zeměmi navzájem. V České republice (ČR), bez ohledu na evropskou registraci, nemá řada přípravků dosud stanovenou úhradu a jsou zatím k dispozici pouze v režimu „off-label“. V současné době jsou u nás hrazeny biologické léky v indikaci pro juvenilní idiopatickou artritidu (JIA) u podtypů polyartikulární, systémová, artritida spojená s enteazitidou a psoriatická. Jediné další schválené revmatologické indikace u dětí v ČR jsou závažné formy periodického syndromu asociovaného s kryopyrinem (CAPS). Ve zvláštním režimu („off-label“) se však uplatňují biologické léky také u dalších závažných forem systémových zánětlivých

onemocnění, jako jsou systémový lupus erythematosus (SLE), juvenilní dermatomyositida (JDM) i vzácné primární systémové vaskulitidy.

Podobně jako u dalších skupin onemocnění dětí i dospělých je biologická léčba v případě juvenilní artritidy a autoinflatorních onemocnění soustředěna do tzv. dětských center biologické léčby (dvě se nacházejí v Praze a jedno v Brně). Mezi obecné výhody biologik ve srovnání s tradičními nescílenými chorobu modifikujícími léky patří jejich vysoká účinnost, poměrně nízká toxicita i velmi dobrá snášenlivost dětskými pacienty, nevýhodou je relativně vysoká cena. V tabulce jsou uvedena biologika v současné době používaná v dětské revmatologii, která jsou dostupná v ČR, a stav jejich registrace k lednu 2018. Další léky jako certolizumab pegol, secukinumab, sarilumab jsou ve fázi klinických studií pro pacienty s JIA.

## Biologická liečba – pred zahájením terapie

Pred zahájením biologickej liečby je nutno splniť indikačné kritéria, viz tabuľka. U JIA se jedná o trvajúcu aktivitu onemocnenia a selhání nebo intoleranciu či projevy toxicity konvenčnej terapie, predevším metotrexátu (MTX). Za alternativu je v prípade intolerance MTX považován leflunomid a u entezopatickej JIA i sulfasalazin. Indikacie liečby je ďalej podpora prítomnosti artritidy v prognosticky nepriaznivých lokalitách (kyčel, krční páteř, zápěstí, hlezno), aktivní sakroileitidy či artritidy lumbosakrální páteře i v prípade menšieho celkového počtu aktivních kloubů a při rentgenových známkách poškození kloubů, a to bez ohľadu na typ artritidy (1). Pokud mělo předchozí podávání MTX alespoň částečný efekt, doporučuje se v něm pokračovat i během biologickej liečby. V prípade monoklonálnych protilátok je souběžné podávání MTX indikováno i pro snížení rizika tvorby protilátok proti biologickým lékům (ADA – anti drug antibodies) (1). Pacienti musí pred zahájením podstoupit vyšetrenie k vyloučeniu aktivní nebo latentní tuberkulózy – rentgenový snímek plic, tuberkulinový test a vyšetrenie odpovedi lymfocytů na specifickou stimulaci (Quantiferon Gold). V prípade podezrenia na latentní formu tuberkulózy je treba podat liečbu isoniazidem, terapiu inhibítorem TNF $\alpha$  (tumor nekrotizující faktor) je pak možno zahájit až po měsíci této profylaktické liečby (2). Terapie nesmí být zahájena také u pacientů s floridním infekčním onemocnením a malignitou.

## Biologická liečba podle mechanismu účinku

Biologická liečba je potentním nástrojem k navození a udržení remise choroby prostřednictvím zásahu do imunitního systému. Jednotlivá biologika se liší svým cílovým působením – zásahem do cytokinové sítě, či ovlivněním B a T lymfocytů. Cytokiny hrají klíčovou roli v zánětlivé odpovedi většiny autoimunitních a autoinflamatorních onemocnení. Inhibitory TNF $\alpha$  byly první biologické léky používané v terapii JIA. Jednotlivé léky z této skupiny mají srovnatelnou terapeutickou účinnost a podobný bez-

pečnostní profil. Zvyšují riziko infekcí, ze závažných jsou to především reakce latentní tuberkulózy, mykotických infekcí a hepatitidy B. V současné době nebylo prokázáno, že by inhibitory TNF $\alpha$  zvyšovaly také riziko malignit (3).

