Biološka terapija autoimunosnih reumatskih bolesti u dječjoj dobi

Birkić, Ika

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:845773

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ika Birkić

Biološka terapija autoimunosnih reumatskih bolesti u dječjoj dobi

Diplomski rad

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za pedijatriju, Zavod za imunologiju, reumatologiju, alergologiju i respiracijske bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Marije Jelušić Dražić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

SADRŽAJ

1 SAŽETAK 4

2 SUMMARY 6

3 UVOD 7

3.1 ANTICITOKINSKA TERAPIJA 8

3.1.1 ETANERCEPT 9

3.1.2 ADALIMUMAB 11

3.1.3 INFLIXIMAB 12

3.1.4 TOCILIZUMAB 15

3.2 BIOLOŠKI LIJEKOVI USMJERENI NA B LIMFOCITE 16

3.2.1 RITUXIMAB 17

4 HIPOTEZA 25

5 CILJ 26

6 ISPITANICI I METODE 27

7 REZULTATI 28

8 ZAKLJUČAK 30

9 ZAHVALA 31

10 LITERATURA 32

11 ŽIVOTOPIS 33

1 SAŽETAK

BIOLOŠKA TERAPIJA AUTOIMUNOSNIH REUMATSKIH BOLESTI U DJEČJOJ DOBI

UVOD: U dječjoj populaciji biološka terapija pokazala je velike uspjehe, no zbog ne tako dugog korištenja nismo upoznati u potpunosti s nuspojavama koje uključuje te posljedicama koje ostavlja na daljnji rast i razvoj djeteta.

CILJ: Ispitati učestalost i težinu nuspojava biološke terapije primijenjene u djece oboljele od reumatskih bolesti, odrediti vrijeme koje je proteklo od postavljanja dijagnoze do početka provođenja biološke terapije i ishod nakon primjene biološke terapije.

ISPITANICI I METODE: U istraživanje je uključeno 53 djece s dijagnozom reumatskih bolesti koja su liječena biološkom terapijom u Klinici za pedijatriju, Zavodu za imunologiju i reumatologiju, KBC Zagreb, u razdoblju od 2008. godine do 2013. godine. Analizirali smo medicinsku dokumentaciju dotičnih bolesnika.

REZULTATI: U vremenskom razdoblju od 2008. do 2013. godine na Zavodu je biološka terapija provedena kod 53 djece. Skupinu čine 21 dječak i 32 djevojčice. Prosječno vrijeme proteklo od postavljanja dijagnoze do početka uvođenja biološke terapije je 3.698 godina (minimalno 28 dana, maksimalno 15 godina). U terapiji su korištena 2 oblika biološke terapije: anticitokinska terapija, anti TNF pripravci (etanrecept 18 djece, adalimumab 22 djece, infliximab 5 djece, ukupno 44 djece), anti IL 6 (tocilizumab, 3 djece) i terapija usmjerena na B limfocite, anti CD 20 (rituximab, 5 djece). Više od jednog biološkog pripravka korišteno je kod 6 djece. Razlog su neučinkovitost terapije ili nuspojave. Ozbiljne nuspojave registrirane su kod 6 djece (9.43 %): milijarna tuberkuloza (anti TNF pripravak), septički artritis (antiTNF pripravak), herpes zoster (anti CD 20) i duboka venska tromboza (anti CD 20), sve po jedno dijete, anafilaktička reakcija (anti TNF pripravak) dvoje djece. Blaža registrirana nuspojava : osip (anti IL 6), 1 dijete (1.89 %)

ZAKLJUČAK: Iako biološka terapija daje odlične rezultate u liječenju reumatskih bolesti, zbog ozbiljnih nuspojava koje sa sobom donosi primjena iste, a zbog relativnog kratkog korištenja i istraživanja nuspojava u dječjoj dobi, potrebna je

temeljita i odgovarajuća priprema te kontinuirano praćenje bolesnika koje se nastavlja i nakon primjene terapije.

2 SUMMARY

BIOLOGICAL THERAPY OF AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES IN CHILDHOOD

INTRODUCTION: Biological therapy is very successful in treating children diseases but its side effects are not entirely known yet. Influence of therapy on children growth and maturation is also not well know and is subject of science research.

AIM: We wanted to find out the severity and the frequency of the side effects of biological therapy in treating children that have rheumatology diseases. We also wanted to measure the time passed from the time of diagnosis to the start of the therapy and also the outcome of the therapy.

SUBJECTS AND METHODS: This retrospective study included 53 children with rheumatology diseases treated with biological therapy between 2008 - 2013, in Clinic for pediatrics, Institute for rhemuatology and immunology, in KBC Zagreb. We analyzed the medical documentation of those patients.

RESULTS: Between 2008 - 2013, 53 children were treated with biological therapy. Among them 21 were male and 32 were female. Mean time passed from the date of diagnosis until the start of the biological therapy was 3.698 years. In treatment, two kinds of biological therapy were administrated: antcytokine therapy, anti TNF preparation (etanrecept 18 children, adalimumab 22 children, infliximab 5 children), anti IL 6 (tocilizumab 3 children) and therapy aimed against B lymphocytes, anti CD 20 (rituximab 5 children). Therapy was changed in the treatment of 6 children because of the side effects and inefficacy. Serious side effects were noticed in 6 children: miliar tuberculosis, septic arthritis, herpes zoster, deep vein thrombosis (1 child had each) and anafilactic reaction (2 children). One mild local side effect was registered – an itch. 5 children were treated with sulfasalazine.

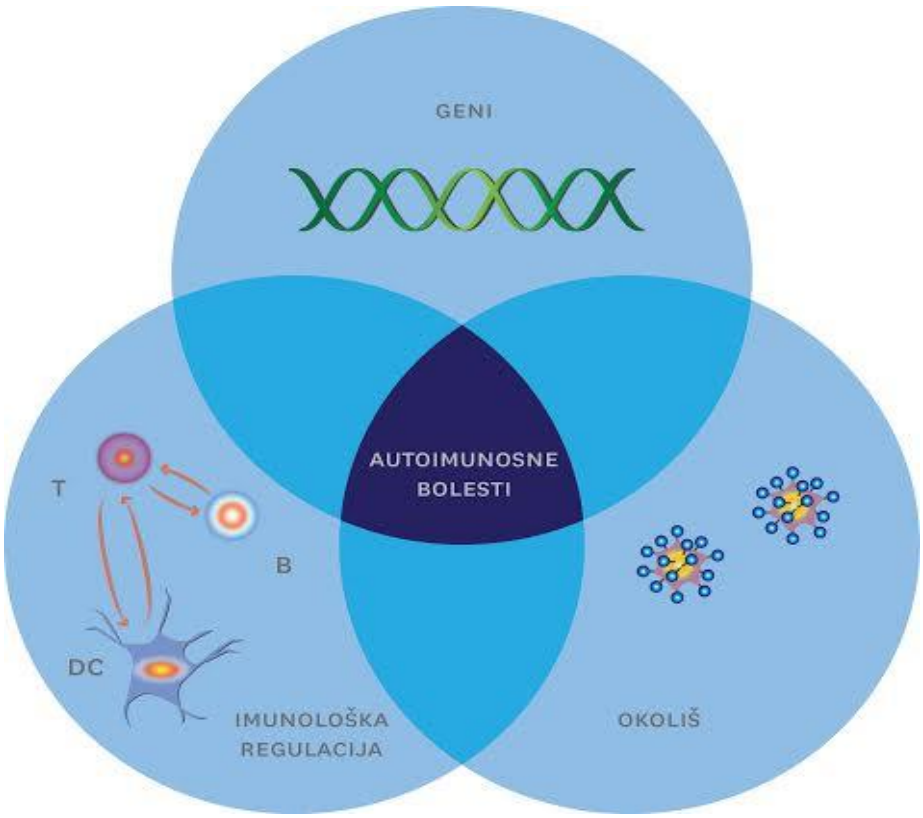
CONCLUSION: Biological therapy had excellent results but its been used for a relatively short time and has very serious side affects. Because of that very good preparation has to be done before administrating the therapy and constant monitoring of the patients is also necessary even after the end of the therapy.

