

Lana Tambić Bukovac
Mandica Vidović
Lovro Lamot
Marija Perica
Miroslav Harjaček

Reumatološki odjel
Dječja bolnica Srebrnjak ♦ Zagreb

Smjernice za primjenu biološke terapije u djece s juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA)

Guidelines on biologic drugs for the treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA)

Adresa za dopisivanje:
prim.mr.sc. Lana Tambić Bukovac
Dječja bolnica Srebrnjak
Srebrnjak 100 ♦ 10000 Zagreb
lanabukovac@gmail.com

Sažetak

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je kronična reumatska bolest u djece i jedan od glavnih uzroka kratkotrajnog ili dugotrajnog invaliditeta te smanjenja kvalitete života u djetinjstvu. Bez pravovremenog i adekvatnog liječenja bolest progredira i rezultira trajnim promjenama na zglobovima. Izbor terapije ovisi o tipu JIA, stupnju aktivnosti bolesti, prognostičkim čimbenicima te dokazanoj

učinkovitosti i mogućim nuspojavama pojedinih lijekova. Cilj suvremenog liječenja JIA je postizanje potpune remisije bolesti, a ne samo ublažavanje simptoma i privremeno smirivanje upalnog procesa. Primjena bioloških lijekova dovela je do značajnog napretka u liječenju bolesnika s rezistentnim oblicima JIA. U radu donosimo hrvatske smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika s JIA.

Ključne riječi

juvenilni idiopatski artritis, biološki lijekovi

Summary

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in children, and one of the major causes of short-term or long-term disability, and impairment of quality of life in childhood. Without early and adequate treatment the disease will progress and result with irreparable joint damage. The choice of therapy depends on the JIA subtype, disease activity index, prognostic factors, and proven efficacy and

probable side-effects of the drugs. The goal of modern JIA therapy is the achievement of complete disease remission, and not only the improvement of symptoms and temporarily inflammation control. The implementation of biologics significantly altered therapeutic approach to children with resistant JIA. We present Croatian guidelines on biologic drugs for the treatment of patients with JIA.

Keywords

juvenile idiopathic arthritis, biologic drugs

Uvod

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je kronična reumatska bolest u djece s incidencijom 10-19,8/100.000 djece do navršene 16. godine života i predstavlja jedan od glavnih uzroka stečenog invaliditeta i smanjenja kvalitete života u djetinjstvu (1-3).

JIA nije jedinstvena bolest, nego skupina klinički heterogenih artritisa koji počinju prije 16. godine života, nepoznate su etiologije, a manifestiraju se bolnom oteklinom i ukočenošću jednog ili više zglobova u trajanju dužem od šest tjedana (4,5). Prema klasifikaciji International League of Associations for Rheumatology (ILAR) JIA se dijeli u sedam podskupina koje se međusobno razlikuju po broju zahvaćenih zglobova, izvanzglobnim manifestacijama, zahvaćenosti enteza, serološkim markerima (prisutnost ili odsutnost reumatoidnog (RF) faktora) te obiteljskoj anamnezi (tablica 1) (6).

Bez pravovremenog i adekvatnog liječenja dolazi do progresije upalnih promjena i nepopravljivih oštećenja na zglobovima, što dovodi do invaliditeta i značajnog smanjenja kvalitete života. Izbor terapije ovisi o podtipu JIA, stupnju aktivnosti bolesti, prognostičkim čimbenicima, dokazanoj učinkovitosti i mogućim nuspojavama lijekova.

Tablica 1. **Klasifikacija JIA** (ILAR)

Klasifikacija JIA
1) Sistemski
2) Oligoartritis
a) perzistentni
b) prošireni
3) Poliartritis (reumatoidni faktor pozitivni)
4) Poliartritis (reumatoid faktor negativni)
5) Psorijatični artritis
6) Entezitisu pridruženi artritis (juvenilne spondiloartropatije) - ERA
7) Nediferencirani artritis
a) ne uklapaju se niti u jednu gornju kategoriju
b) uklapaju se u više gornjih kategorija

Standardna terapija JIA uključuje nesteroidne anti-reumatike (NSAR), lijekove koji modificiraju bolest (DMARD - prema engl. *Disease modifying antirheumatic drugs*) kao što je to metotreksat, te kortikosteroide, koje bi sistemski trebalo davati vrlo restriktivno, a češće primjenjivati intraartikularno, osobito u oligoartritisu. S boljim poznavanjem patogeneze JIA došlo je i do napretka u farmakoterapiji ove bolesti. Pristup liječenju bolesnika s JIA je sve agresivniji i zahtijeva što raniji početak terapije, kako bi se spriječio razvoj nepopravljivih posljedica.

Do prije nekoliko desetljeća glavni cilj liječenja JIA bio je ublažavanje boli i smirivanje upalnih simptoma. Biološki lijekovi omogućili su bolju kontrolu bolesti te postizanje potpune i trajne remisije (7). Prije ere bioloških lijekova više od 25 % bolesnika s poliartritisom i gotovo 50 % sa sistemskim oblikom JIA nakon 5 godina od početka bolesti imalo je trajna funkcionalna ograničenja, a dvije trećine evidentne radiološke promjene na zglobovima (8).