### Blokáda TNF $\alpha$

**Etanercept** je nejdéle používaným biologickým lékem v dětské revmatologii. Jedná se o fúzní protein složený z Fc oblasti lidského IgG a z extracelulární domény receptoru p75 pro TNF. Tato molekula působí jako kompetitivní inhibitor vazby TNF $\alpha$  na jeho buněčné receptory. Tím dochází k inhibici aktivace zánětlivého signálu zprostředkovaného TNF $\alpha$ . K liečbě dětí s JIA ve věku od 4 let je u nás k dispozici od roku 2003. V roce 2011 bylo Evropskou lékovou agenturou schváleno snížení věkové hranice u polyartikulární JIA na 2 roky, a to na základě dlouhodobých údajů z národních patientských registrů. V současné době je indikacie podávání etanerceptu v dětském věku aktivní polyartikulární nebo rozšířená oligoartikulární JIA, artritida spojená s entezitidou a psoriatická artritida. Etanercept v dávce 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti (max 50 mg/týden) je podáván podkožní injekcí v jedné nebo ve dvou dávkách týdně. Může se podávat v monoterapii u pacientů s intolerancí MTX. Uplatňuje se také v terapii některých závažných forem autoinflamatorních nemocí – deficitu mevalonát-kinázy (MKD) (4) a periodického syndromu asociovaného s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS) (5). Další z „off-label“ indikací je chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO) (6).

**Adalimumab** je plně humánní monoklonální protilátka proti TNF $\alpha$ . Vazba na solubilní i membránový TNF $\alpha$  se děje s vysokou afinitou a specificitou, nebyla prokázána vazba na TNF $\beta$ . Podávání adalimumabu snižuje také hladiny interleukinů (IL-1 a IL-6) a metaloproteináz. Při dlouhodobém podávání adalimumabu hrozí riziko vzniku protilátok HAHA (lidské antihumánní protilátky) proti této molekule a jejich prítomnost se může podílet na ztrátě účinku terapie (7). U nás je od roku 2010 schválen pro liečbu polyartikulární JIA od

2 let a později se jeho indikacie rozšířila na artritidu asociovanou s entezitidou od 6 let věku. Efekt adalimumabu se zvyšuje současným podáváním MTX, který blokuje tvorbu výše zmíněných protilátok. Na základě rozsáhlé studie u pacientů s uveitidou asociovanou s JIA získal aktuálně i evropskou registraci pro chronickou neinfekční přední uveitidu od 2 let věku (8), v ČR zatím není v této indikaci stanovena úhrada. V „off-label“ režimu se doporučuje jeho podávání i u rezistentních forem JDM (9), systémových vaskulitid (10) nebo CRMO (6). Podkožní injekce v dávce 40 mg je podávána jednou za dva týdny dětem od 13 let věku. Dětem od 2 do 12 let se podává individuální dávka 24 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu. V praxi se však často používá při dávkování schéma: váha <30 kg – 20 mg a váha  $\geq$ 30 kg – 40 mg jednou za dva týdny.

**Golimumab** je plně humánní monoklonální protilátka proti TNF $\alpha$ . Má schopnosť tvořit stabilní komplexy jak se solubilní, tak i s membránovou formou TNF $\alpha$ . Podává se subkutánně v měsíčních intervalech. Je schválen od roku 2017 v liečbě aktivní polyartikulární JIA u dětí od 2 let věku (11). Vzhľadem k tomu, že není k dispozici nižší dávka než předplněná injekce s 50 mg, v praxi lze liečbu zahájit jen u dětí >40 kg váhy. V „off-label“ indikaci se uplatňuje i v liečbě uveitidy asociované s JIA (12, 13).

**Infliximab** je chimérická monoklonální IgG protilátka namířená proti TNF $\alpha$ , její molekula je složená z Fc fragmentu humánního imunoglobulínu, na nějž je navázána část myšího Fab. Mechanismem účinku je vazba na solubilní i na membránovou formu TNF $\alpha$ . TNF $\alpha$  je tak inaktivován a zbaven schopnosti vazby na buněčné receptory. Infliximab neblokuje TNF $\beta$ , nicméně ovlivňuje další cytokiny a chemokiny, například interleukiny (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8). Není schválen pro liečbu JIA, protože registrační multicentrická placebo kontrolovaná studie neprokázala signifikantní efekt u pacientů s polyartikulární JIA a jeho podávání bylo spojeno s poměrně vysokým rizikem infuzních reakcí a tvorbou antinukleárních a dsDNA protilátok (14). Kazuistiky a menší studie však potvrzují efekt při liečbě nesystémových forem JIA a také uveitidy asociované s JIA (12,

