

BIOLOŠKA TERAPIJA REUMATSKIH BOLESTI U DJECE

VOJKO ROŽMANIĆ*

Biološki lijekovi, prvenstveno anticitokini sve se više koriste u djece s reumatskim bolestima, osobito u juvenilnom idiopatskom artritisu. Ciljevi liječenja biološkim lijekovima uključuju postizanje kontrole bolesti, povećanje funkcije, te izbjegavanje oštećenja zglobova, sa što manje nuspojava. U članku izneseni su današnja saznanja o biološkim lijekovima u liječenju najčešćih reumatskih oboljenja dječje dobi.

Deskriptori: REUMATOLOŠKE BOLESTI, DIJETE, BIOLOŠKI LIJEKOVI

Reumatske bolesti su kronične multisistemske bolesti, a klinički se manifestiraju autoimunom upalom vezivnog tkiva muskuloskeletnog sustava, krvnih žila i kože (1). Premda te bolesti u dječjoj dobi nisu tako rijetke, stvarna incidencija kao i etiologija ostaje i dalje nepoznata. Istraživanja u području molekularne biologije i molekularne genetike omogućila su veliki napredak u razumijevanju njihovog nastanka. Kako napreduju istraživanja patogeneze, tako se javljaju bitni pomaci u liječenju reumatskih bolesti u djece. Osnovni cilj liječenja više nije samo suzbijanje boli, već zaustavljanje i liječenje autoimune upale, što je postignuto uvođenjem novijih lijekova osobito bioloških lijekova s ciljanim djelovanjem na određene sekvence autoimunog upalnog procesa (Tablica 1) (2).

BIOLOŠKI LIJEKOVI

Naziv je nastao zbog toga što ti lijekovi djeluju tako da oponašaju procese u organizmu, samo, naravno, u pojačanom obliku. Indikacije za primjenu ovih lijekova za sada su ograničene u dječjoj

dobi pretežno na juvenilni idiopatski artritis (JIA) i Crohnovu bolest, te rjeđe za druge autoimunosne bolesti (sistemni lupus eritematosus-SLE, juvenilni dermatomiositis-JDM, vaskulitisi, periodične vrućice). S obzirom na visoku cijenu ovih preparata, rezervirani su samo za iznimne slučajeve, kod kojih nema odgovora na metotrexate ili sporodjelujuće lijekove. Učinak liječenja očituje se brže nego s dosadašnjim lijekovima koji mijenjaju tijek reumatskih bolesti, a klinička i laboratorijska evaluacija učini se nakon 12 tjedana primjene, kada se odlučuje treba li nastaviti liječenje. Često po prekidu uzimanja bioloških lijekova dolazi do relapsa bolesti, te se pretpostavlja da se oni moraju uzimati doživotno (1). U biološke lijekove koji se koriste u reumatologiji ubrajamo imunoglobuline za intravensku primjenu (IVIG), interferon, anticitokine te ostale biološke pripravke.

Imunoglobulin: od sredine prošlog stoljeća imunoglobulini se koriste kao zamjenska terapija u imunodeficientnim stanjima, u početku intramuskularno, a od šezdesetih godina koristi se intravenska uporaba (IVIG). Dobro kontrolirane studije dokazale su za sada učinkovitost IVIG samo u Kawasakijskoj bolesti, te u kombinaciji s drugim lijekovima u djece s JDM (4, 5). Postoje dokazi o njegovoj učinkovitosti i u drugih autoimunim bolestima (poliartikularni i sistemni oblik JIA, SLE), premda se radi pretežno o ne-

kontroliranim studijama s manjim brojem ispitanika (6). U Kawasakijskoj bolesti koriste se visoke doze do 2 g/kg TT u infuziji kroz 12 sati, dok se za liječenje drugih autoimunskih bolesti može primijeniti u dozi od 400 mg/kg/24h kroz 5 dana ili 1 g/kg kroz 2 dana, infuzija svaka 3-4 tjedna.

Interferon alfa: poliarteritis nodosa je sistemski nekrotični vaskulitis srednje velikih i malenih arterija koji se rijetko javlja u djece. Zbog povezanosti PAN i hepatitis B i C infekcije, u terapijskim shemama pored ostalih farmakoloških preparata (steroidi, ciklofosamid, IVIG, inhibitori TNF-a) vrlo uspješno koristi se i interferon alfa.

Anticitokini: novije smjernice liječenja u reumatologiji razvile su se zahvaljujući sve boljem razumijevanju patofiziološkog procesa bolesti, osobito uloge citokina u autoimunosnoj upali. Citokini imaju brojne biološke učinke u imunološkim reakcijama, potiču lučenje i/ili kočenje drugih citokina u kaskadi, djeluju na više vrsta stanica ili na istu stanicu mogu djelovati više citokina (9). Značajni citokini u JIA dijele se u *proupalne* (TNF- α , IL- β i IL-6, INF- γ) i *protuupalne* (IL-4, IL-10 i IL-1 receptor antagonist). Ravnoteža, odnosno neravnoteža proupalnih i protuupalnih citokina ima važnu ulogu u izlječenju ili progresiji JIA.