Specifične makromolekule ili fragmenti koji odražavaju metaboličku aktivnost kosti, hrskavice ili sinovijalne membrane potencijalni su biomarkeri za ranu detekciju oštećenja, praćenje progresije bolesti, praćenje uspješnosti terapije i identifikaciju bolesnika s visokim rizikom za lošu prognozu i ishod liječenja. Međutim, iako su studije identificirale pojedine biljege povezanosti s nepovoljnim odgovorom na biološku terapiju, niti jedan biomarker se nije pokazao kao pouzdan čimbenik koji bio mogao pomoći pri odabiru bolesnika za određene biološke lijekove, jer je poznavanje metabolizma i klirensa ovih makromolekula još uvijek ograničeno (9-11).

Kako bi se izbjegle pogreške i nepotrebno odgađanje uvođenja bioloških lijekova kada standardna terapija nema zadovoljavajući učinak na tijek bolesti, potrebne su nacionalne smjernice za primjenu ove terapije u pojedinim podtipovima JIA.

Opći pokazatelji loše prognoze i aktivnosti JIA

Opći pokazatelji loše prognoze i aktivnosti za pojedine podtipove JIA prikazani su u tablicama 2, 3, 4, 5 i 6.

Aktivnost bolesti procjenjujemo na osnovi kriterija PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) (12), koji uključuju sljedeće parametre: 1. globalna procjena aktivnosti bolesti od strane liječnika (mjereno na 10 cm vizualno-analognj skali; VAS);

2. globalna procjena aktivnosti bolesti od strane roditelja/staratelja ili od strane bolesnika, ako je dovoljno star (mjereno na 10 cm vizualno-analognj skali; VAS); 3. funkcionalne sposobnosti djece se procjenjuju upitnikom o općem zdravlju djeteta (CHAQ); 4. broj otečenih zglobova; 5. broj zglobova s ograničenom pokretljivošću; 6. vrijednosti sedimentacije eritrocita/CRP-a.

Tablica 2. **Pokazatelji loše prognoze i aktivnosti bolesti kod zahvaćenosti 4 zgloba ili manje** (oligoartritis)

Pokazatelji		
Artritis kuka ili cervikalne kralježnice		
Artritis gležnja ili ručnog zgloba uz zabilježene ili prolongirane povišene upalne parametre		
Radiološki vidljiva oštećenja (erozije ili suženja zglobnog prostora)		
Ultrazvučno pojava sinovijalnih resica, zadebljenja sinovijalne membrane i pojačanog protoka na Power Doppler-u (PD signal >1/3) (30)		
Aktivnost niskog stupnja (potrebno zadovoljiti sve od navedenog)	Stupnjevi aktivnosti bolesti Aktivnost umjerenog stupnja (kada nisu zadovoljeni kriteriji za niski ili visoki stupanj)	Aktivnost visokog stupnja (potrebno zadovoljiti minimalno 3 kriterija)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 ili manje aktivnih zglobova ■ uredne vrijednosti sedimentacije ili CRP-a ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na <3 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na < 2 do 10 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 ili više kriterija poprima veće vrijednosti od onih navedenih za niski stupanj aktivnosti uz manje od 3 kriterija za visoki stupanj aktivnosti bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 ili više aktivnih zglobova ■ vrijednosti sedimentacije ili CRP-a više od dvostrukih referentnih vrijednosti ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na ≥7 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na ≥4 od 10

Tablica 3. **Pokazatelji loše prognoze i aktivnosti bolesti kod zahvaćenosti 5 ili više zglobova** (poliartritis)

Pokazatelji		
Artritis kuka ili cervikalne kralježnice		
Pozitivan reumatoidni (RF) faktor ili anti-citrulinska cirkulirajuća protutijela (CCP)		
Radiološki vidljiva oštećenja (erozije ili suženja zglobnog prostora)		
Ultrazvučno pojava sinovijalnih resica, zadebljenja sinovijalne membrane i pojačanog protoka na Power Doppler-u (PD signal >1/3) (30)		
Aktivnost niskog stupnja (potrebno zadovoljiti sve od navedenog)	Stupnjevi aktivnosti bolesti Aktivnost umjerenog stupnja (kada nisu zadovoljeni kriteriji za niski ili visoki stupanj)	Aktivnost visokog stupnja (potrebno zadovoljiti minimalno 3 kriterija)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 4 ili manje aktivna zgloba ■ uredne vrijednosti sedimentacije ili CRP-a ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na <4 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na < 2 do 10 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 ili više kriterija poprima veće vrijednosti od onih navedenih za niski stupanj aktivnosti uz manje od 3 kriterija za visoki stupanj aktivnosti bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 8 ili više aktivnih zglobova ■ vrijednosti sedimentacije ili CRP-a više od dvostrukih referentnih vrijednosti ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na ≥7 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na ≥5 od 10

Tablica 4. **Pokazatelji loše prognoze i aktivnosti bolesti kod aktivnog sakroilijakalnog artritisa**

Pokazatelji		
Radiološki vidljiva oštećenja bilo kojeg zgloba (erozije ili suženja zglobnog prostora)		
Aktivnost niskog stupnja (potrebno zadovoljiti sve od navedenog)	Stupnjevi aktivnosti bolesti Aktivnost umjerenog stupnja (kada nisu zadovoljeni kriteriji za niski ili visoki stupanj)	Aktivnost visokog stupnja (potrebno zadovoljiti minimalno 3 kriterija)
<ul style="list-style-type: none"> ■ normalna fleksija u leđima ■ uredne vrijednosti sedimentacije ili CRP-a ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na <4 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na < 2 do 10 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 ili više kriterija poprima veće vrijednosti od onih navedenih za niski stupanj aktivnosti uz manje od 2 kriterija za visoki stupanj aktivnosti bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> ■ vrijednosti sedimentacije ili CRP-a više od dvostrukih referentnih vrijednosti ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na ≥7 od 10 ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na ≥4 od 10