**Tab. 1.** Přehled biologických léků používaných v dětské revmatologii, které jsou dostupné v České republice

Mechanismus účinku Název účinné látky	Firemní název	Schválená indikace + úhrada v ČR	Indikace v dětské revmatologii bez schválené úhrady v ČR	Off-label indikace	Doporučené dávkování
<b>Inhibitory TNFα</b>					
etanercept	Enbrel®	Aktivní polyartikulární JIA od 2 let po selhání léčby MTX Artritida spojená s entezitidou od 12 let po selhání konvenční léčby Psoriatická artritida u dospívajících ve věku od 12 let	Rozšířená oligoartikulární JIA	TRAPS, MKD, CRMO	0,8 mg/kg 1x týdně subkutánně (max 50 mg)
	Benepali®	Aktivní polyartikulární JIA od 2 let po selhání léčby MTX	Psoriatická artritida u dospívajících od 12 let po selhání MTX Artritida spojená s entezitidou od 12 let po selhání konvenční léčby		
adalimumab	Humira®	Aktivní polyartikulární JIA 2–17 let po selhání MTX Artritida spojená s entezitidou od 6 let po selhání konvenční léčby	Chronická neinfekční přední uveitida od 2 let	Psoriatická JIA, JDM, systémové vaskulitidy, CRMO	Děti 2–12 let individuální dávka 24 mg/m <sup>2</sup> každé 2 týdny Děti > 13 let nebo 30 kg – 40 mg subkutánně každé 2 týdny
infliximab	Remicade®	Nemá schválenou indikaci v dětské revmatologii		JIA, chronická uveitida, systémové vaskulitidy JDM	3–10 mg/kg intravenózně týden 0, 2, 6, a každých 6–8 týdnů
golimumab	Simponi®	Aktivní polyartikulární JIA 2–17 let po selhání MTX		Chronická uveitida Systémové vaskulitidy, JDM	50 mg 1x měsíčně subkutánně u pacientů nad 40 kg
<b>Blokátory IL-1</b>					
anakinra	Kineret®	Nemá schválenou indikaci v dětské revmatologii		sJIA, CAPS, MAS, Kawasakiho nemoc, TRAPS, MKD, DIRA, PAPA	1–2 mg/kg denně subkutánně
canakinumab	Ilaris®	Závažné formy CAPS od 4 let	TRAPS, MKD, FMF, sJIA od 2 let		4 mg/kg měsíčně subkutánně (sJIA) 2–4 mg/kg každých 8 týdnů subkutánně (CAPS) (max. 150 mg)
<b>Blokátory IL-6</b>					
tocilizumab	RoActemra®	Aktivní sJIA od 2 let po selhání konvenční terapie	Aktivní polyartikulární JIA od 2 let po selhání léčby MTX	Chronická uveitida, systémové vaskulitidy	s JIA < 30 kg 12 mg/kg intravenózně každé 2 týdny > 30 kg 8 mg/kg intravenózně každé 2 týdny Polyartikulární JIA < 30 kg 10 mg/kg intravenózně každé 4 týdny > 30 kg 8 mg/kg intravenózně každé 4 týdny
<b>Inhibice T buněk</b>					
abatacept	Orencia®	Nemá schválenou úhradu v dětské revmatologii	Polyartikulární JIA od 6 let po selhání léčby MTX a alespoň jedním inhibítorem TNFα	Chronická uveitida	< 75 kg 10 mg/kg intravenózně týden 0, 2 a 4 a dále každé 4 týdny > 75 kg 750 mg intravenózně týden 0, 2 a 4 a dále každé 4 týdny
<b>Inhibice B buněk</b>					
rituximab	MabThera®	Nemá schválenou indikaci v dětské revmatologii		Chronická uveitida, systémové vaskulitidy, SLE, JDM	500–750 mg/m <sup>2</sup> (max. 1 000 mg) intravenózně týden 0 a 2 nebo 375 mg/m <sup>2</sup> 4 dávky á 1 týden

ČR – Česká republika, TNFα – tumor nekrotizující faktor alfa, JIA – juvenilní idiopatická artritida, MTX – metotrexát, TRAPS – periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor, MKD – deficit mevalonátkinázy, CRMO – chronická rekurentní multifokální osteomyelitida, IL – interleukin, sJIA – systémová juvenilní idiopatická artritida, JDM – juvenilní dermatomyozitida, CAPS – periodický syndrom asociovaný s kryopyrinem, DIRA – deficit antagonisty receptoru pro IL-1, PAPA – syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné, MAS – syndrom aktivovaných makrofágů, FMF – familiární středomořská horečka, SLE – systémový lupus erythematosus

