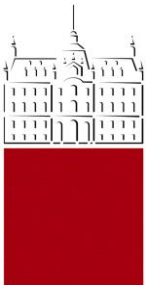




# Neželeni učinki bioloških zdravil

Nataša Toplak

Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, PeK Ljubljana



*Srečanje Društva za pomoč otrokom z imunskimi boleznimi, 10.maj 2014*



# Program

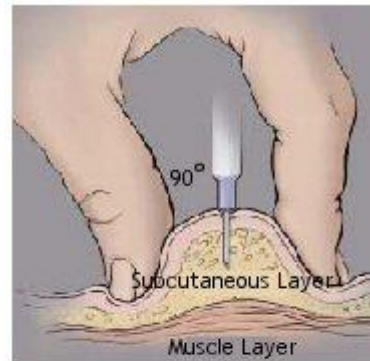
---

- Uvod
- Vrste bioloških zdravil
- Neželeni učinki najpogosteje uporabljenih bioloških zdravil v imunologiji in revmatologiji

# Uvod- kaj so biološka zdravila?

---

- v širšem pomenu zajemajo vse učinkovine biološkega izvora
- Beljakovine = proteini
- aplikacija: iv ali sc



A subcutaneous injection into the fatty layer of tissue under the skin.

# Uvod- katere bolezni zdravimo z biološkimi zdravili?

---

- ***Revmatične bolezni- JIA***
- ***Imunske bolezni- nadomeščanje Ig, presaditev organov***
- Kožne bolezni- luskavica
- Kronične črevesne bolezni- Cronova b.
- Rakave bolezni
- Sladkorna bolezen
- Slabokrvnost
- Multipla skleroza
- Motnje rasti.....



# Vrste bioloških zdravil

---

- Tradicionalna biološka zdravila- pridobljena z izolacijo iz rastlin, živali ali človeške krvi
- Krvni pripravki- transfuzije, **IVIG**
- Antibiotiki
  
- Sodobna biološka zdravila- moderne tehnike bioloških postopkov
- **Monoklonska protitelesa**
- Rekombinantni proteini- insulin, eritropoetin....

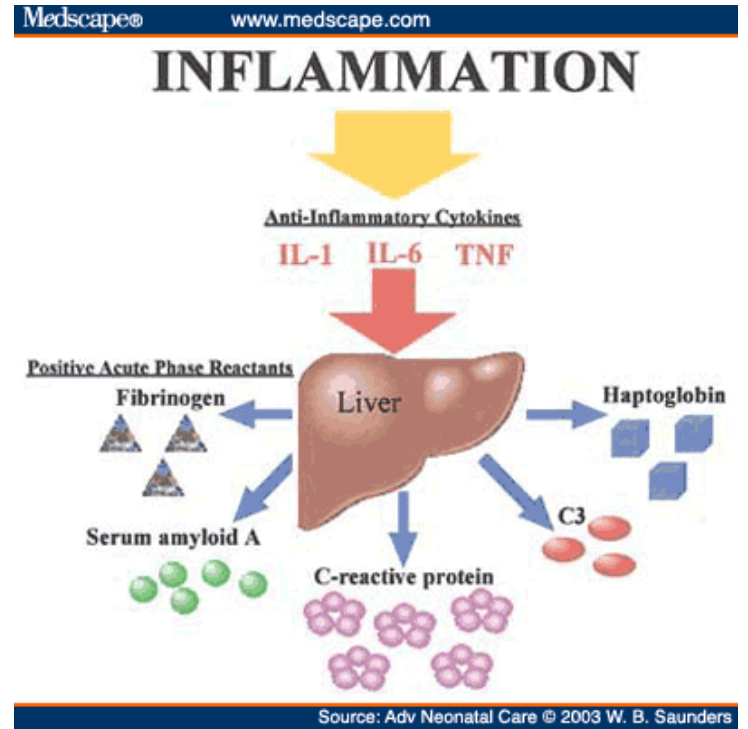
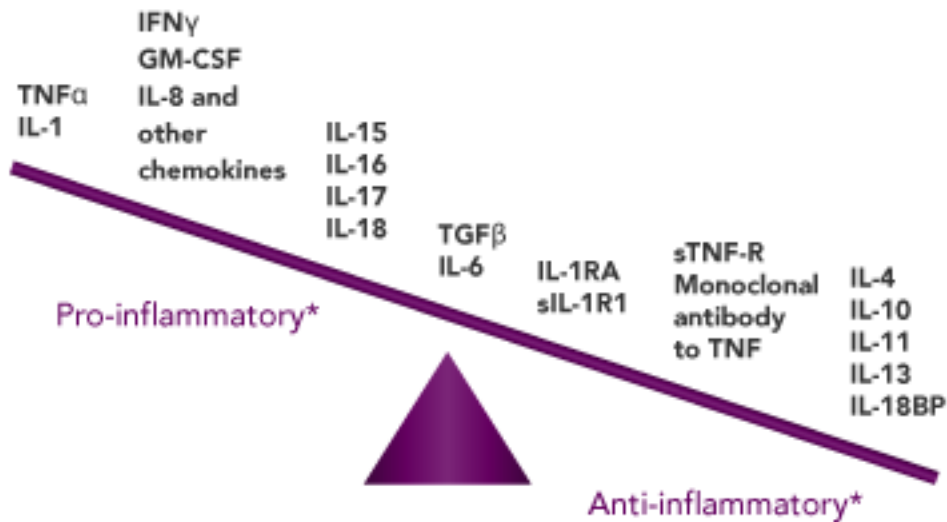
# Imunoglobulini- IVIG / SCIG