Tablica 5. **Pokazatelji loše prognoze i aktivnosti bolesti kod sistemskog artritisa s aktivnim sistemskim značajkama** (i bez aktivnog artritisa)

Pokazatelji		
Artritis kuka		
Radiološki vidljiva oštećenja bilo kojeg zgloba (erozije ili suženja zglobnog prostora)		
Ultrazvučno pojava sinovijalnih resica, zadebljenja sinovijalne membrane i pojačanog protoka na Power Doppler-u (PD signal >1/3) (30)		
Stupnjevi aktivnosti bolesti		
Aktivnost niskog stupnja (potrebno zadovoljiti sve od navedenog)	Aktivnost umjerenog stupnja (kada nisu zadovoljeni kriteriji za niski ili visoki stupanj)	Aktivnost visokog stupnja (potrebno zadovoljiti minimalno 3 kriterija)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 4 ili manje aktivnih zglobova ■ uredne vrijednosti sedimentacije ili CRP-a ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na <4 od 10 (VAS) ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na < 2 do 10 (VAS) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 ili više kriterija poprima veće vrijednosti od onih navedenih za niski stupanj aktivnosti uz manje od 3 kriterija za visoki stupanj aktivnosti bolesti 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 8 ili više aktivnih zglobova ■ vrijednosti sedimentacije ili CRP-a više od dvostrukih referentnih vrijednosti ■ procjena cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na ≥7 od 10 (VAS) ■ procjena dobrog općeg stanja od strane bolesnika/roditelja na ≥5 od 10 (VAS)

Tablica 6. **Pokazatelji loše prognoze i aktivnosti bolesti kod sistemskog artritisa s aktivnim artritismom** (i bez aktivnih sistemskih značajka)

Pokazatelji
6-mjesečno trajanje simptoma aktivne sistemske bolesti definirane: vrućicom, povišenim upalnim parametrima ili potrebom za primjenom sistemskih glkorkortikoida
Stupnjevi aktivnosti bolesti (2 stupnja)
Aktivna vrućica uz procjenu cjelokupne aktivnosti bolesti od strane liječnika na < 7 od 10
Aktivna vrućica uz sistemske pokazatelje visoke aktivnosti bolesti (tj. sistemski serozitis) zbog čega je cjelokupna aktivnosti bolesti od strane liječnika procijenjena na ≥ 7 od 10

Indikacije za primjenu biološke terapije prema podtipovima bolesti

JIA - oligoartikularni tip

Oligoartikularni tip JIA obilježen je upalom 1-4 zglobova. Ukoliko je artritis 1-4 zgloba prisutan u cijelom tijeku bolesti, govorimo o peristentnom podtipu oligoartritisa, a ukoliko se bolest nakon 6 mjeseci proširi na više od 4 zglobova, riječ je o proširenom podtipu.

Biološka terapija je indicirana u bolesnika s postavljenom dijagnozom JIA-oligoartikularnog tipa (slika 1.): ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije metotreksatom (u dozi od 20 mg/m² tjedno) aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja uz prisutne pokazatelje loše prognoze; ukoliko je nakon 6-mjesečne terapije metotreksatom (u dozi od 20 mg/m² tjedno) aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost niskog stupnja; u slučaju alergije ili nepodnašanja metotreksata može se koristiti drugi sintetski DMARD poput leflunomida.

Kao prva linija biološke terapije preporuča se uvesti TNF inhibitore - etanercept¹ ili adalimumab, kao druga linija anti-CTLA-4 - abatacept, te kao treća linija drugi TNF

inhibitor - golimumab, budući da još nije završen klinički pokus za JIA.

TNF inhibitori u načelu se primjenjuju u kombinaciji s metotreksatom, ili u slučaju alergije ili nepodnašanja metotreksata nekim drugim sintetskim DMARD-om poput leflunomida.

Procjena učinka biološke terapije neophodna je nakon 3 mjeseca. Ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja, potrebno je zamijeniti lijek prema gore navedenim preporukama.

JIA - poliartikularni tip

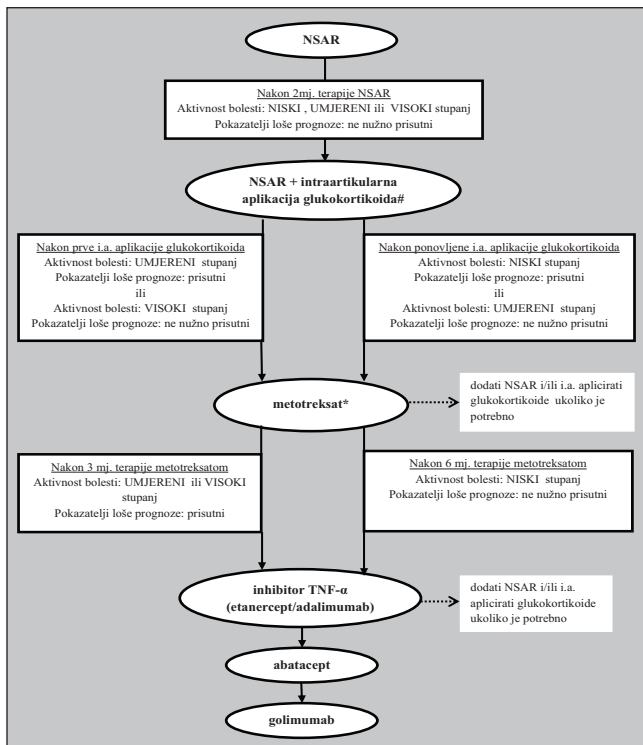
Poliartikularni tip JIA obilježen je upalom 5 i više zglobova od početka bolesti. Može biti seropozitivan i seronegativan, ovisno o prisutnosti reumatoidnog faktora u serumu bolesnika.