15, 16). Dále se infliximab v „off-label“ indikaci uplatňuje v léčbě rezistentních forem Kawasakiho nemoci (10, 17, 18), JDM (9) a juvenilní sarkoidózy především s očním postižením (19). Jeho nevýhodou je právě riziko infuzních reakcí a tvorby protilátek (HACA – lidské antichimérické protilátky), které je u infliximabu jako

chimérické molekuly vyšší než u plně humanizovaných přípravků.

### Blokáda dalších prozánětlivých cytokinů

**Interleukin 6 (IL-6)** má pleiotropní funkce, mezi které patří stimulace růstu a diferenciaci T-buněk, diferen-

ciace B-buněk, makrofágů, osteoklastů a megakaryocytů. Stimuluje hepatocyty k produkci bílkovin akutní fáze, potlačuje produkci albuminu a přispívá k febrilním reakcím. Zvýšená produkce IL-6 provází pro systémovou JIA charakteristické vzestupy teploty a systémovou zánětlivou aktivitu, koreluje s počtem aktivních

kloubů, trombocytózou, anémií a stupněm osteoporózy (20).

**Tocilizumab** je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6 (IL-6R). Jeho molekula je složená z myši protilátky proti humánnímu IL-6R navázané na lidský imunoglobulin IgG1. Tocilizumab je schopen vázat jak membránovou, tak solubilní formu IL-6R, a tím ho blokovat. Je registrován od roku 2011 pro podávání u aktivní systémové formy JIA, u které selhala předchozí terapie, především nesteroidními antirevmatiky a systémovými kortikoidy, případně MTX, když není kontraindikován nebo nesnášen. Může být podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s MTX. Aplikuje se infuzí v dávce závislé na hmotnosti dítěte, u dětí pod 30 kg 12 mg/kg, při váze 30 kg a více pak 8 mg/kg, jednou za dva týdny, s možností prodloužení intervalů na 4 týdny po dosažení inaktivního onemocnění (20). Obvykle již po prvním podání dochází k ústupu horečky a k rychlé normalizaci laboratorních zánětlivých parametrů. Tocilizumab je účinný v případě systémových, ale i kloubních projevů tohoto onemocnění, je obvykle velmi dobře tolerován a má přijatelný bezpečnostní profil. Jeho relativním rizikem je maskování laboratorních projevů případných infekčních komplikací (21). U pacienta léčeného tocilizumabem není možné závažnost infekce posuzovat na základě míry vzestupu nespecifických laboratorních parametrů jako CRP nebo sedimentace erytrocytů. Antibiotická léčba by měla být zahájena vždy na základě pečlivého klinického a mikrobiologického zhodnocení. Z vážnějších nežádoucích účinků byly zaznamenány případy urtiky, angioedému, septická artritida, neutropenie, elevace transamináz. Tocilizumab má evropskou registraci i pro léčbu terapeuticky rezistentní polyartikulární JIA, v ČR zatím není v této indikaci stanovena úhrada (22). V „off-label“ indikaci se používá i v léčbě rezistentní chronické přední uveitidy, po selhání terapie konvenčními DMARDs a inhibitory TNF $\alpha$  (12). Blokáda IL-6R je slibnou léčebnou možností i u pacientů s Takayasuovou arteritidou (10).

**Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )** je vysoce účinný prozánětlivý cytokin, který hraje

zásadní roli v procesech vrozené i získané imunity. Blokáda IL-1 je efektivní nejen u systémové JIA (sJIA), ale také u periodického syndromu asociovaného s kryopyrinem (CAPS) či v rezistentních případech dalších autoinflamatorních onemocnění: MKD (4, 24), TRAPS (23, 24), familiární středomořská horečka (FMF) (25) či Behçetova nemoc (24, 26). Uplatňuje se v léčbě syndromu aktivovaných makrofágů (MAS) (27) nebo u rezistentních případů Kawasakiho nemoci (28). Ze vzácných sterilních pyogenních syndromů, které se také řadí do skupiny autoinflamatorních onemocnění, se velmi dobrou odpovědí na podávání blokátorů IL-1 vyznačuje DIRA (onemocnění spojené s deficitem antagonisty receptoru pro IL-1) a PAPA (syndrom pyogenní artritidy s pyoderma gangrenosum a akné) (24).