---

- Pridobljeni iz plazme 10.000- 50.000 dajalcev; hep B, C, HIV neg
- Ig odkriti 1944- do 70h im. uporaba za PID- enkrat **tedensko-velik volumen, boleče, lokalne reakcije**
- **IVIG-** 1979, **SCIG-** 1980 ZDA, 1991 Skandinavija
- **Prednosti IVIG:** lažja aplikacija visokih odmerkov, hitrejše delovanje, neboleče
  - *slabosti:* iv. pristop, dolgotrajna infuzija
  - **Neželeni učinki:** spremembe krvnega tlaka, glavobol, simptomi podobni gripi, izpuščaj, anafilaktoidna reakcija;
- **Prednosti SCIG:** manj nihanja v nivoju Ig v krvi, boljša kvaliteta življenja
  - **Neželeni učinki:** lokalne reakcije na mestu aplikacije



# Biološka terapija- blokada vnetnih citokinov

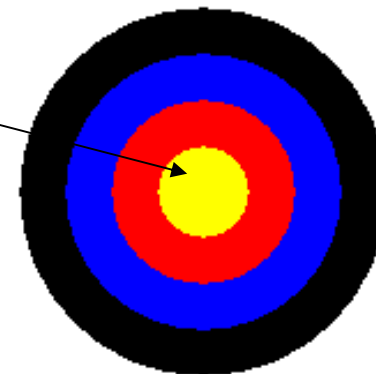


# Monoklonska protitelesa

---

Blokatorji vnetnih citokinov:

- Anti TNF  $\alpha$  - etanercept (Enbrel®)
  - infliksimab (Remicade®)
  - adalimumab (Humira®)
- Anti IL1
  - anakinra (Kineret®)
  - kanakinumab (Ilaris®)
- Anti IL6
  - tocilizumab (RoActemra®)





# Neželeni učinki monoklonskih protiteles

---

- Okužbe
- Lokalne reakcije na mestu injekcije, ognojki
- Maligne bolezni
- Preobčutljivostne reakcije
- Avtoimunske bolezni
- Povišani jetrni encimi
- Znižane krvne celice- pancitopenija

# Neželeni učinki monoklonskih protiteles

---

- ***Okužbe***
  - TBC
  - Hepatitis B
  - bakterijske sepse (anti IL6- RoActemra!)
  - glivične okužbe
  
  - Norice / vodene koze (herpes virus)
  
  - pri odraslih bolnikih tveganje večje za okužbe v začetku zdravljenja, v prvih 3 mesecih

# Neželeni učinki monoklonskih protiteles

---

- ***Maligne bolezni***

[Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry.](#)

Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, **Hospach T.**  
Rheumatology (Oxford). 2011 Jan;50(1):230-6. [Free Article](#)

2001- 2009: 5 primerov malignih bolezni / 1260 vključenih bolnikov v reg. -0,4%; 1/252

- Non Hodgkin limfom
- Hodgkin limfom
- Karcinom ščitnice
- Karcinom rumenjakeve vrečke (zarodna tkiva- tu testisi, jajčniki)
- Cervikalna displazija (tu materničnega vratu)

Vsi ti bolniki izpostavljeni tudi drugim zdravilom pred biološkimi- mtx, lef, aza, csa.  
Izpostavljenost etanerceptu- od 3 tedne do >6 let, 2 izpostavljena tudi ada ali infliximab.

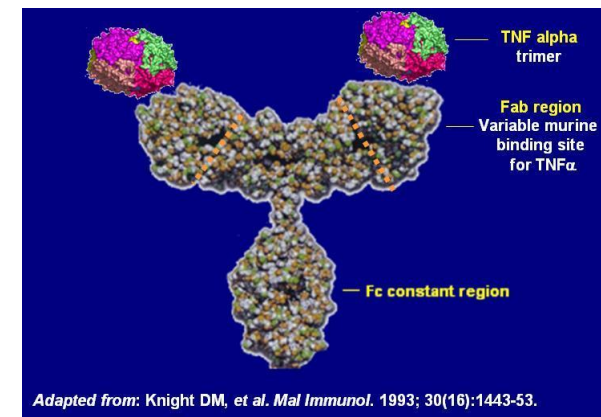
Ob pojavu raka- 3 na etanerceptu, 4 na mtx, 1 na infliksimabu.

3 so dobili raka v odrasli dobi, vsi so se pozdravili.

# Neželeni učinki monoklonskih protiteles

---

- Preobčutljivostne reakcije
- *Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo*
- Infliksimab- delno mišji
- Adalimumab
- Nekaj primerov tudi pri etanerceptu



[J Clin Rheumatol.](#) 2013 Apr;19(3):129-31

**Anaphylaxis to etanercept in two children with juvenile idiopathic arthritis.** [Crayne CB](#)<sup>1</sup>, [Gerhold K](#), [Cron RQ](#).

# Neželeni učinki monoklonskih protiteles

---

- Avtoimunske bolezni
  - Indukcija avtoprotiteles; redko lupusu podoben sindrom
  - Luskavica

[Five cases of anti-tumor necrosis factor alpha-induced psoriasis presenting with severe scalp involvement in children.](#) Perman MJ, Lovell DJ, Denson LA, Farrell MK, Lucky AW. *Pediatr Dermatol.* 2012
  - Demielinizirajoče bolezni

Guillain-Barre sindrom, optični nevritis, multipla skleroza, mravljinčenja, motnje motorike

# Zaključek- “take home message”

---

- Biološka zdravila- preskok v zdravljenju številnih bolezni
- Varna, neželeni učinki so redki, potrebno je redno spremljanje!!
- Predpiše ga lahko le zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju z biološkimi zdravili
- Draga
- Zaenkrat še dostopna vsa biološka zdravila, ki so dokazano uspešna v zdravljenju različnih bolezni

# HVALA ZA POZORNOST

---