Pri određivanju indikacija za primjenu biološke terapije i bolesnici s proširenim oblikom oligoartritisa također ubrajaju se u ovu kategoriju.

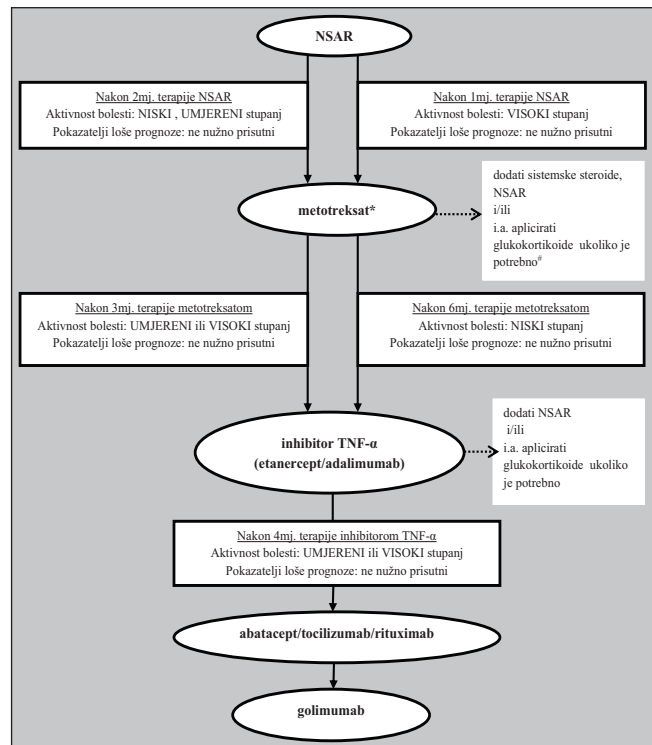
Biološka terapija je indicirana u bolesnika s postavljenom dijagnozom JIA-poliartikularnog tipa (slika 2):

¹U bolesnika s uveitisom je etanercept kontraindiciran.

Slika 1. Smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika s oligoartikularnim oblikom JIA



Slika 2. Smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika s poliartrikularnim oblikom JIA



ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije metotreksatom (u dozi od 20 mg/m² tjedno) aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja; ukoliko je nakon 6-mjesečne terapije metotreksatom (u dozi od 20 mg/m² tjedno) aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost niskog stupnja; u slučaju alergije ili nepodnošanja metotreksata može se koristiti drugi sintetski DMARD poput leflunomida.

Kao prva linija terapije preporuča se uvesti TNF inhibitore - etanercept² ili adalimumab, kao druga linija anti-CTLA-4 - abatacept ili IL-6 inhibitor - tocilizumab, odnosno anti-CD20 - rituximab³, te kao treća linija TNF inhibitor - golimumab (u tijeku je klinički pokus za JIA). TNF inhibitori se u načelu primjenjuju u kombinaciji s metotreksatom ili nekim drugim sintetskim DMARD-om poput leflunomida. Tocilizumab se može primijeniti kao monoterapija.

Procjena učinka biološke terapije neophodna je nakon 3 mjeseca. Ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja, potrebno je zamijeniti lijek prema gore navedenim preporukama.

Entezitisu pridruženi artritis (juvenilni spondiloartritis) - ERA

Entezitisu pridruženi artritis (ERA) predstavljaju skupinu juvenilnih spondiloartritisa i obilježeni su pojavom perifernog artritisa i entezitisa, ili artritisa, ili entezitisa

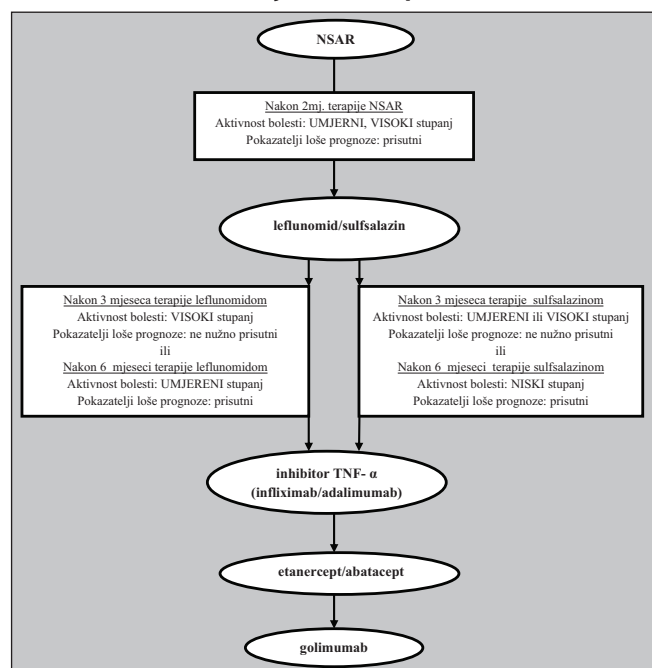
²U bolesnika s uveitisom je etanercept kontraindiciran.

³Samo kod RF/anti-CCP pozitivnih bolesnika, a nakon provedene anti-TNFalfa terapije.

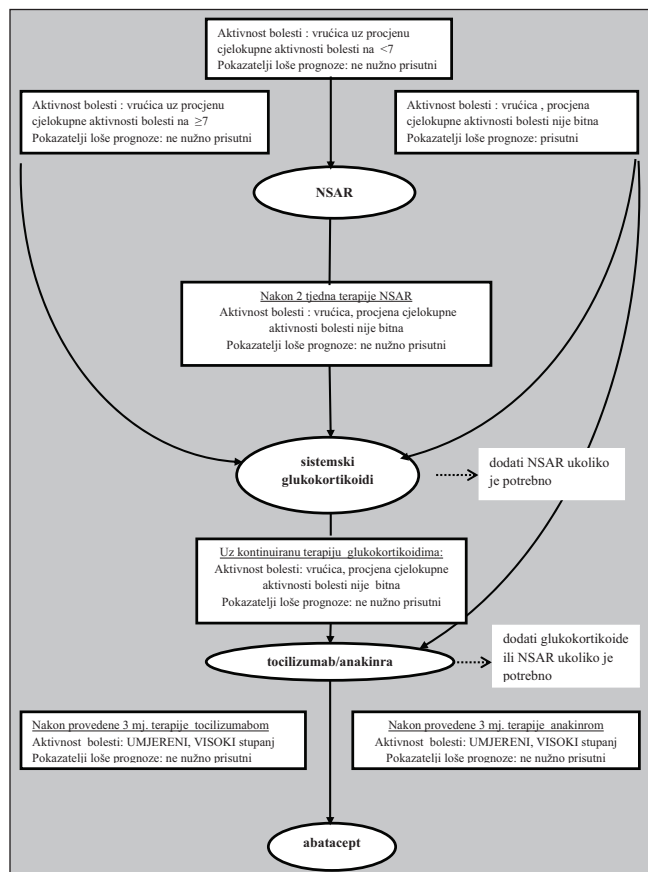
uz pojavu još najmanje dvaju od sljedećih znakova: sakroileitis, prisutnost HLA-B27 antigena, artritis u dječaka starijih od 6 godina, akutni simptomatski prednji uveitis, ankilozantni spondilitis ili upalna bolest crijeva sa sakroileitisom ili Reiterov sindrom ili akutni prednji uveitis u srodnika u prvom koljenu.

Biološka terapija je indicirana u bolesnika s postavljenom dijagnozom entezitisu pridruženog artritisa (slika 3):

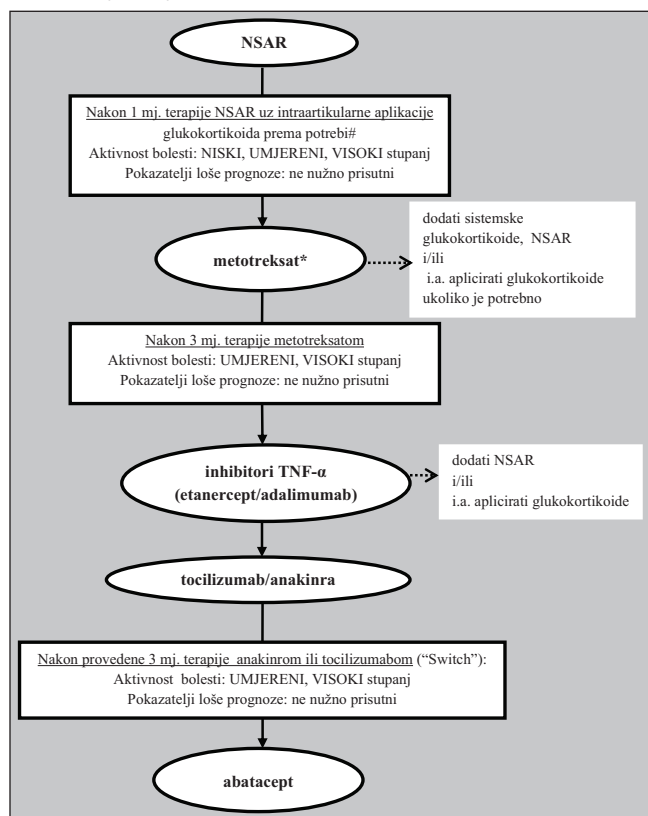
Slika 3. Smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika s juvenilnim spondiloartritisom (ERA)



Slika 4. Smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika sa sistemskim JIA koji imaju aktivne sistemske značajke



Slika 5. Smjernice za primjenu biološke terapije u bolesnika sa sistemskim JIA koji imaju aktivni artritis



ukoliko je nakon adekvatno provedene terapije jednim NSAR-om u trajanju od najmanje jednog mjeseca aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost visokog stupnja uz prisutne pokazatelje loše prognoze; ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije leflunomidom aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost visokog stupnja; ukoliko je nakon 6-mjesečne terapije leflunomidom aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog stupnja uz prisutne pokazatelje loše prognoze; ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije sulfasalazinom aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja; ukoliko je nakon 6-mjesečne terapije sulfasalazinom aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost niskog stupnja uz prisutne pokazatelje loše prognoze.

Juvenilni ankilozantni spondilitis

Juvenilni ankilozantni spondilitis (JAS) je definiran nalazom obostranog erozivnog sakroileitisa na MR i/ili nalazima ranih promjena na kralježcima (engl. "shiny corners, i/ili "squaring") (13,14), a koji upućuju na razvoj početnog ankilozantnog spondilitisa. Postavljanje dijagnoze JAS prema gornjim kriterijima ne zahtijeva prethodnu 3-mjesečnu terapiju sulfasalazinom ili leflunomidom prije uključivanja bioloških lijekova. Terapija metotreksatom nije učinkovita u ovog oblika JIA.

TNF inhibitori - infliximab i adalimumab su lijekovi prvog izbora, jer inhibiraju djelovanje TNF-alfa i na sluznici crijeva. Poznato je da je, ovisno o studijama, sluznica crijeva zahvaćena u najmanje 75 % bolesnika s entezitisu pridruženim artritisom (juvenilnim spondiloartritisom) (engl. "low grade inflammatory bowel disease"). Kao druga linija terapije uvodi se TNF blokator - etanercept⁴ ili anti-CTLA-4 - abatacept, a kao treća linija TNF blokator - golimumab.

Juvenilni psorijatični artritis

Juvenilni psorijatični artritis obilježen je artritisom i psorijazom, ili artritisom ili entezitisom uz prisutnost dvaju od sljedećih znakova: daktilitis, točkasta udubljena ("pitting") na noktima ili oniholiza, psorijaza u srodnika u prvom koljenu.

Pri primjeni biološke terapije u bolesnika s postavljenom dijagnozom juvenilnog psorijatičnog artritisa potrebno je slijediti smjernice za oligo- ili poli-JIA, osim ako bolesnici imaju prisutan entezitis i zadovoljavaju druge kriterije potrebne za postavljanje dijagnoze entezitisu pridruženog artritisa (juvenilnih spondiloartritisa). Težina zglobne bolesti ocjenjuje se neovisno o težini kožne bolesti.

Sistemska JIA s aktivnim sistemskim značajkama

Sistemska JIA obilježen je artritisom jednog ili više zglobova koji se javlja istovremeno ili prije intermitentne vrućice u trajanju od najmanje dva tjedna. Vrućica je definirana kao dokumentirano postojanje pseudoseptičkih dnevnih temperatura (tipične temperaturne krivulje za

⁴U bolesnika s uveitisom je etanercept kontraindiciran.

sepsu, ali uz negativne hemokulture) u trajanju od najmanje tri dana. Osim artritisa, koji nije nužno prisutan na početku bolesti, bolesnik mora imati barem još jedan od sljedećih kriterija: nefiksirani, makulopapulozni osip ("salmon" like), praćen Kōbnerovim fenomenom i/ili dermatografizmom; generalizirana limfadenopatija; hepatosplenomegalija; serozitis (pleuritis, pericarditis, peritonitis).

Biološka terapija je indicirana u bolesnika s postavljenom dijagnozom sistemskog JIA s aktivnim sistemskim značajkama (slika 4): ukoliko je aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja.

Prije primjene biološke terapije potrebno je provesti dvotjednu terapiju jednim NSAR-om uz kontinuiranu terapiju sistemskim glukokortikoidom.

Ukoliko je, usprkos terapiji NSAR-ima i glukokortikoidima (doza: 0,25 mg/kg ili niža), prisutna vrućica, u terapiju se uvodi IL-6 inhibitor - tocilizumab ili antagonist IL-1 receptora - anakinra, čiji se učinak procjenjuje nakon 3 mjeseca.

Procjena učinka biološke terapije neophodna je nakon 3 mjeseca. Ukoliko je aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja, potrebno je prekinuti dotadašnju biološku terapiju i započeti liječenje anti-CTLA-4 - abataceptom.

Trajanje liječenja

Ukupni broj aplikacija biološke terapije je individualan, a određuje ga dječji reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse. Trenutno nema jedinstvene preporuke za obustavu biološke terapije

Sistemska JIA s aktivnim artritismom

Biološka terapija je indicirana u bolesnika s postavljenom sigurnom dijagnozom sistemskog JIA s aktivnim artritismom (slika 5): ukoliko je nakon 3-mjesečne terapije metotreksatom (u dozi od 20 mg/m² tjedno) aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja; u slučaju alergije ili nepodnašanja metotreksata može se koristiti drugi sintetski DMARD poput leflunomida.

Prije primjene biološke terapije potrebno je provesti najmanje jednomjesečnu terapiju NSAR-ima uz i.a. aplikaciju glukokortikoida (trimacinolone hexacetonid), te tromjesečnu terapiju metotreksatom.

Kao prva linija biološke terapije preporuča se uvesti TNF inhibitore - etanercept ili adalimumab, a kao druga linija IL-6 inhibitor - tocilizumab.

TNF inhibitori u načelu se primjenjuju u kombinaciji s metotreksatom, ili u slučaju alergije ili nepodnašanja metotreksata nekim drugim sintetskim DMARD-om poput leflunomida. Tocilizumab se može koristiti kao monoterapija.

Procjena učinka biološke terapije neophodna je nakon 3 mjeseca. Ukoliko je aktivnost bolesti procijenjena kao aktivnost umjerenog ili visokog stupnja, potrebno je prekinuti dotadašnju biološku terapiju i započeti liječenje anti-CTLA-4 - abataceptom.

Prekid terapije

Terapiju je potrebno prekinuti uslijed ozbiljnih nuspojava, teške interkurentne infekcije (privremeni ili

u bolesnika s JIA. S obzirom na dugi tijek bolesti, preporuča se, da prije pokušaja ukidanja terapije biološkim lijekovima, bolesnici s JIA budu u funkcionalnoj remisiji barem jednu do dvije godine.

trajni prekid), trudnoće i izostanka zadanog učinka terapije.

Način primjene, kontraindikacije i doziranje

Prije primjene biološke terapije potrebno je učiniti testiranje na latentnu TBC⁵ prema preporukama Hrvatskoga reumatološkog društva (HRD) i odrediti marker hepatitisa B⁶ i C.

Način primjene ovisi o vrsti biološkog lijeka (tablica 7.). Etanercept se aplicira subkutano u razmacima od tjedan dana, a adalimumab također subkutano, ali u razmacima od dva tjedna. Infiximab se daje u određenim vremenskim intervalima (0., 2., 6. tj., zatim svakih 4-8 tj.) u infuziji. Golimumab se daje u obliku subkutanih injekcija u mjesečnim intervalima. Tocilizumab se daje uglavnom u mjesečnim intervalima (može i u kraćim intervalima od

2-3 tj.) u kratkoj infuziji. Anakinra se daje dnevno u obliku subkutanih injekcija. Rituximab se daje u mjesečnim infuzijama. Abatacept se primjenjuje intravenski u razmacima od 2 tjedna prve tri doze, zatim jedanput mjesečno. Canakinumab se daje subkutano u mjesečnim intervalima.

Intravenska primjena lijeka u infuziji zahtijeva 24-satni nadzor uz hospitalizaciju, dok se pripravci za subkutanu aplikaciju mogu nakon uputa i početne primjene u zdravstvenoj ustanovi davati i u kući.

Kontraindikacije za primjenu biološke terapije su dokazana preosjetljivost na sastojke lijeka, teške infekcije, latentna ili aktivna tuberkuloza, maligna bolest.

Doze pojedinih bioloških lijekova i dobna granica od koje se mogu primjenjivati navedene se u tablicama 7 i 8.

⁵Ne odnosi se na lijek rituximab.

⁶Ne odnosi se na cijepljenu djecu.

Tablica 7. **Biološki lijekovi registrirani u RH, koji se mogu primjenjivati u pedijatrijskoj reumatologiji**

Šifra lijeka	Generičko ime	Zaštićeno ime	Doza	Dobna granica
ATK L04AB01 061	Etanercept	Enbrel®	0,8 mg/kg s.c. svaka 2 tjedna	od 2. godine života
ATK L04AB02 061	Infliximab	Remicade®	3-6 mg/kg i.v. (maks. 10 mg/kg); prve 3 doze u 0, 2, 6 tjednu, a onda svakih 4-8 tjedana	od 6. godine života
ATK L04AB04 061	Adalimumab	Humira®	24 mg/m ² s.c. svaka dva tjedna	od 4. godine života
ATK L04AC07 061	Tocilizumab	RoActemra®	8-12 mg/kg i.v. svaka 4 tjedna (8 mg/kg za težinu >30 kg; 12 mg/kg za težinu <30 kg); po potrebi se interval može skratiti na 2-3 tjedna	nema podataka
ATK L01XC02 061	Rituksimab	Mabthera®	375 mg/m ² i.v. svaka 4 tjedna	nema podataka
ATK L04AB06 061	Golimumab	Simponi®	30 mg/kg s.c. 1x mjesečno	klinički pokus za djecu s JIA je još u tijeku

Tablica 8. **Biološki lijekovi koji se mogu koristiti u pedijatrijskoj reumatologiji, a nisu registrirani u RH**

Šifra lijeka	Generičko im	Zaštićeno ime	Doza	Dobna granica
-	Abatacept	Orencia®	10 mg/kg IV prve 3 doze u razmaku od 2 tjedna, pa onda svakih 4 tjedna	od 6. godine života
-	Anakinra	Kineret®	1-2 mg/kg sc. 1x dnevno	nema podataka
-	Canakinumab	Illaris®	4 mg/kg sc. 1x mjesečno	nema podataka

Procjena učinkovitosti liječenja

Procjena učinkovitosti liječenja vrši se 12 tjedana nakon uvođenja biološkog lijeka u terapiju.

Učinkovitost liječenja u bolesnika s JIA procjenjuje se ACR Pedi indeksom koji se temelji na CDC kriterijima (Core Definition Criteria - CDC) (12,15,16,17). Odgovor na terapiju se procjenjuje u odnosu na sljedeće varijable (CDC): broj aktivnih zglobova; broj zglobova s ograničenom pokretljivošću; liječnička procjena općeg stanja (VAS); bolesnička ili roditeljska procjena općeg stanja (VAS); CHAQ; SE/CRP; Stanje se procjenjuje dva puta u razmaku od 2 mjeseca!