**Anakinra** je rekombinantní antagonist lidského receptoru pro IL-1, jeho účinnost je vyšší na systémové projevy JIA než na artritidu. I když anakinra není zatím schválena pro použití u dětí, zveřejněné poznatky její úlohu v léčbě sJIA podporují natolik, že je uvedena v nedávno publikovaných terapeutických doporučeních (1, 29). Zahájení léčby anakinrou je zde doporučeno všem pacientům s typickou horečkou při prognosticky nepříznivé sJIA (i bez přítomnosti artritidy). V současné době řada specializovaných pracovišť zavedla použití anakinry jako léku první volby u dětí hned v začátku onemocnění sJIA, mnohdy ještě před zahájením systémové kortikoterapie (30, 31). Vzhledem ke krátkému poločasu a rychlému nástupu terapeutického účinku jsou rizika zejména s ohledem na případnou diagnostickou nejistotu v začátku onemocnění (infekce, malignity) považována za minimální. Anakinra se podává jednou denně v dávce 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti v podkožní injekci, která je považována za významně bolestivou. Při nedostatečné odpovědi lze dávku několikanásobně zvýšit (32). Indikací pro podávání anakinry jsou i všechna výše zmíněná autoinflamatorní onemocnění či MAS syndrom a Kawasakiho nemoc. Alternativou k podávání anakinry by mohly být blokátory IL-1 s prodlouženým biologickým poločasem jako canakinumab.

**Canakinumab** je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-1 $\beta$ , jde o dlouhodobě působící přípravek. Od roku 2011 je u nás registrován pro léčbu CAPS u pacientů od 4 let věku v dávce 2 mg/kg, při hmotnosti od 40 kg v dávce 150 mg jednou za 8 týdnů, s možností zdvojnásobení dávky v případě nedostatečné terapeutické odpovědi (33). Od roku 2013 má také evropskou registraci pro léčbu sJIA od 2 let věku v dávce 4 mg/kg podávané 1× měsíčně (34, 35). Mezi další schválené indikace patří TRAPS (36), MKD (37) a FMF (38). V ČR však nemá zatím v těchto indikacích stanovenou úhradu. Nevýhodou je vysoká cena tohoto přípravku ve srovnání s jinými biologiky.

### Terapie ovlivňující T lymfocyty

Aktivace T lymfocytů představuje klíčový bod v průběhu zánětlivého procesu. Snížení aktivace imunokompetentních T buněk vede k potlačení zánětu a umožňuje terapeutické ovlivnění autoimunitního procesu.

### Abatacept

Abatacept je plně humánní solubilní fúzní protein složený z modifikovaného Fc fragmentu a extracelulární domény lidského CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4). Blokuje vazbu kostimulačního systému, a tím inhibuje plnou aktivaci T lymfocytů. Na základě příznivých výsledků klinické studie proběhla v roce 2008 evropská registrace abataceptu u dětí starších 6 let s polyartikulární JIA s nedostatečnou odpovědí na jiné choroby modifikující léky, včetně alespoň jednoho inhibitoru TNF $\alpha$  (39). V ČR však zatím nemá pro použití v pediatrické indikaci stanovenou úhradu. Abatacept se podává infuzí v dávce 10 mg/kg, v úvodu léčby jednou za 2 týdny, po třetí dávce se interval mezi aplikacemi prodlužuje na 4 týdny. Podle terapeutických doporučení Americké revmatologické společnosti je abatacept vhodný pro pacienty s polyartikulární nebo systémovou formou JIA s artritidou, u nichž přetrvává aktivní onemocnění po čtyřech měsících léčby inhibitorem TNF $\alpha$  (1). Objevují se zprávy i o příznivém efektu abataceptu na tera-

peuticky rezistentní uveitidu asociovanou s JIA (40, 41).

### Terapie ovlivňující B lymfocyty

Navození deplece B lymfocytů má své opodstatnění zejména u onemocnění spojených s významnou tvorbou autoprotilátek, jako jsou SLE (42) a vaskulitidy asociované s antineutrofilními cytoplazmatickými protilátkami (ANCA), zejména granulomatóza s polyangiitidou (dříve označovaná jako Wegenerova granulomatóza) (10).