*Klinika za dječje bolesti
KBC Rijeka

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Vojko Rožmanić
Klinika za dječje bolesti
KBC Rijeka
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: vojko.rozmanic@medri.hr

Tablica 1.
Lijekovi u dječjoj reumatologiji

Table 1
Antirheumatic drugs in children

Nesteroidni protuupalni lijekovi
Nonsteroidal antiinflammatory drugs
(NSAID)

Sporodjelujući protuupalni lijekovi
Slow-acting antirheumatic drugs; (SAARDs)
ili/or

Bolest-modificirajući antireumatski lijekovi
disease-modifying antirheumatic drugs
DMARDs

Kortikosteroidi
Corticosteroid

Citotoksični ili imunosupresivni lijekovi
Cytotoxic / immunosuppressive drugs

Biološki lijekovi
Biologics agents

Blokada TNF- α

Najvažniji stimulator upale u zglobovima i zglobnim ovojnicama je čimbenik tumorske nekroze - alfa (engl. Tumor Necrosis Factor - alfa, skr. TNF- α). Njegov protuupalni učinak blokira se primjenom antagonista monoklonskog protutijela usmjerenoga prema TNF- α , (infliksimab ili adalimumab) ili blokadom receptora na koju se TNF- α veže (etanercept). Danas se na tržištu nalaze tri takva lijeka:

- etanercept (Enbrel^R);
- infliximab (Remicade^R);
- adamilubab (Humira^R).

Etanercept: antagonist TNF- α koji se najduže koristi u reumatologiji je etaner-

cept (10, 11). Etanercept blokira receptor za TNF- α s povoljnim učinkom na stanje bolesnika te na laboratorijske pokazatelje upale. To je rekombinativni solubilni receptor (p75) fuzijski protein klase IgG1 koji veže cirkulirajuće molekule TNF- α i limfotoksin (TNF- β), te inhibira njihovo djelovanje. Etanercept se sve donedavno primjenjivao u dozi od 0,4 mg/kg TT 2 puta tjedno. Zadnjih 2-3 godine primjenjuje se u dozi od 0,8 mg/kg TT 1 puta tjedno (maksimum 50 mg) (12).

Infiximab: je monoklonsko antitijelo klase IgG1 usmjereno protiv TNF- α , ali ne djeluje na TNF- β . Primjenjuje se u obliku jednokratnih infuzija u dozi od 3-6 mg/kg koje se daju u 0. pa u 2. tjednu, zatim u 6. tjednu i onda svakih 4-8 tjedana (3, 13, 14).

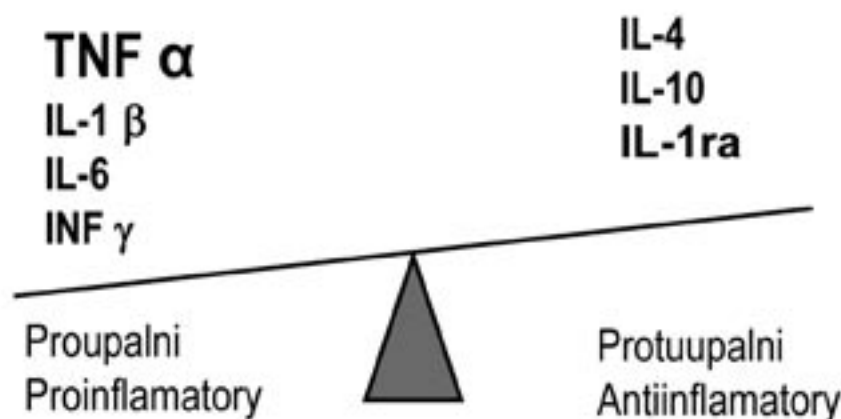
Tablica 2.
Biološki lijekovi koji se koriste u dječjoj reumatologiji

Table 2
Biological agents used in paediatric rheumatology

Biološki preparati	Doze i način primjene	Indikacije
IMUNOGLOBULINI	2g/kg infuzija	Kawasaki, JDM, SLE, SJIA
INTERFERON		Poliarteritis nodosa?
ANTICITOKINI		
Anti TNF		JIA
etanercept	0,8 mg/kg 1×tjedno subkutano	
infliximab	3-6 mg/kg infuzija u 0. u 2. u 6. tjednu i onda svakih 4-8 tjedana	
adalimumab	24 mg/m ² 1×tjedno subkutano (40 mg svaka 2 tjedna subkutano)	
Anti IL-1		JIA (sistemni)
anakinra	1 mg/kg/dan subkutano	
rilonacept		
Anti IL-2 (Daclizumab)		
Anti IL-6		JIA (sistemni)
Tocilizumab	2-8 mg/kg intravenski svaka 2 tjedna	
Altizumab	4mg/kg tjedno intravenski	
OSTALI		
Alemtuzumab (agonist CD52)		
Rituximab (antagonist CD20)	350-750 mg/m ² infuzija (2-12 infuzija)	SLE
Abatacept (blokada aktivacije T limfocita)	10 mg/kg infuzija (3×2 tjedna, zatim svaka 4 tjedna)	JIA