3 UVOD

U autoimunosnim bolestima narušena je ravnoteža imunološkog sustava. Ta ravnoteža nastoji se uspostaviti primjenom bioloških lijekova. Sastojci za takve lijekove dobiveni su iz živih stanica što se razlikuje od standardnih lijekova čiji su sastojci dobiveni kemijskim putem. Za njihovu proizvodnju koristimo različite stanične izvore kao što su monoklonalana antitijela i rekombinantni citokini najviše kvalitete.

Postoji više načina djelovanja bioloških lijekova. Oni mogu djelovati na: citokine (njihovu izravnu fuziju, poticanje/blokadu lučenja, vezanje uz solubilne citokine), receptore (kompetitivno vezanje), toleranciju (indukcija), MCH molekulu (inhibicija), antigen (inhibicija), receptor na T limfocitima (inhibicija interakcije), stanična funkcija (inhibicija), staničnо-stanične interakcije (inhibicija), apoptoza.

U skladu s gore navedenim postoji gruba podjela biološke terapije na anticitokinsku terapiju, biološke lijekove usmjerene na B limfocite te na IV imunoglobuline.



Slika 1. Autoimunosne bolesti

3.1 ANTICITOKINSKA TERAPIJA

Anticitokina terapija temelji se na blokadi citokina. Blokada se postiže uporabom: protutijela (neutralizirajućih monoklonskih), receptora (topivih citokinskih) te drugih proteina. TNF α je proupalni citokin, rani posrednik kaskade upalnih zbivanja koji lokalizira upalu. On ima važnu ulogu u napredovanju reumatoidnog procesa. U RA i JIA izaziva upalne i degenerativne promjene u zglobnim šupljinama na dva različita načina. Prvi način je da potiče ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnim stanicama. Te adhezijske molekule privlače neutrofile i monocite u sinovijsku tekućinu. Drugi način poticanje sinteze kolagenaze preko hondrocita i sinovicita što može razoriti hrskavicu i kost. Kod oboljelih od RA i JIA nađene su visoke razine TNF α u sinovijalnoj tekućini i cirkulirajućoj krvi. Blokadom TNF α postiže se smanjenje aktivnosti bolesti, poboljšanje funkcije i usporavanje strukturnog oštećenja.

U terapiji djece na Zavodu, koriste se dvije vrste anticitokinske terapije. Anti TNF pripravci (etanrecept, adalimumab i infliximab) te anti IL 6 (tocilizumab).

3.1.1 ETANERCEPT

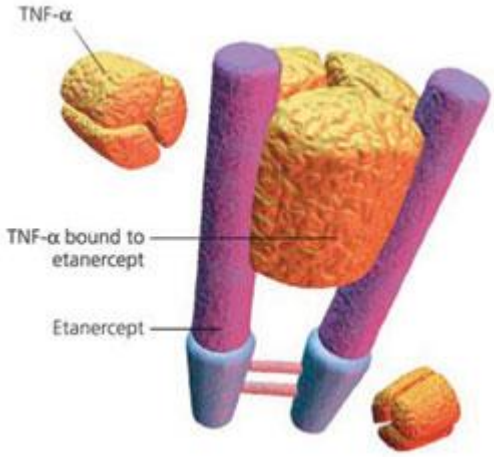
Etanrecept je dimerični protein. On je sastavljen od ekstracelularnog dijela humanog receptora p75 TNF i FC regije gumanog IgG1. Etanrecept veže cirkulirajuće molekule TNF α i TNF β (limfotoksin) te na taj način inhibira njihovo djelovanje. Tako TNF α ne može doći u interakciju s receptorima na površini stanice i aktivirati stanicu ili omogućiti napredovanje upalne kaskade.

On se koristi u liječenju djece koja boluju od poliartikularnog tijeka bolesti i imaju neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga ne podnose. Oko 70% djece reagira na liječenje. Odgovor na terapiju je obično izvrstan što znači da je vidljivo kliničko poboljšanje i smanjeni su upalni znakovi. Javlja se nakon 3. ili 4. injekcije.

Etanrecept se primjenjuje u potkožnoj dozi od 0,4 mg/kg x 2 tjedno ili u dozi od 0,8 mg/kg x1 tjedno. Maksimalna dopuštena tjedna doza je 50 mg. Potrebno je klinički i laboratorijski pratiti bolesnika (KKS, DKS, jetreni enzimi, albumini i to svaka 4 - 12 tj). Prije početka liječenja treba isključiti postojanje aktivne ili latentne tuberkuloze.

Etanrecept se uglavnom dobro podnosi. Moguće neugodnosti vezane uz njega su reakcija na mjestu injekcije, glavobolja, mučnina, bol u trbuhu, povraćanje, pogoršanje simptoma infekcije gornjeg dišnog sustava. Kod sistemnih bakterijskih i virusnih infekcija (varicela) potreban je dodatan oprez. Ako su bolesnici izloženi virusu varicele trebalo bi privremeno izostaviti etanrecep iz terapije i razmotriti profilaksu varicele. Profilaksa bi se trebala provesti zoster imunoglobilunom. Cijepljenje živim virusom je kontraindicirano.

Pojedinačno zabilježene teže nuspojave su pancitopenija do aplastične anemije, autoimuni hepatitis, povećanje štitne žlijezde, sterilni kolecistitis, tuberkulozni uveitis i sindrom aktivacije makrofaga.



Slika 2. Način djelovanja etanercepta

3.1.2 ADALIMUMAB

Adalimumab je u potpunosti humano monoklonalno anti TNF α protutijelo, sastoji se od 100% humane sekvence. To je prvo takvo protutijelo.

On se pokazao djelotvoran u liječenju RA, JIA poliartikularnog tipa, psorijatničnig artritisa, ankilozantnog spondilitisa (sakroilijakalnih i spinalnih manifestacija), uveitisa i upalnih crijevnih bolesti.

Primjenjuje se u obliku potkožnih injekcija u dozi 24 mg/m^2 svaki drugi tjedan. Kao i kod drugih anti TNF lijekova rezultati su brzo vidljivi, točnije nakon 2. ili 3. doze. Ponekad je potrebno češće davati lijek (1 x tjedno) kako bi se održalo poboljšanje. Može se pridodati metotreksatu kako bi se postigla povećana učinkovitost. Kao i kod enatrecepta potrebno je klinički i laboratorijski pratiti bolesnika (KKS, DKS, jetreni enzimi, albumini i to svaka 4 - 12 tj). Prije početka liječenja treba isključiti postojanje aktivne ili latentne tuberkuloze.

Od nuspojava najčešće se javlja reakcija na mjestu primjene injekcije. No nažalost, zabilježene su i neke ozbiljne infekcije: bronhopneumonija, infekcija herpes simplex i herpes zoster virusom, faringitis, pneumonija. Terapiju treba prekinuti ako postoji sumnja na bakterijsku infekciju, infekciju virusom varicele ili hepatitis B virusom.

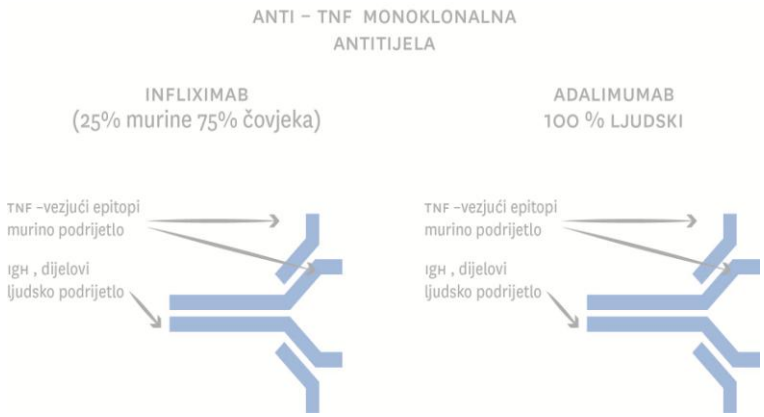
3.1.3 INFLIXIMAB

Infliksimab je kimerično-humano mišje protutijelo klase IgG1. Usmjereno je protein TNF α, a ne djeluje na TNF β. On se veže na dva oblika TNF α: na topljivi oblik i na oblik koji je dio membrane (uzrokujući citotoksičnost ovisnu o protutijelu i komplementu). Za razliku od infliksimaba, etanrecep se veže samo na topivi oblik TNF α.