**Rituximab** je chimérická monoklonální protilátka proti CD-20 antigenu exprimovanému na B lymfocytech. Jeho podávání vede k depleci B lymfocytů a doporučuje se u závažných forem SLE zvláště s renálním nebo neuropsychiatrickým postižením, které nereagují na terapii cyklofosfamidem. Příznivý efekt byl popsán také u rezistentních forem systémové a polyartikulární JIA (1), uveitidy asociované s JIA (12, 16) a u pacientů s refrakterní JDM (9) a nodózní polyarteritidou (10). V současné době probíhají studie s rituximabem u dětských pacientů se závažnou formou některých ANCA asociovaných vaskulitid (granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida) (10). Obvykle se podává dávka 500–750 mg/m<sup>2</sup> společně s intravenózním methylprednisolonem, eventuálně v kombinaci s dávkou intravenózního cyklofosfamidu dvakrát v intervalu dvou týdnů jako kúra, kterou je možné opakovat v intervalech kolem 6 měsíců. Léčba rituximabem je spojena s významným rizikem infekčních komplikací při snížené schopnosti tvorby protilátek, dalšími nežádoucími účinky jsou alergické infuzní reakce, byla rovněž popsána hematologická toxicita – neutropenie, trombocytopenie, reaktivace hepatitidy B a vzácně i riziko progresivní multifokální leukoencefalopatie.

### Biosimilární léky

V posledních několika letech pozorujeme rychlý vývoj biosimilárních léků, které mají podobnou účinnost a bezpečnost jako originální molekuly. Biologika jsou produktem živých organismů a vykazují přirozenou variabilitu. Výrobní proces biotechnologických pří-

pravků je velice složitý a komplexní, není možné zajistit naprostou identitu kopie s originální molekulou. Primární struktura proteinové molekuly léku je daná sekvencí bází, a tu je relativně snadné vyprodukovat, ale sekundární, terciární struktura a posttranslační modifikace jsou závislé na produkující buněčné linii a podmínkách, ve kterých je udržována. Vzhledem ke své složité struktuře nejsou biosimilární léky identické kopie svých originálních biologik, ale jsou jim vysoce podobné. Důležitá je absence relevantních rozdílů. Při srovnávacím klinickém hodnocení se musí prokázat, že se významně neodlišují především ve farmakokinetických parametrech, účinnosti, bezpečnosti a imunogenicitě. Biosimilární přípravky byly zatím většinou zkoušeny v jediné indikaci a např. u inhibitorů TNF $\alpha$  byl uplatňován princip extrapolace na další uznané diagnózy referenčního léčiva. Zkušenosti s biosimilárními léky v dětské revmatologii jsou zatím minimální. V současnosti jediný dostupný preparát registrovaný v ČR pro léčbu JIA je biosimilární etanercept (Benepali).

### Rizika a perspektivy biologické terapie

Biologické léky s sebou přinášejí rizika spojená s mechanismem jejich účinku, a to inhibicí klíčových míst imunitního systému. Monitorace účinnosti i toxicity je nedílnou součástí dlouhodobého sledování pacientů na léčbě. Cenné informace o výskytu nežádoucích účinků poskytují národní registry. V České republice jsou klinická a farmakovigilanční data zadávána pro dětské pacienty s JIA do registru ATTRa i do mezinárodního evropského registru Pharmachild. V případě autoinflamatorních onemocnění plní funkci farmakovigilančního registru prospektivní evropská databáze Eurofever. Cílený zásah do regulace imunitních procesů může být příčinou zvýšené vnímavosti k běžným i vzácným infekcím, ale může také vést k rozvoji autoimunitních fenoménů, lymfoproliferaci a onkogenezi (43, 44, 45). Přímoú kauzalitu je však většinou velmi obtížné posoudit pro komplexnost faktorů ovlivňujících imunitní rovnováhu, tedy onemocnění samo o sobě

v kombinaci s předchozí a souběžnou léčbou. Mezi nejobávanější infekce patří onemocnění tuberkulózou, zejména v případě léčby inhibitory TNF $\alpha$ . Pečlivá rodinná a sociální anamnéza získaná ve spolupráci s praktickým lékařem dítěte a vyšetření cílená k maximálnímu možnému vyloučení přítomnosti latentního onemocnění jsou nezbytnou součástí indikačního algoritmu. Recentně publikované práce neuvádějí zvýšený výskyt tuberkulózy ani u dětí dlouhodobě léčených inhibitory TNF $\alpha$  (46). Pravidelné opakování testů na přítomnost latentní tuberkulózy v průběhu biologické léčby se u dětí s nízkým rizikem onemocnění a negativními vstupními výsledky, na rozdíl od dospělých, neprovádí (29). Při důvodném podezření na bakteriální infekci by měla být dítěti na biologické léčbě včas podána cílená antibiotická léčba a po dobu akutních projevů se obvykle doporučuje imunosupresivní léčbu přerušit, podobně jako v týdnu před plánovanými operačními výkony a v týdnu po nich. V průběhu biologické léčby není vhodné podávat živé očkovačké látky. Podání neživých vakcín není kontraindikováno, je však vhodné je diskutovat s ošetřujícím revmatologem s ohledem na aktivitu základního onemocnění.

