# Prekid biološke terapije u liječenju djece s upalnim reumatskim bolestima

**Ištuk, Karla**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*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:105:393295

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**




*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository








**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Ištuk**

# Prekid biološke terapije u liječenju djece s upalnim reumatskim bolestima

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Ištuk**

# Prekid biološke terapije u liječenju djece s upalnim reumatskim bolestima

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za pedijatriju, Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Marije Jelušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

# POPIS KRATICA

| | |
|---|---|
| ACR | Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology*) |
| ANA | antinuklearna protutijela |
| ANF | antinuklearni faktor |
| CID | klinički inaktivna bolest (engl. *Clinically inactive disease*) |
| CRP | C-reativni protein |
| CTLA4 | kostimulacijska molekula CTLA4 (engl. *Cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) |
| DMARD | antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti |
| ERA | entezitis povezan s artritisom (engl. *Enthesitis-related arthritis*) |
| HLA | glavni kompleks gena tkivne podudarnosti (engl. *Human leukocyte antigen*) |
| Ig | imunoglobulin |
| IL | interleukin |
| ILAR | Međunarodna liga reumatoloških udruženja |
| JADAS | engl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* |
| JDM | juvenilni dermatomiozitis |
| JIA | juvenilni idiopatski artritis |
| KBC | klinički bolnički centar |
| MTX | metotreksat |
| NSAID | nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Non-steroidal antiinflammatory drugs*) |
| RA | reumatoidni artritis |
| RF | reumatoidni faktor |
| SD | standardna devijacija |
| SE | sedimentacija eritrocita |
| TNF | čimbenik tumorske nekroze (engl. *Tumor necrosis factor*) |

# SADRŽAJ


1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD .....1
   - 3.1 JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS .....1
     - 3.1.1 LIJEČENJE .....6
   - 3.2 BIOLOŠKA TERAPIJA .....13
4. CILJEVI RADA .....17
5. METODE I ISPITANICI .....18
6. REZULTATI .....19
7. RASPRAVA .....22
8. ZAKLJUČAK .....26
9. ZAHVALE .....27
10. LITERATURA .....28
11. ŽIVOTOPIS .....32

# 1. SAŽETAK


## PREKID BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU DJECE S UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA, KARLA IŠTUK

**Uvod:** Biološki lijekovi iznimno su unaprijedili liječenje juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA). Usprkos sigurnosti i učinkovitosti, još uvijek postoje dvojbe vezane uz njihovu uporabu obzirom na visoke troškove liječenja te povećani rizik razvoja infekcija i malignih bolesti. U recentnim smjernicama za liječenje JIA jasno je definirano vrijeme uvođenja bioloških lijekova. Međutim, vrijeme obustavljanja navedene terapije po postizanju kliničke remisije, kao i rizik relapsa bolesti, ostaju nejasni.

**Cilj:** ovog istraživanja bio je utvrditi trajanje kliničke remisije tijekom terapije biološkim lijekovima te rizik relapsa po prekidu njihove aplikacije u bolesnika s JIA.

**Metode i ispitanici:** U istraživanje su uključena djeca oboljela od juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) liječena anti-TNF, anti-IL-1 i anti-IL-6 pripravcima u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH, u razdoblju od 2010. do 2015. godine.

**Rezultati:** Od 71 pacijenta oboljela od JIA liječenih biološkom terapijom, s obzirom na uspješno postignutu i održavanu remisiju, u njih 17 (9 djevojčica i 8 dječaka) ukinuli smo biološku terapiju. Biološka terapija započeta je u prosjeku nakon 2 godine (0,1-13) trajanja bolesti. Liječenje biološkom terapijom u prosjeku je trajalo 34 mjeseca (3-66), a pacijenti su u postignutoj remisiji u prosjeku bili 27 mjeseci (3-60) prije prekida iste. Rani relaps, unutar 6 mjeseci, razvilo je 5/17 pacijenata (29,4%), dok je jedna pacijentica (5,9%) razvila relaps u idućih 6 mjeseci. Jedanaest pacijenata (64,7%), do kraja ovog istraživanja, nije razvilo relaps bolesti te su ostali u remisiji, u prosjeku 11 mjeseci (6-51).

**Zaključak:** Iako se prekid biološke terapije još uvijek temelji samo na iskustvima pedijatrijskih reumatologa, zbog ozbiljnih posljedica koje može uzrokovati dugotrajna primjena biološke terapije, smatramo da u djece oboljele od JIA koja su postigla dugotrajnu remisiju treba pokušati smanjiti ili prekinuti istu. Dobiveni rezultati pokazali su da je 65% pacijenata ostalo u kliničkoj remisiji nakon ukinuća biološke terapije. Razvoj primjerenih smjernica koje definiraju vrijeme i način prekida biološke terapije predstavlja jedan od esencijalnih ciljeva u liječenju i praćenju bolesnika s navedenom bolešću.



**Ključne riječi**: prekid biološke terapije, relaps bolesti, juvenilni idiopatski artritis

# 2. SUMMARY


## DISCONTINUATION OF BIOLOGICAL THERAPY IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES, KARLA IŠTUK

**Introduction:** Biologic medications have highly advanced the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). Despite their safety and efficiency, there are still doubts related to their use due to expensive cost and increased risk of infections and malignant diseases. The introduction of biologics is clearly defined in recent guidelines, but the time of cessation after achieving clinical remission, as well as the risk of disease relapse is still unclear.

**Aim:** The aim of the present study was to establish the length of clinical remission during biological therapy and the risk of relapse after ceasing its application in patients with JIA.

**Methods:** The study included children diagnosed with JIA who were treated with tumor necrosis factor inhibitors (TNFi), anti-IL-1 and anti-IL-6 agents at the Department of Pediatrics, Division of Immunology and Rheumatology, University Hospital Centre Zagreb, at the referral centre for pediatric and adolescent rheumatology Ministry of Health, Republic of Croatia in the period from 2010 to 2015.

**Results:** Out of 71 patients diagnosed with JIA who were treated with biologics, due to successfully achieved and maintained remission on treatment, we discontinued the therapy in 17 patients (F/M 9/8). Biologics was started after a median of 2 (range 0,1-13) years of the disease duration. The median treatment duration was 34 (3-66) months, with a median duration of remission on medication 27 (3-60) months before withdrawal of therapy. Early disease flares (within 6 months after withdrawal) were observed in 5/17 (29,4%) patients, while one patient (5,9%) relapsed within the next 6 months. 11/17 (64,7%) patients haven't relapsed and remained in remission during follow up period, on average 11 (6-51) months.

**Conclusion:** Although the disruption of biological therapy is still based only on the experience of pediatric rheumatologists, because of the serious consequences that can result in long-term use of biological therapy, we conclude that the biological therapy should be cut down or discontinued in children with JIA who reached long-term remission. Our data show that 65% of the patients remained in clinical remission after withdrawal of therapy. Developing appropriate guidelines that define the time and method of ceasing biological therapy represents one of the essential goals of treating and following up on patients with this disease.



**Key words**: discontinuation of biological therapy, disease relapse, juvenile idiopathic arthritis

# 3. UVOD

## 3.1. JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je naziv za heterogenu skupinu kroničnih upalnih artritisa koji započinju prije navršene 16. godine života. Bolest se manifestira upalom jednog ili više zglobova u trajanju od najmanje 6 tjedana. Uzrok bolesti još uvijek nije u potpunosti jasan. Čini se da su za etiologiju bolesti važni različiti genski, imunosni i okolišni čimbenici (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014; Ravelli A, Martini A, 2007). Pretpostavlja se da bi osoba koja ima genetsku predispoziciju mogla razviti nekontroliranu imunološku reakciju na vlastiti antigen tijekom ekspozicije nekom okolišnom čimbeniku (Ravelli A, 2016; Prahalad S, 2004).

JIA je najčešća kronična reumatska bolest u dječjoj dobi, s prevalencijom 1 : 1000 djece. Najčešće se pojavljuje u predškolskoj dobi te između prve i treće godine života (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

Međunarodna liga reumatoloških udruženja (ILAR, engl. *International League of Association for Rheumatology*) 1994. godine predlaže klasifikaciju juvenilnog artritisa koja je nadopunjena 1997. godine te se i danas koristi (Petty RE et al, 1998). Ona predlaže naziv juvenilni idiopatski artritis, što obuhvaća sedam bolesti koje počinju prije navršene 16. godine života, a upala zgloba (zglobova) traje najmanje 6 tjedana. Tri su osnovna tipa JIA (oligoartikularni, poliartikularni i sistemski), dva koja se javljaju uz neke druge bolesti (psorijatični artritis, entezitisu pridružen artritis) te skupina drugih artritisa koji se ne mogu uvrstiti ni u jednu kategoriju ili se mogu uvrstiti u više kategorija (Tablica 1), (Petty RE et al, 2004).

Podskupine JIA se međusobno uglavnom razlikuju prema broju zahvaćenih zglobova, obliku i vremenu nastupa simptoma, pridruženim znakovima i trajanju simptoma bolesti. Tri osnovna tipa JIA su ujedno i tri najčešća tipa: oligoartikularni (56 do 60% bolesnika), poliartikularni (25 do 30% bolesnika) i sistemski tip (10 do 12% bolesnika), (Tablica 2). Artritis se prepoznaje klasičnim znakovima upale: zglob je bolan, otečen, topao, koža iznad zgloba rijetko je zacrvenjena, a zglobna je funkcija poremećena. Nakon nekoliko mjeseci trajanja bolesti dolazi do proliferacije stanica sinovije, zadebljanja sinovije, infiltracije upalnim

stanicama i stvaranja žarišta stanične nekroze. Takva zadebljana sinovijalna membrana naziva se panus. Kako bolest progredira, zglobna hrskavica ispod panusa, a kasnije i kost, erodira te s vremenemom može biti potpuno razorena što na kraju može rezultirati ankilozom (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014; Minden K, 2009).

*Oligoartikularni tip* po definiciji je upala jednog do četiri zgloba tijekom prvih šest mjeseci bolesti. Razlikuju se dvije podskupine: *perzistirajući,* kod kojeg bolest u daljnjem tijeku ostaje ograničena na četiri zgloba, i *proširenI,* kod kojeg je nakon 6 mjeseci bolesti zahvaćeno pet ili više zglobova. Prošireni oblik ima nešto lošiju prognozu. Oligoartikularni tip pojavljuje se vrlo rano, između prve i treće godine života. 60 do 80% bolesnika ima pozitivna antinuklearna protutijela (ANA). Najčešće se očituje nesimetričnom upalom velikih zglobova, pri čemu su obično zahvaćeni koljeno, gležanj ili lakat. Većina se djece tuži na bol, jutarnju ukočenost, a roditelj primjećuje oteklinu zgloba. Najčešća ekstraartikularna manifestacija je kronični uveitis. U početku je asimptomatski, bez znakova koji bi dijete, roditelje ili liječnika upozorili na opasnu očnu bolest koja može uzrokovati teško oštećenje vida ili sljepoću. Zbog toga su važi redoviti oftalmološki pregledi procjepnom svjetiljkom (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

*Poliartikularni tip* po definiciji je upala pet ili više zglobova tijekom prvih 6 mjeseci bolesti. Najčešće su zahvaćeni veliki zglobovi koji su otečeni, bolni, uz izraženu lokalnu hipertermiju i ograničen opseb pokreta. Razlikuju se dva osnovna podtipa: poliartikularni tip s pozitivnim nalazom reumatoidnog faktora (RF) i poliartikularni tip s negativnim nalazom reumatoidnog faktora (RF). *Poliartikularni tip s negativnim nalazom reumatoidnog faktora* klinički se očituje simetričnom upalom, u početku, velikih zglobova (koljena, gležnjeva, laktova i ručnih zglobova). Karakteristična su jutarnja ukočenost i slabost muskulature, koja popusti nakon razgibavanja tijekom dana. U približno 40% slučajeva prisutna su antinuklearna protutijela (ANA). *Poliartikularni tip s pozitivnim nalazom reumatoidnog faktora* ima klinička obilježja vrlo slična RF-pozitivnom reumatoidnom artritisu u odraslih. Za njega je tipična pojava simetričnog poliartritisa s erozivnim sinovitisom koji zahvaća male zglobove šaka i stopala. Ovaj tip je rjeđi, ali je obično teži i češće je uzrok težoj ometenosti zbog trajnog oštećenja zglobova (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

*Sistemski JIA* pojavljuje se podjednako u djevojčica i dječaka, najčešće između druge i šeste godine života. Prema ILAR-ovim kriterijima (Tablica 3), dijagnoza se postavlja na osnovi artritisa koji je udružen ili kojem prethodi intermitentna vrućica u trajanju od najmanje 2

tjedna te barem jedan od sljedećih simptoma: mrljasti ili makulopapulozni osip, splenomegalija ili hepatomegalija, generalizirana limfadenopatija, serozitis. Bolest se u početku očituje teškim općim sipmtomima. Djeca su febrilna, anemična, umorna, klonula, često postoji gubitak teka i tjelesne mase, uz mialgije i abdominalnu bol (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

*Psorijatični artritis* u djece se pojavljuje mnogo rjeđe nego u odraslih. Djevojčice češće obolijevaju od ovog tipa, najčešće između sedme i desete godine. Za postavljanje dijagnoze, prema ILAR-ovim kriterijima, potrebna je istodobna prisutnost artritisa i tipičnog psorijatičnog osipa ili, ako je osip odsutan, prisutnost artritisa i barem dvaju od sljedećih znakova: daktilitis, psorijatične promjene nokta ili pozitivna obiteljska anamneza psorijaze u prvom koljenu (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

*Entezitis povezan s artritisom (ERA)* često se naziva i juvenilnim spodiloartritisom. Obuhvaća dvije bolesti: nediferencirane spondiloartropatije i juvenilni ankilozantni spondilitis. Bolest počinje kao asimetrični artritis velikih zglobova donjih udova uz entezitis koji se najčešće pojavljuje u području hvatišta Ahilove tetive za kalkaneus. Klinički se očituje bolnošću koja se pogoršava pri odmoru, uz jutarnju ukočenost koja se smanjuje tjelesnom aktivnošću. To je jedini tip kod kojeg se javlja akutni uveitis i koji je češći kod dječaka. Bolest je u 60 do 90% bolesnika povezana s HLA B-27 (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

*Drugi artritisi* ne čine zasebnu podskupinu, nego obuhvaćaju sve bolesnike koji ne zadovoljavaju kriterije za uključivanje u neki od tipova JIA ili koji ispunjavaju kriterije za više različitih podtipova JIA (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

***Tablica 1.*** *Klasifikacija juvenilnog idiopatskog artritisa prema ILAR kriterijima*

| ILAR |
|---|
| **Juvenilni idiopatski artritis** |
| Sistemski<br>Poliartikularni tip<br>RF-negativan<br>RF-pozitivan<br>Oligoartikularni tip<br>Perzistirajući<br>Prošireni |
| Psorijatični artritis<br>Entezitisu pridruženi artritis<br>Drugi artritisi |

ILAR - Međunarodna liga reumatoloških udruženja, RF – reumatoidni faktor

***Tablica 2.*** *Osobine bolesnika s JIA ovisno o tipu bolesti* (preuzeto iz Jelušić M, Malčić I, i sur., Pedijatrijska reumatologija)

| | POLIARTIKULARNI TIP | OLIGOARTIKULARNI TIP | SUSTAVNI TIP |
|---|---|---|---|
| **Učestalost** | 20-30% | 50-60% | 10% |
| **Broj zahvaćenih zglobova** | >5 | 1-4 | varijabilan |
| **Dob pri postavljanju dijagnoze** | najčešće predškolska i školska dob | vrlo rano u djetinjstvu između 1-3 god | tijekom cijelog djetinjstva |
| **Spol (Ž:M)** | 3:1 | 5:1 | 1:1 |
| **Izvanzglobni simptomi** | rijetko | nisu prisutni | glavni simptomi bolesti (vrućica, osip, organomegalija, poliserozitis, limfadenopatija) |
| **Pojava kroničnog uveitisa** | 5% | 20% | rijetko |
| **RF +** | 10% (povećava se s godinama) | negativan | rijetko |
| **ANF +** | 40-50% | 75-85%* | 10% |

*češći u djevojčica s uveitisom

ANF – antinuklearni faktor, RF – reumatoidni faktor

***Tablica 3**. ILAR klasifikacija JIA* (Petty RE et al, 2004)

| TIP JIA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI |
|---|---|
| **SISTEMSKI** | Vrućica najmanje 2 tjedna i upala 1/više zglobova + jedan od sljedećih simptoma:<br>Eritematozni osip<br>Generalizirana limfadenopatija<br>Hepatomegalija/splenomegalija<br>Serozitis |
| **OLIGOARTRITIS** | Upala zahvaća ≤4 zgloba tijekom prvih 6 mjeseci trajanja bolesti. Ako je nakon 6 mjeseci zahvaćeno više od 4 zgloba naziva se *proširenim* oligoartritisom |
| **POLIARTRITIS RF-** | Upala zahvaća ≥5 zglobova tijekom prvih 6 mjeseci trajanja bolesti, reumatoidni faktor je negativan |
| **POLIARTRITIS RF+** | Upala zahvaća ≥5 zglobova tijekom prvih 6 mjeseci trajanja bolesti, reumatoidni faktor pozitivan u najmanje 2 uzorka seruma uzeta u razmaku od najmanje 3 mjeseca |
| **PSORIJATIČNI** | Artritis i psorijaza ili artritis + najmanje 2 od sljedećih simptoma:<br>Daktilitis<br>Točkaste erozije ili oniholiza<br>Psorijaza u prvom koljenu obiteljske anamneze |
| **ERA** | Artritis i entezitis ili artritis ili entezitis + najmanje 2 od sljedećih simptoma:<br>Bolnost sakroilijakalnog zgloba ili lumosakralna bol<br>HLA-B27 +<br>Početak artritisa kod dječaka nakon 8.god.<br>Akutni uveitis<br>HLA-B27 povezane bolesti u prvom koljenu obiteljske anamneze |
| **NEDIFERENCIRANI** | Artritis koji ne ispunjava kriterije niti jedne kategorije ili ispunjava kriterije 2/više kategorija |

ILAR – Međunarodna liga reumatološkog udruženja, RF – reumatoidni faktor, ERA – entezitisu pridružen artritis

### *3.1.1. LIJEČENJE*

Danas svrha liječenja nije samo suzbijanje boli, već postizanje remisije bolesti. Dosadašnja istraživanja, prije razdoblja biološke terapije, pokazala su da znatan broj djece ulazi u odraslu dob s aktivnom bolešću, što je kod mnogih dovelo do teške tjelesne invalidnosti (Zak M, Pederson FK, 2000; Minden K et al, 2002; Packham JC, Hall MA, 2002; Oen K et al, 2002). Zbog toga je Američko reumatološko društvo (ACR) 2011. godine izdalo smjernice kako bi se svakom pacijentu omogućilo najsigurnije i najučinkovitije liječenje JIA. Iako, naglasak stavljaju na, prije svega, individualni pristup svakom djetetu pri liječenju (Beukelman T et al, 2011). U tome su od velike koristi upitnici za procjenu aktivnosti bolesti od strane bolesnika/roditelja.

ACR 2011. smjernice ubrzo su bile podvrgnute kritikama te su već 2013. godine smjernice nadograđene, prije svega, zbog novih spoznaja o patogenezi i liječenju sistemskog tipa JIA (Ruperto N et al, 2012; de Benedetti F et al, 2012; Ringold S et al, 2013). Bolest je za potrebe liječenja podijeljena u pet skupina: 1) Artritis četiriju ili manje zglobova; 2) Artritis pet ili više zglobova; 3) Aktivni artritis sakroilijakalnih zglobova; 4) Sistemski artritis s aktivnim sistemskim simptomima (bez aktivnog artritisa); 5) Sistemski artritis s aktivnim artritisom (bez aktivnih sistemskih simptoma), (Beukelman T et al, 2011).

U liječenju JIA danas se koriste ovi lijekovi: nesteroidni protuupalni antireumatici (NSAID), kortikosteroidi, nebiološki i biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). *Nesteroidni antireumatici* (NSAID) su lijekovi prvog reda kojima uvijek započinjemo liječenje djeteta s JIA-om. Najmanje neželjenih nuspojava imaju naproksen, ibuprofen, meloksikam i diklofenak. *Antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti* (DMARD) su lijekovi drugog reda izbora. Oni nemaju brzi analgetički učinak, već se njihov povoljni učinak može očekivati nakon obično 8 do 12 tjedana. Najčešće se koristi metotreksat. Uz njega se mogu primjenjivati i sulfasalazin te antimalarik hidroksiklorokin. *Kortikosteroidi* su još uvijek najmoćniji protuupalni lijekovi koji se koriste u reumatologiji s vrlo brzim nastupom djelovanja, ali, nažalost, i s neizbježnim nuspojavama pri dugotrajnoj primjeni. Danas se preporučuje intraartikularna primjena kortikosteroida dok je sistemska primjena kod JIA veoma ograničena, ponajprije za akutnu fazu sistemskog tipa. Napredak u razumijevanju molekularane i stanične biologije omogućio je uvođenje pripravaka s ciljanim djelovanjem na određene sekvencije autoimunosnog upalnog procesa – *biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti*. Najčešće se primjenjuju anticitokinski anti-TNF

lijekovi (etanercept, adalimumab, infliksimab), blokator receptora IL-6 (tocilizumab) te blokatori IL-1 (anakinra, canakinumab). Biološki lijekovi, još su uvijek, rezervirani su za one koji ne odgovaraju na standardnu terapiju JIA (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014). Izbor terapije ovisi o podtipu JIA, stupnju aktivnosti bolesti, prognostičkim čimbenicima, dokazanoj učinkovitosti te mogućim nuspojavama lijekova (Bukovac LT et al, 2013), (Tablica 4).

***Tablica 4.*** *Smjernice za liječenje pojedinih tipova JIA* (preuzeto iz Jelušić M, Malčić I, i sur., Pedijatrijska reumatologija)

| SISTEMSKI tip | OLIGOARTIKULARNI | POLIARTIKULARNI/ OLIGO PROŠIRENI | ERA |
|---|---|---|---|
| NSAID | NSAID | NSAID | NSAID |
| Sistemski kortikosteroidi (Metotreksat) | Metotreksat Intraartkularni kortikosteroidi | Metotreksat Intraartkularni kortikosteroidi | sulfasalazin |
| Anakinra | TNF-blokator | TNF-blokator | TNF-blokator |
| Tocilizumab TNF blokator | | Drugi TNF-blokator ili Tocilizumab ili Abatacept | |
| Canakinumab | | | |

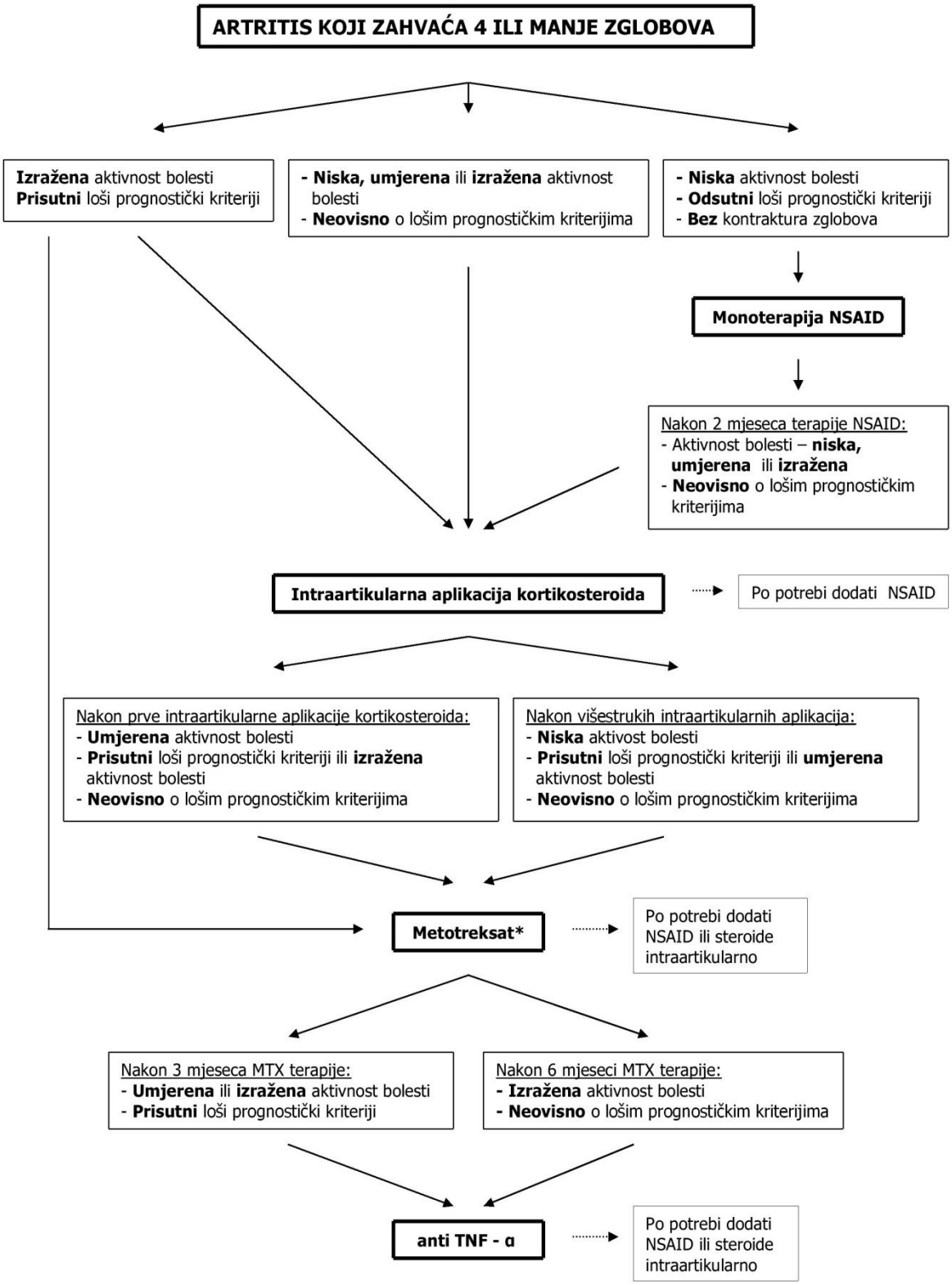
ERA – entezitisu pridružen artritis, NSAID – nesteroidni protuupalni lijek, TNF – čimbenik tumorske nekroze

Prema smjernicama ACR 2011., liječenje artritisa četiriju ili manje zglobova (Slika 1) započinjemo NSAID-om ako je bolest niskog stupnja aktivnosti. Nakon 2 mjeseca, ako je bolest i dalje aktivna, uvodimo intraartikularno kortikosteroide. Njih, također, primjenjujemo odmah ako je bolest visokog stupnja aktivnosti. Ako je bolest i dalje aktivna u terapiju uvodima metotreksat, a prema potrebi možemo nastaviti s primjenom NSAID-a i intraartikularnih kortikosteroida. Ako nakon 6 mjeseci i dalje nije postignuta remisija bolesti, u liječenje uvodimo anti-TNF pripravak, odnosno ako su prisutni loši prognostički kriteriji, odmah nakon 3 mjeseca (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

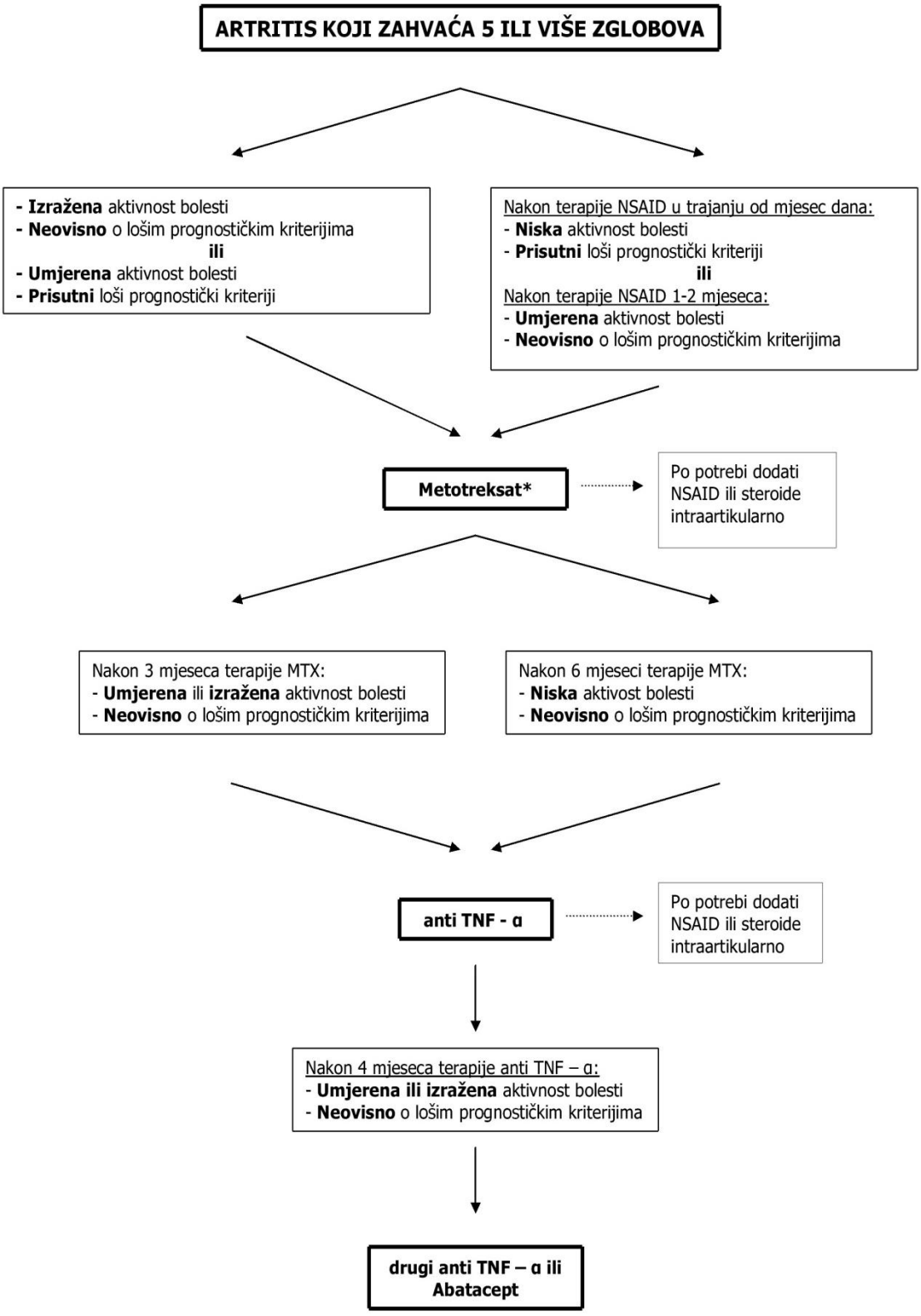
Liječenje artritisa 5 ili više zglobova (Slika 2) prema smjernicama ACR 2011., započinjemo NSAID-om ako je bolest niskog stupnja aktivnosti. Ako je bolest i dalje aktivna, nakon 1 do 2 mjeseca uvodimo metotreksat uz koji, prema potrebi, nastavljamo s primjenom NSAID-a i intraartikularne aplikacije kortikosteroida. Ako nakon 3 do 6 mjeseci primjene metotreksata nije postignuta remisija bolesti, u terapiju uvodimo anti-TNF pripravak. Ako je nakon 4 mjeseca bolest i dalje aktivna, jedan anti-TNF pripravak možemo zamijeniti drugim ili uvesti abatacept (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

Prema smjernicama ACR 2011., sistemski artritis s prisutnim sistemskim znakovima bolesti, ali bez aktivnog artritisa (Slika 3) počinjemo liječiti NSAID-om te nakon 2 tjedna uvodimo kortikosteroide sistemski ako je i dalje prisutna vrućica. Ako je tijekom terapije kortikosteroidima i dalje prisutna vrućica u terapiju uvodimo anti-ILRa (anakinru), (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

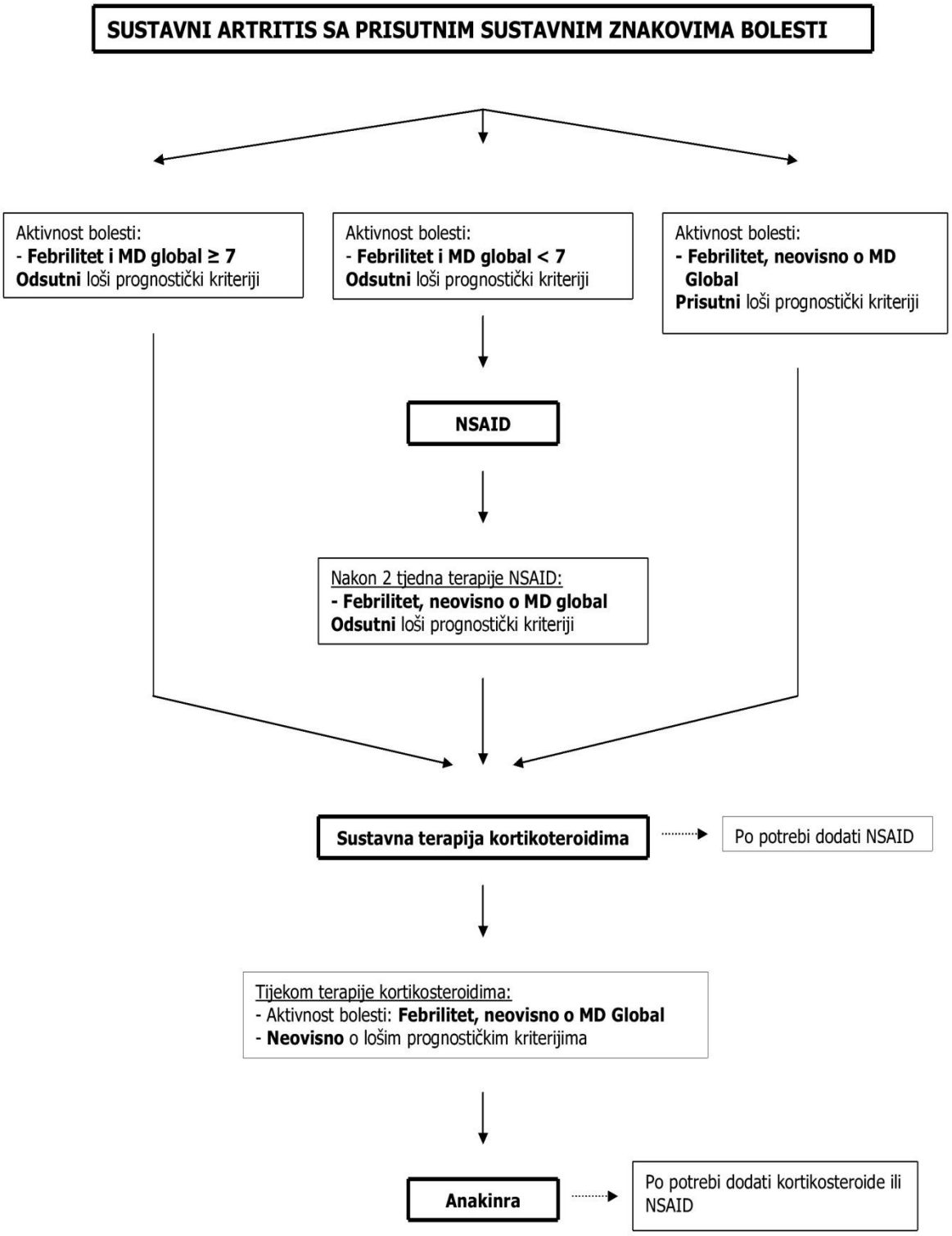
Prema smjernicama ACR 2011., sistemski artritis s aktivnim artritisom, ali bez sistemskih znakova bolesti (Slika 4) počinjemo liječiti NSAID-om uz intraartikularnu primjenu kortikosteroida. Ako nakon mjesec dana ne dođe do poboljšanja bolesti, u terapiju uvodimo metotreksat. U slučaju da je tri mjeseca nakon terapije bolest i dalje aktivna, u terapiju uvodimo anti-TNF pripravak ili anakinru. Ako je nakon 4 mjeseca anti-TNF terapije bolest i dalje aktivna, u liječenje se uvodi abatacept (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).




***Slika 1.*** *Smjernice za liječenje bolesnika s artritisom četiriju ili manje zglobova.* (prilagođeno prema Beukelman T. i sur., 2011; U: Jelušić M, Malčić I, i sur., Pedijatrijska reumatologija) MTX – metotreksat, NSAID – nesteroidni protuupalni lijek, TNF – čimbenik tumorske nekroze, *sulfasalazin za bolesnike s ERA

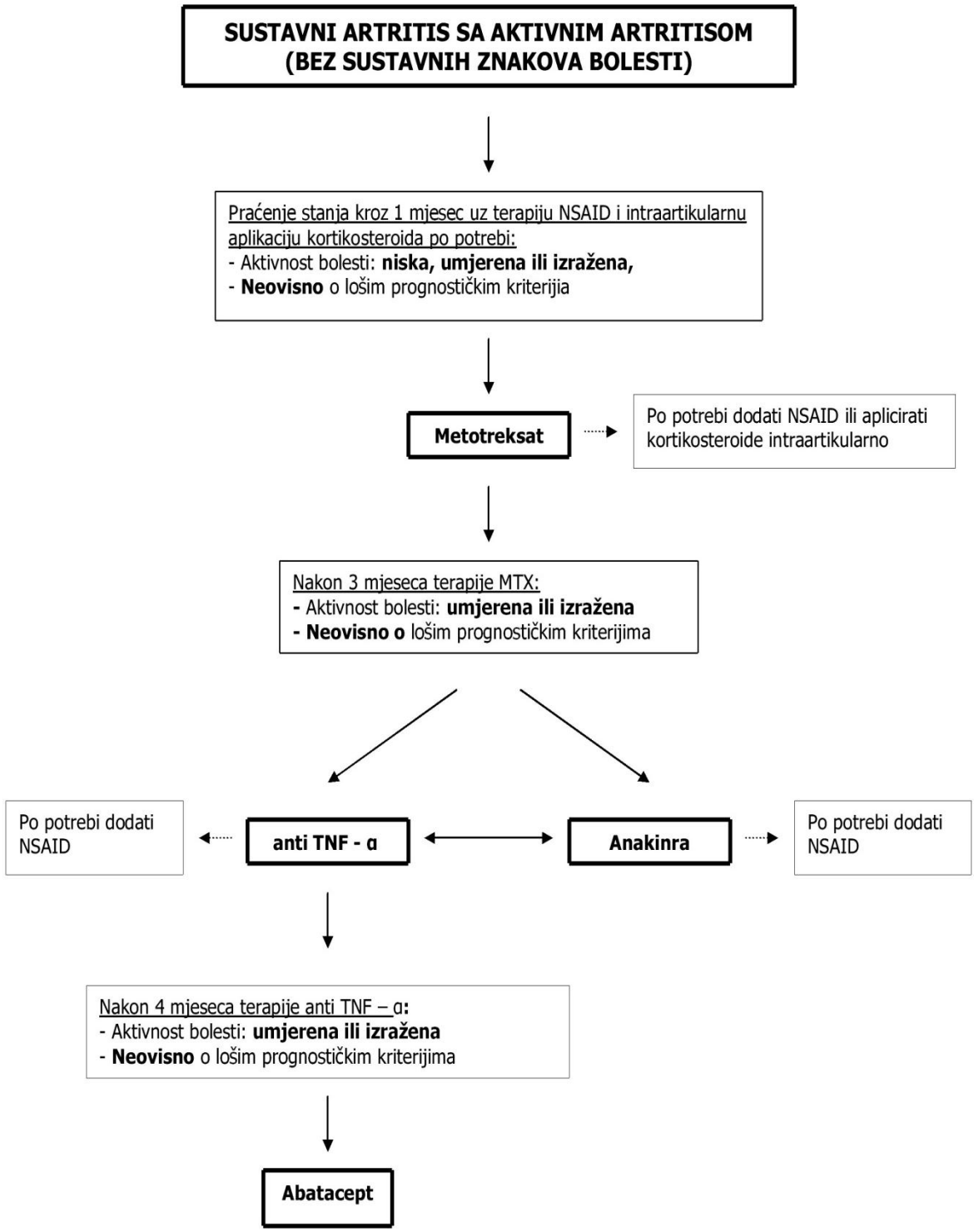



***Slika 2.*** *Smjernice za liječenje bolesnika s artritisom 5 ili više zglobova.* (prilagođeno prema Beukelman T. i sur., 2011; U: Jelušić M, Malčić I, i sur., Pedijatrijska reumatologija) MTX – metotreksat, NSAID – nesteroidni protuupalni lijek, TNF – čimbenik tumorske nekroze, *sulfasalazin za bolesnike s ERA




***Slika 3.*** *Smjernice za liječenje bolesnika sa sistemskim artritisom i prisutnim aktivnim sistemskim simptomima bolesti, ali bez aktivnog artritisa.* (prilagođeno prema Beukelman T. i sur., 2011; U: Jelušić M, Malčić I, i sur., Pedijatrijska reumatologija)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijek




***Slika 4.*** *Smjernice za liječenje bolesnika sa sistemskim artritisom i s aktivnim artritisom, bez prisutnih sistemskih simptoma bolesti* (prilagođeno prema Beukelman T. i sur., 2011; U: Jelušić M, Malčić I, i sur., Pedijatrijska reumatologija)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijek

## 3.2. BIOLOŠKA TERAPIJA

Biološka terapija podrazumijeva liječenje preparatima s ciljanim djelovanjem na određene sekvence autoimunog upalnog procesa. Napredak u razumijevanju imunopatogeneze autoimunih bolesti doveo je do razvoja tih bioloških preparata, tj. lijekova čiji sastojci su dobiveni od živih stanica, za razliku od standardnih lijekova čiji su sastojci dobiveni kemijskim putem. Za njihovu proizvodnju mogu se koristiti različiti stanični izvori kao što su monoklonska protutijela i rekombinantni citokini najviše kvalitete, a genetičkim inženjeringom mijenjati postojeće ili stvarati potpuno nove fuzijske proteine.

Biološki lijekovi mogu djelovati na citokine (izravnom infuzijom, poticanjem/blokadom lučenja, vezanjem na solubilne citokine), receptore (kompetitivnim vezanjem), toleranciju (indukcija), inhibicijom MHC-molekula, antigena, interakcije receptora na T limfocitima, stanične funkcije, stanično-stanične interakcije te apoptoze. Prema tome, postoji gruba podjela biološke terapije na anticitokinsku terapiju, biološke lijekove usmjerene na kostimulacijske molekule te B limfocite i intravenske imunoglobuline.

U liječenju djece s juvenilnim idiopatskim artritisom u Zavodu, uključene u ovo istraživanje, koristila se anticitokinska terapija – anti-TNF, anti-IL-1 i anti-IL-6 pripravci.

Anticitokinska terapija temelji se na blokadi citokina što je postalo osnova biološke terapije. Postiže se monoklonskim neutralizirajućim protutijelima, rekombiniranim topljivim receptorima i drugim za citokin vežućim proteinima. TNF-α je glavni proupalni citokin, rani posrednik kaskade upalnih zbivanja koji lokalizira upalu. U JIA i reumatoidnom artritisu (RA) izaziva upalne i degenerativne promjene u zglobnim šupljinama. Potiče ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnim stanicama, a one privlače neutrofile i monocite u sinovijsku tekućinu. Također, potiče sintezu kolagenaze preko hondrocita/sinoviocita što može razoriti hrskavicu ili kost. Kod bolesnika s JIA i RA nađene su visoke razine TNF-α u sinovijskoj tekućini i perifernoj cirkulaciji. Njegovim blokiranjem smanjuje se aktivnost bolesti, poboljšava se funkcija i usporava se strukturno oštećenje zglobova.

Anti-TNF pripravci koji su se koristili u liječenju djece u ovom istraživanju bili su etanercept (*Enbrel*), adalimumab (*Humira*) i infliksimab (*Remicade*).

*Etanercept* je fuzijski protein građen od izvanstaničnog dijela humanog TNF receptora spojenog s Fc regijom humanog IgG1. Veže cirkulirajuće molekule TNF-α i TNF-β (limfotoksin) te na taj način sprječava njihovu interakciju s receptorima na stanicama. Time

onemogućava napredovanje upalne kaskade. Koristi se u liječenju djece s poliartikularnim tijekom JIA koja imaju neadekvatan odgovor na metotreksat (MTX) ili ga ne podnose (Lovell DJ et al, 2000).

*Adalimumab* je prvo u potpunosti humano monoklonsko anti-TNF-α protutijelo. Pokazao se učinkovitim u liječenju RA u odraslih, poliartikularnog tipa JIA, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, uveitisa i upalnih bolesti crijeva (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014).

*Infliksimab* je kimeričko humano-mišje monoklonsko protutijelo klase IgG1. Djeluje na TNF-α, ali ne djeluje na TNF-β. Često se daje s MTX jer on inhibira stvaranje protutijela na infliksimab. Pokazao se učinkovitim u liječenju RA, ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa kod odraslih te JIA kod djece. Pokazao je bolju učinkovitost u liječenju uveitisa u sklopu JIA od etanercepta (McCann LJ, Woo P, 2007).

Prije počinjanja terapije gore navedenim lijekovima potrebno je isključiti postojanje aktivne ili latentne tuberkuloze, a tijekom liječenja bolesnika redovito klinički i laboratorijski pratiti. Sve ove lijekove djeca uglavnom vrlo dobro podnose.

Osim anti-TNF pripravaka, u liječenju djece koristili su se i drugi anticitokinski lijekovi - anti-IL-1 (anakinra, *Kineret*) i anti-IL-6 (tocilizumab, *RoActemra*).

*Anakinra* je rekombinantni oblik humanog IL-1 receptor-antagonista (IL-1Ra). Kompetitivno se veže za receptor IL-1 te na taj način blokira aktivnost IL-1. U sistemskom tipu JIA nalazimo znatno povišene razine IL-1 i IL-6 (Jelušić M, Malčić I, i sur., 2014) pa je liječenje usmjereno upravo na blokadu tih interleukina. Zbog toga je u sistemskom tipu JIA zabilježen odličan odgovor na liječenje anakinrom (Pascual V et al, 2005).

*Tocilizumab* je humano rekombinantno monoklonsko protutijelo usmjereno na IL-6 receptor. Vezanjem na receptor onemogućava vezanje IL-6 i sprječava njegovu aktivaciju. Zbog povišenih razina IL-6 u sistemskom tipu JIA, također se pokazao učinkovitim u liječenju tog tipa (Yokota S et al, 2005; McCann LJ, Woo P, 2007).

Iako se kod naših pacijenata nije primjenjivao, spomenut ću i *abatacept* koji se pokazao učinkovitim u liječenju poliartikularnog tipa JIA (Ruperto N et al, 2008) te se nalazi i u smjernicama ACR 2011. Abatacept spada u grupu bioloških lijekova usmjerenih na kostimulacijske molekule. To je fuzijski protein, a sastoji se od domene CTLA4 (od engl. *Cytotxic T-lymphocyte associated antigen 4*) povezane s Fc regijom humanog IgG1. CTLA4 strukturni je analog CD28 molekule na limfocitima T preko koje se ostvaruje interakcija s CD80 i CD86 na antigen-predočnim stanicama. Abatacept djeluje kao receptor na površini

limfocita T. Vezanjem antigen-predočnih stanica na CTLA4, umjesto na CD28, prekida se kostimulacijski put prijeko potreban za aktivaciju limfocita T.

Biološki lijekovi registrirani u RH, koji se mogu primjenjivati u JIA kao i doziranje te način njihove primjene prikazani su u tablici 5.

***Tablica 5.*** *Biološki lijekovi registrirani u RH za liječenje JIA* (preuzeto i preuređeno iz Bukovac LT et al, 2013)

| Generičko ime | Zaštićeno ime | Doza i način primjene | Mehanizam djelovanja |
|---|---|---|---|
| **Etanercept** | *Enbrel* | 0,8 mg/kg s.c. 1x tjedno | Anti-TNF |
| **Adalimumab** | *Humira* | 24 mg/m$^2$ s.c. svaka 2 tjedna | Anti-TNF |
| **Tocilizumab** | *RoActemra* | 8-12 mg/kg i.v. svaka 2 tjedna (8 mg/kg za TT >30 kg, 12 mg/kg za TT <30 kg) | Anti-IL-6 |

TNF – čimbenik tumorske nekroze, IL – interleukin

Biološka terapija donijela je veliki napredak u liječenju autoimunosnih bolesti koje nisu davale zadvoljavajući odgovor na standardne metode liječenja. Njenom primjenom postiže se bolji odgovor, veći broj bolesnika ulazi u remisiju, usporava se destrukcija kosti te se time i kvaliteta života bolesnika znatno poboljšava. Istraživanja provedena u odrasloj populaciji pokazuju manju destrukciju zglobova i bolji odgovor na terapiju te veću vjerojatnost dulje remisije bolesti kod bolesnika u kojih je ranije započeto agresivno liječenje, uključujući i biološku terapiju (van der Heide A et al, 1996; Tanaka Y et al, 2013). Dokazana učinkovitost u liječenju odraslih bolesnika dovela je do sve češćeg korištenja bioloških lijekova i kod djece. No, koliko god biološki lijekovi bili učinkoviti, ne smijemo zaboraviti i njihove negativne strane. Zbog ozbiljnih nuspojava koje može uzrokovati dugotrajna primjena biološke terapije (maligne bolesti, teške infekcije), mogućeg djelovanja na imunološki sustav u cjelini, frustracije za djecu zbog parenteralne primjene te njezine visoke cijene, otvorilo se pitanje možemo li, i kada, smanjiti dozu ili u potpunosti prekinuti biološku terapiju kod pacijenata u dugotrajnoj remisiji bolesti. Početak liječenja biološkom terapijom definiran je smjernicama, ali o ukidanju biološke terapije ne zna se mnogo budući da još uvijek ne postoje standardne smjernice, a iskustva u literaturi su relativno skromna. Iako istraživanja pokazuju da su recidivi bolesti relativno česti nakon ukidanja biološke terapije, kod bolesnika u

dugotrajnoj, stabilnoj i potvrđenoj kliničkoj remisiji o prekidu se mora razmišljati zbog opasnosti koje sa sobom nosi njena dugotrajna primjena (Verazza S et al, 2013). Pokušajem isključivanja biološkog lijeka iz terapije možemo vidjeti tko je od bolesnika zaista uveden u remisiju te mu agresivno liječenje više nije potrebno, a onima kod kojih do recidiva ipak dođe omogućujemo barem kratkotrajni ″odmor″ od biološke terapije (Tanaka Y et al, 2013).

# 4. CILJEVI RADA

Cilj našeg istraživanja je utvrditi kada možemo prekinuti biološku terapiju kod pacijenata s juvenilnim idiopatskim artritisom u dugotrajnoj remisiji bolesti, a da ne dođe do relapsa bolesti, tj. nakon koliko vremena će do njega doći. U svrhu donošenja zaključaka retrospektivno ćemo analizirati podatke iz medicinske dokumentacije djece liječene biološkom terapijom te ih usporediti s podacima iz literature. Ispitat ćemo vrijeme koje je proteklo od postavljanja dijagnoze do početka liječenja biološkom terapijom, vrijeme potrebno za postizanje remisije, duljinu trajanja remisije prije prekida biološke terapije, duljinu liječenja biološkom terapijom te je li nakon prekida terapije došlo do razvoja relapsa bolesti i u kojem vremenskom periodu.

# 5. METODE I ISPITANICI

U ovo presječno istraživanje uključena su djeca u dobi između 1 i 18 godina oboljela od juvenilnog idiopatskog artritisa (prema ILAR kriterijima iz 1997. god.) liječena biološkom terapijom u Zavodu za imunologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb, u razdoblju od 2010. do 2015. godine. Od njih 71, kod 17-ero smo pokušali isključiti biološki lijek iz terapije.

Iz medicinske dokumentacije korišteni su sljedeći podaci: ime i prezime pacijenta, spol, datum i godina rođenja, datum dijagnoze JIA, datum početka liječenja biološkom terapijom, vrsta biološke terapije, klinički i laboratorijski pokazatelji uspostavljanja remisije (prema Wallace CA et al, 2004), datum uspostavljanja remisije, duljina trajanja remisije, datum smanjenja doze/završetka liječenja biološkom terapijom, datum relapsa, tijek bolesti.

Klinički i laboratorijski pokazatelji uspostavljanja remisije prema *Wallace et al* uključuju sljedeće:

- Odsutnost zglobova s aktivnim artritisom
- Odsutnost febriliteta, osipa, serozitisa, splenomegalije, generalizirane limfadenopatije (vezane uz JIA)
- Odsutnost aktivnog uveitisa
- Normalna vrijednost sedimentacije eritrocita (SE) ili C-reaktivnog proteina (CRP)
- Procjena aktivnosti bolesti od strane liječnika (MD global) = 0
- Trajanje jutarnje ukočenosti <15 minuta (*Wallace CA et al, 2011*)

Relaps je definiran kao nezadovoljavanje gore navedenih kriterija kod više od 1 posjeta liječniku.

# 6. REZULTATI

Od 71 pacijenta oboljela od juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) liječenih biološkom terapijom, njih 17 (23,9%) uključeno je u ovo istraživanje. Kod njih smo, s obzirom na uspješno postignutu i održavanu remisiju, pokušali smanjiti ili ukinuti biološku terapiju.

Od 17 pacijenata, bilo je 9 djevojčica (52,9%) i 8 dječaka (47,1%). Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze bila je 8 godina, najranije postavljena dijagnoza bila je u dobi od 1,5 godine, a najkasnije u 16. godini (Tablica 6).

Od njih 17, šestero (6) ima poliartikularni tip (od kojih je samo jedna djevojčica s pozitivnim nalazom reumatoidnog faktora (RF)), četvero (4) entezitis povezan s artritisom (ERA), po troje ima oligoartikularni (3) i sistemski (3) tip te jedan pacijent (1) ima psorijatični tip JIA (Tablica 7).

U 14 pacijenata (82,4%) doza lijeka polako je smanjivana (produženi intervali između davanja terapije) tijekom 6 mjeseci do potpunog isključenja iz terapije, dok je kod troje pacijenata (17,6%) terapija je naglo prekinuta, bez postupnog smanjivanja doze (Tablica 8). Kod dva pacijenta nismo uspjeli u potpunosti ukinuti biološki lijek, pri smanjenju doze lijeka došlo je do pogoršanja bolesti zbog čega je puna doza lijeka vraćena u terapiju. Kod jedne pacijentice doza lijeka je smanjena, pacijentica se dobro osjeća te je u planu daljnjeg tijeka liječenja (koji je izvan okvira ovog istraživanja) u potpunosti isključiti biološki lijek iz terapije.

Četvero pacijenata (4) liječeno je etanerceptom. Kod jednog pacijenta etanercept je zamijenjen adalimumabom zbog pogoršanja očnog nalaza (uveitisa). Dvoje pacijenata (2) liječeno je infliksimabom, no kod jednog pacijenta nije bilo odgovora na terapiju te je zamijenjen adalimumabom. Inicijalno je adalimumabom liječeno osmero (8) pacijenata, no u konačnici, zbog zamjena lijekova, desetero pacijenata. Tocilizumabom je liječeno dvoje pacijenata (2), a anakinrom jedan pacijent (1). Broj pacijenata koji su razvili relaps na pojedinom lijeku prikazan je u tablici 9. Samo je dvoje pacijenata liječeno monoterapijom, tj. samo biološkim lijekom dok su svi ostali liječeni kombiniranom terapijom biološkog lijeka i metotreksata (Tablica 10).

Biološka terapija započeta je u prosjeku nakon 2 godine trajanja bolesti (najranije 24. dana, najkasnije 13 godina nakon postavljene dijagnoze). Liječenje biološkom terapijom u prosjeku

je trajalo 34 mjeseca (3-66), a pacijenti su u postignutoj remisiji u prosjeku bili 27 mjeseci (1-60) prije prekida iste (Tablica 6 i 8).

Nakon prekida biološke terapije pacijente smo pratili od 4 do 51 mjesec, u prosjeku 11 mjeseci. Remisija nakon ukidanja biološke terapije trajala je od 1 do 51 mjesec, u prosjeku 6 mjeseci. Rani relaps, unutar 6 mjeseci, razvilo je 5/17 pacijenata (29,4%), dok je jedna pacijentica (5,9%) razvila relaps u idućih 6 mjeseci (unutar godinu dana od ukidanja biološke terapije). Svi su dobro odgovorili na ponovno uvođenje istog biološkog lijeka u terapiju. 11/17 pacijenata (64,7%), do kraja ovog istraživanja, nije razvilo relaps bolesti te su ostali u remisiji, u prosjeku 11 mjeseci (4-51), (Tablica 8). Troje (27,3%) ih je ostalo u remisiji 6 mjeseci, a petero (45,5%) dulje od 12 mjeseci. Troje pacijenata (27,3%), za vrijeme ove studije, u remisiji je bilo tek 4 mjeseca.

***Tablica 6.*** *Demografski podaci o ispitanicima*

| | |
|---|---|
| **Spol: Ž/M** | 9/8 |
| **Dob pri dijagnozi,** median±SD (godine) | 8±5,2 |
| **Od dijagnoze do uvođenja biološkog lijeka,** median±SD (godine) | 2±3,9 |
| **Liječenje biološkom terapijom,** median±SD (mjeseci) | 34±17,3 |

***Tablica 7.*** *Podjela ispitanika prema tipu JIA*

| Tip JIA | | Broj ispitanika |
|---|---|---|
| **Poliartikularni** | RF negativan | 5 (29,4%) |
| | RF pozitivan | 1 (5,9%) |
| **ERA** | | 4 (23,5%) |
| **Oligoartikularni** | | 3 (17,6%) |
| **Sistemski** | | 3 (17,6%) |
| **Psorijatični** | | 1 (5,9%) |

RF – reumatoidni faktor, ERA – entezitis povezan s artritisom

***Tablica 8.*** *Ishod liječenja*

| | | |
|---|---|---|
| **Remisija na biološkoj terapiji,** median±SD (mjeseci) | | 27±17,1 |
| **Remisija nakon prekida biološke terapije,** median±SD (mjeseci) | | 6±14,1 |
| **Relaps** | DA (n, %) | 6 (35,3%) |
| | NE (n, %) | 11 (64,7%) |
| **Prekid biološke terapije** | NAGLO (n, %) | 3 (17,6%) |
| | POSTUPNO (n, %) | 14 (82,4%) |

***Tablica 9.*** *Podjela ispitanika prema ordiniranom biološkom lijeku i broj pacijenata koji su razvili relaps na pojedinom lijeku*

| Biološki lijek | Broj ispitanika | Relaps |
|---|---|---|
| **Etanercept** | 4 (-1)* | 3/3 (100%) |
| **Infliksimab** | 2 (-1)* | 0/1 (0%) |
| **Adalimumab** | 8 (+2)* | 2/10 (20%) |
| **Tocilizumab** | 2 | 0/2 (0%) |
| **Anakinra** | 1 | 1/1 (100%) |

*etanercept i infliksimab zamijenjeni adalimumabom

***Tablica 10.*** *Usporedba različitih oblika liječenja*

| Oblik terapije | | Broj ispitanika | Relaps |
|---|---|---|---|
| **Kombinirana** | 1. isključen MTX | 9 | 5/9 (55,6%) |
| | 1. isključen anti-TNF | 6 | 0/6 (0%) |
| **Monoterapija (anti-TNF)** | | 2 | 1/2 (50%) |

MTX – metotreksat, TNF – čimbenik tumorske nekroze

# 7. RASPRAVA

Biološka terapije pokazala se vrlo učinkovitom u liječenju upalnih reumatskih bolesti pa tako i u juvenilnom idiopatskom artritisu (JIA). No, s obzirom na nuspojave koje sa sobom nosi njena dugotrajna primjena, u određenom trenutku potrebno ju je prekinuti. Dok za početak biološke terapije postoje jasne smjernice (Američkog reumatološkog društva iz 2011. god., slika 1-4), o njezinom prekidu ne zna se mnogo jer još uvijek ne postoje protokoli niti standardne smjernice. Iskustva u literaturi su relativno skromna, a rezultati i zaključci provedenih istraživanja često vrlo različiti te se prekid biološke terapije nakon postizanja dugotrajne remisije i dalje temelji na iskustvima i procjeni pedijatrijskih reumatologa (Verazza S et al, 2013).

Točan trenutak ukidanja biološke terapije teško je odrediti. Svakako bi se trebalo raditi o pacijentima u dugotrajnoj i stabilnoj remisiji bolesti. U nekim istraživanjima navodi se kako bi pacijenti trebali biti u remisiji najmanje 6 mjeseci prije ukidanja biološkog lijeka (Chang CY et al, 2015; Allaart CF, Lems WF, Huizinga TWJ, 2013; Kavanaugh A, Smolen JS, 2013; van den Broek M, Lems WF, Allaart CF, 2012).

Istraživanja provedena u odrasloj populaciji ukazuju na manju destrukciju zglobova i bolji odgovor na terapiju kod pacijenata u kojih je ranije započeto agresivno liječenje, uključujući i biološku terapiju (Kavanaugh A et al, 2013; Detert J et al, 2013; Quinn MA et al, 2005; van der Heide A et al, 1996). Također, veća je i vjerojatnost da će bolest dulje ostati u remisiji kod ranije započetog agresivnog liječenja u odnosu na one kod kojih je biološki lijek uveden kasnije u tijeku bolesti (Tanaka Y et al, 2013; Kavanaugh A, Smolen JS, 2013; Allaart CF, Lems WF, Huizinga TWJ, 2013).

Najnovija iskustva iz literature pokazuju kako je stupanj recidiva bolesti nakon ukidanja biološke terapije visok (Chang CY et al, 2015; Postepski J et al, 2012; Baszis K et al, 2011; Remesal A, de IJ, Merino R, Garcia-Consuegra J, 2010; Pratsidou-Gertsi P et al, 2010; Prince FH et al, 2009). Međutim, u našem istraživanju 64,7% pacijenata u vremenu praćenja ostalo je u remisiji nakon ukidanja biološke terapije dok ih je oko 30% razvilo relaps unutar 6 mjeseci (Tablica 8).

*Chang et al* (335 pacijenata) navodi kako je stupanj recidiva bolesti veći ukoliko se biološki lijek ukine prije metotreksata (MTX) nego obrnuto (relaps kod 89% pacijenata kojima je prvo

ukinut anti-TNF, za razliku od samo 12% kojima je prvo ukinut MTX, a nastavljen anti-TNF). Time sugeriraju kako su biološki lijekovi učinkoviti u suprimiranju artritisa, ali ne mogu mijenjati sam upalni proces koji je u podlozi autoimunih bolesti. Iako se prema broju ispitanika naše istraživanje teško može uspoređivati s prethodno navedenim, ipak treba naglasiti da su naši rezultati u potpunoj suprotnosti s njihovima. U našem istraživanju niti jedan pacijent kod kojega je prvo ukinuta biološka terapija, a nastavljen MTX nije razvio relaps, za razliku od 55,6% pacijenata (5/9) koji su razvili relaps, a kod kojih je prvo ukinut MTX (Tablica 10).

U našem istraživanju liječenje biološkom terapijom u prosjeku je trajalo 34 mjeseca. Slično tome, *Prince et al* (19 pacijenata), *Pratsidou-Gertsi et al* (11 pacijenata) i *Postepski et al* (39 pacijenata) svoje su pacijente etanerceptom liječili 35,1 mjeseci, 36 mjeseci, odnosno 34,7 mjeseci. U *Remesal et al* (26 pacijenata) istraživanju liječenje etanerceptom trajalo je nešto kraće – 19 mjeseci. U sva ova istraživanja bio je uključen samo etanercept dok je u naše istraživanje bilo uključeno više anticitokinskih lijekova (Tablica 9).

Remisija nakon prekida biološke terapije kod naših je pacijenata u prosjeku trajala 6 mjeseci. 5/17 pacijenata (29,4%) s relapsom, isti je razvilo unutar 6 mjeseci nakon prekida biološke terapije, dok je jedna pacijentica (5,9%) relaps razvila unutar prve godine dana od ukidanja biološke terapije. Slično trajanje remisije imali su i pacijenti u *Remesal et al* istraživanju – 69% pacijenata razvilo je relaps nakon 5,8 mjeseci u prosjeku, dok su u istraživanju *Postepski et al* pacijenti nakon prekida biološke terapije bili znatno duže u remisiji – 14,2 mjeseca.

*Prince et al* opisali su 19-ero djece s JIA kod kojih je prekinuta primjena etanercepta nakon uspješno postignute remisije. U 10-ero pacijenata remisija je trajala dulje od 0,8 godina (9,5 mjeseci) u prosjeku. Uočili su da su ti pacijenti dulje uzimali lijek i da su dulje bili u remisiji prije prekida biološke terapije, za razliku od ostalih 9-ero koji su nakon prekida biološke terapije u remisiji bili manje od 9,5 mjeseci. Kod četvero od njih, terapija je bila naglo prekinuta. Temeljeno na dobivenim rezultatima, autori predlažu da pacijenti s JIA trebaju u remisiji biti najmanje 1,5 godinu prije prekida biološke terapije te da bi se ona trebala postepeno ukinuti.

Do sličnog zaključka došli su i *Remesal i suradnici* koji su u svojoj studiji pratili 26 pacijenata s JIA kod kojih je prekid primjene etanercepta pratio postizanje remisije. Prosječno trajanje terapije etanerceptom trajalo je 19 mjeseci, a pacijenti su u remisiji u prosjeku bili 14,7 mjeseci prije prekida terapije. Kod 14 pacijenata terapije je naglo prekinuta, a kod 12 je

doza postepeno smanjivana ili se povećavao razmak između dvije primjene lijeka. 69% pacijenata razvilo je relaps u prosjeku 5,8 mjeseci nakon prekida terapije. Autori su opazili da 12 pacijenata kod kojih je terapija postepeno ukidana nije razvilo relaps sve do potpunog prekida biološke terapije. Zbog toga nagađaju kako bi mala doza etanercepta mogla biti dovoljna za održavanje remisije.

U našem istraživanju, u svih pacijenata biološki lijek ukidali smo postupno, osim kod troje pacijenata koji su razvili teške nuspojave (psorijazu, milijarnu tuberkulozu, alergijsku reakciju) te je terapija naglo prekinuta (Tablica 8).

*Pratsidou-Gertsi et al* opisali su tijek bolesti 11-ero pacijenata s JIA kod kojih je terapija etanerceptom prekinuta nakon postignute remisije. Koristili su se JADAS-om (engl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) kako bi ocijenili aktivnost bolesti pri započinjanju liječenja etanerceptom, prekidu terapije i nastanku relapsa. Uočili su da je razina aktivnosti bolesti niža kod nastanka relapsa, nego kod započinjanja liječenja etanerceptom. Liječenje etanerceptom u prosjeku je trajalo 36 mjeseci. Remisija nakon prekida terapije u prosjeku je trajala 3 mjeseca. Svih 11 pacijenata razvilo je relaps. Duljina liječenja biološkim lijekovima slična je, a kod naših pacijenata iznosila je 34 mjeseca. No, za razliku od ovog istraživanja gdje su svi ispitanici razvili relaps, u našem istraživanju većina ispitanika (64,7%) ostala je u remisiji do kraja praćenja (Tablica 8).

Naše istraživanje najsličnije je istraživanju *Postepski et al*, kako formom tako i dobivenim rezultatima zbog čega nam je i najzanimljivije. Oni su analizirali tijek bolesti kod 39 pacijenata s JIA kod kojih je liječenje etanerceptom prekinuto nakon postizanja stabilne remisije. Etanercept je u terapiju uveden nakon 33,7 mjeseci (2,8 godine) trajanja bolesti. Na našem Zavodu, biološki lijekovi također su u prosjeku u terapiju uvedeni nakon 2 godine trajanja bolesti (Tablica 6). Liječenje etanerceptom u prosjeku je trajalo 34,7 mjeseci, gotovo isto kao i kod nas (34 mjeseca u prosjeku, tablica 6). Pacijenti su u remisiji prije prekida etanercepta u prosjeku bili 21,3 mjeseci, dok su kod nas bili 27 mjeseci (Tablica 8). Prosječno trajanje remisije nakon prekida etanercepta dulje je nego u našem istraživanju. Iznosi 14,2 mjeseci, a kod nas tek 6 mjeseci (Tablica 8). U njihovom istraživanju kod 12/39 pacijenata (30,8%), do kraja studije nije došlo do egzacerbacije bolesti. Taj postotak u našem istraživanju ipak je dosta viši, a iznosi 64,7% (11/17 pacijenata, tablica 8). Rani relaps, unutar 6 mjeseci od prekida terapije, razvilo je 15/39 pacijenata (38,5%). U našem istraživanju gotovo 30% pacijenata (5/17, tablica 8) razvilo je rani relaps što je relativno slično njihovom

rezultatu. Kao i njihovi pacijenti i svi naši kod kojih se razvio relaps bolesti dobro su odgovorili na ponovno uvođenje istog biološkog lijeka u terapiju.

Učestalost ranog relapsa varira između navedenih studija. Dok je kod nas i *Postepski et al* postotak relativno sličan (30%, odnosno 38,5%), u istraživanju *Remesal et al* on iznosi visokih 69% (18/26 pacijenata). Kod *Prince et al* 21,1% pacijenata razvilo je rani relaps, a u istraživanju *Pratsidou-Gertsi et al* prosječno trajanje remisije bez etanercepta iznosilo je svega 3 mjeseca.

# 8. ZAKLJUČAK

Biološka terapija nedvojbeno je donijela veliki napredak u liječenju upalnih reumatskih bolesti pa tako i juvenilnog idiopatskog artritisa. Ipak, s obzirom na visoku cijenu bioloških lijekova i niz nuspojava koje može uzrokovati, prije svega, njezina dugotrajna primjena, potrebno ju je u nekom trenutku prekinuti. Postizanje remisije bolesti uz pomoć bioloških lijekova danas je postala gotovo svakodnevnica te se pojavila potreba za jasnim smjernicama o vremenu i načinu njezinog ukidanja.

Naši rezultati pokazali su da je gotovo 65% pacijenata ostalo u remisiji nakon prekida biološke terapije što se razlikuje od literaturnih podataka koji govore da je postotak relapsa nakon ukidanja biološke terapije visok. Također, dobili smo različite podatke od onih u literaturi koji govore o načinu prekida terapije. U našem istraživanju niti jedan pacijent kod kojega je iz terapije prvo izostavljen biološki lijek, a nastavljen metotreksat, nije razvio relaps, za razliku od 89% pacijenata u literaturi. Vrijeme započinjanja liječenja biološkim lijekovima nije se razlikovalo od podataka u literaturi kao ni duljina liječenja biološkim lijekovima i trajanje remisije prije prekida terapije. Gotovo svi pacijenti koji su razvili relaps u našem istraživanju, razvili su ga unutar 6 mjeseci. Postotak ranog relapsa, kao i trajanje remisije nakon prekida biološke terapije u literaturi varira.

S obzirom da se radi o malom broju pacijenata, uzorak nije dovoljan za donošenje statistički relevantnih zaključaka. Također, radi se retrospektivnoj studiji u kojoj su podaci o bolesnicima prikupljeni iz medicinske dokumentacije, otpusnih pisama, što može dovesti do pogreške. Za donošenje konkretnih, na dokazima utemeljenih, relevantnih zaključaka potrebno je provesti dobro dizajnirane prospektivne studije te na temelju njih osmisliti smjernice o prekidu biološke terapije koje će jasno upućivati liječnike kada i na koji način trebaju prekinuti biološku terapiju kod svojih pacijenata.

# 9. ZAHVALE

Od srca se zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Mariji Jelušić na mentorstvu, stručnom vodstvu, pomoći, svim uputama i savjetima oko pisanja ovoga rada i zaista uvijek brzim odgovorima.

Hvala mojim roditeljima koji su me uvijek podupirali na mome putu i bili mi velika podrška, bratu, sestrama i cijeloj obitelji na molitvama uz koje je sve bilo lakše.

Hvala prijateljima na pristunosti, pomoći i savjetima za svaki ispit kroz cijeli studij.

Na kraju, hvala mojem Iliji koji je prolazio mnoge ispite sa mnom, uvijek mi bio podrška, spreman saslušati me, pomoći mi, biti uz mene.

# 10. LITERATURA


1. Allaart CF, Lems WF, Huizinga TW (2013) The BeSt way of withdrawing biologic agents. Clin Exp Rheumatol 31(4 Suppl 78):S14-8
2. Baszis K, Garbutt J, Toib D, Mao J, King A, White A, French A (2011) Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: a twelve-year experience. Arthritis Rheum 63(10):3163-8. doi: 10.1002/art.30502
3. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, i sur. (2011) 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 63:465–482
4. Bukovac LT, Vidović M, Lamot L, Perica M, Harjacek M; Croatian Society for Rheumatology (2013) Guidelines on biologic drugs for the treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Reumatizam 60(1):57-66
5. Chang CY, Meyer RML, Reiff AO (2015) Impact of Medication Withdrawal Method on Flare-Free Survival in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis on Combination Therapy. Arthritis Care Res (Hoboken) 67(5):658-66. doi: 10.1002/acr.22477
6. de Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al (2012) Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 367:2385–95
7. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, Rockwitz K, Alten R, Krüger K, Rau R, Simon C, Gremmelsbacher E, Braun T, Marsmann B, Höhne-Zimmer V, Egerer K, Buttgereit F, Burmester GR (2013) Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. Ann Rheum Dis 72(6):844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612
8. Jelušić M, Malčić I, i suradnici (2014) Pedijatrijska reumatologija. Zagreb, Medicinska naklada; 2014
9. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, Santra S, Smolen JS (2013) Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or

methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. Ann Rheum Dis 72(1):64-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247

10. Kavanaugh A, Smolen JS (2013) The when and how of biologic agent withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomised controlled trials. Clin Exp Rheumatol 31(4 Suppl 78):S19-21
11. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al (2000) Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 342:763-769
12. McCann LJ, Woo P (2007) Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom? Acta Reumatol Port 32(1):15-26
13. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, Zink A (2002) Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 46(9):2392-401
14. Minden K (2009) Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. Horm Res. 72 Suppl 1:20-5. doi: 10.1159/000229759
15. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M (2002) Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. J Rheumatol 29:1989-1999
16. Packham JC, Hall MA (2002) Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. Rheumatology (Oxford) 41(12):1428-35
17. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J (2005) Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med 201(9):1479-86
18. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al (1998) Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol 25:1991-1994
19. Petty RE, Southwood TR, Manners PJ, et al (2004) International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 31:390–2
20. Postępski J, Kobusińska K, Olesińska E, Osińska V, Opoka-Winiarska V (2013) Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. Rheumatol Int 33(10):2657-60. doi: 10.1007/s00296-012-2468-3
21. Prahalad S (2004) Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. Curr Opin Rheumatol 16:558-594

22. Pratsidou-Gertsi P, Trachana M, Pardalos G, Kanakoudi-Tsakalidou F (2010) A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. Clin Exp Rheumatol 28(6):919-22
23. Prince FHM, Twilt M, Simon SC et al (2009) When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 68:1228-9
24. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, Brown C, Fraser A, Jarret S, Emery P (2005) Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 52(1):27-35
25. Ravelli A, Martini A (2007) Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 369:767-78
26. Ravelli A (2016) Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis (http://www.springer.com/gp/book/9783319081014)
27. Remesal A, DE Inocencio J, Merino R, Garcia-Consuegra J (2010) Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 37(9):1970-1. doi: 10.3899/jrheum.100219
28. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, Dewitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK; American College of Rheumatology (2013) 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), 65(10):1551-63. doi: 10.1002/acr.22087
29. Ruperto N, Lovel DJ, Quartier P. i sur. (2008) Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet 372:383-91
30. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al (2012) Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 367:2396–406
31. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P (2013) Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 31(4 Suppl 78):S22-7

32. van den Broek M, Lems WF, Allaart CF (2012) Do we need guidelines to stop as well as to start biological therapies for rheumatoid arthritis? Clin Exp Rheumatol 30(4 Suppl 73):S21-6
33. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW et al (1996) The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 124:699-707
34. Verazza S, Negro G, Marafon D, Consolaro A, Martini A, Ravelli A (2013) Possible discontinuation of therapies after clinical remission in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 31 (Suppl. 78):S98-S101
35. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (2004) Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 31(11):2290-4
36. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N; Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (2011) American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 63(7):929-36. doi: 10.1002/acr.20497
37. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kurosawa R, Mori M (2005) Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Clin Rev Allergy Immunol 28(3):231-8
38. Zak M, Pedersen FK (2000) Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. Rheumatology (Oxford) 39(2):198-204

# 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 9.10.1990. god. u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Grigora Viteza u Zagrebu. Paralelno sam pohađala i Osnovnu glazbenu školu Ivana pl. Zajca. Nakon osnovne škole, upisala sam Opću gimnaziju Tituša Brezovačkog i Srednju glazbenu školu Blagoja Berse koje sam završila 2009. god. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu.

U veljači 2014. god. pohađala sam tečaj hitne pomoći Stepp (Studentska ekipa prve pomoći), a u kolovozu iste godine tečaj ILS-a (Immediate Life Support) u sklopu Ljetne škole hitne medicine u Dubrovniku koji su držali članovi Hrvatskog društva za reanimatologiju te uspješnim polaganjem stekla certifikat. Bila sam članica Studentske pedijatrijske sekcije i TBH-a (Teddy Bear Hospital).