Kao i kod primjene drugih anti TNF pripravaka, bolesnika je potrebno redovito klinički i laboratorijski pratiti, te prije započinjanja terapije isključiti postojanje aktivne ili latentne tuberkuloze. Koristi se u liječenju JIA te akutnih i kroničnih uveitisa (u sklopu JIA).

Infliksimab se primjenjuje u obliku jednokratne infuzije, trajanja oko 2h. Primjenjuje se u dozi 3 mg/ kg u 0., 2., 4.-8. tjednu. Doza i učestalost primjene ovisi o kliničkom odgovoru. Često se primjenjuje s metotreksatom. Tijekom terapije mogu se stvarati protutijela na infliksimab i ds-DNA, što je uzrok niže razine lijeka u pojedinim ciklusima terapije. Metotreksat uspješno inhibira stvaranje protutijela na infliksimab i upravo je to razlog njihovog zajedničkog korištenja.

Na mjestu primjene mogu nastati blaže alergijske reakcije, ali se mogu dogoditi i teže anafilaktičke reakcije, i to češće tijekom primanja 2. ili 3. infuzije. Glavni problem u primjeni infliksimaba su učestale bakterijske, virusne i gljivične infekcije (histoplazmoza, coccidioidomikoza). Isto tako tuberkuloza se češće pojavljuje kada je u pitanju liječenje infliximabom, nego kod liječenja etanerceptom. Pretpostavlja se da je to vjerojatno zbog destabilizacije prethodno nastalog granuloma.



Slika 3. Anti TNF monoklonalna protutjela

Tablica 1. Učinkovitost anti-TNF lijekova u autoimunosnim reumatskim bolestima

Anti TNF pripravak	Reumatoidni artritis	Juvenilni idiopatski artritis	Psorijaza/ psorijatnični artritis	Ankilozantni spondilitis
Etanrecept	+	+	+/+	+
Infliximab	+	+	+/+	+
Adalimumab	+	+	+/+	+

Preuzeto i preuređeno iz Bagatin J. Farmakološko liječenje reumatskih bolesti u djece. U: Jelušić M, Malčić I i suradnici (urednici), Pedijatrijska reumatologija

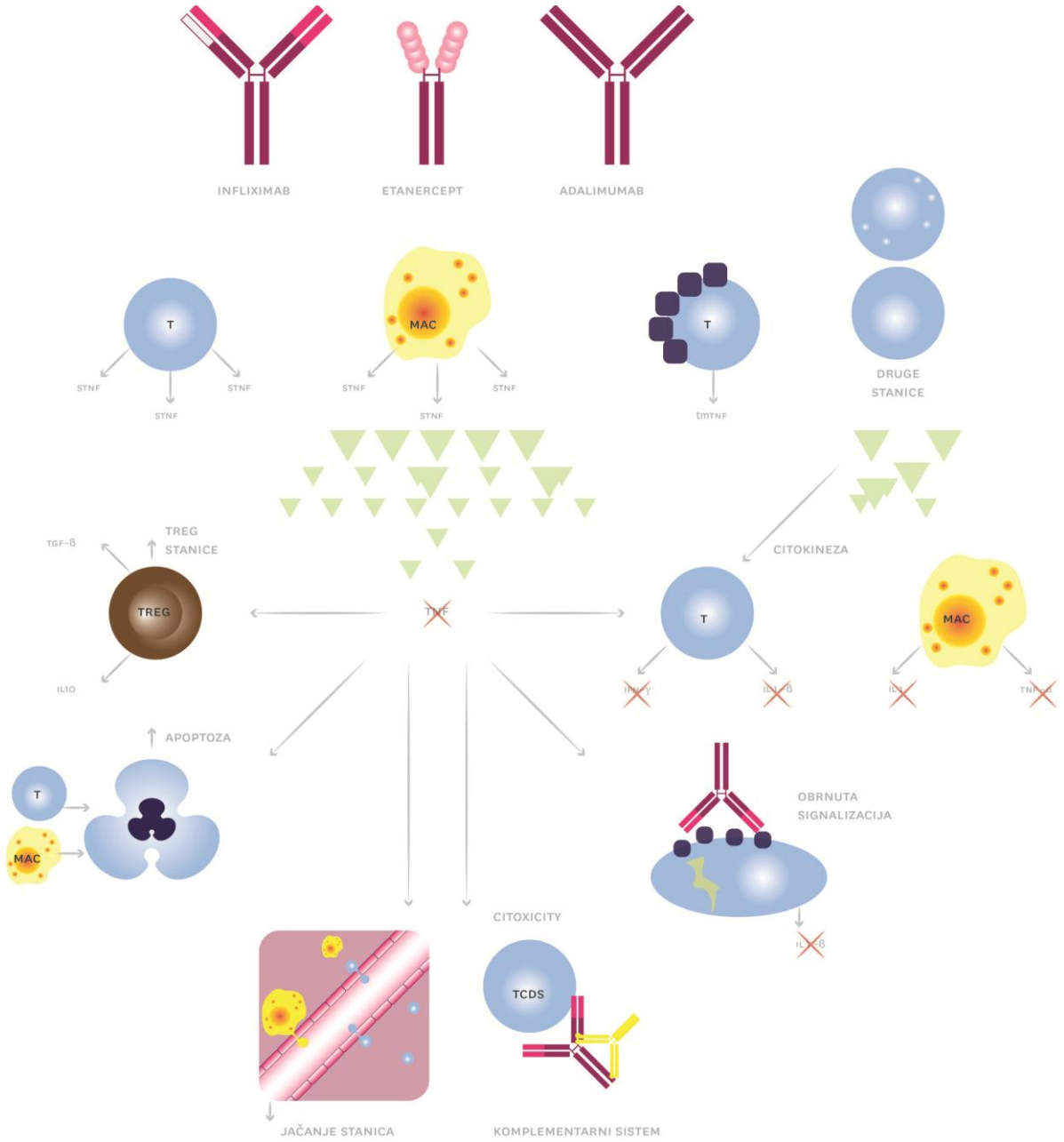
Nuspojave anti TNF lijekova uključuje sljedeće bolesti: tuberkuloza, gljivične infekcije, malignomi i bolesti srca.

Kako raste upotreba anti TNF lijekova raste i rizik razvoja tuberkuloze i gljivičnih infekcija. U skladu s time, prije liječenja ovom terapijom provode se potrebne pretrage. Za tuberkulozu se koristi kutani test kao dokaz latentne tuberkuloze. RTG snimku potrebno je napraviti ukoliko je kutani test pozitivan. Ukoliko i RTG snima ukazuje na tuberkulozu potrebno je provoditi uobijčajenu anti tuberkulotsku terapiju, u suprotnom (kada samo kutani test ukazuje na tuberkulozu) potrebno je provoditi terapiju izonijazidom 9 mjeseci. Nakon terapije izonijazidom potrebno je napraviti pauzu od 1 mjeseca prije početka biološke terapije.

Za gljivične infekcije ne postoji specifičan test, nego pratimo znakove i simptome eventualnih gljivičnih infekcija. Potreban je oprez kako za vrijeme liječenja, tako i nakon provedene terapije anti TNF lijekovima. Ukoliko je potrebno, provodi se empirijska antigljivična terapija. Njeno provođenje odvija se u dogovoru sa specijalistom za zarazne bolesti. Anti TNF terapiju prekidamo ukoliko pacijent razvije ozbiljniju infekciju ili sepsu.