JDM-juvenilni dermatomiositis; JIA-juvenilni idiopatski artritis; SJIA (sistemni JIA); SLE-sistemni lupus eritematosus

Ravnoteže citokina u JIA Balance of cytokines in JIA



Slika1.

Ravnoteža/neravnoteža proupalnih/protuupalnih citokina u JIA

Figure 1

Balance/disbalance of proinflammatory/antiinflammatory cytokines in JIA

Adalimumab: je potpuno humanizirano monoklonsko antitijelo usmjereno protiv TNF- α . Primjenjuje se subkutano u dozi od 24 mg/m² jedan puta tjedno. 2008. godine FDA odobrila je adalimumab za primjenu u umjerenom i teškom poliartrikuarnom obliku JIA.

Blokada IL-1

Interleukin-1 (IL-1) je još jedna tvar koja ima važnu ulogu u pospješivanju upalnog procesa u reumatskim bolestima. IL-1 ima niz učinaka, a jedan od najvažnijih je poticanje sinteze prostaglandina, osobito PGE₂. Antagonisti IL-1 blokiraju biološku aktivnost IL-1 što rezultira povoljnim učincima u djece sa sistemskim JIA (SJIA).

Anakinra: je rekombinantni neglikolizirani oblik humanog IL-1 receptor antagonista (IL-1Ra) i blokira biološku aktivnost IL-1. Anakinra se daje u jednokratnim dnevnim dozama od 100 mg supkutano (16, 17).

Rilonacept: nazvan i IL-1 trap se prema preliminarnim rezultatima pokazao djelotvornim u djece sa SJIA u koje

je anakrina imala slabiji terapijski efekt (18).

Blokada IL-6

Tocilizumab i Atlizumab: su humana monoklonska antitijela koja inhibiraju

aktivnost IL-6. Tocilizumab se pokazao djelotvornim u djece sa SJIA osobito u sprječavanju sekundarne amiodozoz (19).

Ostali biološki lijekovi

Abatacept: je biološki lijek koji se veže na T-limfocite i blokira njihovu aktivaciju. Obzirom na osobiti mehanizam djelovanja abatacept je prihvaćen u liječenju djece s JIA koji su imali slab odgovor na liječenje antagonistima TNF-a (10, 11).

Rituximab (MabThera[®]): je monoklonsko protutijelo klase IgG1 s antagonističkim efektom na CD20 koji je važan za aktivaciju i proliferaciju B-limfocita. Primijenjen je sa značajnim efektom u bolesnika s autoimunskim bolestima koji su imali slab odgovor na liječenje antagonistima TNF-a (20).

SIGURNOST PRIMJENE BIOLOŠKIH LIJEKOVA

Da bi se pojavnost nuspojava bioloških lijekova smanjila potrebno je prije početka kao i tijekom liječenja isključiti akutne infekcije, tuberkulozu, kronične virusne infekcije (HBV, HCV, HIV), limfome, kongestivno srčano zatajenje i demijelinizirajuće bolesti. Preporuka

Tablica 3.

Povijesni pregled upotrebe bioloških lijekova u JIA

Table 3

History of biological treatment in JIA

1990 P75-TNF kloniran receptor
1990 P75-TNF cloned receptor
1993 Prva primjena etanercepta u bolesnika s RA
1993 Etanercept first used in in patient with RA
1998 FDA odobrila etanercept za primjenu u bolesnika s RA (sam ili s MTX)
1998 FDA approval etanercept for treatment of RA (alone or with MTX)
1998 FDA odobrila infliximab za primjenu u bolesnika s M. Chron i RA
1998 FDA approval for treatment of Chron's disease and RA
1999 FDA odobrila etanercept za primjenu u bolesnika s JIA
1999 FDA approval etanercept for treatment of JIA
2002 FDA odobrila etanercept za psorijaatični artritis (sam ili s MTX)
2002 FDA approval etanercept for treatment of psoriatic arthritis (alone or with MTX)
2008 FDA odobrila adalimumab za poliartrikuarni oblik JIA
2008 FDA approval adalimumab for treatment of polyarticular JIA
2008 FDA odobrila abatacept za teški poliartrikuarni oblik JIA
2008 FDA approval abatacept for treatment of polyarticular JIA

je da se djeca cijepu prema kalendaru cijepljenja prije uvođenja bioloških lijekova. Rizik infekcije u bolesnika u kojih se planira liječenje biološkim lijekovima može se smanjiti i cijepljenjem protiv influence i pneumokoknim cjepivom. Potreban je oprez prilikom primjene cjepiva s oslabljenim živim mikroorganizmima. Ako postoji značajna izloženost varicela infekciji potrebno je privremeno prekinuti terapiju te profilaktički primijeniti varicella zoster imunoglobulin. Većina nuspojava bioloških lijekova je blaga i nestaje smanjenjem ili izostavljanjem uzimanja lijeka (21-23). Moguć je nastanak slijedećih nuspojava:

Kožne reakcije

Mogu nastati lokalne reakcije na mjestu uboda kod lijekova koje se primjenjuju u obliku potkožnih injekcija, odnosno infuzijske reakcije kod onih koji se primjenjuju intraveniski. Reakcije na mjestu injekcije (etanercept i adalimumab) su češće nego pri primjeni placeba ali izuzetno su rijetko razlogom prekida terapije. Infuzijske reakcije (infliksimab) su rijetke, češće blage do umjerene a rijetko ozbiljne.

Infekcije

Ozbiljne bakterijske infekcije mogu biti povezane s antagonistima TNF- α , premda učestalost infekcija primjenom jednim od navedenih lijekova (adalimumab, etanercept, infliksimab) nije značajnije veća u odnosu na placebo (10). Rizik nastanka infekcija je veći osobito ako se takvi lijekovi kombiniraju, dok istovremeno nema adekvatnih dokaza da je djelotvornost kombinirane terapije veća. Stoga je neopravdano da se inhibitori TNF kombiniraju međusobno ili sa drugim biološkim lijekovima.

Tuberkuloza: značajka cijele skupine antagonista TNF- α je reaktivacija latentne tuberkuloze. Više slučajeva tuberkuloze zabilježeno je u bolesnika koji su primali infliksimab i adalimumab u odnosu na etanercept. U svakog bolesnika, koji je kandidat za primjenu antagonista TNF- α , zbog latentne tuberkuloze treba uzeti dobru anamnezu, učiniti kožni test (PPD), a uputno je učiniti Quantiferonski

test i radiološku snimku pluća. Liječenje latentne tuberkuloze tuberkulostaticima treba biti provedeno prema nacionalnom programu za sprječavanje i suzbijanje tuberkuloze i mora biti završeno prije početka primjene TNF- α blokatora.

Oportunističke infekcije: primjena antagonista TNF- α povezana je s nastankom oportunističkih infekcija (listerioza, histoplazmoza, kokcidiomikoza), iako je njihova pojavnost niska.

Hepatitis B i C: dugotrajna sigurnost u bolesnika s hepatitisom B i C nije poznata. Moguća je reaktivacije virusa hepatitis te nije preporučljiva primjena TNF- α blokatora u bolesnika s hepatitisom B. Uputno je utvrditi postojanje kroničnih virusnih infekcija kako bi se učinio pravilan probir bolesnika za primjenu bioloških lijekova (markeri hepatitisa, HIV). U bolesnika sa pozitivnim HBsAg potrebno je prije primjene inhibitora TNF- α provesti profilaksu lamivudinom.

Limfomi

Primjena antagonista TNF- α povećava rizik za pojavu limfoma (prvenstveno non-Hodgkin limfoma). Opservacijske studije pokazale su veću učestalost limfoma u bolesnika sa aktivnom bolešću u odnosu na zdravu populaciju. Teško je dakle razlučiti koliko je "čist" doprinos inhibitora TNF- α pojavi limfoma u bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA), a koliko je to posljedica faze i aktivnosti samog RA. Za infliksimab stoji upozorenje o opasnosti nastanka T limfoma jetre ili slezene.

Kongestivne bolesti srca

Visoke doze infliksimaba (10 mg/kg) mogu biti povezane s pogoršanjem kongestivne bolesti srca. Bolesnici na terapiji nižim dozama infliksimaba (5 mg/kg) ili etanerceptom 25 mg 2× tjedno nisu izloženi većem riziku.

"Lupus like" sindrom

Opažen je tijekom primjene TNF- α blokatora i zahtjeva prekid terapije. Simptomi isčezavaju po izostavljanju lijeka.

Nakon primjene infliksimaba opažen je porast antitijela (ANA, anti ds DNA).

Demijelinizacija

Incidencija demijelinizirajućih sindroma, optičkog neuritisa, transverznog mijelitisa, multiple skleroze i Parkinsonove bolesti nije veća nego u općoj populaciji. Ipak, tijekom primjene TNF- α blokatora takve nuspojave opisane su nešto češće na primjenu etanercepta nego infliksimaba a isčezavaju nakon prekida primjene lijeka.

BIOLOŠKI LIJEKOVI U REUMATSKIM BOLESTIMA DJECE

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Pojavom bioloških lijekova ostvaren je znatan napredak u liječenju reumatskih bolesti u djece, osobito u liječenju JIA (Tablica 2). Oni značajno smanjuju simptome i znakove bolesti, zaustavljaju i liječe autoimunosnu upalu čime se sprječava daljnja oštećenja zglobova kao i nastanak ranog invaliditeta, postiže se normalni rast i razvoj, poboljšava se kvaliteta života (10, 24, 25).

Etanercept (Enbrel[®]): je izrazito učinkovit oblik terapije kod djece s JIA. U dobro kontroliranim istraživanjima u djece s teškim poliartikularnim oblikom JIA i sa slabim odgovorom na standardno liječenje, etanercept se pokazao djelotvoran u više od 75% ispitanika u odnosu na placebo (10). Brojne druge studije dokazale su ne samo značajnu djelotvornost etanercepta već i rijetku pojavnost nuspojava (10, 21, 22, 26-28). Tijekom četiri godine u 58 djece s poliartikularnim oblikom JIA praćena je djelotvornost i sigurnost primjene etanercepta (21, 22). U 8 bolesnika (12%) razvila se infekcija, što iznosi 0,04% infekcija po bolesnika - godina. Uočene su slijedeće infekcije: dvije infekcije s varicella zoster virusom, sepsa, gastrointestinalna infekcija, infekcija rane na ruci nakon uboda nožem, upala slijepog crijeva, infekcija postoperativne rane te granulom zuba. Nije bilo smrtnih ishoda, niti bolesti koje se mogu povezati s primjenom etanercepta: "lupus-like diseases", maligne niti demijelinizirajuće bolesti. U odraslih bolesni-

Tablica 4.
Naši rezultati u liječenju djece s JIA etanerceptom

Table 4
Our results with etanercept in treatment children with JIA

Juvenilni idiopatski artritis Juvenile Idiopathic Arthritis	Broj Number	Liječenje (godine) Treatment/years	Komplikacije Complication	uveitis
Oligoartritis persistentni Oligoarticular persistent	3	0,5 1 5	lokalna local	
Oligoartritis ekstenzivni Oligoarticular extended	1	3,5	lokalna local	1
Poliartritis RF + Polyarticular +	1	3,5		
Poliartritis RF - Polyarticular RF -	1	3,5		
Artritis povezan s entezitisom Enthesitis-related arthritis	2	1 4	Lokalno local	1
Ostali Other	1	1		
	9	05-5	3	2

ka s reumatoidnim artritisom (RA) koji su primali etanercept učestalost infekcija je nešto veća 0,096% infekcija po bolesnika - godina) kao i pojavnost drugih nuspojava (23).

Infliximab (Remicade[®]): djelotvornost infliximaba ispitivana je na nekoliko otvorenih istraživanja u poliarтикуларном i sistemnom obliku JIA i iznosila je oko 60%. Otprilike 3-5% bolesnika imalo je alergijske reakcije a u 9% razvila su se nova autoprotutijela (10, 14, 29). Učestalost kao i težina neželjenih nuspojava je viša u djece s JIA liječena infliximabom u usporedbi s etanerceptom (30). U liječenju refrakternog uveitisa, monoklonalna antitijela (osobito infliximab) su znatno djelotvornija u usporedbi s etanerceptom (10, 31-33).

Adamilubab (Humira[®]): na osnovi rezultata multicentrične dvostruko slijepe placebo kontrolirane studije 2007. godine FDA odobrila je adalimumab za liječenje umjerenog i teškog poliarтикуларnog oblika JIA (34). Dokazana je značajna djelotvornost adalimumaba no i neznatno više nuspojave u odnosu na placebo (65:55%).

Antagonisti IL-1 (*anakinra*, *rilonacept*) i antagonisti IL-6 (*tocilizumab* i *atilizumab*): blokiraju biološku aktivnost citokina (IL-1 odnosno IL-6) što rezultira

ra povoljnim učincima u djece sa sistemskim JIA (kliničko poboljšanje te dugotrajna kontrola bolesti) (3, 16-19).

Abatacept: blokira aktivaciju T limfocita. 2007. godine FDA odobrila je abatacept za liječenje poliarтикуларnog oblika JIA u djece koji su imali slab odgovor na liječenje antagonistima TNF-a (10, 11, 35, 36).

Rituximab (MabThera[®]): je uspješno primijenjen u bolesnika s poliarтикуларnim oblikom JIA koji je imao slab odgovor na liječenje antagonistima TNF-a (etanercept, infliksimab, adalimumab) (20).

Na Klinici za dječje bolesti KBC Rijeka, od 2003.-2009. godine etanercept je primijenjen u 9 djece s JIA (Tablica 4) u kojih nije postignut odgovor na metotrexat ili druge lijekove koji modificiraju bolest, kao i zbog slabog odgovora na ponavljane intraartikularne injekcije triamcinolona (37). Doza etanercepta iznosila je 0,4 mg/kg dva puta tjedno subkutano, a od listopada 2008. 0,8 mg 1x tjedno subkutano. U 8 od 9 bolesnika etanercept se pokazao visoko učinkovitim. U troje bolesnika nakon 2-3 mjeseca ukinuta je prethodna terapija sistemnim kortikosteroidima. Samo u troje bolesnika u više navrata opažena je lokalna reakcija (nije bila razlogom prekida terapije), druge

nuspojave nisu opažene. U dvoje djece nakon 2,5 godine liječenja etanerceptom opažena je pojava uveitisa koji je uspješno liječen lokalnim pripravcima prema uputi oftalmologa te metotrexatom i pulsnim dozama metilprednisolona.

Juvenilni dermatomiozitis (JDM)

To je najčešća upalna bolest mišića u dječjoj dobi. U liječenju se najčešće koristi kombinacija sistemskih kortikosteroida i metotrexata. U slučaju nekompletnog odgovora, pojave relapsa ili u cilju snižavanja kortikosteroidne terapije može se primijeniti IVIG 2 g/kg u infuziji svaka dva tjedna, zatim 1x mjesečno do godine dana (38, 39). Od drugih bioloških lijekova povoljan učinak na liječenje kalcinoze moglo bi se očekivati od antagonista TNF-a.

Sistemska eritemski lupus (SLE)

To je višesustavna kronična autoimunska bolest s velikom varijabilnošću pojave i tijeka bolesti (40, 41). U bolesnika koji nisu reagirali na standardnu terapiju (uključujući i mikofenolat mofetil) a osobito u rezistentnoj troimbocitopeniji ili rezistentnoj hemolitičkoj anemiji primjena IVIG-a kao i rituksimaba može dovesti do dugotrajne remisije (40-46).

Periodična febrilna stanja

To su heterogena skupina pretežno genetski determiniranih bolesti karakterizirani naizgled ničim izazvanom upalom u odsustvu autoimunosti ili infektivnog uzročnika (46). Klinička slika karakterizirana je kratkotrajnim, rekurentnim nastupima vrućice i jakom, lokaliziranom upalom koji se javljaju periodično ili u nepravilnim intervalima i ne mogu se etiološki povezati s uobičajenim infekcijama dječje dobi. Postoji spontana remisija bez antibiotske, protuupalne ili imunosupresivne terapije a između napadaja vrućice dijete je urednog općeg stanja/funkcije. Od osam genetski uzrokovanih periodičnih febrilnih stanja biološki lijekovi se primjenjuju u:

TNF-receptor - udružena periodična vrućica (TNF-receptor-associated periodic syndrome TRAPS). Bolest karakterizirana je

riziraju atake vrućice svakih 5-6 tjedana, bol u trbuhu (60%), grudna bol (60%), artralgijska velikih zglobova, konjunktivitis i periorbitalni edemi, skrotalna bol, uvećana incidencija nastanka ingvinalne hernije, mialgija, migratorni eritem. U liječenju se koriste nesteroidni antireumatici, kortikosteroidi te *etanercept*.

Muckle-Wells sindrom (MWS). Karakterizirana vrućicom u trajanju od 24-72 sata uz bol u trbuhu, poliartralgijska/artritis, mialgija, urtikarija, osip, progresivna senzorneuralna gluhoća, renalna amiloidoza. Liječenje: simptomatska, kolhicin, nesteroidni antireumatici, kortikosteroidi te antagonist IL-1 receptora *anakinra* (Kineret[®]) 1 mg/kg sc 1x/dan.

Kronični infantilni neuro-kutano-zglobni sindrom (Chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome CINCA, Neonatal-onset multisystem inflammatory disease NOMID). Rijedak sindrom, 20% umre u dječjoj dobi, bez rasne i spolne predominacije. Simptomi prisutni pri rođenju: vrućica, osip (migratorna urtikarija), kronični aseptični meningitis (neurološka oštećenja), artropatija (erozije hrskavice) adenopatija, hepatosplenomegalija, dismorfija lica i dr. Liječenje: nesteroidni antireumatici, sporodjelujući antireumatici, kortikosteroidi te antagonist IL-1 receptora *anakinra* (Kineret[®]) 1 mg/kg sc 1x/dan.

Vaskulitisi

Posljednjih desetljeća zbog boljeg razumijevanja patogeneze vaskulitisa u djece znatno je poboljšano liječenje, dugoročna prognoza i smrtnost. Ipak, vaskulitisi ostaju izazov za pedijatrijskog reumatologa zahvaljujući raznolikosti kliničke prezentacije, preklapanje sistemskih i kožnih obilježja kao i nedostatak specifičnih laboratorijskih testova. Od svih reumatskih bolesti dječje dobi vaskulitis je najteže klasificirati, obzirom da dijagnostički kriteriji za odrasle u većini slučajeva nisu prikladni za djecu (48, 49). Nakon purpure Henoch-Schönlein (HSP), Kawasakijska bolest je drugi najčešći vaskulitis dječje dobi dok su ostali vaskulitisi rjeđi.

Kawasakijska bolest: popraćena je poremećajem citokinske ravnoteže i te-

škom upalnom reakcijom. U liječenju ove bolesti uspješno se primjenjuje IVIG u dozi od 2 g/kg TT u infuziji uz aspirin (50-80 mg/kg TT). Nakon aplikacije IVIG-a nestaju simptomi bolesti uz značajno sniženje IL-6 i drugih proinflammatoryh citokina kao što su IL-8 i TNF- α . U 10-20% djece izostaje terapijski odgovor te se u cilju sprječavanja poremećaja koronarnih krvnih žila ista doza IVIG-a može ponoviti 1-2 puta. U slučaju izostanka terapijskog odgovora nakon druge ili treće doze IVIG-a primjenjuju se kortikosteroidi (per os ili pulsne doze metilprednizolona 30 mg/kg, 1-3 infuzije). *Infliximab* (6 mg/kg) je uspješno primijenjen u nekoliko djece s Kawasakijskom bolešću refrakternu na IVIG i kortikosteroide (50, 51).

Zaključno, biološki lijekovi se sve više primjenjuju u djece s reumatskim bolestima, osobito u teškim oblicima JIA. Premda je njihova cijena znatno veća od uobičajenih lijekova koji se koriste u dječjoj reumatologiji, njihova učinkovitost je dugoročno promatrano isplativa, jer njihovom primjenom većina djece rijetko dočeka odraslu dob s aktivnim artritisom i znatnom invalidnošću. Provođe se brojna istraživanja za pronalazak novih lijekova koji će biti još učinkovitiji, a s manje nuspojava.

LITERATURA

1. Tambić Bukovac L, Prohić A. Suvremeno liječenje reumatskih bolesti u djece. Paediatr Croat 2003; 47 (Supl 1): 85-9.
2. Ahel V, Rožmanić V, Čače N. Mogućnosti liječenja reumatskih oboljenja dječje dobi. Paediatr Croat 2003; 47 (Supl 1): 73-7.
3. Lovel D. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Drugs 2004; 6: 137-46.
4. Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Intravenous immunoglobulin: Striving for appropriate use Int Arch Allergy Immunol 2006; 140: 185-98.
5. Lee MN, Butani L. Intravenous immunoglobulin (IVIG) in rheumatologic diseases: A review of its mechanism of action. Current Rheumatology Reviews, 2005; 1: 289-93.
6. Braun-Moscovici Y, Furst DE. Immunoglobulin for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 237-45.

7. Duzova A, Bakaloglu A, Vuce A, Ozen. Successful treatment of polyarteritis nodosa with interferon alpha in a nine-month old girl. Eur J Pediatr 2001; 160: 519-20.
8. Belot A, Ranchin B, Canterino I et al. Hypertensive crisis, hepatitis B virus and polyarteritis nodosa. Pediatr Nephrol 2007; 22: 97-100.
9. Jelušić M, Tambić-Bukovac L. Biološka terapija juvenilnog idiopatskog artritisa. U: Malčić i sur Pedijatrijska kardiologija - odabrana poglavlja - 2. dio. Medicinska naklada Zagreb 2003; 293-301.
10. Iliwite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. Cur Opin Rheumatol 2008; 20: 613-8.
11. Hampton T. Trials reveal promising options for treating juvenile rheumatoid arthritis. JAMA 2008; 299: 27-8.
12. Prince MHF, Twilt M, Wijngaarden N, Suijlekom Smit L. Effectiveness of a weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. Ann Rheum Dis 2007; 66: 704-5.
13. Ruperto N, Lovell D, Cuttica R et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56: 3096-106.
14. Levalampi T, Honkanen V, Lahdenne P et al. Effects of infliximab on cytokines, myeloperoxidase, and soluble adhesion molecules in patients with juvenile idiopathic arthritis. Scand J Rheumatol 2007; 36: 189-93.
15. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al. Adalimumab is safe and effective during long-term treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis: results from a 2-year study. Arthritis Rheum 2007; 56: 292.
16. Allantaz F, Chaussabel D, Stichweh D et al. Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blockade. J Exp Med 2007; 204: 2131-44.
17. Kone-Paut I, Retornaz K, Garnier JM, Bader-Meunier B. Visceral leishmaniasis in a patient with systemic juvenile arthritis treated by IL-1RA agonist (anakinra). Clin Exp Rheumatol 2007; 25: 119.
18. Lovell DJ, Giannini EH, Kimura Y et al. Preliminary evidence for sustained bioactivity of IL-1 Trap (rilonacept), a long acting IL-1 inhibitor, in systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). Arthritis Rheum 2007; 56: 514.
19. Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54: 2997-3000.
20. Kuek A, Hazleman BL, Gaston JH Östör AJK. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab. Rheumatology 2006; 45: 1448-9.

21. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC et al. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 218-26.
22. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R et al. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-94.
23. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-93.
24. Harjaček M. Novosti u dječjoj reumatologiji. *Paediatr Croat* 2003; 47 (Supl 1): 85-9.
25. Tambić Bukovac L, Jelušić M, Malčić I. Juvenilni idiopatski artritis - dijagnostički i terapijski postupnici. U. Malčić i sur Pedijatrijska kardiologija - odabrana poglavlja - 3. dio. Medicinska naklada Zagreb 2008; 163-73.
26. Robinson RF, Nahata MC, Hayes JR et al. Quality-of-life in juvenile rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Clin Drug Investig* 2003; 8: 511-8.
27. Prince MHF, Twilt M, Wijngaarden N, Suijlekom Smit L. Effectiveness of a weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 704-5.
28. Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U et al. Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2481-5.
29. Ruperto N, Lovell D, Cuttica R et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3096-106.
30. Lahdene P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 245-7.
31. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V et al. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 548-50.
32. Sharma MS, Ramana VA, Riley P, Dick A. Use of infliximab in juvenile onset rheumatological disease-associated refractory uveitis: efficacy in joint and ocular disease. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 840-1.
33. Biester S, Deuter C, Michels H et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 319-24.
34. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al. Adalimumab is safe and effective during long-term treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis: results from a 2-year study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 292.
35. Giannini EH, Ruperto N, Prieur AM et al. Efficacy of abatacept in different sub-populations of juvenile idiopathic arthritis (JIA): results of a randomized withdrawal study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 291.
36. Lovell DJ, Ruperto N, Prieur AM et al. Abatacept treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA): safety report. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 292.
37. Rožmanić V, Ahel V, Čače N, Bans S. Etanercept u liječenju juvenilnog idiopatskog artritisa. Četvrti simpozij Hrvatskog društva za dječju kardiologiju i reumatologiju. Rijeka: Knjiga sažetaka, 2007; 52.
38. Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM. Inflammation myopathies in children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 493-520.
39. Tamić Bukovac L, Jelušić M. Juvenilni dermatomiozitis i polimiozitis dijagnostički i terapijski postupnici. U. Malčić i sur Pedijatrijska kardiologija - odabrana poglavlja - 3. dio. Medicinska naklada Zagreb 2008; 189-96.
40. Benseler S, Silverman E. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 443-67.
41. Jelušić M, Tambić Bukovac L, Malčić I. Sistemski eritemski lupus (SLE) - dijagnostički i terapijski postupnik. U. Malčić i sur Pedijatrijska kardiologija - odabrana poglavlja - 3. dio. Medicinska naklada Zagreb 2008; 175-87.
42. Hundt M, Manger K, Dorner T et al. Treatment of acute exacerbation of systemic lupus erythematosus with high-dose intravenous immunoglobulin. *Rheumatology* 2000; 39: 1301-2.
43. Marks SD, Tullus K. Target B-cell depletion therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Drugs* 2007; 9: 371-8.
44. Marks SD, Patey S, Brogan PA et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 2: 3168-74.
45. Marks SD, Tullus K. Successful outcomes with rituximab therapy for refractory childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 598-9.
46. Willems M, Haddad E, Niaudet P et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006; 148: 623-7.
47. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatric Clin North Am* 2005; 52: 577-609.
48. Falcini F, Cimaz F. Update on vasculitis in childhood. *Future Rheumatol* 2006; 1: 751-60.
49. Chung SA, Seo P. Advances in the use of biological agents for the treatment of systemic vasculitis. *Cur Opin Rheumatol* 2009; 21: 3-9.
50. Weiss JE, Eberhard Bam Chowdhury D, Gotlib BC. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 808-10.
51. Stenberg EV, Windelborg B, Horlyck A, Herlin T. The effect of TNF α blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 318-21.

Summary

BIOLOGIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASE IN CHILDREN

V. Rožmanić

Biologic therapies, primarily anticytokine therapies, are being increasingly used in children with rheumatic disease especially in juvenile idiopathic arthritis. The goals of treatment with biological agents include achieving symptom control, an increased function, and avoidance of erosive joint damage, with as few adverse events as possible. The current medical knowledge about biological agents in treatment of different rheumatic diseases in children is presented in this article.

Descriptors: RHEUMATIC DISEASE, CHILD, BIOLOGICAL AGENTS