Obava ze zvýšeného rizika rozvoje maligních onemocnění během a po léčbě inhibitory TNF $\alpha$  není zatím podložena dostatečnými důkazy, ale podobně jako u dalších vzácných nežádoucích účinků je pro objektivizaci rizika nezbytné dlouhodobé systematické sledování velkého počtu pacientů. I když se výskyt maligních onemocnění jeví jako vyšší u dětí s JIA než v kontrolních skupinách, použitá léčba (MTX, blokáda TNF $\alpha$  nebo obojí) ho významně neovlivňuje (47). Výsledky analýz dostupných dat se shodují na tom, že riziko výskytu malignit (zejména lymfomů) u léčených dětí je poměrně nízké ve srovnání se známými riziky nedostatečně kontrolovaného zánětlivého procesu. Ani data z dospělých registrů neprokazují zvýšenou incidenci nádorových onemocnění u pacientů na biologické léčbě (48, 49). Mezi další vzácné nežádoucí účinky patří rozvoj jiných autoimunitních projevů, jako jsou chronický střevní zánět, kožní psoriáza, demyelinizační onemocnění, leukocytoklastická vaskulitida či

léky indukovaný lupus (44, 45, 50). Tyto projevy našťastí většinou po vysazení biologika mizí, či se podstatně lepší (2).

Důsledná monitorace klinického stavu pacientů na léčbě je nezbytná pro včasný záchyt relapsu onemocnění či nežádoucích účinků terapie. Relaps onemocnění je jasným signálem o selhání dosavadní terapie. V současné době je trendem „treat-to-target“, čili léčba směřující k cíli. U dětských pacientů s JIA se jedná o dosažení inaktivity onemocnění, která je charakterizována nepřítomností aktivní artritidy a mimokloubních i laboratorních zánětlivých projevů JIA při terapii s výjimkou podávání kortikoidů (51). Plná remise je definována jako stav klinické inaktivity po dobu minimálně jednoho roku bez terapie (51). Časné zahájení účinné léčby má mnohem větší naději na úspěch (= navození remise). Nové léčebné možnosti umožňují individuální přístup k pacientovi podle podtypu JIA (1). V současné době volba prvního biologika u dítěte s JIA závisí na tom, zda se jedná o systémovou formu nebo o jiný klinický podtyp a dále je potřeba zohlednit přítomnost chronické přední uveitidy (52). V případě nedostatečného efektu léčby nebo při relapsu v jejím průběhu může být terapeutický efekt navozen změnou za další biologikum z této nebo jiné skupiny. Otázka ukončení léčby zůstává nedořešená pro nedostatky potřebné klinické evidence. I když je léčba ukončena ve stavu klinické remise (= minimálně 6 měsíců trvání inaktivního onemocnění), procento relapsů je stále vysoké (53, 54).

### Závěr

1. Biologická léčba je velmi účinná, dobře tolerovaná a relativně bezpečná u dětských revmatických onemocnění, nevýhodou je vysoká cena.
2. Proces registrace nových biologických léků zaostává za klinickou praxí a mnohé léky jsou podávány v off-label indikaci.
3. V ČR jsou aktuálně schválené biologické léky se stanovenou úhradou pojištěn pouze pro diagnózu JIA (polyartikulární, systémová, entezopatická a psoriatická) a CAPS.
4. Léčba a monitorace pacientů je vázána na dětská centra pro biologickou terapii.