U odraslih bolesnika provedene su multicentrične kliničke studije koje su pokazale da upotrebom anti TNF lijekova postoji mogućnost razvoja malignoma. Konkretno, radi se o limfomu, leukemiji, melanomu i karcinomu solidnih organa. Važno je napomenuti kako u bolesnika oboljelih od RA i inače postoji povećana učestalost oboljevanja od malignih bolesti.

Ovi lijekovi pogoršavaju postojeće kongestivno srčano zatajenje, a mogu i indicirati nastanak kongestivnog srčanog zatajenja u bolesnika koji nemaju predispozicije za to.U trudnoći i dojenju nisu jasni stavovi o primjeni anti TNF terapije.



Slika 4. Potencijalno djelovanje TNF α blokera u imunološki posredovanim upalnim bolestima.

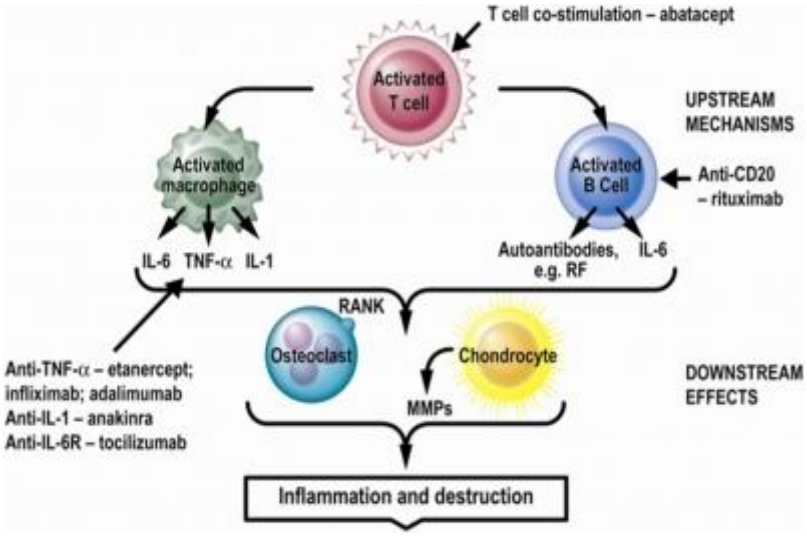
MAC: Makrofag (eng. Macrophage); sTNF: Topivi TNF-α (eng. Soluble TNF- α) ; T: T stanica (eng. T cell; TCD: CD4+ T stanica (eng. CD4+ T cell); tmTNF: transmembranski TNF-α (eng. Transmembrane TNF-α); Treg: T regulatorna stanica (eng.T regulatory cell)

3.1.4 TOCILIZUMAB

Tocilizumab je rekombinantno humano monoklonsko protutijelo usmjereno na IL 6 receptor. U djece oboljele od JIA možemo naći visoku razinu IL 6 u serumu i sinovijskoj tekućini. IL 6 uzrokuje mnoge kliničke i laboratorijske promijene. Kliničke promjene su: hipertrofija sinovije, erozija zglobova, vrućica, anemija, nizak rast, osteoporoza. Laboratorijske promjene: visoka razina reaktanata aktivne faze upale. Koristeći tocilizumab koji blokora IL 6 receptor, smanjujemo ove negativne učinke IL 6. Kao što je jasno iz navedenog, tocilizumab se kod djece koristi za liječenje JIA.

Ovisno o masi dijeteta doza je 12 mg/kg svaki 2. tjedan (djeca ispod 30 kg), odnosno 8 mg/kg svaki 2. tjedan (djeca iznad 30 kg). Može se primjenjivati sam ili u kombinaciji s metotreksatom.

Od nuspojava najčešće su reakcije na mjestu injekcije, infekcije gornjih dišnih puteva, glavobolja, porast jetrenih enzima i kolesterola, neutropenija, trombocitopenija i hiperetenzija. Valja napomenuti mogućnost anafilaktičke reakcije i gastrointestinalnog krvarenja. Nisu zabilježeni slučajevi reaktivacije tuberkuloze.



Slika 5. Način djelovanja tocilizumaba

3.2 BIOLOŠKI LIJEKOVI USMJERENI NA B LIMFOCITE

U terapiji usmjerenoj na B limfocite koristimo monoklonska protutijela i fuzijske proteine. Oni mogu djelovati na dva načina: prvi način je djelovanje na antigene koji se nalaze na površini B limfocita, a drugi način je djelovanje na B limfocitnu toleranciju (samo jedan lijek).

Ciljana mjesta djelovanja bioloških lijekova su sljedeći receptori: CD 20 (rituximab, anti CD 20), CD 22 (epratizumab, anti CD 22) te B limfocitni stimulator (belimumab, djeluje na BlyS/ B cell activating factor). B limfocitnu toleraciju (LJP 394) povećava abetimus. U terapiji djece na odjelu korišten je rituximab.

3.2.1 RITUXIMAB

Rituximab je kimerično mišje–humano protutijelo klase IgG1. On selektivno napada CD 20 pozitivne limfocite. CD 20 molekula nije izražena na svim oblicima B limfocita. Nalazi se na pre B limfocitima i zrelim B limfocitima. Ne nalazimo je na matičnim stanicama, pro B limfocitima i plazma stanicama.

CD 20 molekula utječe na rast i diferencijaciju B limfocita, što čini djelujući kao kalcijev kanal.

Rituximab smanjuje broj B limfocita u cirkulaciji na 3 načina: pomoću protutijela, pomoću komplement ovisne staničnea citotoksičnosti i pomoću indukcije apoptoze B limfocita. Njegovom se upotrebom drastično smanjuje broj B limfocita, uz poštedu plazma stanica. To je bitno zato što je na taj način omogućena normalna proizvodnja imunoglobulina bez rizika za pojavu infekcije.

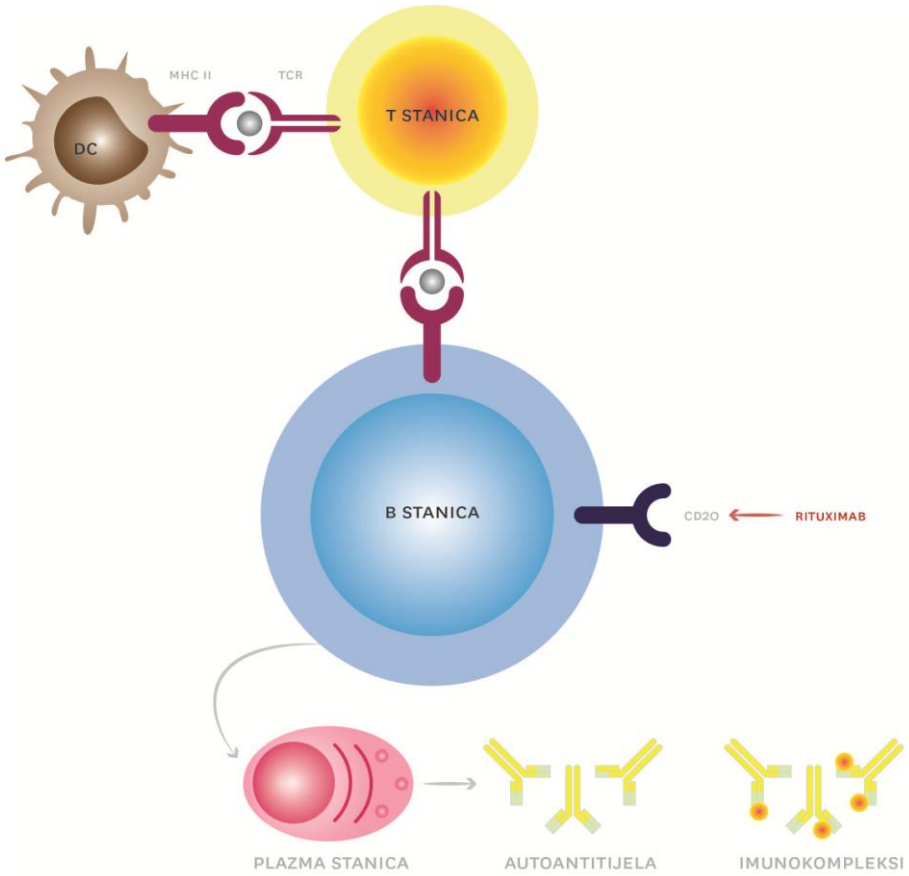
Rituximab se primjenjuje u liječenju SLE, RA, idiopatska trombocitopeničke purpure, sistemskog vakulitisa i juvenilinog dermatomiozitisa.