Definicija poboljšanja (Pedi ACR 50): 50 % poboljšanje u najmanje 3/6 CDS kriterija i 30 % pogoršanje u ne više od 1/6 CDS kriterija. Definicija pogoršanja bolesti ("flare"): 50 % pogoršanje u najmanje 3/6 CDS kriterija i 30 % poboljšanje u ne više od 1/6 CDS kriterija. Najmanje 2 aktivna zglobova ili pogoršanje na VAS skali (0-10 cm) za 2 cm!

Cilj liječenja JIA je klinička remisija, odnosno u potpunosti smirena upala i neaktivna bolest (ACR Pedi 100 poboljšanje).

Zahtjev za odobrenje liječenja

Zahtjev za odobrenje liječenja biološkom terapijom upućuje dječji reumatolog, početno za period od 3 mjeseca, a kasnije za nastavak liječenja za period od 6 mjeseci, uz dokumentirani ishod terapije.

Kako zasada u RH uža subspecializacija iz dječje reumatologije ne postoji, sukladno čl. 2 Pravilnika o stje-

canju statusa specijalista iz uže specijalnosti (NN 128, 2006) status subspecialista iz dječje reumatologije može se priznati doktoru medicine, specijalistu pedijatru koji se užom specijalnošću (dječjom reumatologijom) bavi najmanje 10 godina i ima akademski stupanj doktora znanosti ili priznati naziv primariusa.

Zaključak

Juvenilni idiopatski artritis je najčešća kronična reumatska bolest u djece koja je do ere biološke terapije bila povezana sa značajnom stopom invaliditeta i smanjenom kvalitetom života. Više od 25 % djece s poliartikularnim podtipom JIA i više od 50 % sa sistemskim JIA imalo je funkcionalna ograničenja, a dvije trećine bolesnika imalo je evidentne radiološke promjene 5 godina

nakon početka bolesti. Novi biološki lijekovi mijenjaju tijek bolesti i ciljeve terapije, ukoliko se primijene dovoljno rano, odnosno dok još nisu nastupile ireparabilne promjene. Ciljevi liječenja više nisu samo ublažavanje simptoma bolesti i smirivanje upale, nego postizanje potpune i trajne remisije. Brojne studije pokazale su učinkovitost TNF inhibitora i kostimulacijske blokade

u liječenju poliartikularnog tipa JIA (18-22), dok je blokada IL-1 i IL-6 učinkovita osobito za sistemski oblik JIA, te za poliartritis (23-25). TNF inhibitori infliximab i adalimumab djelotvorni su u liječenju entezitisa pridruženog artritisa, jer blokiraju TNF-alfa i na sluznici crijeva, koja je u ovih artritisa često zahvaćena upalom (26,27). Također se pokazalo da TNF-alfa blokator - eta-

nercept nije učinkovit u liječenju bolesnika s kroničnim uveitisom, pa se u tim slučajevima preferira davanje adalimumaba (28,29).

Različiti podtipovi JIA imaju i različitu biološku patogenezu, odnosno različiti citokinski profili odgovorni su za razvoj određenog tipa ovih bolesti, pa će i pristup biološkoj terapiji biti različit.

Literatura

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-78.
2. Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labo E. i sur. A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1159-64.
3. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE. i sur. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to pediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(1):116-22.
4. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:205-11.
5. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:216.
6. Petty RE, Southwood TR, Baum J. i sur. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
7. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL. i sur. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 2008;27:67-76.
8. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC. i sur. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *Rheumatology* 2003;30:394-400.
9. Van den Ham HJ, de Jager W, Bijlsma JWJ. i sur. Differential cytokine profiles in juvenile idiopathic arthritis subtypes revealed by cluster analysis. *Rheumatology* 2009;48:899-905.
10. Gilliam BE, Chauhan AK, Low JM, Moore TL. Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3):492-7.
11. Tešija A. Novi biomarkeri u dijagnostici i praćenju bolesnika s reumatoidnim artritismom. *Biochemia Medica* 2003;13(Suppl 1-2):141-2.
12. Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A. i sur. Criteria to define response to therapy in paediatric rheumatic diseases. *Eur J Clin Pharmacology* 2011;67(Suppl 1):125-131.
13. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 1):i97-103.
14. Harjaček M, Lamot L, Tambić Bukovac L. i sur. Juvenile Spondyloarthritis. U: Harjaček M, ed. *Challenges in Rheumatology*. INTECHWEB.ORG. 2012:89-128.
15. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290-4.
16. Wallace CA, Giannini E, Ruperto N. Optimization of the provisional criteria for clinically inactive disease for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):2004 (Abstract).
17. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A. i sur. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
18. Horneff G, Ebert A, Fitter S. i sur. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:916-9.
19. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA. i sur. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496-504.
20. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V. i sur. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:688-92.
21. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R. i sur. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010;69:718-22.
22. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P. i sur. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91.
23. Woo P. Anakinra treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:281-2.
24. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D. i sur. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.
25. Yokota S, Imagawa T, Mori M. i sur. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind,

- placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
26. Tse SM, Burgos-Vargas R. i sur. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2103-8.
27. Mielants H, Veys EM. i sur. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthritis - a prospective study. *J Rheumatol* 1993;20(9):1567-72.
28. Biester S, Deuter C, Michels H. i sur. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91:319-24.
29. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P. i sur. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:339-44.
30. Sparchez M, Fodor D, Miu N. The role of Power Doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Medical Ultrasonography* 2010;12(2):97-103.