5. Dlouhodobou efektivitu a bezpečnost sleduje národní registr pro biologickou léčbu v revmatologii ATTRA.

### Literatura

1. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 465–482.
2. Vencovský J a výbor České revmatologické společnosti. Bezpečnost biologické léčby – Doporučení České revmatologické společnosti. *Čes Revmatol* 2009; 17(3): 146–160.
3. De La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Dafety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine*. 2017; 84(2): 133–140.
4. Kostjukovits S, Kalliokoski L, Antila K, et al. Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience. *Eur J Pediatr*. 2015; 174: 707–714.
5. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: A prospective, open label, dose escalation study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 908–913.
6. Taddio A, Zennaro F, Pastore S, et al. An Update on the Pathogenesis and Treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *Paediatr Drugs*. 2017; 19(3): 165–172.
7. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol*. 2008; 20(4): 431–435.
8. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017; 376(17): 1637–1646.
9. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(2): 329–340.
10. Eleftheriou D, Brogan PA. Therapeutic advances in the treatment of vasculitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14(1): 26.
11. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2017; May 15.
12. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14(1): 27.
13. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, et al. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014; 22(2): 90–95.
14. Ruperto N, Lovell D, Cuttica R, et al. A randomised, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9): 3096–3106.
15. Lamot L, Bukovac LT, Vidovic M, et al. The „head-to-head“ comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(1): 131–139.
16. Bou R, Adán A, Borrás F, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Intern*. 2015; 35(5): 777–785.
17. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014; 99(1): 74–83.
18. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17): 927–999.

19. Vallet H, Seve P, Biard L, et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(6): 1522–1530.
20. De Benedetti F. Tocilizumab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2013; 368(13): 1256–1257.
21. Gerd Horneff. Biologic-Associated Infections in Pediatric Rheumatology. *Current Rheumatology Reports*. 2015; 17: 66.
22. Webb K, Wedderburn LR. Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27(5): 505–510.
23. Grimwood C, Despert V, Jeru I, et al. On-demand treatment with anakinra: a treatment option for selected TRAPS patients. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1749–1751.
24. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014; 65: 223–244.
25. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(4): 854–862.
26. Vitale A, Rigante D, Lopalco G, et al. Interleukin-1 Inhibition in Behçet's disease. *Isr Med Assoc J*. 2016; 18(3–4): 171–176.
27. Sen ES, Clarke SL, Ramanan AV. Macrophage Activation Syndrome. *Indian J Pediatr*. 2016; 83(3): 248–253.
28. Tremoulet AH, Jain S, Kim S, et al. Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial). *Contemp Clin Trials*. 2016; 48: 70–75.
29. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(10): 1551–1563.
30. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. Extended report: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 747–754.
31. Pardeo M, Marafon P, Insalaco A, et al. Anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis: A single-center experience. *J Rheumatol* 2015; 42: 1523–1527.
32. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(7): 1001–1010.
33. Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(4): 689–696.
34. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367(25): 2396–2406.
35. Wulffraat NM. A safety evaluation of canakinumab for the treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(12): 1961–1967.
36. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 173–178.
37. Arostegui JI, Anton J, Calvo I, et al. Open-Label, Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment in Active Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(8): 1679–1688.
38. Laskari K, Boura P, Dalekos GN, et al. Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2017; 44(1): 102–109.
39. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372: 383–391.

40. Zulian F, Balzarini M, Falcini F, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(6): 821–825.
41. Biolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, et al. Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis. *J Rheumatol*. 2016; 43(11): 2068–2073.
42. Tambralli A, Beukelman T, Cron RQ, et al. Safety and efficacy of rituximab in childhood-onset systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2015; 42(3): 541–546.
43. Abinun M. An overview of infectious complications in children on new biologic response-modifying agents. *Pediatric Health* 2010; 4: 509–517.
44. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 855–861.
45. Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, et al. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(7): 1170–1176.
46. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF- $\alpha$  drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol* 2015; 13: 54.
47. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 1263–1271.
48. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1093–1101.
49. Waldstrom H, Frisell T, et al. Malignant neoplasm in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(11): 1605–1612.
50. Krishnan A, Stobaugh DJ, Deepak P. Assessing the likelihood of new-onset inflammatory bowel disease following tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy for rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 661–668.
51. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(7): 929–936.
52. Kearsley-Fleet L, et al. Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(9): 1556–1565.
53. Glerup M, Herlin T, Twilt M. Clinical Outcome and Long-term Remission in JIA. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19(12): 75.
54. Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I, et al. Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: Clinical and laboratory correlates of remission duration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct 3.

Článok je prevzatý z:  
*Pediatr. praxi*. 2018; 19(2): 91–96

---

**MUDr. Hana Malcová, Ph.D.**

Oddelenie revmatologie dětí a dospělých, Fakultní nemocnice v Motole  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
hana.malcova@fnmotol.cz