Terapiju provodimo u dozi od 375 mg/m^2 (do maksimalne doze 1000 mg) kroz 4 infuzije tjedno ili u dozi 750 mg /m^2 (do maksimalne doze od 1000 mg) kroz 2 infuzije svaki 2. tjedan. Prilikom provođenja terapije potrebno je provesti i premediakciju: antihistaminik (klopidogrel 20 mg IV), paracetamol (650 mg 30 minuta prije infuzije) i kortikosteroid (metilprednizolon 100 mg IV neposredno prije infuzije).

Prije započinjanja terapije potrebno je odrediti podskupine B limfocita, CD 19 i CD 20. Njihov broj nužno je i mjesečno kontrolirati sve do normalizacije. Unutar 6 do 9 mjeseci po prestanku provođenja biološke terapije dolazi do ponovnog obnavljanja B limfocita. Njihova obnova ne mora značiti i obnovu bolesti.

Nuspojave se dijele na lokalne reakcije i sistemne nuspojave. Lokalna reakcija može biti u vidu svrbeža, crvenila, krvarenja, hematoma, otekline i boli. U sistemne nuspojave ubrajamo leukopeniju, trombocitopeniju, infekciju, sepsu, porast tjelesne težine, hipotenziju te multifokalnu leukoencefalopatiju.

U djece je (za razliku od odraslih) zamjećeno je dugotrajnije i češće smanjenje imunoglobulina. To katkada zahtjeva nadomještanje samih imunoglobulina.



Slika 6. Način djelovanja rituximaba

Na navedenim stranicama bit će dane kontraindikacije započinjanja ili nastavka biološke terapije, biološka terapija (doza, poluvrijeme, početak djelovanja i mehanizam djelovanja), smjernice za liječenje bolesnika s artritisom 4 ili manje zglobova, smjernice za liječenje bolesnika s artritisom 5 ili više zglobova, smjernice za liječenje bolesnika sa sustavnim artritisom i prisutnim aktivnim sustavnim simptomima bolesti (bez aktivnog artritisa), smjernice za liječenje bolesnika sa sustavnim artritisom i s aktivnim artritisom (bez prisutnih sustavnih simptomima bolesti).

Tablica 2. Kontraindikacije započinjanja ili nastavka biološke terapije

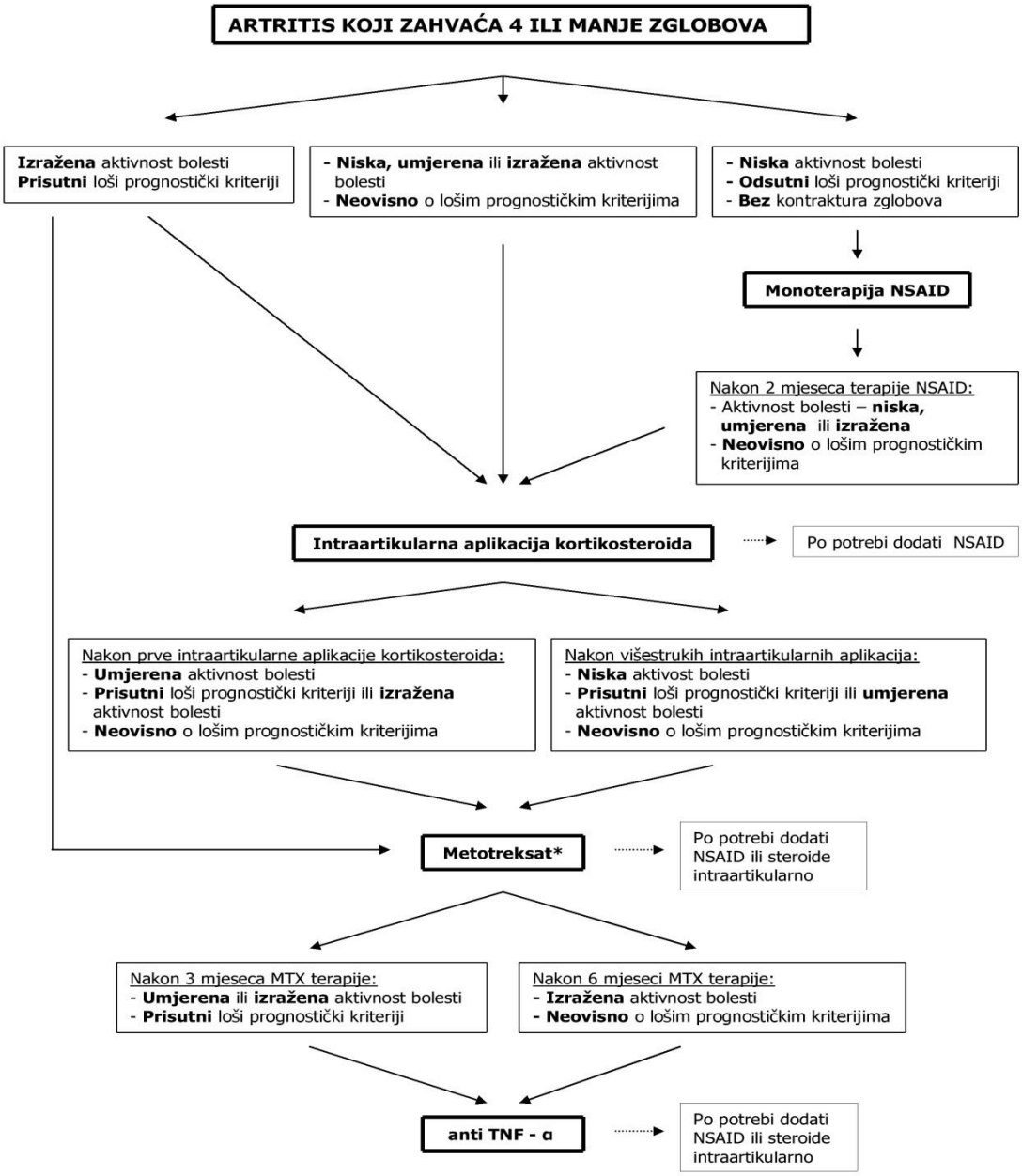
ORGANSKI SUSTAVI	**Anti-TNFα**	**RIT**
Infektivne bolesti		
Akutna ozbiljna bakterijska infekcija ili infekcija pod antibiotskom terapijom	/	/
Virusna infekcija gornjeg dišnog sustava s vrućicom	/	/
Nezacijeljeni infektivni kožni ulkus	/	/
Latentna tuberkuloza prije započinjanja terapije za latentnu tuberkulozu ili aktivna tuberkuloza prije završetka terapije	/	/
Aktivna vitalno ugrožavajuća gljivična infekcija	/	/
Aktivna herpes-zoster virusna infekcija	/	/
Hematologija		
Liječena limfoproliferativna bolest ≤ 5 godina	/	/
Kardio-vaskularni		
Srčano zatajenje (NYHA III ili IV), ejekcijska frakcija < 50%	/	/
Jetra		
Akutna virusna infekcija hepatitisom B ili C	/	/
Kronična hepatitis B ili C infekcija, Child-Pugh klasa B ili C	/	/
Neurologija		
Multipla skleroza ili druga demijelinizacijska bolest	/	/

Preuzeto i preuređeno iz Biološka terapija autoimunih bolesti,Jelušić M, Tambić Bukovac L.,Vidović M.

Tablica 3. Biološka terapija (doza, poluvrijeme, početak djelovanja, mehanizam djelovanja)

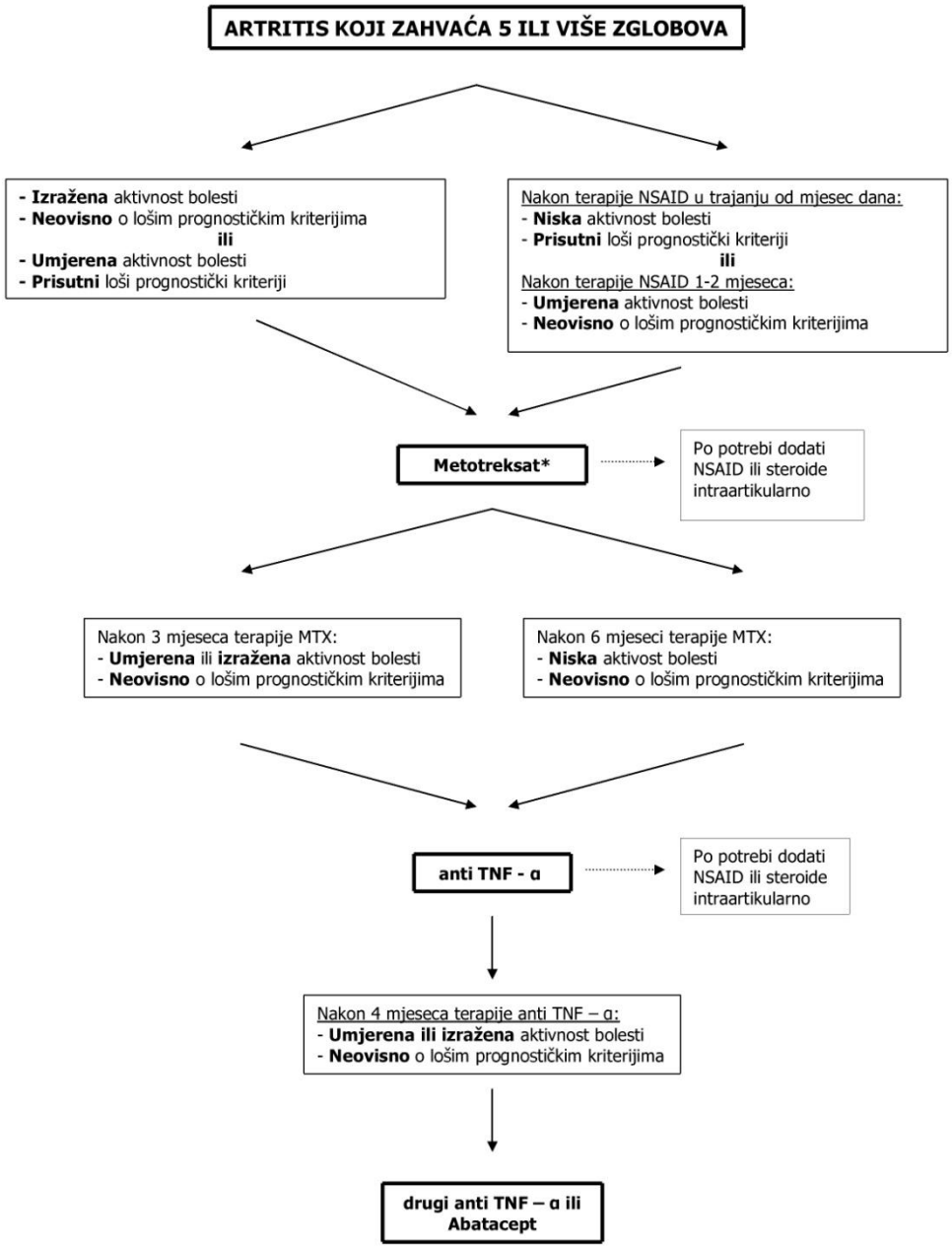
LIJEK	DOZA I NAČIN PRIMJENE	POLUVRIJEME ŽIVOTA	POČETAK DJELOVANJA	MEHANIZAM DJELOVANJA
Etanrecept (Enbrel)	Subkutano 0,4 mg /kg 2x tj ili 0,8 mg/kg 1xtjedno	4,8 dana	1-28 dana	anti TNF
Adalimumab (Humira)	Subkutano 24 mg/m^2 svaki drugi tj	10-18 dana	10-18 dana	anti TNF
Infliksimab (Remicade)	Intravenski 3-8 mg/kg infuzija u 0.,2, 4.-8. tjednu	9,8 dana	7-14 dana	anti TNF
Tocilizumab (Roactemra)	Intravenski 8 mg/kg svaka dva tj	10,1 dan		IL-6 receptor antagonist

Preuzeto i preuređeno iz nastavnog teksta Juvenilni idiopatski artritis, Jelušić Dražić M.



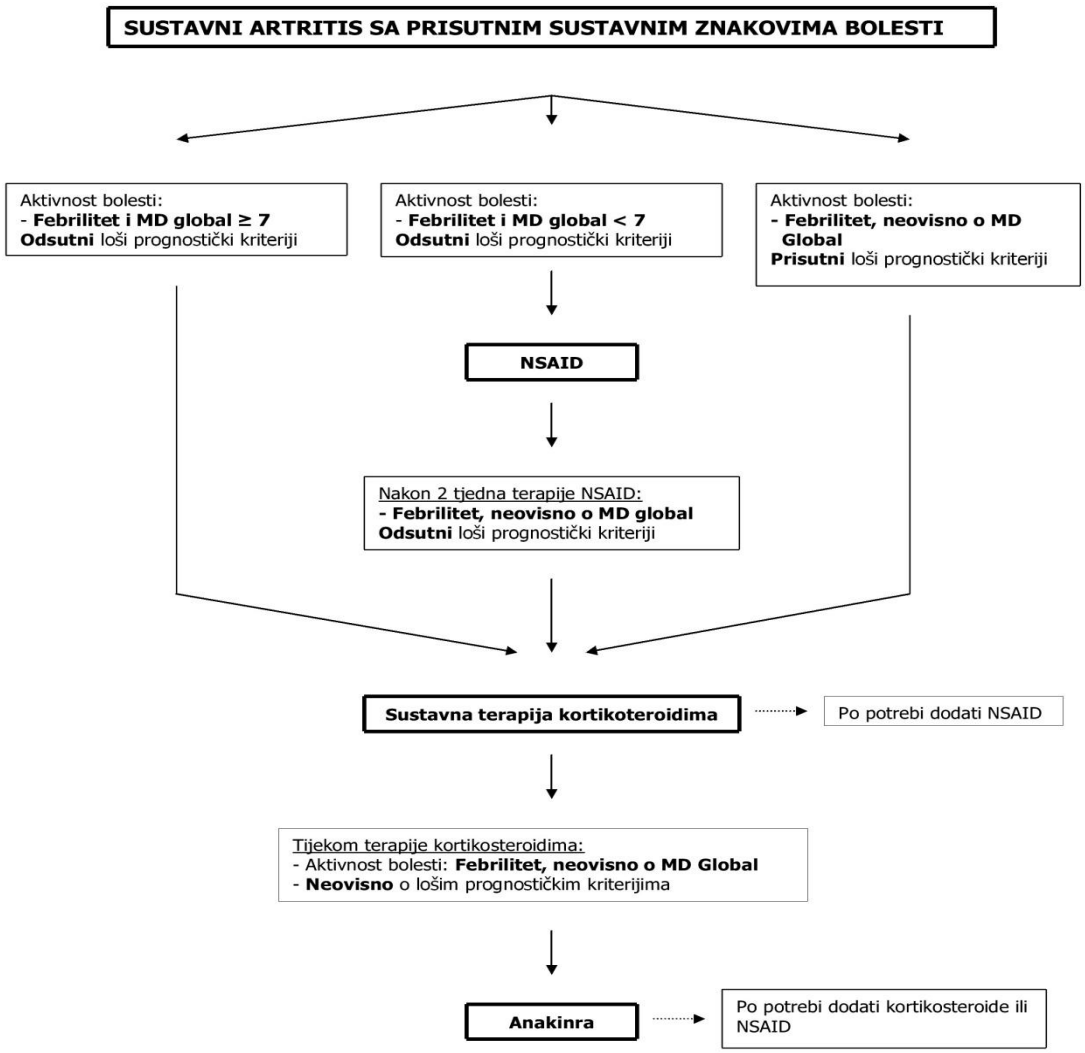
Slika 7. Smjernice za liječenje bolesnika s artritisom 4 ili manje zglobova

*MTX: metotreksat; NSAID: nesteroidni protuupalni lijek (engl. non - steroidal antiinflammatory drugs); TNF: čimbenik tumorske nekroze (engl. tumor necrosis factor). *=sulfasalazin za bolesnike s entezitisom pridruženim artritisu.*



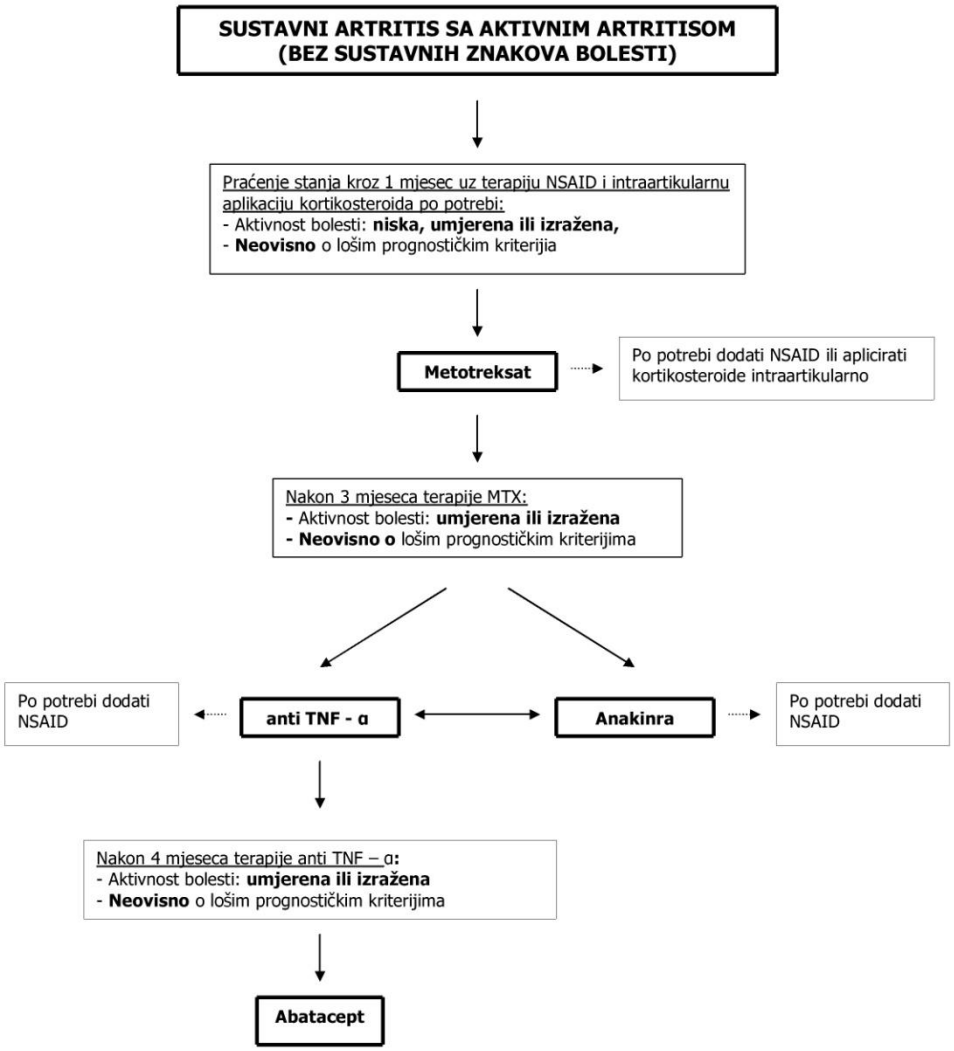
Slika 8. Smjernice za liječenje bolesnika s artritisom 5 ili više zglobova

*MTX: metotreksat, NSAID: nesteroidni protuupalni lijek (engl. non - steroidal antiinflammatory drugs); TNF: čimbenik tumorske nekroze (engl. tumor necrosis factor). *=sulfasalazin za bolesnike s entezitisom pridruženim artritisu.*



Slika 9. Smjernice za liječenje bolesnika sa sustavnim artritisom i prisutnim aktivnim sustavnim simptomima bolesti (i bez aktivnog artritisa)

MD global: procjena aktivnosti bolesti od strane liječnika (0-10); NSAID: nesteroidni protuupalni lijek (engl. non - steroidal antiinflammatory drugs).



Slika 10. Smjernice za liječenje bolesnika sa sustavnim artritisom i s aktivnim artritisom (bez prisutnih sustavnih simptomima bolesti)

MD global: procjena aktivnosti bolesti od strane liječnika (0-10); MTX: metotreksat, NSAID: nesteroidni protuupalni lijek (engl. non - steroidal antiinflammatory drugs).

4 HIPOTEZA

Ovi lijekovi pokazali su se odličnima u terapiji autoimunosnih reumatski bolesti dječje dobi zato što veći broj bolesnika ulazi u remisiju, postiže se bolji odgovor i smanjuje se destrukcija kosti. Usprkos dobrim terapijskim rezultatima, ne treba zanemariti i negativne strane terapije ovakve vrste. Oni bi trebali prevenstveno djelovati na točno određene komponente imunološkog sustava, no nažalost nekada se njhovo djelovanje proširi na imunološki sustav u cjelini.

Biološka terapija u dječjoj populaciji koristi se zadnjih dvadesetak godina. S obzirom na relativno kratku primjenu nuspojave takve terapije u ovoj populaciji tek postaju predmetom istraživanja.

5 CILJ

Cilj studije je ispitati učestalost i težinu nuspojava biološke terapije primijenjene u djece oboljele od reumatskih bolesti, vrijeme koje je proteklo od postavljanja dijagnoze do početka biološke terapije i ishod nakon primjene biološke terapije.

6 ISPITANICI I METODE

U ovom istraživanju korišteni su podaci medicinske dokumentacije 53 djece u dobi od 1 do 18 godina s dijagnozom reumatskih bolesti koja su se liječila na Zavodu za imunologiju i reumatologiju, KBC Zagreb, u razdoblju od 2008. do 2013.god.

Od 53 ispitanika, dječaka je bilo 21 (39.62%), a djevojčica 33 (62.26%).

Tablica 4. Podjela bolesnika po spolu

SPOL	BROJ OBOLJELIH n (%)
ŽENSKO	33
MUŠKO	21
UKUPNO	53 (100%)

7 REZULTATI

Ova retrospektivna studija uključuje 53 bolesnika. Najmlađi pacijent ima 3,5 godina, a najstariji pacijent 18 godina.

Kod pacijenata je utvrđeno 5 različitih dijagnoza: juvenilni idiopatski artritis (47), sistemski eritematozni lupus (3), juvenilni dermatomiozitis (2), i vaskulitisi (mikroskopski nodozni poliarteritis, 1 dijete i Takayasu arteritis, 1 dijete). Uz osnovnu bolest, uveitis je razvilo 11 pacijenata.

Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je 8,302, najranije postavljena dijagnoza je u dobi od 10 mjeseci, a najkasnija u 17. godini. Prosječan broj godina koji je prošao od postavljanja dijagnoze do početka biološke terapije je 3,698. ANA su bila pozitivna u 12 bolesnika te negativna u 41 bolesnika**.** RF vrijednosti su bile pozitivne u 6 bolesnika, negativne u 47 bolesnika. SE minimalna vrijednost iznosi 4, a maksimalna 98. CRP minimalna vrijednost je 0,1, a maksimalna 337.

U oboljelih od JIA, ANA pozitivnih pacijenata bilo je 9, RF pozitivnih bilo je 6, SE minimalna bila je 4, a maksimalna 98, CRP minimalna vrijednost bila je 0,1, a maksimalna 337. U oboljelih od SLE nijedan pacijent nije RF pozitivan, SE minimalna vrijednost bila je 9, a maksimalna 100, CRP minimalna vrijednost bila je 0,3, a maksimalna 11,3 .

Pacijenti na Zavodu liječeni su dvama oblicima biološke terapije: anticitokinska terapija i terapija usmjerena na B limfocite. Od anticitokinske terapije korišteni su anti TNF (etanrecept, adalimumab, infliksimab) i anti IL6 (tocilizumab). Etanreceptom je liječeno 18 pacijenata, adalimumabom 22 pacijenata, a infliksimabom 5 pacijenata. Tocilizumab je korišten kod 3 pacijenata. Lijek usmjeren protiv B limfocita (rituximab) korišten je 5 pacijenata .

Najveći broj pacijenata ostao je na istoj biološkoj terapiji. Terapija je mijenjana kod 6 pacijenata. Razlog su bile nedjelovanje na primarnu terapiju ili nuspojave.

Pacijenti su razvili 6 različitih nuspojava. 5 nuspojava su bile teže i 1 lakša lokalna nuspojava. Teže nuspojave su: duboka venska tromboza (1 dijete), septički artritis lakta (1 dijete), herpes zoster (1 dijete), milijarna TBC (1 dijete), anafilaktička

reakcija (2 djece). Lakša lokalna nuspojava bila je svrbež (1 dijete). Kod 6 pacijenata provodila se dodatna terapija sulfasalazinom.

Tablica 5. Podjela JIA bolesnika po spolu

JIA (BROJ OBOLJELIH 46)	
ŽENSKO	**MUŠKO**
29	17

Tablica 6. Laboratorijske vrijednosti JIA

JIA (BROJ OBOLJELIH 46)					
ANA POZITIVNO	**RF POZITIVNO**	**SE (mm/3.6 ks)**		**CRP (mg/L)**	
		MIN	**MAX**	**MIN**	**MAX**
9	6	4	98	0.1	337

Tablica 7. Podjela SLE bolesnika po spolu

SLE (BROJ OBOLJELIH 3)	
ŽENSKO	**MUŠKO**
1	2

Tablica 8. Laboratorijske vrijednosti SLE

SLE (BROJ OBOLJELIH 3)				
RF POZITIVNO	**SE (mm/3.6 ks)**		**CRP (mg/L)**	
	MIN	**MAX**	**MIN**	**MAX**
0	9	100	0.3	11.3

8 ZAKLJUČAK

Biološka terapija je nedvojbeno donijela veliki napredak u liječenju autoimunosnih bolesti. Poučeni dobrim rezultatima kod odraslih, započela je i njena primjena kod djece. Otkrivajući i radeći na biološkoj terapiji, otkriveno je dosta i o samom imunološkom sustavu.

Nuspojave koje sa sobom donosi primjena biološke terapije mogu se podijeliti na 3 dijela: lakše nuspojave na mjestu primjene, teže nuspojave i nuspojave koje imaju vremenski odmak pojavljivanja. Pod nuspojavama koje imaju vremenski odmak pojavljivanja misli se na maligne bolesti. Ta skupina je primjećena kod odraslih pacijenata, ne i u dječjoj populaciji. No moramo uzeti u obzir da se u dječjoj populaciji biološka terapija kraće primjenjuje.

Ako se odvagnu dobre i loše strane biološke terapije u dječjoj populaciji, možemo samo zaključiti kako ćemo tek otkriti njene dugoročne posljedice primjene. Odmah vidljive nuspojave koje se kreću od lakših reakcija na mjestu primjene do težih u obliku tuberkuloze, duboke venske tromboze, septičkog artritisa kostiju, herpesa zostera i anafilaktičke reakcije diktiraju nam posebnu pažnju prilikom primjene. Isto tako usavršavajući ovaj oblik terapije, sigurno ćemo bolje razumjeti djelovanje imunološkog sustava i naći rješenje za što bolje i učinkovitije zaustavljanje autoimunosnih reumatoidnih bolesti dječje dobi.

9 ZAHVALA

Iskreno i od srca zahvaljujem docentici Mariji Jelušić Dražić na mentorstvu i pomoći prilikom pisanja diplomskog rada.

Velika hvala sestrama na odjelu, posebno sestri Ruži Ivanek bez koje bi veliki dio podataka bilo nemoguće nabaviti.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su me podupirali i koji su mi pomogli na mome putu.

Puno hvala mom lektoru koji mi je zaista bio od velike pomoći.

10 LITERATURA

1. *Bagatin Jugoslav., Farmakološko liječenje reumatskih bolesti u djece. U: Jelušić M, Malčić I i suradnici (urednici), Pedijatrijska reumatologija, Medicinska naklada 2014, Zagreb, str: 138-159*
2. *Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, i sur. 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 & Research, 2011;63:465–482.*
3. *Jelušić Dražić Marija,nastavni tekst Juvenilni idiopatski artritis*
4. *Jelušić Marija, Malčić Ivan, Nove smjernice za ocjenu aktivnosti, dijagnozu i liječenje juvenilnog idiopatskog Paediatria Croatica 2013;57:67-72*
5. *Jelušić, Marija, Malčić Ivan i suradnici. Pedijatrijska reumatologija, Medicinska naklada, Zagreb 2014.*
6. *Jelušić Marija, Tambić-Bukovac Lana, Biološka terapija juvenilnog idiopatskog artritisa. U: Malčić i sur. Pedijatrijska kardiologija i reumatologiju - odabrana poglavlja, 2 dio. Medicinska naklada 2003, str. 293-301*
7. *Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN; Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. Ophthalmology.2014 Mar;121(3):785-96.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048. Epub 2013 Dec 17.*
8. *Pesenacker AM, Wedderburn LR T regulatory cells in childhood arthritis--novel insights. Expert Rev Mol Med. 2013 Dec 3;15:e13. doi: 10.1017/erm.2013.14.*
9. *Verazza S, Negro G. Marafon D. Consolaro A. Martini A, Ravelli A. Possible discontinuation of therapies after clinical remission in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S98-101; quiz S102-7. Epub 2013 Oct 4.*
10. *www.bacteriality.com*
11. *www.medscape.com*
12. *www.lasvegasrheumatology.com*
13. *www.ispub.com*
14. *www.nature.com*

11 ŽIVOTOPIS

Europass Curriculum Vitae	
OSOBNI PODATCI	
Ime /Prezime	Ika Birkić
Država rođenja	HRVATSKA
Mjesto rođenja	Zagreb
Datum rođenja	17.05.1989.
Obrazovanje	2008. - 2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
	2004. - 2008. Prirodoslovno matematička XV. gimnazija MIOC, Zagreb
	1997.- 2007. Osnovna i srednja Glazbena škola Vatroslav Lisinski
	1996.-2004. OŠ Jordanovac
Jezici	
Materinji	Hrvatski
Strani	Engleski; Njemački;

Aktivnosti	2014.-tečaj Stepp-a (Studentska ekipa prve pomoći) 2013.- demonstratorica na pedijatriji 2012.- demonstratorica na medicinskoj biologiji 2011.- aktivna članica Studentske pedijatrijske sekcije 2011.- aktivna članica TBH-a (Teddy Bear Hospital) 2011.- aktivna članica studentske udruge CROMSIC (Croatian Medical Students' International Committee) 2008. - 2010. - članica košarkaškog tima Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu