



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Катя Атанасова Темелкова

БИОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДЕЦА С
ЮВЕНИЛЕН ИДИОПАТИЧЕН АРТРИТ

дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
“ДОКТОР”

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт“ шифър 7.1

Професионално направление : „Медицина“

Научна специалност : „Педиатрия“ , шифър 03.01.50

Научен ръководител: проф. д-р Стефан Недев Стефанов, д. м.
София, 2022

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Използвани съкращения	3
2. Въведение	4
3. Литературен обзор	7
4. Цел и задачи	66
5. Материали и методи	68
6. Резултати и обсъждане	74
6.1. Анализ на характеристики на пациентите с биологично лечение	
6.1.1 Демографски особености	74
6.1.2. Имунологични особености на пациентите	86
6.1.3. Ставно засягане	94
6.2. Оценка на ефективността на биологичните медикаменти	99
6.3. Определяне на фактори, свързани със смяната на биологичен агент	103
6.4. Установяване на рискови фактори за обостряне на заболяването след прекратяване на лечението	110
6.5. Установяване на продължителността на лечение с БА и влияние на придружаваща терапия	112
6.6. Изследване на имуногенността на биологичните медикаменти - алергични реакции, наличие на антилекарствени антитела	122
7. Изводи и препоръки	129
8. Приноси	132
9. Публикации и научни съобщения	133
10. Библиография	134

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Съкращения на кирилица

БА	Биологичен агент
БЛ	Биологично лечение
БМАРЛ	Болест модифициращи антиревматични лекарства
ГКС	Глюкокортикостероиди
ЕСА	Ентезит-свързан артрит
НЛР	Нежелани лекарствени реакции
НСПВС	Нестероидни противовъзпалителни средства
РФ	Ревматоиден фактор
сЮИА	Системен ювенилен идиопатичен артрит
ТБ	Туберкулоза
ТЗБС	Тазобедрена става
ЮИА	Ювенилен идиопатичен артрит

Съкращения на латиница

ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinuclear antibodies
CRP	C-reactive Protein
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen- B27
IL-6	Interleukin -6
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
MTX	Methotrexate
TNF	Tumor necrosis factor
VAS	Visual analogue scale

2. ВЪВЕДЕНИЕ

Ювенилният идиопатичен артрит (ЮИА) е най-честото хронично заболяване, с което се срещат детските ревматолози. Характеризира се с наличието на артрит с неизвестна етиология в една или повече стави, персистиращ най-малко 6 седмици и с дебют на заболяването преди 16-годишна възраст. То е комплексно възпалително заболяване с мултифакторна патогенеза, водещо до хроничен възпалителен процес и увреждане на ставите с последваща инвалидизация. ЮИА е свързан със значителна тежест на заболяването при възрастни пациенти с изява на артрит в детска възраст, ако ставното възпаление не е напълно контролирано.

Терапевтичният подход при ЮИА включва първоначална терапия с нестероидни противовъзпалителни средства и/или вътреставно приложение на глюкокортикостероиди, което понякога е достатъчно за постигане на контрол на болестта. При тези, при които не се достига желаният ефект, следваща стъпка е приложението на Метотрексат (MTX) или друг медикамент от групата на бавнодействащите модифициращи болестта антиревматични лекарства (БМАРЛ).

Нова ера в лечението на ревматичните заболявания настъпи след въвеждането на биологичните средства. Те са разработени благодарение на съвременните биотехнологии и представляват високоспецифични части от белтъчни молекули, които се свързват прицелно с различни таргети. Насочени са срещу основните полипептидни медиатори или клетъчни патогенни фактори, които предопределят болестната активност и развитие.

Първият биологичен препарат, разрешен за употреба за лечение на пациенти с ЮИА през 2001 год., е Етанерцепт и от тогава постепенно в

практиката навлизат нови молекули, повлияващи възпалителния процес. Множество проучвания и натрупаният за последните 20 години опит доказват ефективността на медикаментите - бързо настъпващо и задържащо се във времето подобрене на ставните оплаквания.

Притеснителен сигнал в миналото за възможната връзка между биологичните медикаменти и появата на злокачествени заболявания предизвика несигурност в бъдещето им, но последващите данни не успяха да докажат взаимовръзка. С времето се събира все повече информация за дългосрочната безопасност на биологичните молекули.

Последните тенденции при лечението на ЮИА са за по-ранно и агресивно лечение, с цел-постигане на поставените терапевтични цели според стратегията *treat-to-target*. Този подход има своите недостатъци, затова и приоритетът за клиницистите е да идентифицират пациентите, които имат най-голяма нужда от по-ранна терапия с БА - според генетични, имунологични показатели и/или биомаркери. Внимателното клинично наблюдение и събирането и анализът на данни ще бъдат от решаващо значение за разбирането кои пациенти трябва да получат ранно биологично лечение, кога трябва да започне лечението и с каква продължителност да бъде то.

Нови методи за мониториране на лекарствената наличност и имуногенност също навлизат в практиката, за да подпомогнат правилния подход към пациента.

Клиника по ревматология на СБАЛДБ “проф. Иван Митев“ е основен център за проследяване на пациенти с ревматични заболявания, най-много от които са децата с ювенилен идиопатичен артрит. След 2009 г. за тях е достъпно биологичното лечение, като възможност за употреба има за три от

медикаментите. Два са от групата на TNF α -инхибиторите - Етанерцепт и Адалимумаб и един от IL6-инхибиторите – Тоцилизумаб.

Събраните данни, при проследяване на пациентите за период от 12 години, потвърждават световните такива относно ефикасността и добрия профил на безопасност на биологичните агенти.

Въпреки значителния напредък в терапията на ЮИА, все още голям процент от пациентите не могат да достигнат до контрол над болестта. Според някои автори половината от децата с ЮИА са с активно заболяване, въпреки употребата на два или повече биологични препарата. Тези данни доказват необходимостта от постоянно търсене на нови стратегии в борбата със заболяването.

Анализът на употребата на биологични медикаменти при българските пациенти с ЮИА е първата стъпка в изграждането на по-успешни насоки за тяхното приложение. Внедряването в практиката и на новите методи за проследяване на наличността и имуногенността на препаратите е крачка напред към персонализиране на стратегиите според индивидуалните нужди на пациентите.

3. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Ювенилният идиопатичен артрит (ЮИА) е най-честото хронично ревматологично заболяване в детска възраст. Според дефиницията на Международна Лига на Асоциациите по Ревматология - International League of Associations for Rheumatology (ILAR), ЮИА се характеризира с наличието на артрит с неизвестна етиология в една или повече стави, персистиращ най-малко 6 седмици и с дебют на заболяването преди 16-годишна възраст⁽¹⁾. Честотата варира от 1.6 до 23 /100 000 за различните географски райони, а заболеваемостта е в интервал от 3,8 до 400/100 000 души сред населението на Европа⁽²⁾. Наблюдават се два пика на заболяването – между 1-3 годишна възраст, засягащ предимно момичета и втори- между 8-10 г.в. с преобладаване на момчетата⁽³⁾. Съотношението при разпределението по пол е Ж/М - 2:1 до 3:1, като има значими разлика според формите ЮИА - например за олигоартритната форма достига до 6:1 според някои автори⁽⁴⁾. Различия спрямо формата има и във възрастовото разпределение-средната възраст на поява на системна и полиартритна форма е 6 години, а за олигоартритна- 4 години за момичета и 10 години за момчета⁽⁵⁾.

Първото описание на симптоми на хроничен артрит в детска възраст е от далечната 1545 г. от Thomas Phaer в книгата му “Boke of chyldren”, а през 1864 година André-Victor Cornil публикува първия клиничен случай на 29-годишна жена, която от 12-годишна възраст е с хроничен възпалителен полиартрит⁽⁶⁾.

В последващите години се натрупват публикации на пациенти с хроничен артрит, като се обръща внимание на хетерогенността в началната изява на заболяването, а още Still отбелязва, че артритът в детска възраст

има различна етиология от този при възрастните, както и че е с ранно начало и засяга предимно момичетата⁽⁷⁾.

Терминът Ювенилен идиопатичен артрит е въведен през 1995 г., замествайки предходните Юношески хроничен артрит и Юношески ревматоиден артрит. Последната класификация на ILAR го разделя на седем подгрупи: олигоартрит, полиартрит - РФ отрицателен, полиартрит-РФ положителен, системна форма, псориатичен артрит, ентезит-свързан артрит и недиференциран артрит⁽¹⁾.

Най-често срещаната форма в Европа и Северна Америка е олигоартритната, при която има засягане на 4 или по-малко стави. Тя обхваща между 50-80 % от всички деца с хроничен артрит⁽⁸⁾. Най – разпространен фенотип е на момичета, в ранна възраст (<6 г), с асиметрично засягане, с позитивни антинуклеарни антитела (ANA) и висок риск от развитие на увеит. Според класификацията на International League of Associations for Rheumatology (ILAR) олигоартритът е разделен на две подформи в зависимост от броя засегнати стави на шестия месец след дебюта на заболяването – персистиращ, ако не се засягат нови стави и разширен- ако общият брой на засегнати стави е над 4, шест месеца след началото⁽¹⁾.

РФ - отрицателният полиартрит се среща при около 20 % от пациентите и също е хетерогенна група, обединяваща две погруппи-едната протичаща подобно на олигоартитната ANA+, а другата-характеризираща се със симетричен артрит, по-късно начало (училищна възраст) и отрицателен резултат за ANA.

РФ - позитивният полиартрит засяга само 5 % от пациентите и е сходен, подобен на ревматоидния артрит при възрастните. Това е и

единствената форма с позитивни антитела срещу цикличните цитрулинирани пептиди (anti-CCP).

Ентезит-свързания артрит е форма със засягане предимно на долни крайници и често гръбначен стълб или сакроилиачни стави. За него е характерно липсата на РФ и силната асоциация с HLA-B27⁽⁹⁾. Представлява 8,9 % -18,9 % от децата с ЮИА⁽⁴⁾. Среща се предимно при момчета в по-късна възраст. Необходими критерии за диагнозата са: наличие на артрит и ентезит или артрит или ентезит плюс 2 от следните: болка в сакроилиачни стави или лумбосакрална болка; позитивен HLA-B27; остър преден увеит; фамилна обремененост за HLA-B27 асоциирани заболявания(анкилозиращ спондилит, ентезит-свързан артрит, сакроилеит при възпалителни чревни заболявания, реактивен артрит, остър преден увеит) при роднина по първа линия; начало на заболяването преди 6 г.в. и мъжки пол. При 30-40 % от пациентите заболяването прогресира със засягане на сакроилиачните стави.

Системната форма се характеризира с наличие на артрит в една или повече стави и фебрилитет с продължителност поне 2 седмици (всекидневен поне за 3 дни) и един от следните симптоми:

- ✓ характерен обрив
- ✓ хепатоспленомегалия
- ✓ лимфаденомегалия
- ✓ серозит

Тази форма се различава от останалите и се приема като автоинфламаторно заболяване, изискващо и различен подход в лечението. Засяга 5-15 % от децата с ЮИА, най-често във възраст 1-5 години, като няма различие в разпределението спрямо пола.

Псориатичния артрит включва деца с псориазис и артрит или артрит и 2 от следните :

- ✓ псориазис при роднина първа линия
- ✓ дактилит
- ✓ промени в ноктите- онихолиза, питинг.

Засяга средно 7 % от децата с ЮИА(0-11,3 %).

Натрупващите се нови данни от генетични изследвания показват недостатъците в съществуващата класификация, затова и по настоящем се полагат много усилия за утвърждаване на нови класификационни критерии. Организацията Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) е инициирала ревизия на настоящите класификационни критерии и са предложени следните групи ⁽¹⁰⁾ :

- Системна форма
- РФ - положителен
- ANA - позитивен с ранно начало
- Ентезит/спондилит- свързан
- Други

Независимо от формата, всички видове артрит в основата си са възпалителни заболявания с мултифакторна патогенеза и участието на имунокомплексни и клетъчно-медиирани механизми. Както и при други автоимунни заболявания, ЮИА е резултат от взаимодействието между генетични фактори, фактори на околната среда и имунни механизми⁽¹¹⁾.

Няколко установени генетични рискови фактора са вече познати: HLA клас I и клас II гени, генът RTPN2 и RTPN22, както и генът IL2RA/CD 25.(13) Корелации с различни HLA клас I и клас II гени включват HLA-DR

8;HLA-DR11; HLA-DR13;HLA-DPw2, а някои алели се срещат с много ниска честота при засегнатите деца, което предполага протективен ефект (HLA-DR4, HLA-DR7)⁽¹²⁾.

Различни хаплотипове предразполагат към определена форма на заболяването: например HLA-DRB*0801, HLA-DRB*1301 и HLA-DRB* към олигоартрит, HLA-DRB1*1104 към очно засягане, HLA-DRB1*0101 се свързва с полиартрит, а HLA-DQA1*0101 носителство предразполага към еволюция от олигоартрит към ерозивен полиартрит и нисък риск от очно увреждане^(13,14).

От факторите на околната среда потенциална роля имат инфекции, употребата на антибиотици, кърмене, тютюнопушене на майката, статус на витамин Д⁽¹⁵⁾. Инфекциозна причина се търси от много години, но за момента епидемиологичните проучвания не са доказали такава. Предполага се роля на инфекция с рубеола, Епщайн-Бар вирус, Хламидия, Парвовирус⁽¹⁶⁾. В Канада пиковите на заболяване с Микоплазма пневмоние съвпадат с пикове на ЮИА⁽¹⁷⁾.

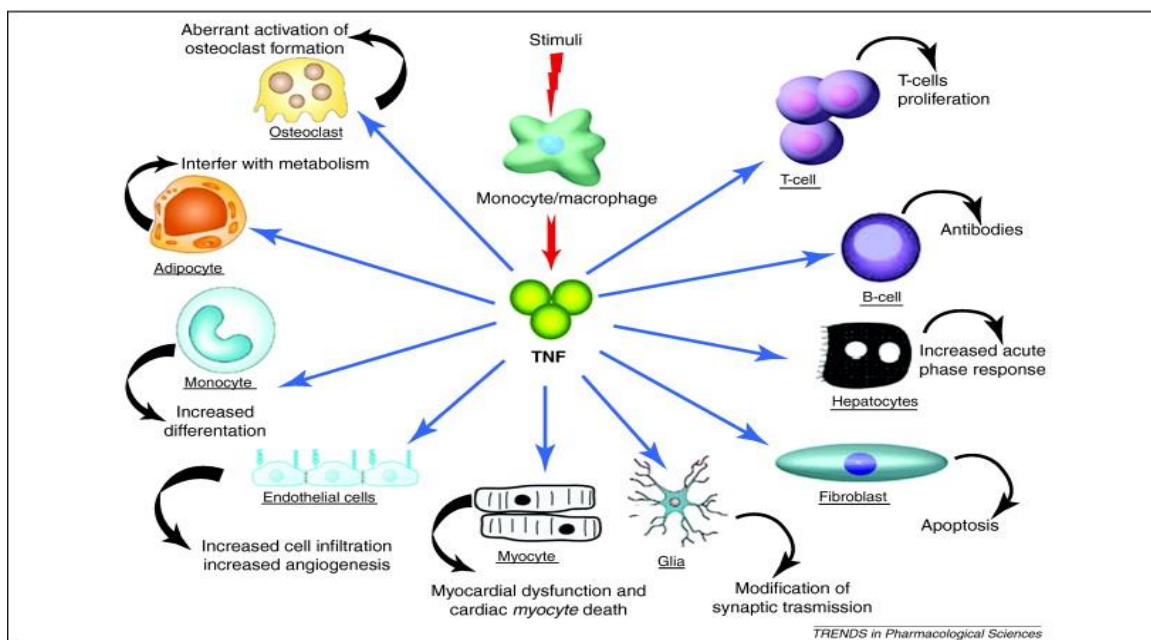
Връзката между ЮИА и употребата на антибиотици също се проучва, като в основата ѝ е нарушението в чревния микробиом и последваща имунна дисрегулация⁽¹⁸⁾.

В основата на патогенезата на заболяването е дисбалансът между про- и антиинфламаторни цитокини при децата с ЮИА. Възникналият автоимунен отговор е насочен основно към синовиалната тъкан, в резултат на което възниква хроничен артрит.

Цитокините с доказана роля в патогенезата на ЮИА са: TNF- α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-2R, като концентрацията им е повишена и в серума и в синовиалната течност при пациентите с ЮИА⁽¹⁹⁾.

TNF-алфа, първоначално известен като кахексин, е описан през 1975 г., когато е установена способността му да лизира тумори в различни *in vitro* и миши модели (откъдето произлиза и името му "фактор на туморна некроза")⁽²⁰⁾. TNF- α се синтезира от активирани макрофаги и Т-клетки като трансмембранен прекурсорен протеин, след което цитоплазмената му опашка се разцепва, за да се освободи разтворим TNF- α . Действието му води до стимулация на продукцията на други цитокини като: IL-1, IL-6 и IL-8, които от своя страна подтикват хондроцитите, остеокластите и фибробластите да отделят ензими – металопротеинази (MMP-1 и MMP3), предизвикващи ерозивна ставна деструкция (фигура 1). Grom AA et al установяват, че в по-голямата част от пробите от синовиална течност (85%) при пациенти с ЮИА има повишени стойности на TNF- α , вероятно спомагащи за усилено локално възпаление и ставна деструкция⁽¹⁹⁾. Тези нива корелират и с активността на заболяването според други автори⁽²¹⁾.

Фигура 1 . Роля на TNF във възпалителния процес



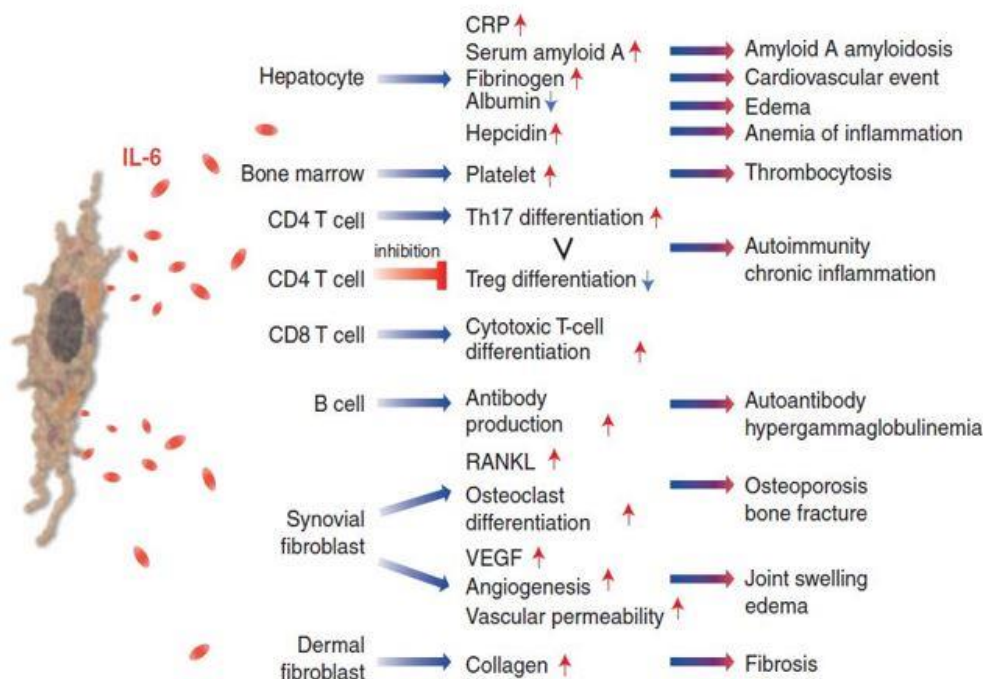
"Anti-TNF therapy in the injured spinal cord | EmanuelaEsposito | SalvatoreCuzzocrea Volume 32, Issue 2, February 2011, Pages 107-115"

IL-6 е плейотропен цитокин, първоначално описан като фактор на В-клетъчна диференциация, който участва в имунологичните отговори по време на инфекция, възпалително заболяване, хематопоеза и онкогенеза⁽²²⁾.

Известно е, че и IL-6 има важна роля в патогенезата на ЮИА - за първи път през 1991 година са описани повишените му нива в серум на пациенти със системна форма на ЮИА⁽²³⁾. IL-6 регулира пролиферацията и диференциацията на Т клетките и крайната диференциация на В клетките - стимулира диференциацията на CD4+ Т клетки в Th 17клетки, същевременно инхибира диференциацията на Treg, индуцирана от TGH-β. Нарушения баланс между Th 17 / Treg е в основата на развитието на автоимунитета и хроничното възпаление⁽²⁴⁾. IL-6 индуцира също и диференциацията на CD8 + Т клетки в цитотоксични Т клетки, както и диференциацията на В-клетки в антитяло-продуциращи плазматични клетки, с резултат - продукция на автоантитела и хипергамаглобулинемия⁽²⁵⁾.

Активирайки макрофагите, IL-6 стимулира и синтеза на острофазови белтъци – CRP, хаптоглобин, серумен амилоид А (sAA), фибриноген, α1-антихимотрипсин. Същевременно инхибира продукцията на фибронектин, албумин, трансферин, което води до натрупване на амилоид А и увреждане на различни органи- едно от сериозните усложнения при хроничното възпаление (фигура 2).

Фигура 2. Роля на IL-6 във възпалителния процес



Tanaka, Toshio et al. "IL-6 in inflammation, immunity, and disease." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 6 10 (2014): a016295 .

IL-6 участва в регулацията на нивата на Fe и Zn чрез контролиране на транспортерите им. Увеличеният синтез на хепсидин води до блокиране на феропортин 1 в червата и намаление на абсорбцията на Fe и е отговорен за хипоферитинемията и анемията на хроничното възпаление. Достигайки до костния мозък IL-6 стимулира зрението на мегакариоцитите и води до повишено освобождаване на тромбоцити.

Друго действие на IL-6 е върху стромалните клетки на костния мозък. В резултат на стимулация на RANKL се активират остеокластите, което води до повишена костна резорбция и остеопороза. Чрез стимулирането на продукцията на VEGF се увеличава ангиогенезата,

съдовата пропускливост, което е и в основата на възпалителните промени в синовиалната тъкан при пациенти с РА ⁽²⁶⁾.

Нивата на IL-6 корелират със степента на ставно засягане, както при пациенти с полиартрит, така и при такива със системна форма на ЮИА. При тези със системна форма нивата му съответстват и на температурните промени ⁽²⁷⁾.

С откритието на централната патогенетична роля на TNF - α и IL - 6 в развитието на ЮИА, специфичната инхибиция на тези цитокини доведе до революция в лечението на децата с хроничен артрит ⁽²⁸⁾.

Терапията на ЮИА се базира на комбинирането на фармакологични средства, физикална терапия и психосоциална подкрепа. Целите на лечението са да се предотврати възникването или да се постигне контрол върху ставното увреждане, да се съхрани ставната функция и да се намали болката. Ранното започване на терапия и бързо достигане на ремисия е от съществено значение, за да се ограничат страничните ефекти на медикаментите и да се подобри качеството на живот на пациентите и дългосрочната прогноза на заболяването.

До началото на 21.век терапията при ЮИА се е базирала на стъпаловиден подход с постепенно включване на НСПВС, глюкокортикостероиди и бавнодействащи модифициращи болестта антиревматични препарати. Последните години все повече се препоръчва по-агресивно поведение - ранно започване на лечението и следване на стратегия treat-to-target с цел - достигане на ремисия или минимална болестна активност ⁽²⁹⁾.

Редовното измерване на активността на заболяването е ключово за проследяване хода на болестта и позволява да се оцени ефикасността на прилаганите медикаменти. Нито един самостоятелен показател не е достатъчен за цялостната оценка при различните подгрупи на ЮИА, затова и е широко прието да се използват смесени скали за активност на заболяването. Те включват няколко различни компонента (клинични и биохимични), в резултат на което по-точно може да се проследи хода на заболяването при един пациент или да се използват за сравнение при групи пациенти в клинични проучвания ⁽³⁰⁾.

Един от първите и най-често използвани скорове е ACR paediatric core set, създаден през 1997г. от Американския колеж по ревматология (ACR- American College of Rheumatology)⁽³¹⁾. Оценката включва шест компонента: цялостна оценка от страна на лекаря на болестната активност; цялостна оценка от страна на родителя/пациент на състоянието му; функционален капацитет; брой стави с активен артрит; брой стави с ограничен обем на движение; лабораторни маркери на възпаление – скорост на утаяване на еритроцитите или С-реактивен протеин. При определяне на подобрението (ACR paediatric core set - Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90) при ЮИА се отбелязва промяната в стойностите на тези параметри в сравнение с предходен момент. Достигане до ACR Pedi 30 (съответно 50,70,90) показва наличие на над 30% (50%,70%, 90%) подобрение в поне три от показателите, без влошаване с $\geq 30\%$ (50, 70, 90) при един от останалите показатели. Обострено е заболяване с влошаване на две от променливите с поне 40 %, без подобрение в повече от една от променливите с 30 %⁽³²⁾.

ACR Pedi е признат от Американската агенция по лекарства и храните, както и от Европейската агенция по лекарствата, затова е и най-често използваната скала при провеждането на рандомизирани клинични проучвания, проследяващи ефикасността на медикаментите ⁽³³⁾. ACR Pedi 30 има и версия, адаптирана за клинични проучвания при системна форма, като е добавен още един критерий - наличие или отсъствие на рекурентна треска (>38 C) през последната седмица преди провеждане на прегледа.

През 2009 година е създадена и първата точкова скала за оценка на болестната активност при ЮИА- Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)⁽³⁴⁾, като нейно предимство е възможността за оценката при еднократен преглед, за разлика от ACR Pedi, която изисква проследяване.

JADAS включва четири променливи :

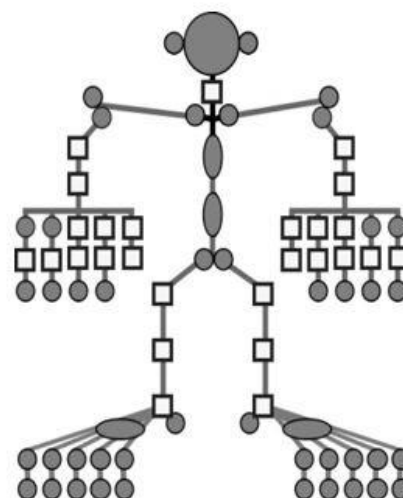
- цялостна оценка на болестната активност от страна на лекаря по визуална аналогова скала (VAS) (използвайки точкова система от 0 до 10, където 0 е липсваща активност, а 10 е максимална активност)
- цялостна оценка на състоянието на детето от страна на родителя по VAS (използвайки точкова система от 0 до 10, където 0 е много добро, а 10 е много лошо)
- стойност на СУЕ, преизчислена по формулата $(ESR (mm/h) - 20) / 10$ съотнесена отново на скала от 0 до 10
- брой засегнати стави

Съществуват три варианта на JADAS според включения брой засегнати стави: JADAS71- всички възможни стави, JADAS10 (засягане на която и да е става до максимум 10 стави, като всяко ангажиране над 10 стави

дава оценка 10 точки); JADAS 27 (засягане на конкретни стави – шиен гръбнак, лакетни, гривнени, метакарпофалангеални - от първа до трета, проксимални интерфалангеални, тазобедрени, коленни и глезенни стави)(фигура 3). Тези стави са подбрани след анализи, които доказват, че са добри показатели за общото засягане ⁽³²⁾.

Фигура 3. JADAS 27

Показател	JADAS 27
цялостна оценка на болестната активност от страна на лекаря	0-10
цялостна оценка на състоянието на детето от страна на родителя	0-10
стойност на СУЕ, преизчислена по формулата $(ESR (mm/h) - 20) / 10$	0-10
брой засегнати стави	0-27
Общ резултат	0-57



След определяне на всички показатели се сумират точките и съответстват на резултат от 0 до 40 за JADAS10, от 0 до 57 за JADAS27 и от 0 до 101 за JADAS71. В практиката е въведен и клиничен JADAS (сJADAS), в който не се включва показателя СУЕ при сумиране ⁽³⁵⁾.

Прилагането на JADAS е лесно, с доказана валидност и е сигурен показател при проследяване на заболяването.

Поради хетерогенността на ЮИА е разработена отделна скала за оценка на активността на заболяването при деца със спондилоартропатии - Juvenile spondyloarthritis disease activity index (JSpADA) през 2014 г от Weiss et al. ⁽³⁶⁾.

JSrADA включва следните 8 показателя :

- брой активни стави
- брой активни места с ентезит
- оценка на болката по VAS
- CRP/СУЕ
- сутрешна скованост
- клинични данни за сакроилеит
- увеит
- подвижност на гърба

През последните години се въвеждат и пациентски/родителски доклади. Прилагането им в практиката е важно, тъй като отразява възприятието на родителя/пациента за хода на заболяването и ефективността от лечението, което повишава вероятността за комплайънс и успех в терапията. Такива индекси са The Juvenile Arthritis Parent Assessment Index (JAPAI) и Juvenile Arthritis Child Assessment Index (JACAI). Те са съставени от : а/ Оценка на пациент/родител за общото състояние(0-10 VAS); б/ Оценка на пациент/родител на степента на интензитет на болката (0-10 VAS) ; в/ оценка на качеството на живот; г/ оценка на функционалния капацитет⁽³⁷⁾.

Продължителното синовиално възпаление, характерно за хода на заболяването, ако не е добре лекувано, може да доведе до необратими структурни увреждания на ставата. Въвличането и на извънставни органи/системи, каквито са очите и бъбреците, може да доведе до перманентното им увреждане. Страничните ефекти от продължителното приложение на медикаменти също могат да повлияят на този процес на

увреда на различни органи. За оценка на общото състояние е въведен индекс за увреда - Juvenile Arthritis Damage Index (JADI) ⁽³⁸⁾.

Основна цел при лечението на децата с ЮИА е достигане на състояние без клинични симптоми (clinically inactive disease - CID) и без възпалителна активност. Когато при пациент, приемащ антиревматични медикаменти, критериите за CID са изпълнени за минимум шест последователни месеца, той бива класифициран като състояние на клинична ремисия при прием на медикамент. Ако тази ремисия се задържи 12 месеца след спирането на лечението се приема за състояние на клинична ремисия без прием на медикамент. Не винаги обаче достигането на CID е постижимо, затова е въведен и друг показател при проследяване - заболяване с минимална активност (minimal disease activity- MDA)^(39, 40).

С оглед на хетерогенността на формите ЮИА голямо предизвикателство за детските ревматолози е създаването на конкретни определения за тези две състояния.

Още през 2000 г. екип анализира данните от 24 публикации , разглеждащи постигането на ремисия при деца с ЮИА, като само в три от тях са използвали еднакво определение за „клинична ремисия“. В последващите години обаче са положени много усилия на интернационални екипи за унифициране на критериите ⁽⁴⁰⁾. Използваните комбинирани критерии са тези на : Wallace, ACR, JADAS и клиничния JADAS (cJADAS) (таблица 1).

Таблица 1. Критерии за клинично неактивно заболяване и заболяване с минимална активност

Критерии	Брой активни стави	Оценка на лекаря	Оценка на пациент/родител	СУЕ/CRP	Системни прояви	Увеит	Сутрешна скованост	Дефиниция
Клинично неактивно заболяване								
Wallace	√	√		√	√	√		Нормално СУЕ/CRP и всички други показатели да са нула или да не се регистрират
ACR	√	√		√	√	√	√	Нормално СУЕ/CRP, сутрешна скованост ≤ 15 мин CRP и всички други показатели да са нула или да не се регистрират
JADAS	√	√	√	√				JADAS ≤ 1
cJADAS	√	√	√					cJADAS ≤ 1
Минимална активност на заболяването								
MDA (Magni-Manzoni)	√	√	√					<u>Персистиращ олиго:</u> -Брой активни стави = 0 -Оценка на лекаря ≤ 2.5 <u>Разширен олиго , полиартрит и системна:</u> -Брой активни стави ≤ 1 -Оценка на лекаря ≤ 3.4 -Оценка на родител/дете ≤ 2.1
JADAS	√	√	√	√				Олигоартрит JADAS ≤ 2,0 Полиартрит JADAS ≤ 3,8
cJADAS	√	√	√					Олигоартрит JADAS ≤ 1,5 Полиартрит JADAS ≤ 2,5

Доказателство за големите различия според използваните критерии за достигане на ремисия дава и екипът на Shoor-Worrall S, който проследява 1415 пациенти за период от 1 година. Използвайки само показателя брой активни стави, 67 % от децата достигат CID/MDA, но когато се прилагат критериите на Wallace, този процент е едва 25 %⁽⁴¹⁾. Най-високо съвпадение има при сравнение на JADAS и sJADAS, според които при 38 % се достига CID. Субективният фактор при оценката на лекаря / пациента играе важна роля във формирането на сборните скорове, при сравнение между тях само при 35 % има припокриване. При разглеждане на постигане на MDA при тази група отново има различие, в зависимост от използваните критерии – прилагайки тези на Magni-Manzoni - 61 %, а според sJADAS - 48 %. Големите разминавания в цитираните проценти още веднъж показват, че един и същи пациент може да попадне едновременно и в двете категории - на активни или неактивно заболяване, ако бъде оценяван от различни лекари или според различните методи. Това подчертава и нуждата от утвърждаване на унифицирани критерии, които ще доведат до по-обективно проследяване на ефекта от лечението.

На базата на приетите до момента дефиниции и чрез представените скали за активност на заболяването се оформят основни препоръки за treat to target стратегията⁽⁴²⁾, а именно:

1. Основна цел на лечението е достигане на клинична ремисия - липса на симптоми и белези на възпалителна активност, включително и извънставни прояви, съгласно дефинициите за клинично неактивно заболяване (CID) по Wallace criteria⁽⁴³⁾.
2. Ниска (минимална) активност на заболяването (MDA) може да е

алтернативна цел, особено при пациенти с по-продължителна еволюция на заболяването. Тези пациенти обикновено са с активна системна или полиартикуларна форма, преминали са през множество различни терапии и са със значително ставно увреждане или съпътстващи заболявания.

3. Поставянето на целта, изборът на начин до достигането ѝ, и терапевтичните решения трябва да се базират на индивидуалните характеристики на пациентите и да бъдат съгласувани с родителите/пациента.

4. Активността на заболяването трябва да се оценява и документира редовно с помощта на валидирани и комплексни показатели:

- Клинично неактивно заболяване (CID)
- Заболяване с ниска (минимална) активност (MDA)
- JADAS, както и модификацията сJADAS

5. Честотата на прегледите зависи от: формата на ЮИА, степента на активност на заболяването и наличието на извънставни прояви. Това може да изисква:

- ежеседмични оценки, например при системен ЮИА с активни системни прояви
- месечни или до всеки 3 месеца оценки за пациенти, които имат високи/умерена активност на заболяването
- по-рядко прегледи при състояние на персистираща клинична ремисия

6. При всички пациенти трябва да бъде постигнато поне 50% подобрене в активността на заболяването в рамките на 3 месеца, а крайната поставена цел- в рамките на 6 месеца.

При пациенти със системен ЮИА с активни системни прояви, температурата трябва да се нормализира в рамките на 1 седмица.

7. Лечението трябва да се коригира до постигане на поставената цел.

8. След като целта за лечение е постигната, трябва да бъде поддържана - да се извършва редовно проследяване за осигуряване на стабилността ѝ.

Основно оръжие в борбата за достигане на поставените цели са биологичните медикаменти.

Първият биологичен препарат, разрешен за употреба при лечение на пациенти с ЮИА през 2001г., е Етанерцепт. Показан е при полиартикуларен артрит при деца над 2 годишна възраст, както и при псориатичен артрит и ентезит - свързан артрит при пациенти над 12 г.в. Прилага се в доза 0,4 мг на кг телесно тегло (максимум до 25 мг) два пъти седмично или 0,8 мг на кг телесно тегло (максимум до 50 мг), прилаган веднъж седмично ⁽⁴⁴⁾.

Етанерцепт е рекомбинантен човешки димерен фузионен протеин, състоящ се от Fc-частта на IgG1 и екстрацелуларната (свързваща) част на TNF- α рецептор (TNFR2, p75). Димерната структура на Етанерцепт позволява свързването му с две молекули TNF- α , това води до по-голяма анти-TNF- α активност в сравнение с естествено циркулиращите моновалентни, разтворими форми на TNF- α рецептори ⁽⁴⁵⁾. С *in vitro* анализи е доказано, че въпреки наличието на Fc регион, Етанерцепт не води до комплемент-медирана цитолиза *in vitro*. Етанерцепт може да се свързва и с лимфотоксин- α (TNF- β), като биологичното значение на това е неясно.

Първото проучване за действието на Етанерцепт в детска възраст е публикувано през 2000 година от екип на Lovell DJ et al и става основен модел за провеждане на последващи проучвания на биологични средства ⁽⁴⁶⁾.

Първоначалната фаза е открита /open-label и всички деца получават медикамента в продължение на 3 месеца. След това, тези които са отговорни на терапията, влизат в двойно сляпо плацебо-контролирано

проучване. Пациентите от плацебо групата, които имат рецидив, отново са включени в отворена фаза-open-label extension phase и отново приемат Етанерцепт, което осигурява и възможност на повече деца да бъдат лекувани - правещо този модел на проучания по-етични и приемливи от деца/родители.

В първата фаза 69 деца с активен артрит, провеждащи лечение с Метотрексат, получават Етанерцепт в доза 0.4 мг/кг 2 пъти седмично. От тях 74% достигат ACR-Pedi 30 и влизат във втората фаза на проучването, в която половината взимат плацебо, другата половина продължават в същия режим. Рецидивите 4 месеца след започване са 21/26 (81%) при тези от плацебо групата и само 7/25 (28%) от групата на приемащи медикамента.

В края на проучването до ACR Pedi 30 са достигнали 80 % от пациентите, приемащи Етанерцепт за 7 месеца, в сравнение с 35 % от тези, приемали го 3 месеца и след това плацебо.

При 82% от децата е станало възможно спирането или намаляването на терапията с кортикостероиди в доза под 5 мг/дн. Изследователите отбелязват и по-слабото действие на Етанерцепт при деца със системна форма на ЮИА ⁽⁴⁶⁾.

Осемдесет и четири от пациентите, започнали първоначално проучването влизат в удължено проследяване, като 42 (72 %) - за 4 години, а 26 (45 %) са проследени 8 години. До ACR Pedi 70 или по-висок достигат 100 % от пациентите с данни за осемгодишното проследяване и 61 % от пациентите на последна визита ⁽⁴⁷⁾.

През 2009 г. нидерландски екип публикува наблюденията си за 146 пациента на терапия с Етанерцепт в продължение на 75 месеца, със средна продължителност на лечение - 2,5 г (0,3 – 7,3). Децата са разпределени по

групи: 27% системна, 8% серопозитивен полиартит , 38% серонегативен полиартрит, 19% олиго - разширен, 3% ЕСА и 5% псориатичен артрит. За първите 3 месеца 77% от децата достигат ACR Pedi 30, като за по-голямата част това подобрене се задържа, а 36% достигат и до ремисия. При 43 пациента не се е налагало приложение на друг медикамент. Въпреки че пациентите със системна форма отговарят по-лошо към терапията, тези които обаче имат отговор, го задържат толкова стабилно както и другите групи ⁽⁴⁸⁾. В следващите години още проучвания потвърждават добрият ефект на Етанерцепт върху функционалността и качеството на живот ^(49, 50, 51).

Пациенти с ЕСА са изследвани от екип на Horneff G, 41 деца са включени в открита 24 седмична фаза, при която всички пациенти пролучават Етанерцепт. Пациентите респондъри влизат във втора, отново 24 седмична фаза, но този път рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. В края на първия етап резултатите са постигнати ACR Pedi30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90, and Pedi 100 при съответно- 93%, 93%, 80%, 56%, and 54% от децата. Всички други показатели за активност на заболяването са значително подобрили - средния брой на подути, болезнени стави или такива с активен артрит е намалял съответно с 97, 91 и 94 %. Оценката на лекаря, пациента/родителя също са подобрили с 91% и 80%. Намалял е и броят на болезнени ентези с 75%, болката в гърба – с 72%, нощната болка – с 81%, а индексът JSpADA е спаднал със 72%. При 12 деца след фаза 2 са наблюдавани релапси на болестта, като 9 са от групата с плацебо и само 3 от приемащите Етанерцепт ⁽⁵²⁾.

Данни за ефикасността на Етанерцепт представят след ретроспективно проучване и италиански колектив, включващ 29 центъра и общо 1038 пациенти със средна продължителност на употреба на

медикамента от 2,5 години. При около половината от пациентите с не-системна форма на ЮИА се достига до контрол на заболяването под лечение. Оценките на родителите показват, че 52,4 % от пациентите са имали нормална физическа функция, 51,2 % не са имали болка, 76% не са имали сутрешна скованост. Като обобщение 82,7% от родителите са били доволни от резултата на лечението върху заболяването ⁽⁵³⁾.

Тридесет и осем центъра от 19 държави, част от PRINTO (Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation), участват в CLIPPER-отворено, проспективно, мулти-центрово, интервенционално проучване, включващо 127 пациента, с разширен олигоартрит, ЕСА и псориатичен артрит, с продължителност 24 месеца. След приключването му 109 пациента (86 %) влизат в продължението му – CLIPPER 2 (продължителност 4 години). След 2 седмици се отчита достигане на ACR 30 за трите групи съответно: 83,3 % за ЕСА, 89,7 % за разширен олигоартрит, 93,1 % за псориатичен, а ACR 50/70/90 се достига общо от пациентите при 81,1%, 61,5%, 29,8% ⁽⁵⁴⁾.

След първите 2 години пациенти достигнали ACR 90, 100 и неактивно заболяване според JADAS са съответно 58%, 48% и 32 %, а след втория етап – CLIPPER 2 (4 години) тези проценти са следните: 46 %, 35% и 24 %⁽⁵⁴⁾.

В мащабният немски регистър VIKER, който проследява пациенти на терапия с Етанерцепт за период от 18 години (2001г. до 2019г) - общо 2725 пациента, се сравняват показателите им с контролна група от 1500 пациенти , провеждащи лечение само с МТХ. От регистрираните пациенти при 95,8 % това е първи препарат, при 31, 5 % се прилага като монотерапия - без МТХ. Средната доза, която използват е 0.79 ± 0.21 /кг/седмично, еднократно (56,9 %) или двукратно седмично (при 43, 1 %). Намалението на JADAS10

е от средно $15,3 \pm 7.5$ за начало до 5.6 ± 5.7 ($p < 0.0001$) след 3 месеца и 4.1 ± 5.3 ($p < 0.0001$) след 12 месечно приложение. След 9 години на проследяване, заболяване с минимална активност се постига при 68,1 %, ремисия с медикаменти - при 43,1 %, а при 36,6 %- неактивно заболяване. Резултати ACR 30/50/70/90 се достигат съответно при 82%/ 79%/71%/ 54 %⁽⁵⁵⁾.

Проследяването на децата от ВIKER след 18 годишна възраст продължава в JuMBO (Juvenile arthritis MTX/Biologics long-term Observation). Клиничният статус, терапията и появата на нежелани реакции се документират на всеки 6 месеца, като допълнително са включени данни, получени от пациента за функционален капацитет и качество на живот. Триста четирдесет и шест пациенти със средна възраст 21 години и най-често полиартрит са включени в JuMBO до декември 2010 г. Най-често наблюдаваните съпътстващи заболявания при млади възрастни с ЮИА са свързани с болестта и включват увеит, IBD и псориазис. До неактивно заболяване достига един на всеки пет пациенти. Анализирайки данните авторите достигат до извода, че пациенти с тежък ЮИА, лекувани с биологични медикаменти, имат подобрена дългосрочна прогноза при приемлив профил на безопасността⁽⁵⁶⁾.

Проучвания насочени към други показатели също потвърждават добрия ефект на медикамента. Качеството на живот, включително функционалните способности, се подобряват значително по време на терапията с Етанерцепт при деца с ЮИА, наблюдавано е и подобрене при изпълнението на ежедневните дейности^(57,58).

Пациентите с ЮИА имат забавяне в растежа, дължащо се както самото заболяване, така и на употребата на глюкокортикостероиди. Ефектът върху растежа на децата е отчетен от Kearsley-Fleet L, с

проследяване на средният z-скор за височина при 191 пациенти, лекувани с Етанерцепт, със средна продължителност на заболяването 3,5 години (IQR 1,7-7,1). На изходно ниво средният z-скор за височина е - 0,74 (SD 1,4), след 2 години се повишава до - 0,45 (1,4) (промяна +0,29; P <0,001). Заключение е, че терапията с Етанерцепт е свързана с подобряване на z-скора на височината през първите 2 години от лечението при деца с тежък ЮИА⁽⁵⁹⁾.

Giannini et al проследяват 594 пациенти с полиартикуларен или системен ЮИА, лекувани само с Етанерцепт, с Етанерцепт плюс метотрексат или само метотрексат. Височината, теглото и индексът на телесна маса (BMI) са оценени на изходно ниво и на години 1, 2 и 3, като изводът е, че лечението с Етанерцепт, с или без метотрексат, може да допринесе за възстановяване на нормалния растеж при деца с ЮИА⁽⁶⁰⁾.

Положителен ефект е отчетен и върху минерализацията на костите. Данни за серумните нива на IL-6 и остеопротегерин показват, че благоприятните ефекти, наблюдавани при терапията с Етанерцепт, може да са свързани с контрола върху системното производство на IL-6 и усилване на остеобластната активност⁽⁶¹⁾.

Италиански екип, проследяващ радиологично прогресията на ставната увреда, представя данни за положителното ѝ повлияване от Етанерцепт, което потвърждава подобни данни и при изпитванията при възрастни с ревматоиден артрит⁽⁶²⁾.

Вторият препарат от групата на TNF-алфа инхибиторите е Адалимумаб. Той представлява рекомбинантно човешко моноклонално антитяло (Ig G1), произведено в клетки от яйчници на китайски хамстери.

Свързва се специфично с TNF-алфа и води до блокиране на взаимодействие му с повърхностните клетъчни рецептори p55 и p75.

Адалимумаб се инжектира подкожно, има полуживот 14 дни- прилага се веднъж на две седмици, в доза 20 мг за пациенти под 30 кг и 40 мг за тези над 30 кг. Одобрен за употреба при деца с: ЮИА-полиартикуларен, ентезит-свързан артрит; псориаатичен артрит; плакатен псориазис, болест на Крон, гноен хидраденит при юноши, хроничен неинфекциозен преден увеит⁽⁶³⁾.

При възрастни пациенти с ревматоиден артрит е доказано действието на Адалимумаб - намалява симптомите на заболяването, подобрява качеството на живот и физическата активност на пациентите, инхибира радиологичната прогресия на болестта ^(64,65).

По-малко са изпитванията в детска възраст, но през последните години постепенно се натрупват доказателства за ефективността на медикамента и при малките пациенти.

Ruperto N et al. проучват ефекта на медикамента в група от 41 деца на възраст между 4 и 12 години, като показват, че Адалимумаб е ефикасен и добре толериран сред пациентите - ACR Pedi30/50/70/90 отговори се постигат при съответно 100% /96% /96% / 71% от пациентите след 106-те седмици на проследяване ⁽⁶⁶⁾.

Lovell et al. проследяват 86 деца за период от 360 седмици, като отново се доказва, че Адалимумаб подобрява симптомите на заболяването при деца с полиартрит. По-добър отговор дава групата с комбинирана терапия с МТХ. Сред пациентите, които не са получавали Метотрексат, обострянния на заболяването са настъпили при 43% от тези с Адалимумаб и 71% от децата, получаващи плацебо (p=0,03). Сред пациентите, получаващи метотрексат, обострянния са настъпили при 37% от тези, получаващи

адалимумаб, и 65% от тези, получаващи плацебо (P=0,02). Отговорът към лечението се задържа по време на допълнителни 104 седмици на открито лечение с Адалимумаб ⁽⁶⁷⁾.

Ефектът на медикамента е изследван и при деца в по-малка възраст - 32 деца на възраст между 2 и 4 години. На 96 седмица ACR Pedi30 се достига от 92 %, а ACR Pedi70 при 77 % ⁽⁶⁸⁾ .

При друга група от 85 деца, отново в тази възрастова граница, с полиартрит, провеждащи лечение с Етанерцепт и Адалимумаб след 6/12/24 месеца минимална активност на заболяването е достигнато от 55%/58%/58 % от групата с Етанерцепт и 50%/71%/66 % от пациентите с Адалимумаб, а ремисия при- 35/44/50 % от Етанерцепт и 16/28/66 % от Адалимумаб пациенти. ACR 50/70/90 отговор е регистриран при 64/54/41 % от първата и 56/33/22 % от втората група до последната визита ⁽⁶⁹⁾ .

Голям брой пациенти от 92 ревматологични центъра от 16 държави (PRINTO и the Pediatric Rheumatology Collaborative Study)са включени в STRIVE - 7-годишно, все още продължаващо, проучване за дълготрайната сигурност и ефикасност на Адалимумаб. Рандомизираните 838 пациента са разделени на три групи- с терапия само с МТХ (n = 301) , с Адалимумаб и МТХ (n = 377) и Адалимумаб без МТХ (n =160). Намаление в активността на заболяването (JADAS-27_{CRP}) е отчетено във всички групи, но то се постига по-рано при групите с Адалимумаб с или без МТХ, сравнено с тези само с МТХ ⁽⁷⁰⁾.

Друго рандомизирано изпитване, проведено от Lovell DJ, от 171 пациенти с полиартрит включени в началото, 62 (36 %) завършват дългата фаза (360 седмици). ЛА ACR 30/50/70/90 отговори и JADAS27 за ниска активност (LDA \leq 3.8) са постигнати от 66% и 96% на 104 седмица, а 63 (37%) са достигнали клинична ремисия. Постигането на ACR 50 или по-

висок или заболяване с ниска активност или неактивно заболяване през първите седмици (4, 8, 12 and 16) са били най-добрите предиктори за достигане на трайна ремисия. Средна стойност на JADAS27 намаляла от изходна 22.5 до 2.5 на седмица 312 ⁽⁷¹⁾.

Третият медикамент, който се прилага при лечението на ЮИА в България е IL-6 инхибитора Тоцилизумаб. Той е хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, което инхибира свързването на IL-6 към неговите рецептори и по този начин намалява провъзпалителната му активност. Конкурира се както с разтворимите, така и с мембранно-свързаните форми на човешкия IL-6 рецептор (IL-6R). Показан е за употреба при системен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст 2 години и по-големи, полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор и разширен олигоартрит) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестващо лечение с МТХ. Прилага се в две форми - като венозна инфузия в доза е 8 мг/кг веднъж на всеки 4 седмици при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 кг и 10 мг/кг веднъж на всеки 4 седмици при пациенти с тегло под 30 кг или субкутанно в доза 162 мг през интервал от една, две или три седмици.

Едно от първите проучвания при системна форма доказва високата ефективност на Тоцилизумаб, с клинично и лабораторно повлияване още в рамките на първите 48 часа от инфузията, като ефектът се е задържал и след изчерпване на серумното му ниво. Единадесет от 18 пациента достигнали ACR Pedi 30, а при осем е имало подобрене с $\geq 50\%$. Клиничното подобрене се наблюдава след 8 седмици, което е и доказателство, че IL-6 има ключова роля в регулацията на инфламаторния процес при системната форма на ЮИА ⁽⁷²⁾.

Друго изпитване за Тоцилизумаб е проведено в Япония през 2008 г. сред 56 деца със системен ЮИА на възраст между 2 и 19 години и рефрактерно на конвенционална терапия заболяване. В края на първата фаза , ACR Pedi 30, 50 и 70 са достигнати от съответно 91%, 86%, и 68% от пациентите. Във втора фаза на двойно-сляпо проуване са преминали 43 човека, като 17% от пациентите в плацебо групата са задържали ACR Pedi 30 отговор и концентрация на CRP под 15 mg/L сравнено с 80% от групата Тоцилизумаб ($p < 0.0001$) ⁽⁷³⁾.

В продължаващата фаза на проследяване, на 168. седмица , ACR Pedi 30, 50, 70, 90, и 100 са регистрирани при 80.3%/ 80.3% / 75.4% / 60.7% / 18.0% . Всички пациенти са приемали кортикостероиди в началото на проучването, като при 32, 8 % е станало възможно напълното му прекратяване, при 37,3 % е намалена дозата поне с 50 % без да се регистрира активиране на заболяването. Друг показател, който е значително подобрен, е нивото на хемоглобин, повишен с 2 g/dl от изходните стойности ⁽⁷⁴⁾.

Отново японски колектив обобщава данни за 417 пациента, проследявани за 52 седмици. Ефективността на Тоцилизумаб се доказва чрез намаляването на CRP, редуциране на дневната доза кортикостероид, както и подобрене на системните прови. Нивото на CRP значително намалява 4 седмици след започване на терапията и остава в рамките на нормата през наблюдавания период. Средната дневна доза кортикостероид намалява от 0,9 мг/кг/ден на изходно ниво до 0,7 мг/кг/ден след 4 седмично лечение, 0,5 мг/кг/ден след 8 седмици и до 0,2 мг/кг/ден на седмица 52. От 155 пациенти, които са получавали кортикостероиди в началото на лечението с Тоцилизумаб 12,3% (n=19) са преустановили приема им. Общо 251 пациенти съобщават за системни прояви в началото

на проследяването. Фебрилитет - най-честият клиничен симптом свързан със сЮИА, намалява от 54,6% (137/251) на изходно ниво до 5,6% (14/251) на седмица 52. Пациентите с обрив - вторият най-често срещан симптом на сЮИА, намаляват от 43 % (108/251) на изходно ниво до 5,6% (14/251) на седмица 52 ⁽⁷⁵⁾.

В друго рандомизирано проучване са проследени 112 деца със системна форма с давност над 6 месеца и неповлияване от НСПВС и КС. На 12. седмица, първата цел - липса на фебрилитет и достигане на ACR Pedi 30 се постига от значително повече деца от групата с Тоцилизумаб - 64 от 75 (85%) срещу 9 от 37 (24%) от тези с плацебо ($p < 0.001$). На седмица 52, осемдесет процента от пациентите, получаващи Тоцилизумаб имат поне 70% подобрение и липса на фебрилитет, като 59% достигат 90% подобрение. При почти половината (48%) липсва активен артрит, а 52% са прекратили приема на КС ⁽⁷⁶⁾.

Ефектът на Тоцилизумаб при полиартикуларна форма е проследен от екип от PRINTO, в двуфазно проучване с първа част - открито : пациентите са получавали медикамента веднъж на 4 седмици. След това на 16-та седмица тези с подобрение (ACR Pedi 30) влизат във втора фаза - двойно-сляпо рандомизирано, с продължителност от 24 седмици. През първата фаза 188 пациента получават Тоцилизумаб, през втората - 82 получават Тоцилизумаб, а 81 - плацебо. Обостряне на заболяването се наблюдава при 48, 1% от тези на плацебо срещу 25, 6% от групата с Тоцилизумаб ($p = 0.0024$). В края на втората фаза ACR Pedi 70 и ACR Pedi 90 достигат съответно 64,6% и 45,1% от пациентите на Тоцилизумаб ⁽⁷⁷⁾. През 2021 г. са публикувани и резултати от продължение във фаза 3 на проучването, с участието на 160 от пациентите. На седмица 104 са достигнати ACR Pedi 50/70/90 отговори съответно от 80.3%/77.1%/59.6%, средният JADAS-71 е

намалял от 3,6 на седмица 40 до 0,7 на седмица 104. Петдесет и един процента от децата са достигнали неактивно заболяване, 31 от 66 пациенти, които са приемали КС, са успяли да ги прекъснат⁽⁷⁸⁾.

Много удобна алтернатива на венозните инфузии на Тоцилизумаб е въведена през 2018 г. със субкутанно инжектиране на медикамента. Този път на въвеждане е по-щадящ за децата - може да бъде прилаган и от родителите, като се премахва и необходимостта от кратките хоспитализации за инфузии. При възрастни с ревматоиден артрит е доказана сходната ефективност на двата метода на приложение^(79,80).

При децата резултати от проучване при две групи- деца със системна форма и с полиартрит също потвърждават сигурността и ефективността на субкутанната форма. През 2021г. Ruperto et al публикуват резултати от сравнително проучване на двата различни метода на приложение. Включени са 51 деца със системна форма и 52 с полиартрит на възраст между 1 и 17 години. Дозата на подкожното приложение е 162 mg/доза , прилагана при деца със системна форма всяка седмица или веднъж на 2 седмици ,според теглото а при деца с полиартрит-с интервал през 2 или 3 седмици. JADAS-71 се подобрява при пациенти и от двете групи, като добрият резултат се запазва при деца с предходно интравенозно приложение на медикамента, което доказва, че може да се преминава от интравенозно към субкутанно приложение без да се влияе на ефективността от лечението. На седмица 52 до ниска активност (JADAS < 3,8) достигат:40 от 43 (93.0%) от децата със системна форма и 35 от 47 (74.5%) тези с полиартрит, а до средна активност на заболяването (JADAS-71- 3.9–10.5), достигат съответно 3 от 43 (7.0%) и 8 от 47 (17.0%). Състояние на клинична ремисия под лечение се отчита при 52.9% (27/51) от сЮИА и 30.8% (16/52) от полиартрит⁽⁸¹⁾.

Друг благоприятен ефект от лечението с Тоцилизумаб е повлияването на растежа. Проучване на Benedetti et al доказва значителното ускоряване на растежа след започване на терапия с Тоцилизумаб. С изходно изоставане с минус 2, 2 стандартни отклонения, при пациентите е наблюдавана растежна скорост с 6,6 см/годишно, което е повече от нормата за възрастта им. Средното стандартно отклонение за ръст нараства през първата година с 0,29 и втората с 0,31 ($p < 0.0001$). Средното SD за IGF-1 също нараства (от минус 0,2 за първата година до минус 0,1 за втората година от SD минус 1,0 изходно, сравнено с нормите за възрастта ($p < 0.00012$)).

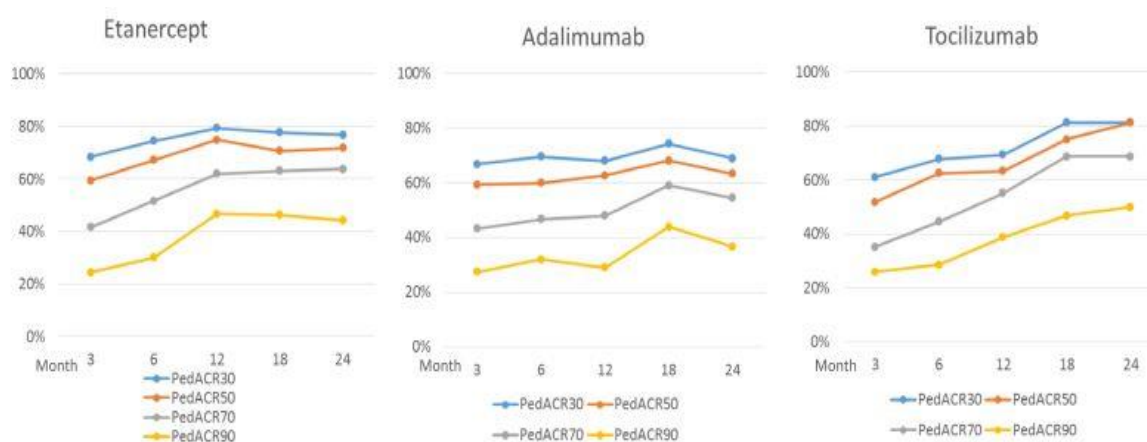
Заключението е, че по време на лечението с Тоцилизумаб, пациентите със системна форма ЮИА имат значително наваксване на растежа, нормализиране на нивата на IGF-1 и подобрене на костното образуване⁽⁸²⁾. Сходни резултати по отношение на ръст отчитат и Bharucha KN -72% (74/103) от децата са с увеличен ръст в края на проучването и средната скорост на растежа е била 6.7 ± 2.0 см/годишно⁽⁸³⁾.

Подобни на данните за намаляване на ставната увреда рентгенологично при пациенти, провеждащи лечение с Етанерцепт, се съобщават и за пациенти с Тоцилизумаб – както при възрастни с ревматоиден артрит^(84, 85), така и при деца с ЮИА⁽⁸⁶⁾. Malattia и колектив проследяват стандартните рентгенографии на двете китки и длани, получени в рамките на 4 седмици от изходното ниво и повторени на седмици 52 ± 4 и 104 ± 4 в две проучвания - на деца с полиартрит и със системна форма. Резултатите им показват, че Тоцилизумаб е потенциално способен да спре прогресията на рентгенологично увреждане на ставите при деца с ЮИА. Подобряването на степента на рентгенографска прогресия не е изненадващо за авторите, тъй като регенеративният капацитет на

ставния хрущял е по-добър при растящите деца, отколкото при възрастните (87).

Счита се, че ефикасността на трите биологични агента за лечение на ЮИА е еквивалентна (88). Въпреки това, не са провеждани много проучвания за директно сравняване на Етанерцепт, Адалимумаб и Тоцилизумаб. Подобен анализ е направен, използвайки данните от германския регистър ВIKER, включващ пациенти на биологично лечение за периода от 2011 г. до 2015 г. (90). Сравняват се изходните характеристики на пациентите, отговора към лечението и безопасността на лекарството. Двеста тридесет и шест пациенти с Адалимумаб, 419 с Етанерцепт и 74 с Тоцилизумаб са включени. Изходна стойност на JADAS 10 в кохортите на Адалимумаб/Етанерцепт/Тоцилизумаб е съответно $12,1 \pm 7,6$; $13,8 \pm 7,1$ и $15,1 \pm 7,4$, а изходен резултат от въпросника за оценка на здравето в детството (СНАQ) - индексът на уврежданията е съответно $0,43 \pm 0,58$, $0,59 \pm 0,6$ и $0,63 \pm 0,55$. Подобрене ACR Pedi 30/50/70/90 след 3-месечно лечение е постигнато при 68%/60%/42%/24% в групата с Етанерцепт, 67%/59%/43%/27% в групата на Адалимумаб и 61 %/52%/35%/26% в кохортата на Тоцилизумаб (фигура 4).

Фигура 4. Подобрене на ACR Pedi при пациентите с Етанерцепт, Адалимумаб, Тоцилизумаб



На 24.месец, JADAS минимална активност на заболяването е постигната при 52,4%/61,3%/52,4% и JADAS ремисия съответно при 27,9%/34,8%/27,9% от пациенти с Адалимумаб/Етанерцепт/ Тоцилизумаб. Етанерцепт е използван при 95,5% от пациентите като първи биологичен препарат, Адалимумаб при 50,8% и Тоцилизумаб при 20,2%. Общо 60,4%/49,4%/31,1% пациенти са прекратили лечението съответно за Адалимумаб/Етанерцепт/Тоцилизумаб. Изводът на авторитет не се установява значима разлика в ефикасността на биологични продукти от първа и втора линия ⁽⁸⁹⁾.

Актуален е и въпросът за момента на започване на лечение с биологични препарати.

Проучване за ранна агресивната терапия (TREAT) при ЮИА изследва ефекта на ранно въвеждане на Етанерцепт плюс преднизолон и метотрексат в сравнение с метотрексат самостоятелно. Първична цел е постигането на неактивно заболяване на шести месец. Осемдесет и пет пациента с полиартрит, с продължителност на заболяването под 12 месеца, са включени в проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. Едната група е с комбинирана терапия с МТХ 0,5 мг/кг/седмично подкожно, Етанерцепт и Преднизолон 0,5 мг/кг/ден, а другото- само Метротрексат и плацебо. До клинично неактивно заболяване (CID) на 6 месец достигат 17 от 42 (40 %) от пациентите с Етанерцепт и 10 от 43 (23 %) от тези само с МТХ. На 12 месец ремисия с медикаменти се отчита при 9 пациенти в рамо 1 и само 3 в рамо 2 ($p=0,053$) ⁽⁹⁰⁾.

Друго изследване за бързо започване на терапия с БЛ е ACUTE-JIA , докладвано от Tynjala et al. То е 54-седмично отворено проучване с участието на 59 пациента, рандомизирани на едно от следните три

рамена:терапия с инфликсимаб с метотрексат(TNF);Метотрексат, сулфасалазин и хидроксихлороквин (COMBO); и само МТХ. Първичната крайна точка е достигане на ACR Pedi 70, което се отчита при 100% от получаващи TNF, 65 % от COMBO и 50% от приемащите МТХ($p<0,0001$). До клинично неактивно заболяване (CID) достигат съответно 13 (68 %) ; 7 (35%);5 (20%) от трите групи. ($p=0,001$)⁽⁹¹⁾.

Екипът на Alexeeva, провежда мултицентрово, проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, включващо 68 пациента с полиартикуларна форма на ЮИА, сравняващо два подхода за начална терапия – една група с Етанерцепт и Метотрексат и втора с плацебо и Метотрексат. Изводите са, че повече пациенти от първата група достигат ACR Pedi30 на 12 седмица (94,3 %), сравнено с тези от втората (60,6 %). На 24. седмица децата с неактивно заболяване са сходен процент в двете групи - 31,4 срещу 33,3%, като времето за достигането е по-малко при групата с Етанерцепт.(24 срещу 32 седмици). Клинична ремисия е регистрирана при 31,4 % срещу 24,2 % на седмица 48 ⁽⁹²⁾.

Ранното въвеждане на биологични терапии трябва да бъде насочено към пациенти с най-висок риск от лош функционален или радиографски резултат, за да се намали рискът от потенциални нежелани ефекти и да се ограничат разходите.

Въпреки докладваните добри резултати, ранното универсално въвеждане на анти - TNF агенти за всички пациенти с полиартикуларен ЮИА понастоящем вероятно все още не е осъществимо. Единият проблем е достъпът до тези терапии, както и значителната им цена. Друг момент е и липсата на достатъчно дългосрочни данни в подкрепа на профила на

безопасност на този подход, тъй като както всички медикаменти, така и биологичните имат своите нежелани ефекти.

Нежелана лекарствена реакция (НЛР) е всеки нежелан и непредвиден отговор към лекарствен продукт. Сериозна нежелана лекарствена реакция е нежелана реакция, която при каквато и да е доза, е станала причина за смъртен изход, непосредствена опасност за живота, хоспитализация (удължаване на срока на хоспитализация), значителни или трайни увреждания, инвалидизация и вродени аномалии ⁽⁹³⁾.

Най-честата НЛР след инжектиране на Етанерцепт е локално зачервяване на мястото на приложение (28-39%), което се появява ден или два след поставяне на инжекцията и преминава спонтанно след няколко дни. Обикновено не води до прекъсване на лечението ⁽⁹⁴⁾. Група от дерматолози е провела биопсии на инжекционните места като резултатите показват, че се касае за Т-лимфоцит-медирана реакция на забавена свръхчувствителност и че с времето тя намалява с евентуалното индуциране на толеранс. Локалната реакция няма нужда от определено третиране, при по-изразени случаи може да се постави студен компрес или локален КС или антихистаминов препарат ⁽⁹⁵⁾.

Едно от първите съобщения за безопасност на Етанерцепт е от 2000 г. при проследени 69 пациента - най-често наблюдаваната реакция е била локална - зачервяване на мястото на инжектиране (39 %), при 35 % са се развили инфекции на горни дихателни пътища, главоболие (20 %), коремна болка (16 %) , повръщане (14 %), фарингит (14 %), засягане на ГИТ (12 %), обрив (10 %). Двама пациенти са хоспитализирани (един с депресия и поведенческо разстройство и един с гастроентерит). В двойно-сляпата фаза

не е регистрирана значима разлика в честотата на НЛР между пациентите с Етанерцепт и тези с плацебо ⁽⁴⁶⁾.

През 2005 г. Mori et al анализират безопасността на медикамента при 22 деца с неповлияващ се от МТХ полиартрит. При 16 пациента се наблюдават инфекции, най-често на горни дихателни пътища, а един пациент е прекъснал проучването поради поява на контрактура четири дни след приложението на Етанерцепт ⁽⁹⁶⁾.

От холандския национален регистър са извадени данни за 146 пациента (312 пациентогодини) с употреба на Етанерцепт и са докладвани 65 нежелани реакции. По-голямата част от тях са настъпили през първите 15 месеца от лечението, като появата на НЛР не е била със статистически значима разлика между различните подтипове ЮИА. Сериозни нежелани събития са настъпили при девет пациента, като при шест случая са били повод за прекратяване на терапията. Трима пациенти със системен ЮИА, които не са отговорили на терапия с Етанерцепт, са починали след неуспешно имunosупресивно лечение. Един пациент е починал от предполагаем синдром на макрофагеална активация, а друг пациент - от предполагаем сепсис, маскиран от употребата на имunosупресивни лекарства. И тримата пациенти не са използвали Етанерцепт поне 8 месеца преди екзитусите ⁽⁴⁸⁾.

При проследяване на 69 пациента за общо 318 пациентогодини са регистрирани 39 сериозни нежелани реакции при 16 пациента (23 %). Общата честота - 0,12 на една пациентогодина, не се е увеличила при продължителното приложение на Етанерцепт, а 7 % от пациентите са прекъснали лечението заради НЛР ⁽⁴⁷⁾.

Друга малка група пациенти - 20 деца на възраст между 4 и 17 години, са съобщили за 37 НЛР, но без сериозни такива, отново най-често са локална реакция (n=14), инфекции на горни дихателни пътища (n=5), гадене/повръщане (n=2, но при пациенти приемащи и МТХ), лимфаденит (n=2), мекотъканни инфекции (n=2), коремни болки (n=2)⁽⁹⁷⁾.

По данни на Southwood T et al, изследващи причините за прекъсване на лечение с Етанерцепт при 483 пациента, за 24 % тази причина е нежелана реакция към медикамента. Описани са инфекции: Епщайн Бар менингоенцефалит, пиелонефрит, сепсис, гингивални инфекции, както и неинфекциозни усложнения: главоболие, паник атаки, нарушения в настроението, халюцинации, оптичен неврит, размазано зрение, екзема, диария, менорагия, левкопения, при един пациент - синдром на макрофагеална активация (СМА)⁽⁹⁸⁾.

За периода май 2007 г. - октомври 2010 г. в проучване на Wallace, са регистрирани 3 сериозни НЛР - пневмония, психотичен епизод, който отзвучал след намаляване на доза на КС, и септичен коксит. Други съобщени странични реакции са: перитонзиларен абсцес, повишени трансминази, понижение на левкоцитите. Според резултатите честотата на инфекции е по-висока при групата само на МТХ (0,87 срещу 0,57 на година)⁽⁹⁰⁾.

В проучването CLIPPER с участието на 127 деца с три от формите на ЮИА (60 с разширен олигоартрит, 38 с ЕСА, 29 с псориатичен артрит) и лечение с Етанерцепт, са съобщени: при 35,4% - неинфекциозни НЛР (главоболие, коремна болка, диария, умора и пирексия), при 45,7% - инфекции (ринит, фарингит, ИГДП) и при 3,1% - сериозни НЛР (гастроентерит, бронхопневмония, пиелостит). При двама се е наложило

прекръпяване на терапията поради сериозни инфекции- бронхопневмония и пиелостит, като и двата случая се е наложили хоспитализация, но са преминали без последици. При петима са отчетени следните промени в лабораторните показатели - трима с неутропения, един с повишен билирубин, един с повишена алкална фосфатаза. Общо 10 деца са имали увеличени трансминази⁽⁹⁹⁾.

Пациентите, които са завършили 2-годишното CLIPPER, са преминали в неговото 8 годишно дългосрочно продължение (CLIPPER 2). След 6 години проследяване (общо 524,4 пациентогодини), най-често съобщавани НЛР, след инфекции и локални реакции, са главоболие (n=28;22%), артралгия(n=24;19%), пирексия(n= 20-16%), левкопения(n=12; 9,6 %). За периода са докладвани общо 561 инфекции, отново най-чести тези на ГДП (86), фарингит, гастроентерит, бронхит.Те са по-чести при пациентите от групата на разширен олигоартрит, отколкото тези с псориатичен артрит или ЕСА. Съобщени са 7 случая на увеит и 4 на болест на Крон. Лабораторни промени са отчетени при 15 пациента - анемия, левкопения или неутропения, от които 80 % са приемали и МТХ⁽⁵⁴⁾.

Данните от REMINDER на Horneff et al от 2015 г. - при проследяване на 41 пациента с ентезит-свързан артрит , най-чести са ИГДП, след това гастроентерити, регистрирани са само две сериозни НЛР - посттравматична фрактура и бъбречен кръвоизлив, като не са наблюдавани сериозни инфекции⁽⁵²⁾.

При голямо ретроспективно проучване в 23 ревматологични центъра в Италия, от 1038 пациента с Етанерцепт, 27,8 % са съобщили за странични реакции, като при 9,5 % са били причина за прекръпяване на лечението. Най-често докладвана НЛР е бил рекурентен увеит (10,2 %), следван от

инфекции - 6,6 %, локална реакция - 4,4,%, невропсихиатрични прояви - 3,1% (поведенчески нарушения, главоболие), засягане на ГИТ - 2,4 % и хематологични промени - 2,1 %(левкопения). Десет пациента са развили възпалително чревно заболяване. Описан е и един случай с фатален край- 5 годишно дете със системна форма, развило фулминантен стрептококов сепсис след двустранна пневмония с плеврит ⁽⁵³⁾ .

От регистъра VIKER се анализират данни на 2725 пациента с терапия с Етанерцепт за период от 18 години(от 2001г. до 2019г.). Сравняват се показателите им с контролна група от 1500 пациенти, провеждащи лечение само с МТХ. Данни за сигурността - за общо 5988 пациентогодини и съобщени 2053 НЛР, не е наблюдавана съществена разлика между двете групи (34,3/100 пациентогодини за групата с Етанерцепт и 35,6 /100 пациентогодини за тези с МТХ). Разлика е отчетена при сериозните НЛР - 3,8 срещу 1,4 /100 пациентогодини за групата с Етанерцепт. По-висока е честотата на новодиагностицирани възпалителни чревни заболявания (0.3 – 0.03 /100) - 19 пациента отново от групата на Етанерцепт , които развиват IBD средно $2,3 \pm 1,9$ г след започване на лечение с БА. Появата на псориазис и увеит не се различават съществено при двете групи. Съобщени са и по един случай на Хенох-Шонлайн пурпура, левкоцитокластичен кожен васкулит, лупус-подобен синдром. Петнадесет случая на опити или намерения за самоубийство или депресия са съобщени в групата на Етанерцепт (0,25 срещу 0,05). От всички пациенти са регистрирани 5 смъртни случая - 2 на 16 годишни пациенти-първия в резултат на септичен шок, втория - синдром на макрофагеална активация и сърдечна недостатъчност. Останалите 3 случая са на 22 годишен - перимиокардит с аритмия, настъпил 8 седмици след прекъсване на лечението по собствено желание; 22 годишен - самоубийство , 7 години след прекъсване на

лечението и 23 годишен- псевдомембранозен ентероколит след пикочна инфекция с бъбречна недостатъчност и панцитопения (13 годишно лечение). При контролната група е регистриран само 1 смъртен случай- остра лимфобластна левкемия. ⁽⁵⁵⁾.

В продължението на VIKER - JUMBO са анализирани 346 пациента със средна възраст от 21 години. От тези на лечение с Етанерцепт - сериозни НЛП са с честота е 5,7 на 100 пациентогодини, честота на инфекции - 2,1 / 100 пациентогодини. Новопоявили се заболявания се съобщават при двама за увеит, двама с IBD, двама с псориазис.⁽⁵⁶⁾.

Подобни на описаните НЛП при употреба на Етанерцепт се наблюдават и при другия медикамент от групата на анти- TNF препаратите- Адалимумаб.

Мащабен анализ обхваща 23 458 пациенти - възрастни с РА и деца с ЮИА, потвърждава че най-честите странични реакции от лечението са инфекциите, като изчислената средна честота на сериозни инфекции при пациенти с ЮИА е 2 случая на 100 пациентогодини. Честотата на злокачествените заболявания и на смъртните случаи е равна на популационата ⁽¹⁰⁰⁾.

В 7-годишния междинен анализ на STRIVE при 838 пациента с полиартрит, процентът на сериозните нежелани реакции е 7,2/100 пациентогодини, а на сериозните инфекции - 2,0/100 пациентогодини за общо 1855 пациентогодини експозиция на Адалимумаб (\pm метотрексат). Най-честите нежелани реакции са били гадене(10,3%), синусит(4,7%) и повръщане (4,3%) в рамките с МТХ и инфекция на горните дихателни пътища (3,5%), синусит, тонзилит и мястото на инжектиране болка (3,0% всеки) при пациентите с Адалимумаб \pm МТХ. Процентите на НЛП и

сериозните НЛР са сходни при пациенти, получаващи Адалимумаб с МТХ и без МТХ ⁽⁷⁰⁾.

В група с 356 пациенти с ЮИА и Адалимумаб в Япония, съобщената честота на НЛР и сериозните НЛР е съответно 29,8% (106/356) и 3,4% (12/356). Честотата на НЛР е значително по-висока при пациенти на възраст <15 години спрямо ≥15 години (34,6% спрямо 21,1%, $p = 0,0072$), и при тези със съпътстващи заболявания спрямо такива без (38,3% спрямо 25,7%, $p = 0,0155$), както и при тези, получаващи доза <40 мг. кв.м. спрямо ≥40 мг кв.м. (38,8% спрямо 26,9%, $p = 0,0418$) ⁽¹⁰¹⁾.

При 171 пациента с 592,8 пациентогодини експозиция на Адалимумаб, общо 3605 (608,1/100 пациентогодини) нежелани реакции и 75 (12,7/100 пациентогодини) сериозни нежелани реакции са докладвани от Lovell et al. Съобщени са 12 сериозни инфекции при 11 (6%) пациента (3 случая на апендицит, 2 случая на херпес зостер и по 1 случай на бронхопневмония, цервицит, генитален херпес, фарингит, пневмония, инфекция на пикочните пътища и вирусна инфекция). Двадесет пациента са преустановили участие в проучването поради нежелани реакции. Болка на мястото на инжектиране (28%), реакция на мястото на инжектиране (16%), главоболие (9%) и инфекция на горните дихателни пътища (9%) са най-честите съобщавани нежелани реакции ⁽⁷¹⁾.

Инфекцията с варицела може да бъде по-тежка при деца на БМАРЛ. Преди започване на анти-TNF лечение е добре да бъде проверен и имунният статус на пациентите срещу варицела и морбили. При деца, които нямат имунитет, се препоръчва ваксинация, ако не е противопоказана от съпътстваща терапия и ако клиничният статус позволява забавяне на започването на анти-TNF лечение. При неимунизирани деца, които не

могат да бъдат ваксинирани, родителите трябва да бъдат посъветвани какви действия да предприемат, ако детето им влезе в контакт с варицела⁽⁹¹⁾.

В едно от първите проучвания на Тоцилизумаб при системна форма ЮИА от 2008 г, от 23 пациента са регистрирани 2 СНЛР–анафилактоидна реакция (дете с анамнеза за предходни такива и към други медикаменти) и кървене от гастроинтестиналния тракт (дете с анамнеза за хронична диария и ректално кървене). При двама пациента е временно прекъснат приема на медикамента поради инфекциозна мононуклеоза и херпес зостер инфекция. Най-често докладвани инфекции са назофарингит (34%), ИГДП (34%), гастроентерит (29 %), бронхит (25%). От изследваните две групи пациенти-плацебо група и такава с Тоцилизумаб, не се отчита съществена разлика между двете при сравнение на епизодите с гастроентерит (5 /4 %) , но има такава при ИГДП по-често са при групата на плацебо(17/ 10%)⁽⁷³⁾.

Резултати от 112 деца на възраст от 2 до 17 години с активен системен ЮИА-в двойно-сляпата фаза са регистрирани 159 нежелани събития, включително 60 инфекции (2 сериозни), настъпили в групата на Тоцилизумаб, в сравнение с 38 (с 15 инфекции) в групата на плацебо. В комбинираните двойно-слепи и удължени периоди, 39 сериозни нежелани събития (0,25 на пациентогодина), включително 18 сериозни инфекции (0,11 на пациентогодина), са настъпили при пациенти, получавали Тоцилизумаб. От лабораторните показатели промени имало при 19 - регистрирани пациенти с неутропения, 21 с повишени нива на трансаминази, които са над 2,5 пъти над горната граница на нормата⁽⁷⁶⁾.

От 188 пациента с полиартрит или разширен олигоартрит при 84,6 % са съобщени поне по 1 НЛР. От тях 16 (8,5 %) са сериозни, а 7 довели до

прекъсване на лечението. Пет от НЛР са интерпретирани като свързани с лечението- бенигна интеркраниална хипертония, увеит, пневмония, целулит, уролитиаза. Регистрирани са и промени в лабораторните показатели: повишение в АЛАТ при 3,7 %, АСАТ при 0,5 %, неутропения при 3,7 %; тромбоцитопения при 1%. Съобщените данни съвпадат с докладваните до тогава, като неутропенията е сравнима по честота с тази при възрастни пациенти с РА (4,7 %), но по-ниска от тази при деца със системна форма (16,9%). Подобно е и сравнението на честотата на сериозни инфекции - 4,9 /100 пациентогодини: по-ниска от тези със системна форма- 11/100 пациентогодини и колкото на възрастни с РА - 4,7/100 пациентогодини⁽⁷⁷⁾.

В Япония са проследени 417 пациента със средната възраст 11,2 години и продължителност на лечението с Тоцилизумаб 407,0 пациентогодини. Нежеланите събития и сериозните НЛР са съответно 0,22 на пациентогодина и 0,54 на пациентогодина, като честотата на сериозните НЛР са по-високи от докладваните по-рано. Най-честите НЛР са били инфекции, от които 74 сериозни инфекции са настъпили при 55 пациента , което също е по-високо от предходни данни. Двадесет и шест случая на синдром на макрофагеална активация са наблюдавани при 24 пациента. При 3,4 % НЛР са били причина за прекъсване на лечението ⁽⁷⁵⁾ .

В ВIKER общо 215 пациенти с Тоцилизумаб е регистрирано по-често развитие на цитопенията и повишаването на трансаминазите в сравнение с другите биологични медикаменти. Анафилактични реакции са свързани с венозния път на приложение и са наблюдавани при 7 деца⁽¹⁰³⁾.

След въвеждането на субкутанната форма на приложение на Тоцилизумаб, изследването на профила на безопасност е показало сходни

результати с интравенозната форма. Най-често срещаните нежелани реакции са инфекции, не са наблюдавани нови видове нежелани лекарствени реакции. Двама пациенти на субкутанен режим са починали в изпитване при 103 деца със системна и полиартритна форма, в сравнение с една смърт от предполагаем пневмоторакс, наблюдавана при подобна продължителност на лечението в изпитването с интравенозно приложение (81).

При анализ на 6969 пациенти от регистъра PHARMACHILD са съобщени общо 689 (10%) пациенти с инфекции, които са били лекувани през предходните 6 месеца предимно с МТХ (82%), кортикостероиди (32%), анти-TNF (52%), анти-IL-1/IL-6 (8%), ритуксимаб (2%) или други биологични продукти (2%). По-ранната възраст при поставяне на диагнозата ($\leq 7,7$ години), положителни стойности на ANA и системна форма на ЮИА значително повишават риска от инфекция (OR 2,3, 1,7 и 2,2, съответно). Според данните им добавянето на стероиди както към МТХ, така и към биологични медикаменти повишава значително риска от инфекции (104).

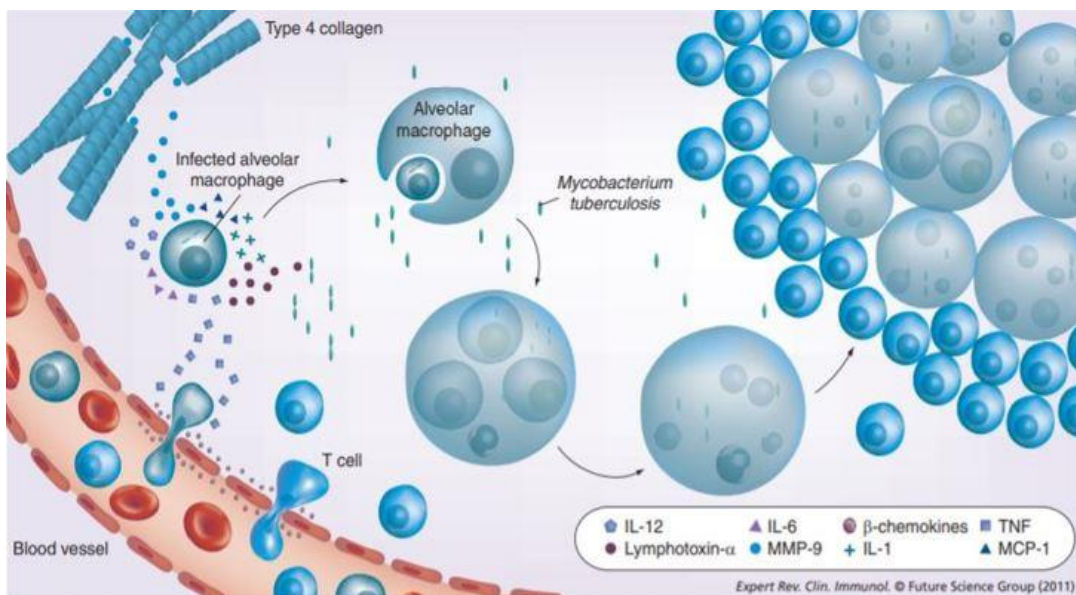
При възрастни пациенти, употребата на анти – TNF препарати е асоциирана с реактивация на туберкулоза, най-често протичаща като екстрапулмонална или дисеминирана форма. Събрани са множество данни за повишен риск от туберкулозна инфекция, обикновено настъпваща скоро след започване на терапията и с бърза прогресия (105).

Доказана е и зависимост от типа медикамент- по-висок риск има за TNF – моноклонални антитела (Инфликсимаб и Адалимумаб), отколкото за антитела към разтворимия рецептор (Етанерцепт)(106). Времето до излявата

също е различно при различните медикаменти: средното време от първоначалната употреба на TNF-антагонист до диагностицирането на туберкулоза, докладвано от автори : 13,4 месеца за пациентите с Етанерцепт; 5,5 месеца за тези, приемащи Инфликсимаб, и 18,5 месеца за тези на Адалимумаб ⁽¹⁰⁷⁾.

При експерименти с животни е доказано, че един от рецепторите на TNF (TNFR1) играе важна роля при образуването на грануломи, които ограничават дисеминирането на инфекция с *Mycobacterium tuberculosis* ⁽¹⁰⁸⁾. In-vitro опити показват, че отделянето на цитокина повишава способността на макрофага да фагоцитира и убие микобактерия ⁽¹⁰⁹⁾ (фигура 5).

Фигура 5. Защитни механизми срещу *Mycobacterium tuberculosis*



Salgado E, Gómez-Reino JJ. The risk of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7: 329–340

Keane et al първи публикуват данни за Инфликсимаб - от 147 000 пациента, които са провеждали лечение с медикамента за РА, Болест на Крон или други заболявания, са съобщени 70 случая на активна туберкулоза. Четиридесет от тях (56 %) са били с екстрапулмонална изява, включително 17 с дисеминирано заболяване. Средното време на изява на туберкулозата е 12 седмици след започване на лечението ⁽¹¹⁰⁾. Честотата на ТБ в САЩ за пациенти с РА е 6,2 /10 000, а за пациенти с Инфликсимаб е 4 пъти повече- 24/100 000 ⁽¹¹¹⁾.

Mohan et al описват 25 случая на туберкулоза при пациенти, провеждащи терапия с Етанерцепт, със средно време до появата -11,5 месеца след започване на лечението, при 52 % е с екстрапулмонална проява ⁽¹¹²⁾. Wallis et al публикуват обзор на грануломатозни инфекции, възникнали при лечение с TNF -антагонисти, обхващащо периода 1998 г. -2002 г., като туберкулозата е била най-честото такова заболяване, с честота 144 /100 000 пациента за Инфликсимаб и 35/100 000 за Етанерцепт. Рискът за развитие на грануломатозно заболяване при пациенти с Инфликсимаб е 3,25 пъти по-висок от колкото тези на Етанерцепт⁽¹¹³⁾.

Публикуваните случаи при деца с ЮИА , провеждащи лечение с анти-TNF не са много - около 20 случая са били описани до 2019 г., някои от които фатални.

През 2002 г. се описва случай на деветгодишно дете със системна форма, което развива остеоартикуларна туберкулоза пет седмици след започване на терапия с Инфликсимаб ⁽¹¹⁴⁾. W. Armbrust et al представят друг случай на екстрапулмонална туберкулоза при дете с тежък сЮИА, лекувано с Инфликсимаб и впоследствие с фатална белодробна инфекция, с положителен PCR за *Mycobacterium tuberculosis* ⁽¹¹⁵⁾.

Случай на 9-годишно дете, лекувано за латентна ТБ и впоследствие реактивирана при преминаване на терпия от Етанерцепт към Адалимумаб, е съобщен през 2017 г., както и фатален случай на 13-годишно дете с туберкулозен менингит, което е било на биологична терапия в продължение на 7 години^(116,117). Друг 9-годишен пациент с олигоартрит развива генерализирана ТБ осем месеца след започване на терапия с Адалимумаб⁽¹¹⁸⁾.

Интересни данни са публикувани през 2020 г. от ретроспективно, мултицентрово проучване, проведено от септември 2016 г. до март 2019 г. обхващащо пациенти под 18 години, които са развили туберкулоза по време на лечение с анти- TNF- α препарат. Включени са 66 третични центъра, които се грижат за деца с ТБ, и са открити 19 случая на туберкулоза. Най-често подлежащи заболявания са Болест на Крон (n=8;42%) и ЮИА (n=6;32%). Медикаментите, които са прилагани - 11 пациента с Адалимумаб, 4 Инфликсимаб и 4 Етанерцепт. При 15 от положителните е провеждан скрининг преди започване на лечението (туберкулинова проба и/или interferon-gamma release assay), като е открит само 1 случай на латентна ТБ. Тринадесет от децата са провеждали имunosупресивна терапия по време на скрининга. Средният интервал от започване на анти-TNF- α лечението до поява на ТБ е 13,1 месеца (IQR:7.1-20.3). Всички случаи са протекли тежко, като 78 % са били с милиарна форма. Микробиологично потвърждение има при 15 от случаите (79%), при едно от децата диагнозата е поставена постмортем. Средната продължителност на туберулоstaticната терапия е била 50 седмици (46-66 седмици), а при 33% от завършилите това лечение е имало и дългосрочни последици. Тези данни отново показват, че често при деца с имunosупресивно лечение, скрининга за туберкулоза може да бъде

фалшиво отрицателен, затова и е желателно да се осъществи още преди започване на каквото и да е имunosупресивно лечение. Пациентите с анти-TNF препарат са с още по-висок риск, затова и е необходимо сериозно предварително изследване, особено при популации във висок риск ⁽¹¹⁹⁾.

Екип от Тайван сравнява честотата на ТБ при деца с ЮИА (с и без терапия) и тази в популацията :1495 деца с ЮИА (68,7 % без МТХ или анти-TNF биологичен агент; 23.9% с МТХ ; 7,4 % с анти-TNF препарат) и 11592 деца без ЮИА. От всички участници 43 са развили туберкуозна инфекция, като общата честота е 2 пъти по-висока за деца с ЮИА, сравнено с тези без ЮИА. От групите с лечение, тези с МТХ са с най-висока честота ($p = 0.004$), а при тези с анти - TNF препарат честотата е сравнима с тази на популацията без ЮИА ⁽¹²⁰⁾.

При сравнение на BCG-ваксинирани пациенти с ЮИА ($n=115$) и здрави контроли($n=45$), турски екип достига до извода, че отговорът към туберкулиновата проба е значително по-нисък при децата с ЮИА ⁽¹²¹⁾.

При пациенти с ЮИА, проведащи лечение с биологичен препарат, индурацията на туберкулиновия тест е значително по-ниска, сравнено с контролна група от здрави индивиди, отново според турски колектив. При изследване на 234 пациенти с ЮИА и биологично лечение и 45 здрави контроли средният диаметър при пациенти с ЮИА е $4,99 \pm 6,84$ mm (IQR: 0–10 mm), а при контролите : $7,83 \pm 3,47$ mm (IQR: 0–16 mm) ($p < 0,05$). Според авторите самостоятелната употреба на туберкулиновия тест за скрининг на ТБ преди започване на лечение с анти-TNF БА е недостатъчна ⁽¹²²⁾.

При сравнение на методите за скрининг за латентна ТБ при пациенти с РА се установява значима разлика. Броят на участниците с положителен

тест QuantiFeron TB Gold е сравним между пациентите и контролите (съответно 44,6% срещу 59,1%), докато туберкулиновата кожна проба открива значително по-малко латентна ТБ сред пациентите с РА (26,7%), отколкото контролите (65,6%). В популация с висок риск за туберкулоза анализът QuantiFeron-TB Gold е по-точен тест и може потенциално да подобри скрининга преди започване на терапия анти-TNF агенти⁽¹²³⁾.

Mariette et al също потвърждат по-високата сигурност на QuantiFeron тест. В тяхната изследвана група замяната на туберкулиновия кожен тест с QuantiFeron или TB –spot тест за определяне на латентна ТБ е позволило делът на пациентите с имуномедиирани възпалителни заболявания, нуждаещи се от профилактични антитуберкулозни медикаменти преди започване на анти-TNF агенти, да бъде намален наполовина⁽¹²⁴⁾. Други автори също потвърждават по-високата информативност на кръвните тестове, сравнени с кожния тест⁽¹²⁵⁾.

Друг интересен момент в анализа на дългосрочния ефект от лечението с биологични медикаменти е докладваната през 2008 г. от Food and Drug Administration (FDA) възможна връзка между употребата на TNF-блокери и развитието на лимфом и други злокачествени заболявания при деца и юноши⁽¹²⁶⁾. В последващите години се проучва тази връзка, както и възможните причини за това.

При нормално функционираща имунна система се премахват малигнените репликации, затова и активна и работеща имунна система е необходима за регулацията на туморния растеж. Повишената стимулация на имунната система, резултат от инфекция, автоимунитет или възпаление може да наруши ефективността на имунната система за превенция на

малигнена трансформация. Същевременно автоимунните и злокачествените заболявания вероятно имат общи рискови фактори или етиология, може да споделят общи цитокинни профили или генетични полиморфизми, особено такива, свързани с апоптозата и поправката на гени⁽¹³⁰⁾.

При проследяване на възрастни пациенти с РА е установена завишена честота на злокачествени заболявания, основно лимфоми, сравнено с общата популация. През 2004 г. екип на Wolfe F. регистрират по-висока честота на лимфоми при пациенти с РА при наблюдение на 18 572 пациента, като тя е леко по-висока при тези с анти-TNF препарати⁽¹³¹⁾. След още 3 години на наблюдение от вече 19 591 пациента с РА, включително и 10 815 пациента с анти- TNF терапия, за 89 710 пациентогодини не е наблюдавана по-висока честота на лимфоми⁽¹³²⁾.

При деца с ЮИА (без значение от съпътстваща терапия) е докладван също по-висок риск от развитие на малигнени заболявания, сравнена с популационната. Това може да се дължи на възпалителния процес⁽¹²⁷⁾, на честата употреба на диагностични процедури с йонизиращата радиация⁽¹²⁸⁾, както и на придружаващата имunosупресивна терапия⁽¹²⁹⁾.

Екип от Тайван установява, че при деца с ЮИА има 3 пъти по-висок риск за поява на малигнено заболяване, но този риск не се повишава допълнително от провежданото лечение - с MTX или с анти н- TNF препарат⁽¹³⁴⁾.

Niaki Zo et al са събрали данни от 6 регистъра в Северна Америка- от 5294 пациента с ЮИА със средна продължителност на проследяване - 6,8 години и общо 36 063 пациентогодини за период 1978г.- 2012г. Установени са 9 случая на злокачествени заболявания, при очаквани 10.9 според

популационите проучвания. Шест от пациентите са приемали БМАРЛ, а пет- и биологичен медикамент. Заключението е, че няма увеличение на риска от злокачествени заболявания при деца с ЮИА⁽¹³⁵⁾.

При ретроспективно кохортно проучване от немски екип, от 3698 пациента с ЮИА, за период 1952 г.- 2010г., са установени 48 случая, от които само 20 % са приемали биологичен препарат. Резултатите не показват връзка между провежданото лечение и риска от малигнено заболяване при ЮИА пациенти⁽¹³⁶⁾.

При анализ на 6721 пациенти от шведски регистър за период от 16 години е установено, че децата с ЮИА са с много леко повишен риск от развитие на малигнено заболяване сравнено с общата популация (0,29 срещу 0,20/ 1000 пациентогодини). Не са наблюдавали увеличение на случаите след въвеждането на биологичните средства. Злокачествени заболявания са се развили в 10 случая, 5 от които лимфопролиферативни.⁽¹³⁷⁾

В VIKER са описани три злокачествени заболявания (един случай на карцином на щитовидната жлеза, един на Ходжкинов и един на Неходжкинов лимфом) при пациенти, прилагащи Етанерцепт в момента на диагнозата. Други пет (два случая на лимфопролиферативно заболяване и по един случай на анапластичен епендимом, карцином на жълтъчката и дисплазия на шийката на матката) при пациенти, приемали Етанерцепт в миналото. В кохортата с прием на метотрексат без БА са документирани два случая на остра лимфобластна левкемия. Изводът на авторите е, че лечението с Етанерцепт не се свързва с по-висока честота на злокачествени заболявания⁽⁵⁵⁾.

В регистъра PHARMACHILD от 5173 пациента са наблюдавани 6 случая на лимфопрлиферативно заболяване (левкемия, лимфом) и 10 случая на друго злокачествено заболяване, 1/3 от които - хемангиоми, а останалите- рак на щитовидна жлеза, рак на шийка на матката, кожни тумори, аденом на дебело черво, фиброаденом на гърдата, остеохондром⁽¹³⁸⁾.

Мултицентрово проучване от Канада докладва само един случай на злокачествено заболяване сред 1834 пациенти с ЮИА по време на средния период на проследяване от 12,2 години. Заключението им е че рискът от злокачествено заболяване не се е увеличил, поне в първите години след диагностицирането на ЮИА⁽¹³⁹⁾.

Системен анализ и метаанализ е проведен от екипа на Mariette, включващ огромен обем от публикации - 2039 пълни текстове и 1979 резюмета от конференции. Обобщената оценка за риска от злокачествено заболяване от седем проучвания е 0,95 (95% CI 0,85 до 1,05). Две проучвания съобщават, че няма доказателства, че по-продължителното излагане на анти -TNF агенти, увеличава риска от злокачествено заболяване.

При пациенти с предишни злокачествени заболявания е имало по-висок риск от ново/повтарящо се злокачествено заболяване. Този риск не се е увеличил допълнително от излагане на TNF- инхибитор.

Резултатите от четири проучвания показват, че пациентите, лекувани с TNF инхибитори, имат значително повишен риск от развитие на немеланомен рак на кожата (1,45, 95% CI 1,15 до 1,76). Заключението им е че лечението с TNF-инхибитори не повишава риска за злокачествено

заболяване, особено лимфом. Въпреки това изглежда, че то увеличава риска от рак на кожата, включително меланом ⁽¹⁴⁰⁾.

Друг важен аспект от имуногенността на биологичните медикаменти е способността им да индуцират образуването на анти-лекарствени антитела. Това обяснява и липсата на ефект от лечението при някои от пациентите с Адалимумаб.

Формирането на антилекарствени антитела (АЛА) води до намалена ефективност на медикамента чрез два основни механизма. Първият вид антитела са такива, които се конкурират с мястото на свързване на таргетните цитокини (Fab фрагмента на терапевтичния агент) и имат неутрализиращи свойства, тъй като блокират фармакологичната функция на лекарството. Другият вид са АЛА, насочени срещу Fc фрагмента (почесто насочени към мястото на свързване между Fc и Fab), които водят до образуване на имунни комплекси, свързани с повишен клирънс на лекарството. Това може също да повлияе на клиничния отговор, като доведе до неоптимално лекарствено ниво. Следователно, въз основа на тяхната специфичност, антилекарствените антитела могат да бъдат разделени на два вида- като неутрализиращи (когато са насочени към антиген-свързващите места на терапевтичното лекарство) или ненеутрализиращи (когато разпознават епитопи, далеч от мястото за свързване на лекарството)

Установено е, че наличието на АЛА се отразява на нивото на медикамента в кръвта на пациентите- при пациенти с РА , средното ниво на лекарството е 2,6 (0,7–5,8) µg/ml при пациенти с положителни антитела и 9,8 (6,3–14,9) µg/ml при пациенти без антилекарствени антитела (p = 0,043) ⁽¹⁴¹⁾.

С оглед на връзката между образуването на антитела и намаляването на ефекта и повишаване на токсичността на медикамента са въведени различни стратегии - едновременната употреба на имуномодулатор/напр. с метотрексат/, или оптимизиране на лекарствената концентрация, чрез регулиране на интервала на приложение. В редица проучвания е доказан ефектът от едновременното приложение на анти – TNF препарат и МТХ: постигат се по-ниски нива на АЛА в групите, приемащи МТХ. При сравнение между нивата на Адалимумаб при две групи пациенти с РА(с и без МТХ) е установена значима разлика – 4,1 µg/mL, срещу 7,4 µg/mL за групата с Метотрексат ⁽¹⁴²⁾.

Различните източници съобщават за честота на образуване на антитела срещу Адалимумаб при пациенти с ЮИА между 0–54% ⁽¹⁴³⁾.

Според Lovell и Ruperto 16 % от пациентите, включени в проучване за ефектите и безопасността на Адалимумаб, са имали поне един положителен тест за наличие на лекарствени антитела. Те потвърждават и факта, че позитивирането на АЛА е било по-рядко при едновременно приложение на Метотрексат, сравнено с тези, провеждащи монотерапия с Адалимумаб ⁽⁶⁷⁾. При проучване, проведено от A Skrabl-Baumgartner с 23 пациенти с ЮИА, е установено че при 26 % от тях има налични ААА. Средния интервал от началото на лечението до появата на антителата е бил 60 седмици (48-64 седмици), а средните серумни нива на Адалимумаб- 7,88 mg/l (3,45 -17,42 mg/l), като значително по-ниски са те при деца с позитивни антитела-1,633 mg/l срещу 14,13 mg/l. При пет от 6-те пациента с АЛА се е наблюдавала липса на ефект от лечението, както и при само един от тези без АЛА ⁽¹⁴⁴⁾. Sara Murias et al докладват за по-висок процент на положителни проби за АЛА- 32% от 23 деца⁽¹⁴⁵⁾. За период от 10 години, нидерландски екип анализира ретроспективно 142 проби от 65 деца с TNF-

блокатор. Изследването им е било поради различна причина - загуба на отговор (55%), настъпване на ремисия (възможност за намаляване или спиране на медикамента при 15,5%), поява на увеит (12%) , алергична реакция (1,4%), проверка след смяна на режима на дозиране (6,3%) или по неопределена такава (9,8%). Установили са 18,4% честота на антитела срещу Адалимумаб - като почти всички от пациентите с положителни проби са имали ниво на медикамента под минималната концентрация, която може да бъде измерена. При 65% от всички деца, тези резултати са повлияли терапевтичния план - довели са до промяна в дозата/честота на приложение или до спиране или смяна на препарата⁽¹⁴⁶⁾.

По-висок процент на антитела са регистрирани в друг доклад - 37% от изследвани 27 пациента с ЮИА, като периодът за образуването им варира от 3 до 38 месеца след започване на лечението. Авторите отчитат значително по-висока честота на релапси на заболяването в групата с позитивни АЛА (70 % срещу 23,5 % ; $p < 0.017$)⁽¹⁴⁷⁾.

Преценката на терапевтичния подход се затруднява и от факта, че според различни данни повишаването на антителата може да е транзиторно. Vande Casteele et al. при ретроспективно проучване са установили, че при 28 % от пациентите антителата срещу Адалимуамб изчезват⁽¹⁴⁸⁾.

Все още е неясно дали ниските нива на антилекарствените антитела могат да бъдат преодоляни с повишаване на дозата, дали високите нива на антителата са по-малко вероятно преодолими и при тези пациенти би трябвало да се премине към друг анти- TNF агент, но натрупването на повече данни ще помогне в избора на най- правилна стратегия.

Друг важен проблем пред клиницистите е кога е подходящото време за спиране и респективно каква да е продължителността на терапията. Няма

общоприети препоръки до момента, въпреки че много екипи активно работят над този въпрос. Според специалистите, факторите, взимащи участие в вземането на решение за спиране на лечението при пациенти с несистемен ЮИА, са: продължителността както на активното заболяване, така и на клиничната ремисия; поносимостта към лечението; данни за увреждане на ставите; предпочитанията на родителите и пациентите; формата на ЮИА. ⁽¹⁴⁹⁾

Klotsche et al. установили, че след 12 месечно лечение с Етанерцепт като терапия първа линия при 1724 пациенти, 19% са постигнали неактивно заболяване и са спряли лечението. По-млада възраст ($p < 0,001$), персистиращ олигоартрит ($p = 0,004$), по-кратка продължителност между началото на заболяването и началото на лечението ($p < 0,001$), както и добър отговор на терапия в рамките на първите 6 месеца от лечението ($p < 0,001$) значително корелират с достигане на неактивно заболяване. Повторна поява на активно заболяване се съобщава за 77% от пациентите със средно време до обостряне от 12,1 месеца. Авторите не са идентифицирали фактори, свързани с риска от релапс. По-голямата част от пациентите са лекувани повторно с Етанерцепт ($n = 117$ от 161; 72,7%) ⁽¹⁵⁰⁾. В по-стар анализ от 2011 г. на 262 пациента от нидерландски регистър, 39 са спрели терапията с Етанерцепт поради достигане на ремисия, средно след период от 36,9 месеца. От тях 38% впоследствие са се обострили и са възобновили лечението отново с Етанерцепт, като тези в групата с обостряне са имали по-кратко приложение на Етанерцепт (28,5 месеца срещу 45 месеца). Постигането на отличен отговор се свързва с по-рядко използване на БМАРЛ преди започване на Етанерцепт и по-млада възраст при дебют на ЮИА. Постигането на слаб отговор на лечението се свързва със системна форма на ЮИА и женски пол. ⁽¹⁵¹⁾

Lovell DJ et al докладват за 37% с обостряне до 8 месеца след спиране на инхибитора на TNF. Средното време до релапс е $212 \pm 9,77$ дни. Установено е, че значително по-нисък риск за обостряне има при пациентите с по-кратка продължителност на заболяването, по-напреднала възраст при поставяне на диагнозата, и тези които са достигнали по-бързо клинично неактивно заболяване ($p < 0,05$)⁽¹⁵²⁾.

В проучване на 1497 новодиагностицирани пациенти с ЮИА в Канада (ReACCh-Out), проследени средно 24 месеца след достигане на неактивно заболяване, са наблюдавани 627 обостряния (54,7% от пациентите), като пациентите със системен ЮИА са по-малко склонни да имат релапс. По-висок е рискът при тези с повече от 4 засегнати стави, ревматоиден фактор-положителен полиартрит, антинуклеарни антитела и приемане на БМАРЛ преди достигане на неактивно заболяване⁽¹⁵³⁾.

Друг анализ на 1451 пациенти показва, че един на всеки пет пациенти спира биологичната терапия за ремисия след средно 2,2 години на биологична терапия. От децата с данни за проследяване ($n = 220$), 118 (54%) по-късно са започнали отново терапия след средно 4,7 месеца, като 84% са започнали отново същия биологичен препарат. Пациентите с Тоцилизумаб е по-малко вероятно да започнат отново биологични лекарства, докато тези с по-голяма продължителност на заболяването преди биологичните лекарства или предишен увеит е по-вероятно да започнат отново биологични лекарства⁽¹⁵⁴⁾.

Според руски екип отличният отговор (постигане на ACRPedi90 и клинично неактивно заболяване) се свързва с персистиращ олигоартрит, по-кратка продължителност на заболяването преди началото на Етанерцепт, по-малък брой БМАРЛ, използвани преди въвеждането на Етанерцепт, по-

малък брой засегнати стави и по-нисък С-реактивен протеин в началото. Лошият отговор (неуспех при постигане на ACR 70 или активно заболяване съгласно критериите на Wallace и JADAS71, дори когато е постигнат ACR 70) се свързва с категориите полиартрит или ECA, по-голяма продължителност на заболяването преди началото на Етанерцепт и по-напреднала възраст ⁽¹⁵⁵⁾.

От 863 пациента регистрирани в регистъра BIKER, след 6 месеца 81,9% от включените пациенти на лечение с Етанерцепт са достигнали ACR Pedi 30, 55,2% - ACR Pedi 70 и 31,3%- ACR Pedi 90. Факторите, положително корелиращи с отговора на ACR Pedi 70/90, са : разширен олигоартрит ЮИА, по-ниска възраст в началото на лечението, по-кратка продължителност на заболяването до началото на лечението, липса на съпътстваща употреба на кортикостероиди, обща оценка на родителите за цялостното състояние, по-високи СУЕ и ANA. Отрицателна е корелацията със системна форма , която се повлиява най-слабо от медикамента. ⁽¹⁵⁶⁾

Италиански екип определя връзка между постигането на неактивно заболяване и липсата на засягане на китката, както и възраст на началото на заболяването < 3,6 години. Проучени са общо 173 пациента, които са получавали Етанерцепт за средно 2,2 години (диапазон 0,5-10,5 години). Осемдесет и седем пациенти (50,3%) са постигнали неактивно заболяване след средно 0,6 години (диапазон 0,1-2,5 години) на терапия. При последната оценка 85 пациенти (49,1%) все още са имали неактивно заболяване и 70 (40,5%) са били в клинична ремисия на медикаменти. Вероятността за постигане на неактивно заболяване след 6, 12 и 24 месеца лечение е съответно 24%, 46% и 57 % ⁽¹⁵⁷⁾

При анализ на 496 деца от британски регистър авторите определят като независимите предиктори за постигане на ACR Pedi 90 на 1 година - по-кратка продължителност на заболяването, липса на едновременна употреба на перорални КС и анамнеза за увеит. Независимите предиктори за постигане на минимална активност на заболяването на 1 година включват по-млади пациенти и заболяване, което не е лекувано с едновременни перорални кортикостероиди. ⁽¹⁵⁸⁾

Най-честото извънставно засягане в хода на ЮИА е увеитът. Докладваната честота е между 10-30 % , като най-висока е тя при децата с олигоартритна форма, а най-ниска - при пациенти със системен и серопозитивен артрит^(159,160). Различия има според географско разпространение, както и според пола- среща по-често при момичета ⁽¹⁶¹⁾.

Известните рискови фактори са по-младата възраст при поява на ЮИА и позитивни антинуклеарни антитела ^(162, 163).

Хроничният преден увеит или тихият увеит е най-честата форма и обикновено протича безсимптомно, затова е необходим периодичен офталмологичен преглед за скрининг на състоянието. Ако не се лекува може да доведе до застрашаващи зрението усложнения, включително синехии, катаракта и глаукома в 25-50% и загуба на зрение в 10-20% от случаите ⁽¹⁶⁴⁾.

Първоначално лечението на увеита е с локални кортикостероиди. Според препоръките на Single Hub and Access Point for Pediatric Rheumatology in Europe (SHARE), трябва да се започне системна имunosупресия, ако след три месеца увеитът е все още активен или ако се реактивира при намаляване на локалните кортикостероиди. Средство от

първа линия е Метотрексат, при по-тежки случай могат да се добавят системни КС ⁽¹⁶⁵⁾.

Анти-TNF препаратите, по-специално Адалимумаб ⁽¹⁶⁶⁾, Инфликсимаб ⁽¹⁶⁷⁾ или Голимумаб, обикновено се добавят, ако възпалителният процес не се повлияе или са част от първоначалната системна терапия при пациенти с тежък активен увеит и застрашаващи зрението усложнения.

В проучване на Ramanan AV et al, 90 деца с активен увеит и ЮИА (предимно олигоартикуларен) на постоянна доза Метотрексат са разпределени на случаен принцип на две групи- с Адалимумаб и с плацебо. Неуспех от терапията е наблюдаван при 16 от 60 пациенти (27%) на Адалимумаб в сравнение с 18 от 30 (60%) в групата на плацебо. Повече пациенти в групата на Адалимумаб в сравнение с плацебо са успели да намалят или преустановят локалните кортикостероиди и също така са имали по-голяма средна продължителност на неактивно заболяване. ⁽¹⁶⁸⁾

При обзор на данни от Renton WD от проведени проучвания, авторите достигат до извода, че Адалимумаб увеличава вероятността от успех на лечението в сравнение с плацебо. Доказателствата са по-малко убедителни относно положителния ефект от лечението с Етанерцепт. Нежеланите реакции от проучванията за увеит, свързан с ЮИА са в съответствие с известния профил на безопасност на TNF инхибиторите ⁽¹⁶⁹⁾.

Представените данни, резултат от многогодишни наблюдения на екипи от цял свят, очертава основните насоки в изграждането на настоящия дисертационен труд

4. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

4.1. Цел

Цел на настоящия дисертационен труд е да се анализира провежданото лечение с биологични препарати в комплексния терапевтичен план при деца с Ювенилен идиопатичен артрит в България - показания за лечение, клиничко-лабораторни показатели, имуногенност и ефективност.

4.2. Задачи

Задача 1 : Да се анализират определени характеристики на пациентите с биологично лечение - демографски, форма на заболяването, имунологични особености, ставно засягане.

Задача 2 : Да се проследи влиянието на биологичното лечение върху болестната активност.

Задача 3: Да се анализират фактори, отговорни за липса на ефективност на един биологичен препарат, наложили смяната му с друг биологичен агент.

Задача 4: Да се установят рискови фактори, отговорни за рецидив на ЮИА след прекратяване на лечение с биологичен агент.

Задача 5 : Да се установи продължителността на биологичното лечение и влиянието на съпътстващата терапия.

Задача 6 : Да се установи имуногенността на биологичните медикаменти - алергични реакции, наличие на антилекарствени антитела.

Задача 7: Да се изработят практически указания за приложение на биологичното лечение при ЮИА въз основа на постигнатите анализи.

5. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

5.1. Материали

В настоящия дисертационен труд са включени данни на 296 пациента с Ювенилен идиопатичен артрит, провеждали лечение с биологичен препарат за периода януари 2009г. – януари 2021г. Децата са проследявани в Клиника по ревматология, кардиология и хематология към СБАЛДБ „Професор Иван Митев“, Медицински университет, София, през период от средно 6 месеца между отделните визити. При всеки преглед са отбелязвани данни от анамнеза, физикален статус- ръст, тегло, брой и вид засегнати стави, както и е регистрирана оценка на активността на заболяването по скалата JADAS 27. Децата периодично са проследявани от офталмолог, в различни етапи са изследвани биохимични и имунологични показатели. При част от пациентите , провеждали лечение с Адалимумаб, е проведено и изследване за наличие на антилекарствени антитела (таблица 2).

Таблица 2. Разпределение на анализираниите пациенти според използвания медикамент, пол и форма ЮИА

	Общо пациенти	Пациенти с Етанерцепт	Пациенти с Адалимумаб	Пациенти с Тоцилизумаб
Брой	296	136	95	65
Пол мъже/жени	115/181	47/89	39/56	29/36
Форма ЮИА				
• Олиго	122	54	59	9
• Полиартрит	123	79	21	23
• Системна	35	1	1	33
• ЕСА	16	2	14	0

5.2. Методи

Към методите на изследване се включват диагностични и статистически методи.

5.2.1. Диагностични Методи

При всички пациенти са анализирани данни от анамнеза и физикален статус (ставен статус).

Диагнозата ЮИА е поставена на базата на критериите ILAR (International League of Associations for Rheumatology) :

- артрит с неизвестна етиология
- с продължителност над шест седмици
- с начало на болестта при лица под 16-годишна възраст.

Артритът се характеризира с изразен ставен излив или наличие на два или повече от следните симптоми: ограничени движения и/или болка при движение, и/или повишена локална температура в засегнатата става.

Според наблюдаваните в рамките на първите шест месеца клинични и лабораторни показатели се оформя и класификацията на ILAR за подформите на ЮИА (таблица 3).

Таблица 3 . Класификация на ЮИА

Подформа на ЮИА	Определение
Олигоартрит	<p>Артрит в четири или по-малко от четири стави</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>персистиращ</i> – броят на засегнатите стави не надхвърля четири след шестия месец • <i>разширен</i> - броят на засегнатите стави надхвърля четири след шестия месец
Полиартрит	<p>Артрит в пет или повече от пет стави</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>серопозитивен</i>- наличие на РФ,доказан двукратно в разстояние на три месеца • <i>серонегативен</i> - липса на РФ
Системна форма	<p>Артрит в една или повече стави, придружен с фебрилитет с характерна температурна крива и продължителност поне две седмици плюс един или повече от следните клинични белези:</p> <ul style="list-style-type: none"> • характерен обрив • генерализирана лимфаденопатия • хепато- или спленомегалия • серозит
Псориатичен артрит	<p>Наличие на артрит и псориазис или наличие на артрит плюс поне два от следните критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дактилит • промени по ноктите- онихолиза или питинг • фамилна обремененост за псориазис при роднини първа линия
Ентезит-свързан артрит	<p>Наличие на артрит и ентезит или наличие на артрит или ентезит плюс два или повече от следните критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • болка в сакроилиачни стави и /или болка с възпалителен произход в лумбосакралния отдел • носителство на HLA-B27 • фамилна обремененост за HLA-B27 асоциирани заболявания (анкилозиращ спондилит, ентезит-свързан артрит, сакроилеит при възпалителни чревни заболявания, реактивен артрит, остър преденувеит) при роднина по първа линия • остър преден увеит • дебют на заболяването при момче над шест годишна възраст
Недиференциран артрит	<ul style="list-style-type: none"> • не попада в нито една категория • попада в повече от една категори

5.2.2. Лабораторни изследвания

Използвани са следните лабораторни методи и анализи :

- определяне на стойностите на стандартни показатели от пълна кръвна картина - изследванията са извършени в Клинична лаборатория на СБАЛДБ - ЕАД „Професор Иван Митев“
- определяне стойностите на антинуклеарните антитела чрез индиректна имунофлуоресцентна техника върху HEp-2 клетъчни линия в Клиника по Клинична имунология към УМБАЛ ”Александровска” ЕАД. За положителен титър на ANA е приета стойност $\geq 1:160$
- изследване на серума за наличие и титър на ревматоиден фактор - определен полуколичествено в серум чрез латекс – аглутинационен тест (RA Latex Test Kit, BIOTEC, UK), като за положителни се приемат стойности над 8 U/ml.
- Изследване на нивото на антитела срещу Адалимумаб:

Извършено в лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ ”Св.Иван Рилски” ЕАД, посредством ELISA- методика при използване на кит RIDASCREEN® Anti-ADM Antibodies

5.2.3. Инструментални Изследвания

- офталмоскопия в дебюта на заболяването и при редовно проследяване
- ставна ехография при проследяване

5.2.4. Методи за оценка на активността на заболяването

За оценка на активността на заболяването е използвана общоприета скала JADAS 27.

Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS 27) се формира на базата на четири компонента:

- цялостна оценка на болестната активност от страна на лекаря (използвайки точкова система от 0 до 10, където 0 е липсваща активност, а 10 е максимална активност)
- цялостна оценка на състоянието на детето от страна на родителя (използвайки точкова система от 0 до 10, където 0 е много добро, а 10 е много лошо)
- стойност на СУЕ, съотнесена отново на скала от 0 до 10
- брой засегнати стави (0-27)

5.2.5. Статистически методи

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 20.0

Приетото ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Статистическа значимост се приема, когато р стойността е по-малка от α ($p<0.05$)

Използваните статистически методи и анализи включват:

- Дескриптивна статистика
 - Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики - средна

аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD); минимална и максимална стойност.

- Категорийните променливи са представени чрез абсолютни (N) и относителни (%) честоти.
- Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.
- Хи-квадрат тест (Chi-square test) или Точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.
- Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) – при сравняване на две независими групи когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.
- Знаково-рангов тест на Уилкоксон (Wilcoxon Signed Ranks Test) – при сравняване на две зависими групи когато формата на честотните разпределения е различна от формата на нормалното разпределение.
- Непараметричен тест на Кръскал Уолис (Kruskal Wallis Test) – при сравняване на повече от две независими групи когато формата на честотните разпределения е различна от формата на нормалното разпределение.
- Корелационен анализ – рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) – изследвана е корелационната зависимост между две количествени променливи с разпределения различни от нормалното разпределение.

6. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

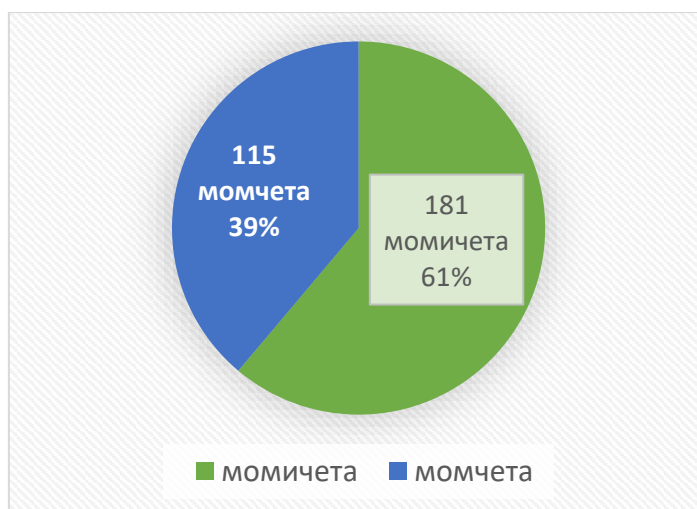
6.1 Анализ на определени характеристики на пациентите, провеждали биологично лечение

6.1.1. Демографски особености на пациентите

▪ Пол

Проследените пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, провеждали лечение с биологичен препарат, са общо 294. Преобладаващ е женският пол – 181 момичета (61 , 1%) и 115 момчета (38,9 %) (фигура 6) .

Фигура 6. Разпределение по пол на пациентите с ЮИА



Половото разпределение е типично за ЮИА, за който е характерно съотношение момичета: момчета 2:1 до 3:1 според различните автори .

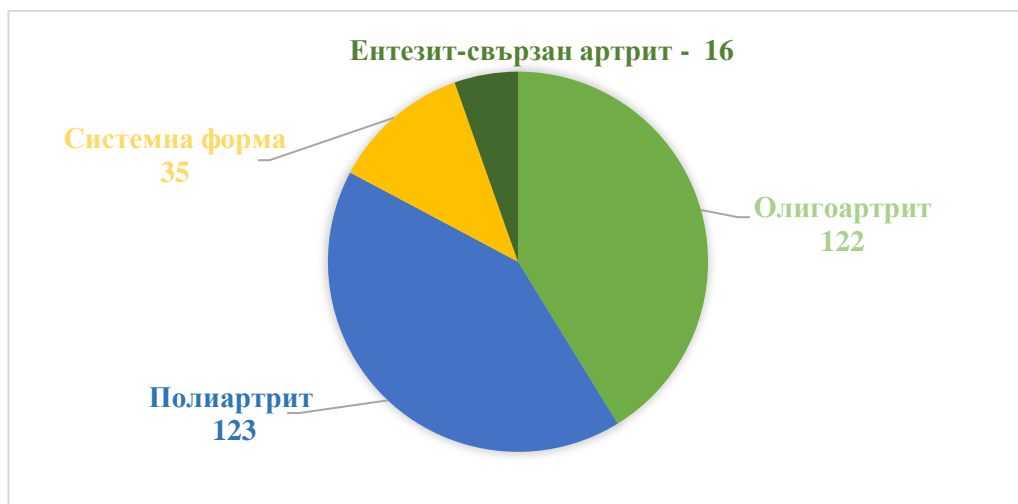
Резултатът е идентичен с демонстрирани данни от предходно проучване, проведено с български пациенти с ЮИА ⁽¹⁷⁰⁾ и е сходен и на

данните от международните регистри BIKER, PHARMACHILD, шведския такъв.

▪ **Форма на артрит**

Съгласно класификационните критерии на ILAR децата са разпределени в четири групи според подформата на заболяването (фигура 7).

Фигура 7 . Разпределение на пациентите според формата на заболяването



Най-голям брой пациенти, лекувани с биологичен препарат, има от групите с олигоартрит и полиартрит (41,6 % и 41,2 %). Най-малка е групата на ентезит-свързан артрит – само 16 (5,4 %), а тези със системна форма са 35 (11,8 %).

Извън групата за анализ останаха 3 деца, които са класифицирани в групата на псориатичен артрит, поради липса на пълни данни при проследяването им.

Сравнявайки данните с големите международните регистри (BIKER, PHARMACHILD) българските пациенти показват сходно разпределение според формата на артрит, като при нашите пациенти има повече случаи на системна форма за сметка на ЕСА (таблица 4).

Таблица 4 . Сравнение между различни регистри

Форма ЮИА	България	BIKER	PHARMACHILD	Швеция
Олигоартит	41,6%	30,5%	37,1%	49,6%
Полиартрит	41,2%	36%	30,3%	31,3%
Системна форма	11,8 %	6,7%	4,7 %	4,7%
ЕСА	5,4 %	16,3%	8%	8%
Псориатичен	-	7,4%	3,4%	6,9%

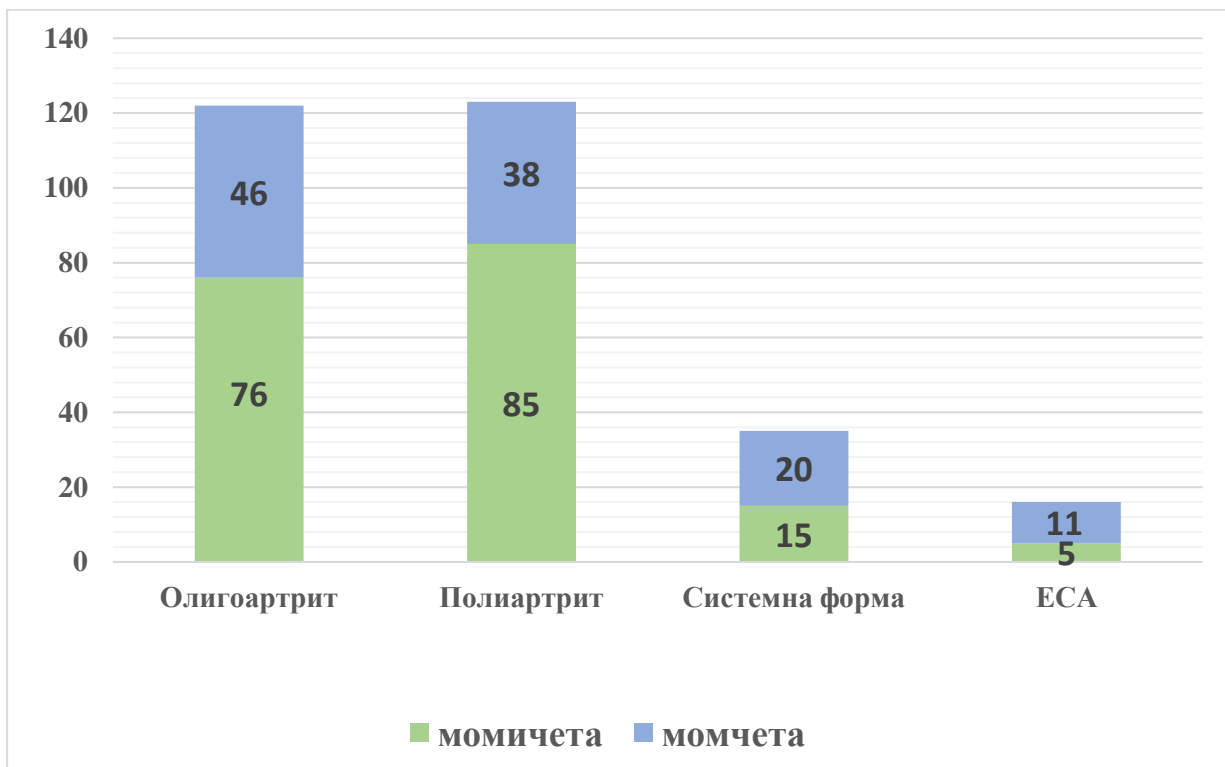
В данните, публикувани за български пациенти от Ганева и колектив в група с ЮИА (с и без БА), разпределението е с преимущество на олигоартитната форма (58%), следвано от полиартрит (31%), системна (7%) и ентезит-свързан артрит (4%).

Сравнявайки тези данни с разпределението на нашата група може да заключим, че биологичните препарати се използват по-често при полиартритната форма.

При анализ на пациентите според форма на ЮИА и пол отново се демонстрират различия в разпределението (фигура 8).

В групата с полиартрит е най-значима разликата по пол, момичетата са 85 (69%), срещу само 38 (31 %) момчета. Мъжкият пол преобладава в групите със системна форма и с ЕСА.

Фигура 8. Разпределение на пациентите по пол и форма ЮИА



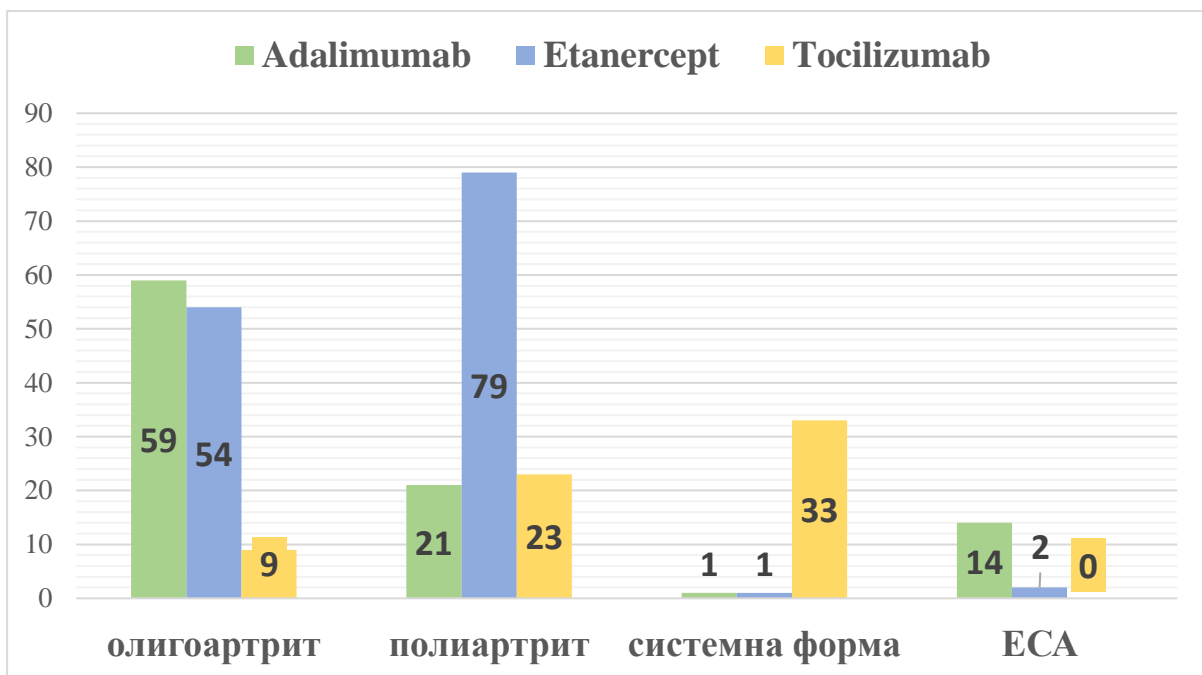
Разпределението в зависимост от използвания медикамент не показва статистически значимо различие по показателя пол. Във всички групи по-голям процент имат момичетата, най-изразено това е при децата с Etanercept (таблица 5).

Таблица 5. Разпределение на пациентите според пол и медикамент

Пол		Медикамент			Общо	X ²	df	p
		Етанерцепт	Адалимумаб	Тоцилизумаб				
Женски	N	89	56	36	181	2,16	2	0,340
	%	65,4%	58,9%	55,4%	61,1%			
Мъжки	N	47	39	29	115			
	%	34,6%	41,1%	44,6%	38,9%			
Общо	N	136	95	65	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			

Индикациите за употреба на различните препарати влияят очаквано на разпределението спрямо формата на артритата.

Фигура 9 . Разпределение на пациентите според използвания медикамент и формата на заболяването



Най-много от пациентите с полиартрит са лекувани с Етанерцепт (n=79; 64%), почти всички със системна форма (n=33; 94 %) - с Тоцилизумаб , а тези с ентезит-свързан артрит - най-много с Адалimumаб (n=14; 86%). В групата на олигоартрита е равномерно разпределението между двата анти - TNF медикамента (фигура 9).

▪ **Възраст на дебют на заболяването и възраст при начало на лечението с биологичен препарат.**

Средната възраст на диагностициране на заболяването общо в групата е 6,3 г.в. (0, 67 г.в. - 16 г.в.). Сравнявайки отново с международните регистри тя е сходна с PHARMACHILD е 6,2 г.в (2,8-10,9 г.в.) и по-ниска от шведския регистър , за който е 8,3 г.в. (3,5- 12,8 г.в.) .

Тази възраст при група български пациенти с ЮИА (с и без БА) е 6.85 ±4.27 г.в. в проследените от Ганева и екип пациенти.

По-ранната възраст на начало на ЮИА би могла да е прогностичен белег за по-голяма вероятност за започване на БЛ.

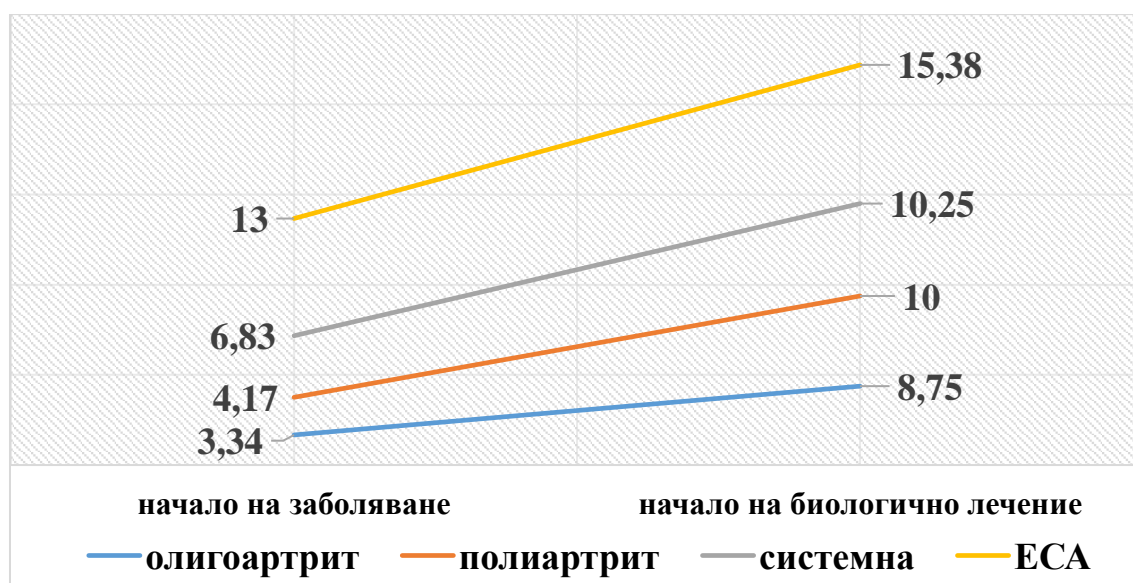
Отчита се статистически значимо различие спрямо пола - при момчетата възраст на дебют на заболяването е 5,45 ± 4,32 (0,75 г.в.- 16 г.в), а за момчетата – 7,16 ±4,71 (0,67 г.в- 16г.в) ($p= 0,001$) (таблица 6).

Таблица 6. Възраст начало на заболяване и на започване на БЛ според пол

Показател	Пол	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст на начало на заболяването	Женски	181	5,45	3,33	4,32	0,75	17,00	0,001
	Мъжки	115	7,16	6,17	4,71	0,67	16,50	
Възраст на започване на БЛ	Женски	181	8,97	9,00	4,64	1,25	18,00	0,016
	Мъжки	115	10,30	10,67	4,68	2,17	17,33	

Съществени различия има и по отношение на различните подформи. Най-ранен е дебютът на болестта при децата на БЛ с олигоартрит (3,34 г.в), а най-късен при тези с ентезит-свързан артрит (13 г.в.). За полиартритна форма е 4,17 г., за системна форма - 6,83 г.в. (фигура 10).

Фигура 10. Възраст начало на заболяване и на започване на БЛ според форма ЮИА

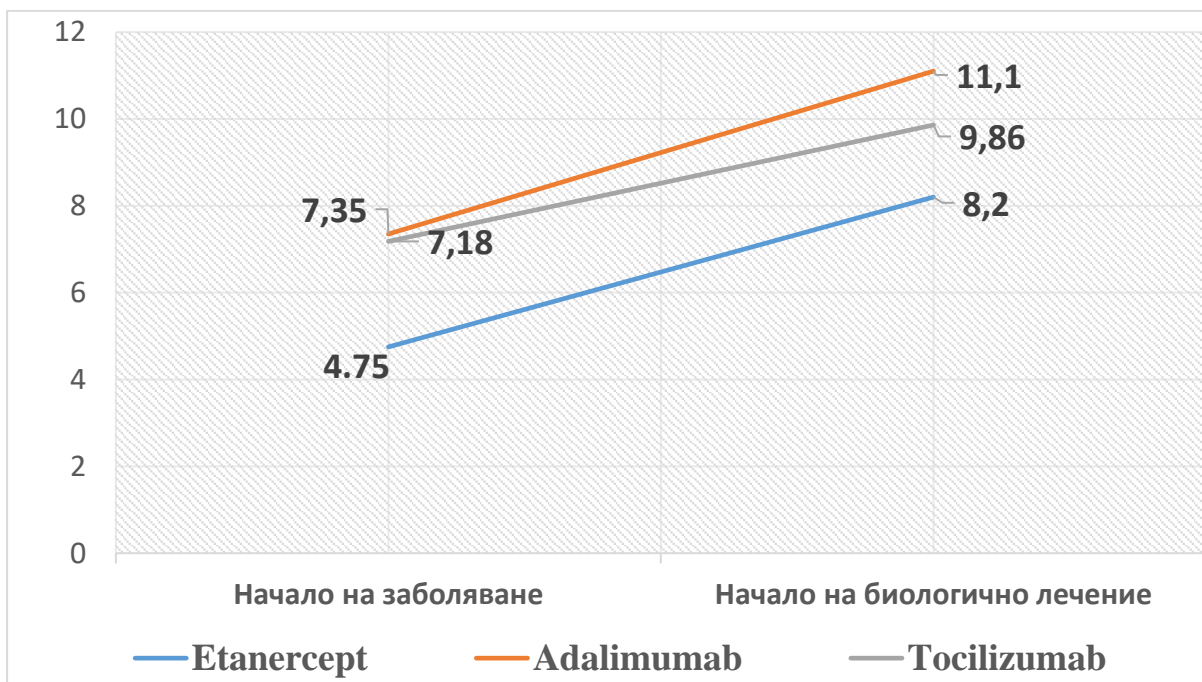


При анализ на средната възраст на започване на биологично лечение, отново се отчита, че тя е по-малка за момчетата – 8,97 г.в, сравнена с тази при момчетата, която е 10,30 г.в.($p=0,016$) (таблица 6). Общо за цялата група тя е $9,6 \pm 4,69$ (1,25 г.в. - 18 г.в.). Сходна е възрастта на започване на биологична терапия, докладвана от Arsenyeva при проследяване на 435 руски пациенти за период от 10 години. Средната за групата, която съобщават, е 10,5 години (1,5г.в.- 18г.в.)⁽¹⁷¹⁾.

Биологичното лечение се започва в най-ранна възраст при децата с олигоартрит, следвани от полиартрит, системна форма и най – късна е тя за ЕСА. (фигура 10).

При сравнение на трите медикамента - групата на пациенти с Етанерцепт е със значително по-ниска възраст на начало на заболяването и възраст на започване на биологично лечение (фигура 11).

Фигура 11 . Възраст на дебют на заболяването и възраст на начало на БЛ според медикамента



Няма разлика във възрастовите показатели за начало на заболяването за групите с Адалимумаб и Тоцилизумаб, но има такава във възрастта за започване на биологично лечение – по-късно е то за децата с Адалимумаб. (фигура 11).

При сравнение с проследявани деца от Британски регистър (BSPAR-ETN), провеждащи терапия с Етанерцепт, за които средна възраст на започване на БЛ е 11 г.в. , се установява, че при нашите деца с Етанерцепт тя е по-ниска – 8,2 г.в.⁽¹⁵⁸⁾.

Таблица 7. Средна възраст на дебют на заболяването и на започване на биологично лечение при групи с различни медикаменти

Показател	Медикамент	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст начало на заболяване	Етанерцепт	136	4,75	2,92	3,87	0,67	16,00	<0,001
	Адалимумаб	95	7,35	6,67	4,92	0,83	16,00	
	Тоцилизумаб	65	7,18	6,83	4,58	1,00	15,75	
Възраст начало на БЛ	Етанерцепт	136	8,20	7,42	4,43	2,00	16,67	<0,001
	Адалимумаб	95	11,09	12,25	4,63	2,00	17,00	
	Тоцилизумаб	65	9,86	10,33	4,58	1,25	16,00	

Друг важен показател, обект на проучването ни, е времето от поставяне на диагноза до започване на лечение с биологичен препарат. Средно този период за групата е 3,3 години (0 г – 15 г 2 м.). В ВIKER продължителността на заболяването преди началото на терапията е най-кратка за децата с Етанерцепт- средно 4,1 години ± 3,5г., последвани от пациенти, започващи с Адалимумаб (5,4 ± 3,9 години) и Тоцилизумаб (5,8

$\pm 4,1$ години) ⁽¹⁰³⁾. По данни от турски екип за изследваните от тях пациенти, средна възраст на диагноза е $9,1 \pm 4,9$ г. и БА се предписват след период от средно 14 месеца (3-66 месеца) след началото на заболяването ⁽¹⁰³⁾. В британския регистър този период е средно 2 години след дебют на заболяването ⁽¹⁵⁸⁾ .

При сравнение на групите по пол се отчита по-късно започване на лечението при момичетата ($p=0,036$) (таблица 8).

Таблица 8. Период до започване на биологично лечение според пол

Показател	Пол	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Време от началото на болестта до започване на БЛ	Женски	181	3,52	2,67	3,07	0,50	16,25	0,036
	Мъжки	115	3,14	1,75	3,39	0,00	15,00	

Най-рано се започва терапията при системна форма ($1,81 \pm 2,11$ г), най-късно при полиартрит ($3,75 \pm 3,54$ г.), средното време за децата с ентезит-свързан артрит е $2,41 \pm 2,65$ г, а за олигоартрит - $3,57 \pm 3,03$ г.($p=0,001$)(таблица 9).

Таблица 9. Различия в периода на започване на БА според формата на ЮИА

Показател	Форма ЮИА	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Време от началото на болестта до започване на БЛ	ЕСА	16	2,41	1,17	2,65	0,50	8,00	0,001
	Олигоартрит	122	3,57	2,50	3,03	0,00	11,83	
	Полиартрит	123	3,75	2,50	3,54	0,25	16,25	
	Системна форма	35	1,81	1,17	2,11	0,00	12,00	

Поради голямата давност на заболяването при пациентите в началните годините, от които е разрешена употребата на БА, за да се получи по-реална представа, направихме изчисление за пациентите в последните 5 години от изследвания интервал (2015г.- 2020г). Значително по-бързо е въвеждането на биологичните медикаменти за проучваните пациенти - средно 18 месеца, като отново е малко по-бавно при момичета – 19 месеца, сравнено с момчета - 17 мес.

Интересни данни относно връзката между времето на започване на БЛ и последващата терапия представят Montag LJ et al при анализ на пациенти от VIKER и проследяваето им след 18 г.в. в регистъра JUMBO. Общо 1306 млади възрастни(от тях 68% жени) с ЮИА и средна продължителност на заболяването $13,6\pm 6$ години са включени в проучването. Колкото по-дълъг е интервалът от време между началото на ЮИА и началото на лечението с БА, толкова по-висок е средният брой лекарства, приети в зряла възраст. Пациентите с късно начало на биологично лечение са използвали $1,8\pm 1,9$ лекарства, докато пациентите с ранно начало са използвали $1,3\pm 1,6$. Тези с късно начало съобщават за значително по-честа употреба на с/б БМАРЛ ($p<0,001$) и системни глюкокортикоиди ($p=0,028$), както и на антидепресанти и антихипертензивни медикаменти. ($p=0.02$)⁽¹⁷²⁾.

В проучването STOP-ЛИА 198 деца (49,5%) са получили БА в рамките на 3 месеца от началото. При анализ са разделени на три групи според повлияването на състоянието им- бавно, умерено или бързо подобрене на активността на заболяването с течение на времето.

Пациентите от групата с бързо подобрене са постигнали неактивно заболяване в рамките на 6 месеца от изходното ниво. Шансовете за децата да попаднат в групата на бързо подобрене спрямо тази на бавно подобрене са 3,6 пъти по-високи (95% доверителен интервал 1,32-10,0; $p = 0,013$) за тези, започнали БА ≤ 3 месеца от началото, в сравнение с пациентите, които са започнали БА след повече от 3 месеца. Тези данни също потвърждават, че започването на БА в рамките на 3 месеца от изходната оценка е свързано с по-бързо постигане на неактивно заболяване при деца с нелекуван полиартикуларен ЮИА⁽¹⁷³⁾.

Данните от последните години в нашата група показват правилната тенденция към по-ранно започване на биологичната терапия и за българските пациенти.

6.1.2. Имунологични особености на пациентите

Всички пациенти с ЮИА скринингово се изследват за наличие на Антинуклеарни антитела (ANA). Повишен титър може да се наблюдава при всички подформи, но най- често е при олигоартритната форма.

В нашата група пациенти ANA положителни са 69 деца (23,3 %) , което е много близо до резултата от PHARMACHILD (21,4 %) , но по-нисък от този на ВIKER (47,6 %) .

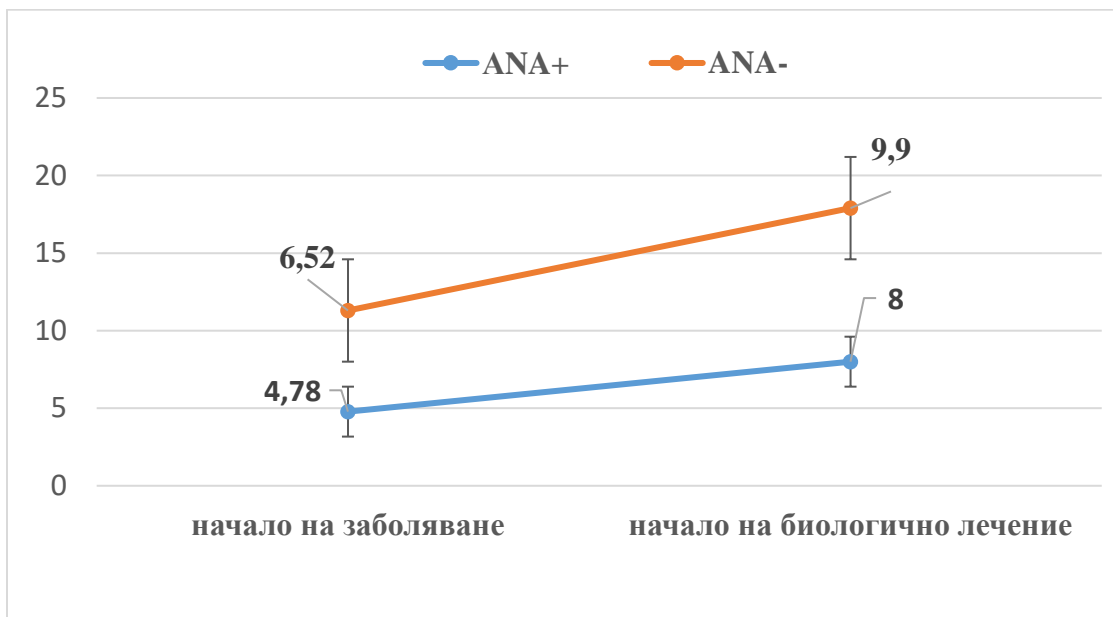
Докладваният процент в световната литература (50-70 %) за деца с ЮИА е по-висок от нашия резултат, както и публикувания от Ганева за българските деца с ЮИА (с и без БА)- 63 % ⁽¹⁷⁰⁾ .Тези данни показват , че децата на БЛ са по-рядко с позитивни антинуклеарни антитела.

При анализ на разпределението по пол между двете групи се установява , че момичетата са повече в групата с положителни стойности на ANA (n=53;76.8 %). Резултатът съответства с данните в литературата, според които сред пациентите с положителни титри на ANA преобладава женски пол.

При разпределението по подформи, най-често положителен титър на антинуклеарни антитела в дебюта на болестта се регистрира при олигоартритната форма на ЮИА (n=46, 66,7%), следвани от полиартит (n=21, 30, 4%). При нито едно дете със системна форма не се отчита ANA позитивен резултат. Тези данни съвпадат с докладваните в световен мащаб, както и с тези описани при изследване на български пациенти ⁽¹⁷⁰⁾.

ANA положителните деца имат по-ранно начало на болестта, по-ранно започване на биологично лечение и по-кратък период до започване на биологично лечение (фигура 12).

Фигура 12. Възраст дебют на заболяване и начало на БЛ според ANA



Не се регистрира статистически значима връзка между наличието на положителни или отрицателни стойности на ANA и активността на артритата, определена чрез брой засегнати стави при дебюта на ЮИА.

При разпределението на децата според прилагания биологичен агент се установява, че най-голям брой деца с позитивни ANA са на терапия с Адалимумаб (таблица 10).

Таблица 10. Разпределение на ANA позитивни пациенти според биологичния агент

ANA		Медикамент			Общо	X ²	df	p
		Етанерцепт	Адалимумаб	Тоцилизумаб				
Да	N	25	32	12	69	8,42	2	0,015
	%	18,4%	33,7%	18,5%	23,3%			
Не	N	111	63	53	227			
	%	81,6%	66,3%	81,5%	76,7%			
Общо	N	136	95	65	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			

Традиционно ANA се използва като рисков биомаркер за развитието на очно засягане. В проследяваната от нас група деца с БЛ очно засягане се регистрира при 22 в дебюта на заболяването, от които само 6 са били ANA позитивни в началото. При проследяване увеит се регистрира при още 11 деца или общо при 33 (11%) от цялата група. Процентът е сходен с този при деца с ЮИА без значение от терапията, така че БЛ не е свързано с висока честота на увеити.

Антинуклеарните антитела позитивират при 14 (42%) от всички деца с очно засягане в края на периода на проследяване. В групата преобладават момичета (61%) с ниска възраст на дебют на заболяването(до 2 г.в са 55%).

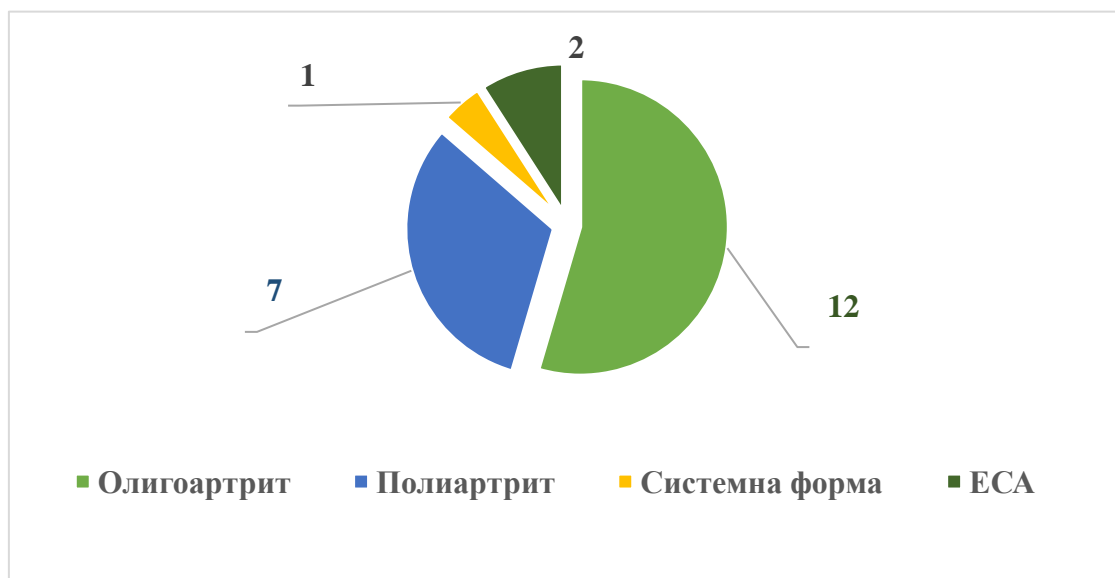
При обсервационно мащабно проучване, включващо 65 центъра от цял свят, събиращо данни за особеностите на протичане на ЮИА в различните географски ширини, както и спецификите на терапията в

различните страни, се докладва честота на увеита за Източна Европа от 9 %. В Западно- и Северно- европейските страни този процент е по-висок- 19 %, което вероятно обяснява и различието в нашите данни с тези от ВIKER. При немските пациенти с БЛ увеит се регистрира при 19,6 %⁽¹⁷⁴⁾. Подобен е процентът и във PHARMACHILD - 19,9 % .

Данните при турски и руски пациенти са сходни с нашите- 10,7 % от децата, проследени от Karadag и 12 % от тези описани от Arsenyeva^(171,175).

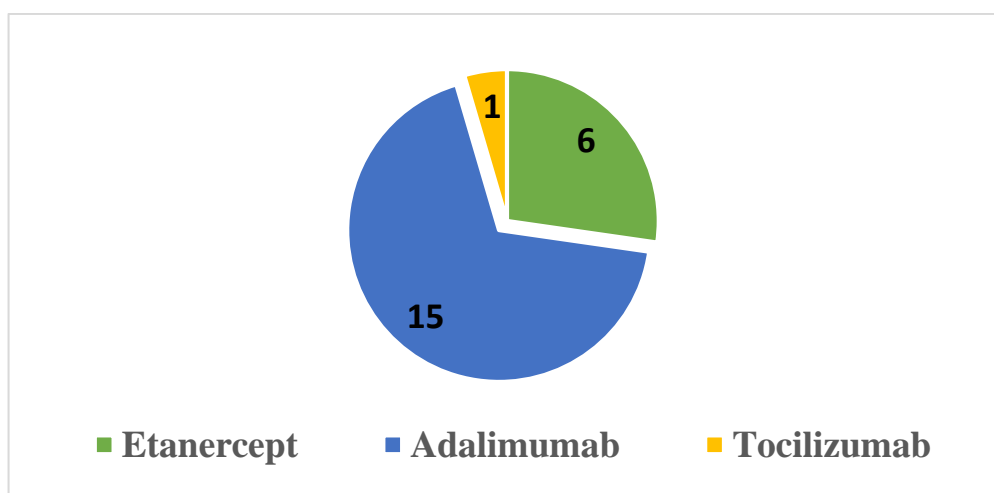
По отношение на формите на ЮИА, най-често очното засягане се наблюдава при олигоартритна форма (n= 12- 54,5 %), следвано от полиартрит (n= 7 - 31,8 %), ЕСА (n = 2- 9,1 %) и системна форма (n= 1 - 4,5 %). Това съотношение се променя дискретно при анализиране на всички пациенти с очно засягане при последния преглед : олигоартрит - 49 %, полиартрит- 42%, ЕСА- 6 %, системна форма- 3 % (фигура 13).

Фигура 13. Разпределение на пациенти с очно засягане според форма



Най-често използваният биологичен медикамент при децата с увеит е Адалимумаб (n= 15, 68,2%), следван от Етанерцепт (n= 6, 27,3 %) и Тоцилизумаб (n= 1 , 4, 5 %) (p= 0.001).

Фигура 14. Разпределение на пациенти с очно засягане според прилаган медикамент



При анализ на връзката между възрастта на начало на заболяването, възраст на начало на биологично лечение , брой стави при дебюта и очно засягане не се установи статистически значима разлика (таблица 11).

Таблица 11. Взаимовръзка между очно засягане и възраст дебют на заболяване, начало на лечение и брой засегнати стави

Показател	Очно засягане	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст начало на заболяването	Да	22	5,99	4,00	5,03	1,42	16,50	0,984
	Не	274	6,13	4,67	4,52	0,67	17,00	
Възраст начало на БЛ	Да	22	9,90	9,75	4,79	2,58	17,33	0,583
	Не	274	9,46	9,92	4,69	1,25	18,00	
Брой стави в началото	Да	22	3,91	4,00	2,43	1,00	11,00	0,906
	Не	274	4,00	4,00	2,59	0,00	12,0	

Друг имунологичен показател, който скринингово се проследява при пациентите и има значение за тежестта на артритата, е Ревматоидния фактор (РФ). При изследваните деца такъв се установи при 10 (3,4%), като почти всички са от женски пол (n=9-90%). Осем от децата са с полиартрит, а 2 са класифицирани в групата на олигоартрит при дебюта на заболяването им.

Дялът на пациенти с положителен РФ в общата група на ЮИА е средно 5%, а и в докладваните пациенти от Ганева, РФ е положителен при 4%, което показва че позитивирането на РФ вероятно няма отношение към честотата на използване на биологични препарати.

Седем от пациентите са провеждали лечение с Етанерцепт, 1 с Адалимумаб и двама с Тоцилизумаб. В ВIKER 6,9% от пациентите са с позитивен РФ, като и при тях най-много са били на лечение с Етанерцепт. В докладвани пациенти от турски екип РФ е 7%.

Серопозитивните пациенти са с по-късна възраст на започване на заболяването ($8,93 \pm 4,83$) от тези с отрицателен РФ ($6,02 \pm 4,52$) ($p=0.029$) и с по-късна възраст на започване на лечението с БА ($12,28 \pm 4,29$ срещу $9,39 \pm 4,68$) ($p=0.051$) (таблица 12).

Таблица 12. Възраст дебют заболяване или начало БЛ спрямо РФ

Показател	РФ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст дебют на заболяването	Да	10	8,93	8,25	4,83	3,33	15,50	0,029
	Не	286	6,02	4,38	4,52	0,67	17,00	
Възраст започване на БЛ	Да	10	12,28	14,30	4,29	4,33	16,50	0,051
	Не	286	9,39	9,59	4,68	1,25	18,00	

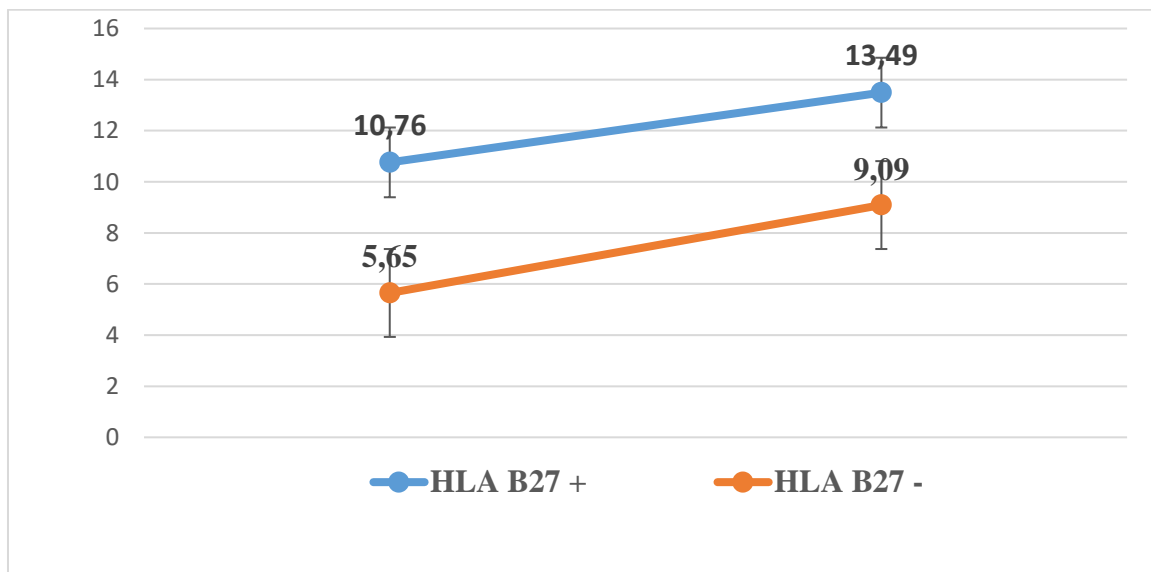
При изследване на децата за HLA-B27, положителен резултат се регистрира при 27 деца (9 %) с доминиране на мъжкия пол – 24 момчета/ 3 момичета ($p < 0,001$) (таблица 13).

Таблица 13. Зависимост пол / HLA-B27

Пол		HLA-B27		Общо	X ²	df	p
		Да	Не				
Женски	N	3	178	181	31,31	1	<0,001
	%	11,1%	66,2%	61,1%			
Мъжки	N	24	91	115			
	%	88,9%	33,8%	38,9%			
Общо	N	27	269	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Групата с HLA-B27 позитивни пациенти също е с по-висока възраст на започване на заболяването и на започване на лечението с БА (фигура 15).

Фигура 15. Възраст на дебют на заболяване и на започване на БЛ според HLA –B27



За сравнение с нашите резултати, честотата на HLA-B27 + в немския регистър е 18 % , а при турски пациенти - 12 % .

Седемдесет процента (n=19) от пациентите, позитивни за HLA- B27 , са на лечение с Адалимумаб, 26% (n= 7)- Етнерцепт и 4 % (n= 1)- Тоцилизумаб

Различия в разпределението има спрямо формата на артрит. Най-много положителни за HLA- B27 пациенти са с олигоартрит и ентезит-свързан артрит (Таблица 14).

Таблица 14. Разпределение по форма ЮИА на пациенти спрямо HLA – B27

Форма ЮИА	HLAB27			Общо	X ²	df	p
	Да	Не					
ЕСА	N	10	6	16	68,33	3	<0,001
	%	37,0%	2,2%	5,4%			
Олигоартрит	N	15	107	122			
	%	55,6%	39,8%	41,2%			
Полиартрит	N	2	121	123			
	%	7,4%	45,0%	41,6%			
Системна форма	N	0	35	35			
	%	0,0%	13,0%	11,8%			
Общо	N	27	269	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Разпределението по имунологични показатели на пациентите в групата ни е сходно с докладваните международни регистри. Анализът ни не се откри силна зависимост между някой от тях и честотата на провеждано биологично лечение, освен по-ниската честота на ANA позитивни деца в групата с БЛ.

6.1.3. Ставно засягане

Средният брой засегнати стави в началото на заболяването за цялата група е $3,99 \pm 2,58$. Не се установяват значими различия по пол (момичета $4,06 \pm 2,53$; момчета $-3,88 \pm 2,61$) ($p = 0,619$.)

Броят на ставите е в основата на класификацията на подформите на ЮИА, затова и очаквано има различия в четирите групи. За олигоартрит-среден брой засегнати стави са 3, за полиартрит- 6 , за ентезит-свързан артрит - 3 и за системна форма -2 стави (таблица 15).

Таблица 15 . Брой засегнати стави според подформа ЮИА

Показател	Форма	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Брой стави в началото	ЕСА	16	3,31	3,00	1,54	1,00	7,00	<0,001
	Олигоартрит	122	2,90	3,00	1,30	0,00	7,00	
	Полиартрит	123	5,80	6,00	2,69	0,00	12,00	
	Системна форма	35	1,74	2,00	1,79	0,00	8,00	

При провеждане на корелационен анализ (с метода Spearman's rho) се установи слаба връзка между броя засегнати стави и възрастта на започване на БЛ (таблица 16) .

Таблица 16 . Връзка брой стави и възраст започване на БЛ и дебют на заболяване

		Възраст дебют заболяване	Възраст започване на биологично лечение
Брой стави в началото	R	0,078	0,162
	p	0,180	0,005
	N	296	296

Не се установи статистически значима връзка между броя стави и очно засягане, ANA + , HLAB27 + или избор на медикамент.

По отношение на вида засегнати стави-най-често това е колянната става (n= 234 -78,4 %), следвана от глезенна (n=200 -67,6 %), малки стави на пръстите (n=99- 33,4 %), гривнена става (n=97- 32,8 %) и ТЗБС (n= 50 - 16,9 %). Сравнявайки тези данни с публикуваните от Ганева, в нашата група има по-често засягане на гривнена, глезенна и ТЗБС, което потвърждава, че включването им се свързва с по-голяма вероятност за включване на биологично лечение.

Според Solari et al засягането на гривнената става е маркер за по-лош терапевтичен резултат при деца с ЮИА, лекувани с Етанерцепт. Предишни

проучвания също показват, че пациентите с ЮИА със засягане на китката са изложени на по-висок риск от развитие на структурно увреждане на ставата ^(176, 177) и по-тежко протичане на артрит ⁽¹⁷⁸⁾.

Следователно наличието на артрит в гривнена става може да идентифицира подгрупа пациенти с ЮИА, които биха имали полза от по-ранно въвеждане на БА в хода на заболяването.

При анализ според пола на пациентите се установи статистически значима разлика при засягането на ТЗБС - това се случва по-често при момчетата (25,2 % срещу 11.6 %) ($p=0,02$). Гривнена става се засяга повече при момичетата (37%- 26,1 %) ($p=0,051$) (таблица 17).

Таблица 17. Засягане на различни стави според пола

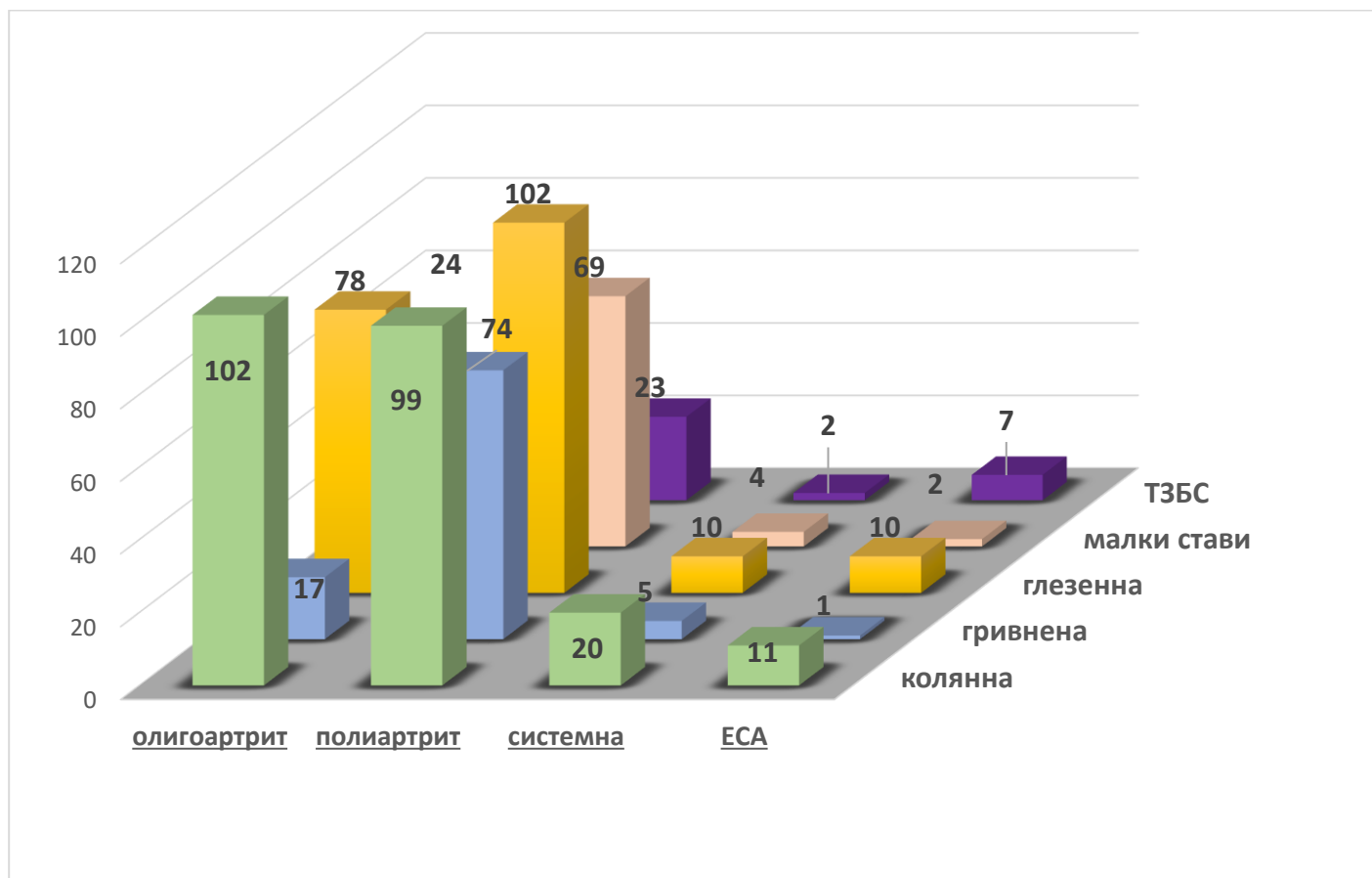
Вид става		Пол		Общо	X ²	df	p
		Женски	Мъжки				
Колянна става	N	141	91	232	0,06	1	0,802
	%	77,9%	79,1%	78,4%			
Гривнена става	N	67	30	97	3,81	1	0,051
	%	37,0%	26,1%	32,8%			
Глезенна става	N	124	76	200	0,19	1	0,664
	%	68,5%	66,1%	67,6%			
Малки стави	N	66	33	99	1,91	1	0,167
	%	36,5%	28,7%	33,4%			
ТЗБС	N	21	29	50	9,29	1	0,002
	%	11,6%	25,2%	16,9%			
Лакетна става	N	22	7	29	2,93	1	0,087
	%	12,2%	6,1%	9,8%			

При анализ на вида засегнати стави и формата на артита се очертават следните тенденции: най-засегнатата става при полиартритна форма е глезенната (n=102), следвана от колянна (n=99), гривнена (n=74), малки стави на пръстите (n=69), ТЗБС (n=23) и лакетна (n=17) .

За олигоартритна форма: 102 деца са с артрит на колянна става, следвани от глезенна (n=78), малки стави на пръстите (n= 24), ТЗБС (n=18) и лакетна (n=10).

При системната форма значително по-рядко се отбелязва артрит, но отново е в тази последователност на засегнатите стави.

Фигура 16. Засягане на различни стави според форма ЮИА



Връзка между различния вид засегната става и избор на биологичен медикамент не се установи, освен че най- много ангажиране на колянна и глезенна става има при пациентите на терапия с Етанерцепт (таблица 18).

Таблица 18. Засегнати стави в групите с различен медикамент

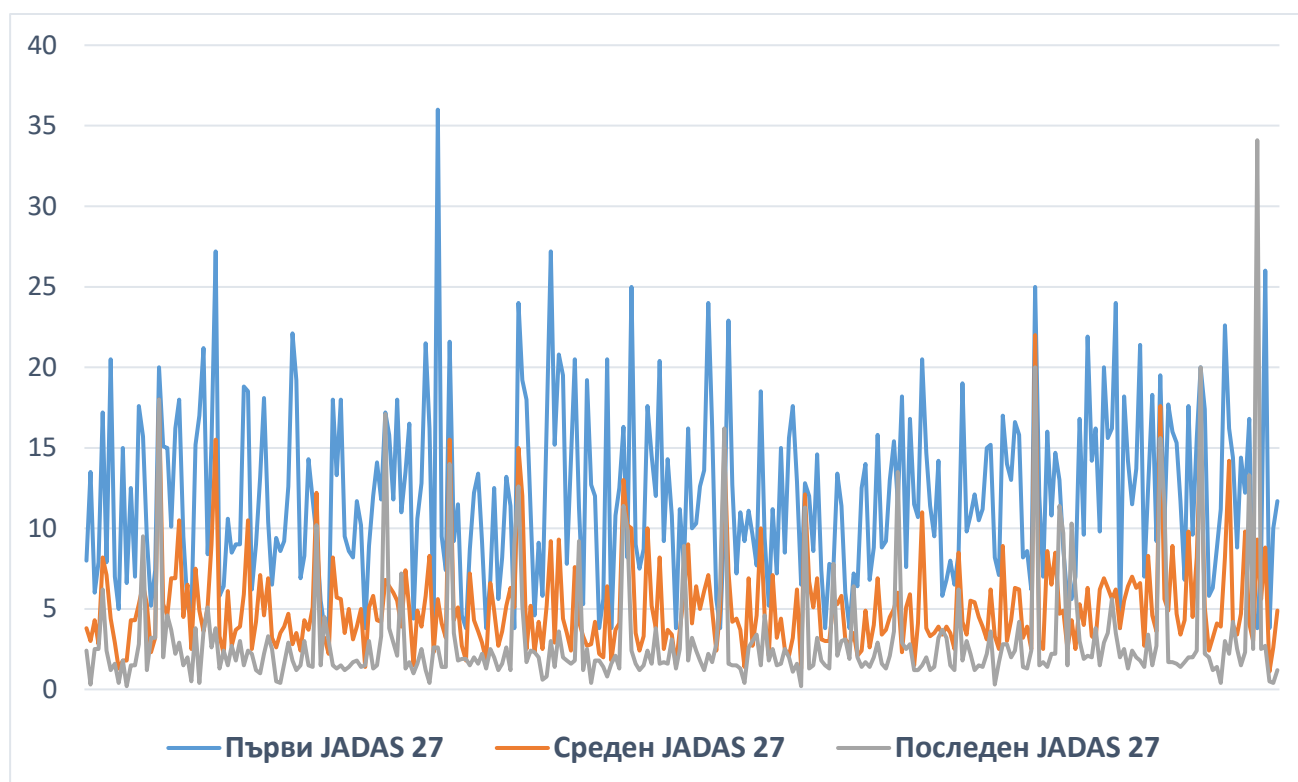
Вид става		Медикамент			Общо	p
		Етанерцепт	Адалимумаб	Тоцилизумаб		
Колянна става	N	115	75	42	232	0,006
	%	84,6%	78,9%	64,6%	78,4%	
Гривнена става	N	43	26	28	97	0,107
	%	31,6%	27,4%	43,1%	32,8%	
Глезенна става	N	99	65	36	200	0,047
	%	72,8%	68,4%	55,4%	67,6%	
Малки стави	N	47	30	22	99	0,892
	%	34,6%	31,6%	33,8%	33,4%	
ТЗБС	N	23	17	10	50	0,917
	%	16,9%	17,9%	15,4%	16,9%	
Лакетна става	N	17	5	7	29	0,182
	%	12,5%	5,3%	10,8%	9,8%	

6.2. Оценка на ефективността на биологичните медикаменти

Основният метод който сме използвали за измерване на влиянието на биологичните медикаменти върху активността на заболяването е чрез скалата JADAS 27.

Средна стойност в началото за цялата група е 12,12, като няма статистически значима разлика за двата пола (М -12,60 ± 5,12; Ж- 11,64 ± 5,69).

Фигура 17. Стойности на JADAS 27 при проследяване



Разлика в стойностите на JADAS 27 се отбелязват в различните форми ЮИА, което е очаквано, тъй като един от компонентите в образуване

на резултата е броят на засегнатите стави. Най-ниски са стойностите за олигоартрит, най-високи при полиартрит и ЕСА ($p < 0,001$) (таблица 19).

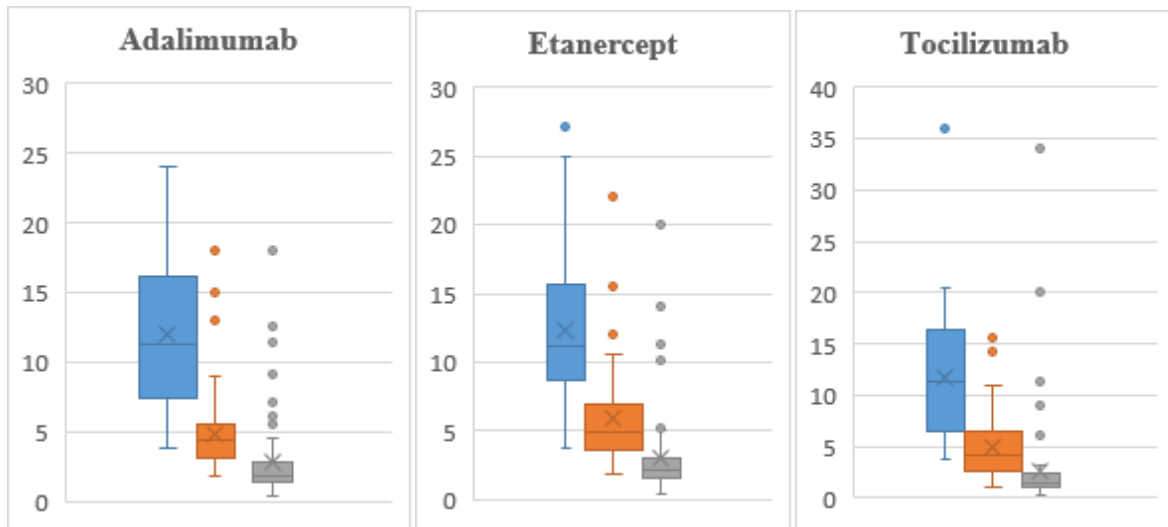
Таблица 19. Стойности на JADAS 27 при различните групи ЮИА

Показател	Форма	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
JADAS- 27	ЕСА	16	14,88	15,00	5,28	4,00	22,00	<0,001
	Олигоартрит	122	9,54	9,00	3,63	4,00	23,00	
	Полиартрит	123	14,33	14,00	5,26	4,00	27,00	
	Системна форма	35	11,17	10,00	6,71	4,00	36,00	

При анализиране на останалите показатели статистически значимост се установи по отношение на пациенти с положителни ANA, както и тези с очно засягане, които са с по-ниски стойности на JADAS 27 .

В хода на терапията средната стойност на JADAS 27 спада до 3,02, което е с 9,1 точки. Сравнявайки трите медикамента не се открива значима разлика в ефекта им (фигура 18).

Фигура 18. Промяна на JADAS27 за трите БА



Приложението и на трите препарата води до значително намаление на активността на заболяването (таблица 20).

Таблица 20. Стойности на JADAS27 в трите групи пациенти с различни БА

Медикамент	JADAS27	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Етанерцепт	Първи_JADAS27	136	12,06	11,00	5,18	4,00	27,00	<0,001
	Последен_JADAS27	136	3,04	2,00	3,10	0,00	20,00	
Адалимумаб	Първи_JADAS27	95	12,00	11,00	5,14	4,00	26,00	<0,001
	Последен_JADAS27	95	3,21	2,00	3,19	0,00	18,00	
Тоцилизумаб	Първи_JADAS27	65	11,94	12,00	6,09	4,00	36,00	<0,001
	Последен_JADAS27	65	2,82	2,00	5,18	0,00	34,00	

Голямо намаление в стойността в показателя показва и Lovell , проследявайки 171 деца с полиартрит на възраст между 4 и 17 години.

Средна стойност на JADAS27 е намаляла от изходна 22,5 до 2,5 на седмица 312⁽⁷¹⁾. При проследяване на турски пациенти от Karadag се отбелязва спад в JADAS 71 със средно 12 точки - от 16, 5 (9-31) до 4,5 (0-17) ⁽¹⁷⁵⁾.

От всички пациенти в нашата изследвана група, 43 (15 %) не успяват да достигнат до стойност на JADAS 27 $\leq 3,8$ за полиартрит или < 2 за олигоартрит, което отговаря и на определението за заболяване с минимална активност. От тях 27 са момичета и 16 момчета. Преобладаваща е полиартритната форма (n= 18), следвана от олигоартрит (n= 14) и системна форма (n= 4). Нито едно дете от групата на ЕСА не е останало със стойност над 3,8.

Най-често използваният медикамент в тази група е бил Етанерцепт (n= 20), след това Адалимумаб (n= 17) и Тоцилизумаб (n= 6). Седем от децата са ANA позитивни, а осем – с очно засягане. Възрастовото разпределение е следното: под 3 годишна възраст са 18 деца, между 3- 6 г.в - осем деца, между 6-12 г .в .- десет и над 12 г.в. - седем деца.

Гривнената става е засегната при 48 % от групата с по-висок JADAS 27, сравнено с 33 % от общата група, което потвърждава и че тя е маркер за по-тежко протичане ⁽¹⁵⁷⁾.

6.3. Определяне на фактори, отговорни за липса на ефективност на един биологичен препарат, наложили смяната му с друг биологичен агент

Въпреки отличните резултати, докладвани от проведените проучвания по отношение на ефективността на биологичните медикаменти, до ремисия на заболяването се достига при малък брой пациенти. Според международно проучване от 9081 пациента с ЮИА от 49 държави, 33–56% имат активен артрит при последната им визита, въпреки че всеки трети използва и биологичен препарат (157). При неуспех от терапията често се налага превключване от един към друг БА.

В проучваната от нас група при 82 (28%) от децата се е наложило смяна на биологичния агент. Най-често това се случва от анти-TNF агент към анти-IL6 агент (58%) или от Етанерцепт към Адалимумаб (38%). По-рядко се наблюдава преминаването от anti-IL6 към anti-TNF препарат – само 4% (фигура 19).

Фигура 19 . Процент пациенти преминали към различен БА



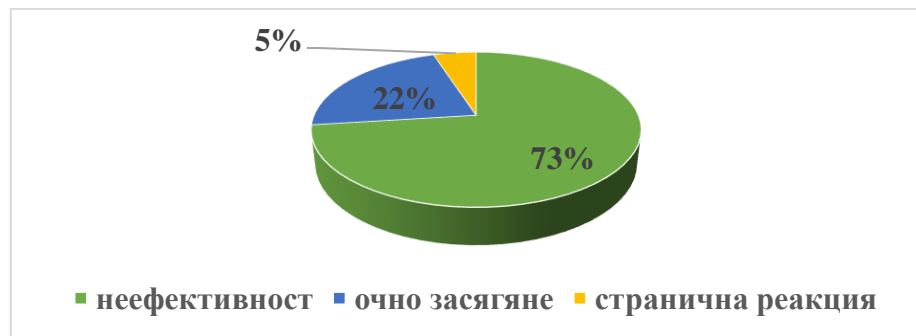
Подобни резултати при смяна на БА са докладвали екип на Kearsley-Fleet L- 270 (23%) от 1152 пациенти са започнали втори биологичен препарат⁽¹⁵⁸⁾, както и в CARRA регистъра - от 1361 деца при 349 (26%) се е наложила смяна на биологичните лекарства⁽¹⁷⁹⁾. Нидерландският регистър има почти идентични на нашите данни : от 307 пациенти, 26% са преминали към втори биологичен агент⁽¹⁸⁰⁾.

Най-често първи избор е Етанерцепт, като в по-голям процент от децата, докладвани и от други автори, се прави първо смяна от един към друг анти-TNF препарат. В нашата група при 38 % от децата от Етанерцепт се е преминало към Адалимумаб.

Според последните препоръки на ACR за лечение на деца с несистемен артрит при неуспех от терапия с първа линия медикамент от групата на анти-TNF е по –добре да се премине към медикамент от друга група. Насоките се базират основно на данни от проучвания, проведени при пациенти с РА. ⁽¹⁸¹⁾

Най-често причина за смяна на лечението е неефективност на медикамента, следвано от поява на увеит или нежелани реакции. Разпределението в нашата група е подобно на докладваните от международните екипи. При 73 % недостатъчният терапевтичен отговор е довел до избор на нов БА, при 22% -появата на увеит в хода на заболяването, а само при 5 % се е дължало на поява на нежелана реакция(фигура 20).

Фигура 20. Причини за смяната на БА



Анализирахме характеристиките на децата в групите с и без смяна на БА с цел откриване на зависимости, които биха ни насочили към фактори предиктори за употреба на повече от един БА.

При сравнение на групите, в тази със смяна се наблюдава преобладаване на женски пол - 34 % от всички момичета срещу 17 % от всички момчета са преминали на втори биологичен препарат. (таблица 21).

Таблица 21 . Различия по пол в група със смяна и в група без смяна на БА

Пол		ГРУПА		Общо	X ²	df	p
		със смяна	без смяна				
Женски	N	62	119	181	9,98	1	0,002
	%	75,6%	55,6%	61,1%			
Мъжки	N	20	95	115			
	%	24,4%	44,4%	38,9%			
Общо	N	82	214	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Децата с полиартритна форма са най-много в групата със смяна (59,8%), следвани от олигоартрит (36,6 %) и системна форма (3,7 %). Прави впечатление при нито едно от децата с ЕСА не се е наложила промяна на терапията (таблица 22).

Таблица 22. Разпределение по форма в групите с и без смяна на БА

Форма		Група		Общо	X ²	df	p
		със смяна	без смяна				
ЕСА	N	0	16	16	22,16	3	<0,001
	%	0,0%	7,5%	5,4%			
Олигоартрит	N	30	92	122			
	%	36,6%	43,0%	41,2%			
Полиартрит	N	49	74	123			
	%	59,8%	34,6%	41,6%			
Системна	N	3	32	35			
	%	3,7%	15,0%	11,8%			
Общо	N	82	214	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

По отношение на възрастта на дебют на заболяването и на начало на биологичното лечение се установи статистически значима разлика- много по-ранни са те в групата със смяна на БА. ($p < 0.001$).

При анализ на броя и вид засегнати стави се отчита малко по-голям брой стави в началото в групата със смяна на БА ($p = 0,037$), както и по-често засягане на колянна става ($p = 0.034$) (таблица 23).

Стойностите на JADAS 27 в началото и в края не показват статистически значими разлики в двете групи.

Таблица 23. Анализ на различни показатели в групите с и без смяна на БА

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст начало на заболяване	със смяна	82,00	4,07	2,00	3,42	1,00	15,00	<0,001
	без смяна	214	6,89	6,00	4,72	1,00	17,00	
Възраст започване на биологично лечение	със смяна	82	8,00	7,00	4,15	2,00	17,00	0,001
	без смяна	214	10,05	11,00	4,79	1,00	18,00	
Брой стави в началото	със смяна	81	3,37	3,00	2,20	1,00	11,00	0,037
	без смяна	214	2,89	2,00	2,26	0,00	11,00	
Брой стави в края	със смяна	82	2,61	2,00	2,30	0,00	14,00	0,582
	без смяна	214	2,50	2,00	2,20	0,00	12,00	
Начален JADAS27	със смяна	82	11,85	12,00	4,95	4,00	26,00	0,814
	без смяна	214	12,07	11,00	5,52	4,00	36,00	
Последен JADAS27	със смяна	82	3,62	2,00	3,76	1,00	17,00	0,061
	без смяна	214	2,83	2,00	3,62	0,00	34,00	

В двете групи не се откриха значими разлики и по отношение на имунологичните показатели РФ и HLA B-27, както и на очно засягане или съпътстваща терапия.

С оглед на резултатите в нашата група се оформиха следните фактори, които биха били предиктори за необходимост от употреба на повече от един БА: женски пол, полиартрит, ранна възраст на начало на заболяването, повече засегнати стави в дебюта на заболяването.

Отделихме контролна група от 82 деца със сходно разпределение по пол, възраст и форма на заболяването и ги сравнихме с 82-те деца със смяна на БА. При анализът се потвърди, че в групата със смяна има засягане на повече стави в началото и няма значими разлики в стойностите на JADAS 27 при проследяване (таблица 24).

Таблица 24. Анализ на различни показатели в групите с и без смяна на БА

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Брой стави в началото	контроли	82	2,88	2,00	2,40	0,00	11,00	0,043
	със смяна	82	3,37	3,00	2,20	1,00	11,00	
Брой стави накрая	контроли	82	2,80	2,00	2,29	0,00	12,00	0,542
	със смяна	82	2,61	2,00	2,30	0,00	14,00	
Първи JADAS27	контроли	82	11,37	11,00	5,16	4,00	25,00	0,528
	със смяна	82	11,85	12,00	4,95	4,00	26,00	
Последен JADAS27	контроли	82	2,84	2,00	3,11	0,00	20,00	0,246
	със смяна	82	3,62	2,00	3,76	1,00	17,00	

От имунологичните показатели интересно е, че в групата със смяна по-рядко се регистрират ANA позитивни резултати (таблица 25).

Таблица 25. Разпределение на пациентите според ANA

ANA		Група		Общо	X ²	df	p
		контроли	със смяна				
Позитивни	N	30	12	42	10,37	1	0,001
	%	36,6%	14,6%	25,6%			
Негативни	N	52	70	122			
	%	63,4%	85,4%	74,4%			
Общо	N	82	82	164			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

При 11 деца (4%) се е наложило смяната на повече от един препарат-преминали са през Етанерцепт, Адалimumаб и след това Тоцилизумаб. От тях 8 са момичета, всички деца са с дебют на болестта преди 3 годишна възраст, имат засягане на колянна става и провеждат лечение с КС и Метотрексат, а 4 от тях - имат и очно засягане. Разпределението съвпада с докладвани от други екипи данни - трети препарат е използван при 5 %⁽¹⁸²⁾, 7%⁽¹⁸⁰⁾, 4 %⁽¹⁷⁵⁾ от пациентите, проследявани от други екипи.

6.4. Установяване на рискови фактори за обостряне на заболяването след прекратяване на лечението

Един от най-актуалните въпроси е кой е най-подходящият момент за прекратяване на лечението, без риск от повторно обостряне на заболяването.

От нашата група при 24 деца (8 %) имаме данни за настъпило обостряне на заболяването след прекратяване на лечението с БА.

Този процент е близък до докладваните от други екипи. Според Klotsche et al, от общия брой деца в началото (n= 1724) обостряне на ставните оплаквания при проследяване е регистрирано при 251 (14 %)⁽¹⁸³⁾. При анализа на K.Fleet от 1451 деца, провеждали лечение с БА със среден период на проследяване от 2,7 години, процентът с повторни ставни оплаквания след постигане на ремисия е точно колкото докладвания от нас - 8% ⁽¹⁸⁴⁾. Otten et al съобщават за 5 % от всички деца, при които се е наложило започване на лечение отново след прекратяване на терапията ⁽¹⁸⁵⁾.

Средният период от прекъсване на терапията до появата отново на активност на заболяването в нашата група е 8,1 месеца (1м. - 36 м.) .

Данните отново са сходни с международните доклади. Според Lovell DJ et al , в проследяваната от него група, включваща 137 пациенти на лечение с анти – TNF препарат, средното време до релапс е $212 \pm 9,77$ дни (7 месеца). ⁽¹⁵⁶⁾. Повторна поява на активно заболяване се съобщава след средно време от 12,1 месеца при анализиранията група на Klotsche et al и след 4,1 месеца при K.Fleet et al.

Анализирайки характеристиките на пациентите се установява значителна разлика по отношение на пол - 17 (71 %) са момичета, 7 (29%) са момчета.

Двадесет от децата (83 %) са на възраст до 3 години, а 14 (58 %) са до 2 годишна възраст.

Най-често от групата с обостряне на заболяването са пациенти с полиартрит (n= 15; 63%), следвани от олигоартрит (n= 8; 33%) и системна форма (n=1; 4 %). Не се регистрира нито един пациент с ентезит-свързан артрит.

Средният период от дебют на заболяването до започване на биологично лечение в групата с релапси на заболяването е 38 месеца, сходен с общия период за групата.

Сравнявайки използвания биологичен медикамент : 19 (79%)от децата са от групата с Етанерцепт, 4 (17 %) на Адалимумаб и само 1 (4%) е с Тоцилизумаб. Тези данни отговарят и на наблюдения и на други колективи, според които най-рядко се обострят децата след спиране на терапията с Тоцилизумаб ⁽¹⁸⁶⁾.

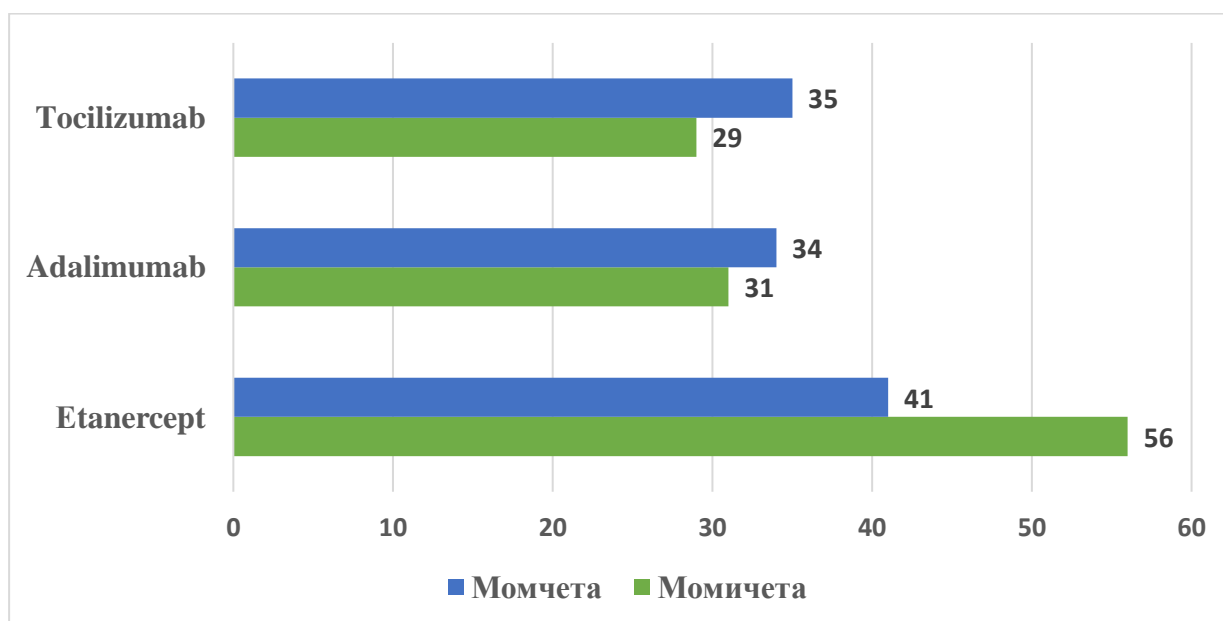
При анализ на нашата група се оформят следните рискови фактори за обостряне на заболяването след прекратяване на лечение с БА: ранна възраст на дебют на заболяването, женски пол, лечение с Etanercept.

6.5. Установяване на продължителността на лечение с БА и влияние на съпътстваща терапия

6.5.1. Продължителност на лечението

Средната продължителност на провеждано лечение с БА за всички пациенти е 38 месеца. Най- дълъг е този период за децата с Етанерцепт - 48,5 мес, следвано от Адалимумаб - 32, 5 месеца и Тоцилизумаб - 32 месеца (фигура 21).

Фигура 21. Продължителност на лечението с различните БА според пол



При момичетата провеждали терапия с Етанерцепт лечението е най-продължително - 56 месеца, а най-кратко е при момичетата с Тоцилизумаб.

Много сходни са резултатите от VIKER- средната продължителност на употребата преди прекратяване поради неефикасност или непоносимост е 2,85 години (34,5 месеца) за Адалimumаб и 4,29 (51,5 месеца) години за Етанерцепт. Няма значима разлика между различните форми ЮИА .

При проследяване на 68 пациента с ЮИА от испански екип средната продължителност на лечение с БА преди постигане на ремисия е 4,1 години ⁽¹⁸⁸⁾.

В проучване на Otten et al средното придържане към терапията с Етанерцепт е 49,2 месеца (46,4-52 месеца) за пациенти с отличен отговор на 15.месец; 47,5 месеца (44,9-50,1 месеца) за пациенти с междинен отговор и 17,4 месеца (13,6-21,2 месеца) за пациенти със слаб отговор⁽¹⁸⁹⁾.

С оглед на ниския процент на обостряния на заболяването след прекратяване на лечението, който се регистрира в нашата група (8%), вероятно продължителността на терапията от 3 години е достатъчна и е насока за обща препоръка при пациентите с ЮИА .

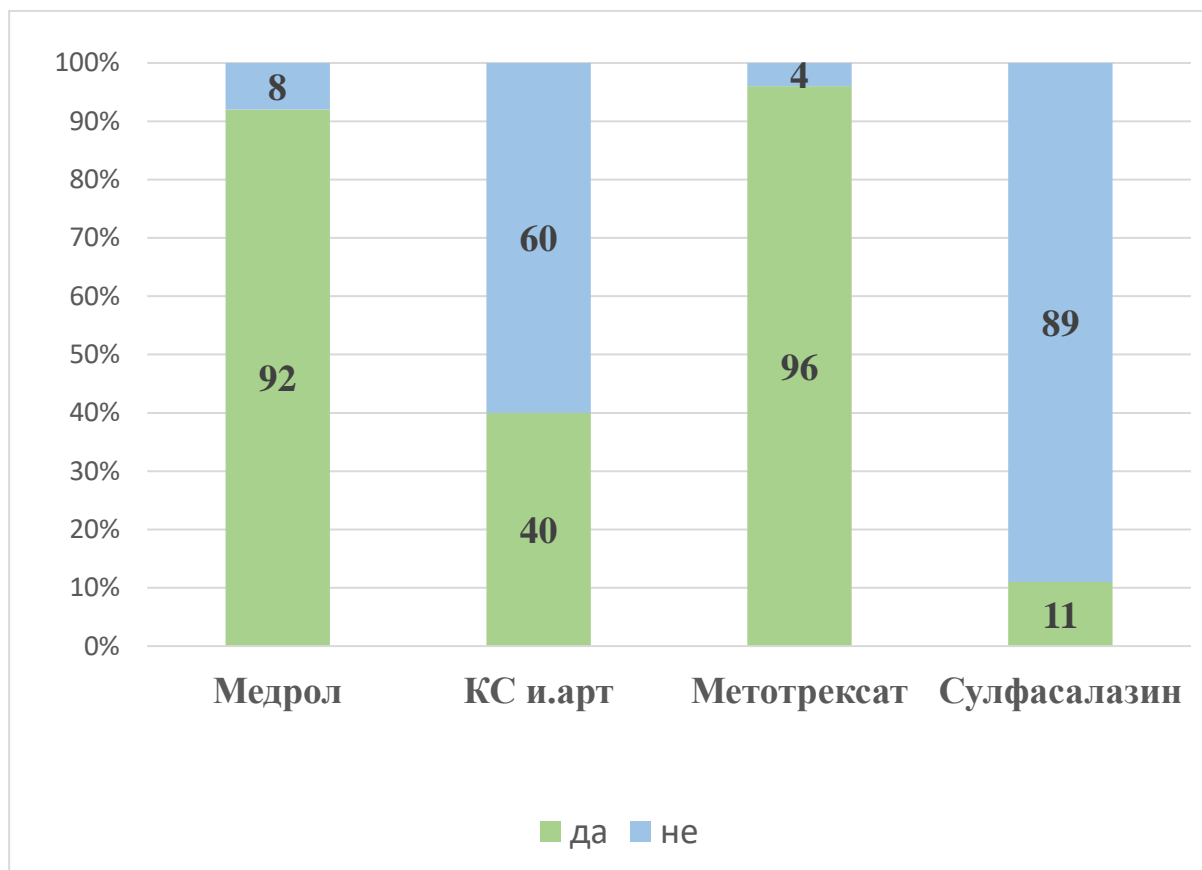
6.5.2.Придружаваща терапия

Децата с ювенилен идиопатичен артрит често прилагат комбинирана терапия, една от целите на настоящия дисертационен труд е да се установят взаимовръзки между придружаващата терапия и биологичното лечение.

Почти всички пациенти са провеждали лечение със системен глюкокортикостероид за определен период от време (n= 273- 92 %) , както

и с Метотрексат (96 %) (фигура 22). Подобен процент е докладван от Ганева, 88 % от децата в проучването им са употребявали ГКС.

Фигура 22. Придружаваща терапия при пациентите с БА



При сравнение на данните от международните регистри прави впечатление по-честото използване на МТХ и ГКС в нашата група. В ВIKER употребата на ГКС е застъпена при 33%; 28%; 37% от пациенти съответно на лечение с Етанерцепт, Адалимумаб, Тоцилизумаб.

Във PHARMACHILD системни ГКС се употребявани от 39,9 % , а в шведския регистър едва при 16,7 % .

Формата на артритата не е определяща за придружаващата терапия с ГКС. Разпределението на пациентите с ГКС според биологичния медикамент е следното: най-много от пациентите на лечение с Тоцилизумаб (97 %) са с КС, следвани от Етанерцепт (93%) и Адалимумаб (87%) .

В проучената от нас група употребата на системни КС се свързва с по-ранно начало на болестта и по-ранна възраст на започване на биологично лечение. Възрастта на дебют на заболяването за децата с КС е $5,97 \pm 4,58$ срещу $7,81 \pm 3,82$ за пациентите без ГКС, а започването на биологичната терапия е $9,19 \pm 4,68$ г. за първите и $13,05 \pm 3,14$ г. за тези без ГКС (таблица 26) .

Таблица 26. Възраст на дебют на заболяването и възраст на начало на БЛ в групи с и без системна ГКС терапия

Показател	КС	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст дебют на заболяването	Да	273	5,97	4,00	4,58	0,67	17,00	0,021
	Не	23	7,81	7,00	3,82	1,50	14,17	
Възраст начало на БЛ	Да	273	9,19	9,25	4,68	1,25	18,00	<0,001
	Не	23	13,05	13,67	3,14	4,25	16,50	

В хода на лечението при децата с ЮИА един от най-важните показатели е възможността за спиране на КС лечение, с оглед предотвратяване на възможните нежелани ефекти от продължителната им употреба.

Автори съобщават за значително намаление в приложението на КС в хода на биологичното лечение. От всички пациенти приемали КС в началото на проучването на Yokota et al , при 32.8% е станало възможно напълното му прекратяване, при 37,3 % е намалена дозата поне с 50 % , без да се регистрира активиране на заболяването ⁽⁷⁴⁾.

Според друго проучване средната дневна доза кортикостероид е намалена от 0,9 mg/kg/ден на изходно ниво до 0,7 mg/kg/ден след 4 седмично лечение и до 0,5 mg/kg/ден след 8 седмици. На седмица 52 е достигнато ниво от 0,2 mg/kg/ден. От 155 пациента на терапия с Тоцилизумаб, които са получавали и кортикостероиди в началото на лечението , 12,3% (n=19) са преустановили КС ⁽⁷⁵⁾.

Според De Benedetti 52% от проследяваните от него деца със системна форма и лечение с Тоцилизумаб са прекратили приема на КС.⁽⁷⁶⁾

Данни за лечението с КС в динамика при нашите пациенти успяхме да анализираме в групата с децата, при които се е наложила смяна на биологичен препарат. Четиредесет и четири процента от тях са успели да прекратят лечението с КС при последния регистриран преглед.

Интрартикуларното приложение на КС е осъществено при 40 % от всички деца, като най-често те са с олигоартрит, следвани от полиартрит и много рядко това се е налагало при ЕСА и системна форма ($p < 0,001$)(таблица 27). Подобен е и процентът, докладван от Ганева при български пациенти с ЮИА (с и без БЛ) - 44 % .

Таблица 27. Приложение на КС интраартикуларно спрямо формата ЮИА

Фирма ЮИА		КС интраартикуларно		Общо	X ²	df	p
		Да	Не				
ЕСА	N	2	14	16	50,05	3	<0,001
	%	1,7%	7,8%	5,4%			
Олигоартрит	N	75	47	122			
	%	64,1%	26,3%	41,2%			
Полиартрит	N	38	85	123			
	%	32,5%	47,5%	41,6%			
Системна форма	N	2	33	35			
	%	1,7%	18,4%	11,8%			
Общо	N	117	179	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Анализирайки останалите показатели се установиха няколко статистически значими разлики: по-ранно начало на болестта и на биологичното лечение при децата с интраартикуларно КС лечение ($p=0,02/p=0,03$) (таблица 28), по-често прилагане на КС i.art при пациенти ANA + ($p=0,001$) и при пациенти на лечение с Etanercept ($p=0,019$).

Таблица 28. Различни показатели при деца с и без КС интраартикуларно

Показател	КС i.art	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Дебют на заболяването	Да	117	5,20	4,00	4,13	0,67	16,00	0,022
	Не	179	6,72	5,83	4,72	0,75	17,00	
Начало на БЛ	Да	117	8,47	8,17	4,24	2,00	17,33	0,003
	Не	179	10,15	10,83	4,86	1,25	18,00	
Брой стави	Да	117	3,72	3,00	2,03	0,00	11,00	0,415
	Не	179	4,17	4,00	2,87	0,00	12,00	

При анализиране на употребата на БМАРЛ прави впечатление високият процент на употреба на МТХ (96 %) сравнено с употребата му в международните регистри: за ВIKER 84,2 % от децата са приемали Метотрексат , за PHARMACHILD - 83,8 % , а в Швеция - 61 %. Подобен на нашия резултат съобщават италиански колектив – Метотрексат се е прилагал при 95,4 % от пациентите им.⁽¹⁵⁷⁾.

При разглеждане на отделните показатели статистически значима връзка се откри по отношение на пол-момичетата по-често са под терапия с Метотрексат (таблица 29) .

Таблица 29. Разпределение по пол в групите с и без МТХ

ПОЛ		Метотрексат			Общо	X ²	df	p
		Да	Не					
Женски	N	177	4	181	5,28	1	0,022	
	%	62,5%	30,8%	61,1%				
Мъжки	N	106	9	115				
	%	37,5%	69,2%	38,9%				
Общо	N	283	13	296				
	%	100,0%	100,0%	100,0%				

Пациентите без МТХ имат по-късно начало на заболяването(10,64 ±3,49 срещу 5,91 ±4,49) ($p < 0,001$) и по-късно започване на биологично лечение (12,94 ± 2,68 срещу 9,33 ±4,70) (таблица 30).

Таблица 30. Средна възраст на дебют на заболяването и на начало на лечението в групите с и без МТХ

Показател	MTX	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст начало на заболяването	Да	283	5,91	4,00	4,49	0,67	16,50	<0,001
	Не	13	10,64	9,67	3,49	5,83	17,00	
Възраст започване на БЛ	Да	283	9,33	9,50	4,70	1,25	18,00	0,008
	Не	13	12,94	13,00	2,68	8,50	16,50	

Сравнявайки групите с и без смяна на биологичен медикамент се установи, че при нито един пациент от тези без МТХ не се е наложила смяна на БА($p= 0,025$)(таблица 31)

Таблица 31. Употреба на МТХ в група с и без смяна на БА

Смяна на медикамент		Метотрексат		Общо	χ^2	df	p
		Да	Не				
Да	N	80	0	80	5,04	1	0,025
	%	28,3%	0,0%	27,0%			
Не	N	203	13	216			
	%	71,7%	100,0%	73,0%			
Общо	N	283	13	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Друг медикамент от групата ан БМАРЛ, използван в лечебния план на ЮИА е Сулфсалазин. Най-предпочитан е в групата на пациентите с ентезит-свързан артрит и при тези на лечение с Адалимумаб (таблица 32, 33).

Таблица 32. Разпределение по форма ЮИА на групите с и без Сулфасалазин

Форма		Сулфасалазин		Общо	X ²	df	p
		Да	Не				
ЕСА	N	14	2	16	103,75	3	<0,001
	%	43,8%	0,8%	5,4%			
Олигоартрит	N	9	113	122			
	%	28,1%	42,8%	41,2%			
Полиартрит	N	8	115	123			
	%	25,0%	43,6%	41,6%			
Системна форма	N	1	34	35			
	%	3,1%	12,9%	11,8%			
Общо	N	32	264	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 33. Разпределение според БА на групите с и без Сулфасалазин

Медикамент		Сулфасалазин		Общо	X ²	df	p
		Да	Не				
Етанерцепт	N	7	129	136	30,90	2	<0,001
	%	21,9%	48,9%	45,9%			
Адалимумаб	N	24	71	95			
	%	75,0%	26,9%	32,1%			
Тоцилизумаб	N	1	64	65			
	%	3,1%	24,2%	22,0%			
Общо	N	32	264	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Пациентите, провеждали терапия със Сулфасалазин, имат по-късно начало на болестта (9,46 ± 4,04 срещу 5,71 ±4,45) и начало на БЛ (13± 2,99 срещу 9,06 ±4,68) (p<0,001). Преобладаващ е мъжкият пол в групата със Сулфасалазин (таблица 34).

Таблица 34. Разпределение по пол в групите с и без Сулфасалазин

Пол		Сулфасалазин		Общо	X ²	df	p
		Да	Не				
Жени	N	11	170	181	10,83	1	0,001
	%	34,4%	64,4%	61,1%			
Мъже	N	21	94	115			
	%	65,6%	35,6%	38,9%			
Общо	N	32	264	296			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Вероятно и административните ограничения при изписването на биологичните медикаменти в България се отразяват на по-разпространената употреба на БМАРЛ, сравнено с данните от чуждестранните колективи.

6.6. Изследване на имуногенността на биологичните медикаменти - алергични реакции, наличие на антилекарствени антитела

Най-често съобщаваните нежелани реакции от провежданото лечение с биологични медикаменти са локалните реакции на мястото на инжектиране и повишената честота на инфекции.

В нашата група от пациенти сериозен локален отговор към медикамента, наложил спирането му, е имало само при едно дете, провеждало лечение с Адалимумаб. Леките и бързопреходни локални реакции не са проследявани.

Тежка анафилактична реакция при вливане на Тоцилизумаб е наблюдавана при един пациент след втора инфузия на медикамента. Минуты след започването ѝ, се наблюдаваха интензивен сърбящ обрив, задух, прилошване и оток на устните.

Анафилактичната реакция се случи след втората инфузия, което предполага IgE-медиран механизъм и предишна сенсбилизация към този агент. Такъв механизъм също се доказва и от позитивирането на интрадермална скарификационна проба при трима от четирима пациенти, преживели анафилаксия, описани от Rocchi et al ⁽¹⁹⁰⁾. Подобни реакции са описани при 4 (3,9 %) от 128 деца с ревматични болести, три от които провеждали лечение с Тоцилизумаб ⁽¹⁹¹⁾. Въпреки ниската честота на тежки анафилактични реакции, вероятно кожните тестове могат да бъдат надежден инструмент за диагностика на IgE-медиирани хиперсензитивни реакции към Тоцилизумаб.

Чести инфекции са били причина за прекъсване на лечение само при един пациент на терапия с Адалимумаб. Няколко седмици една след друга, след приложение на медикамента, детето е било с развитие на респираторни инфекции.

Синдром на макрофагеална активация е наблюдаван при едно дете, лекувано с Adalimumab.

Не са наблюдавани лимфопролиферативни заболявания, хепатити и туберкулоза в периода на наблюдение.

Най-честите отклонения в лабораторните показатели като страничен ефект от медикаментите са развитието на левкопения с неутропения и тромбоцитопения , под терапия с Тоцилизумаб.

Анализирани са показателите от лабораторни изследвания на 50 от 65 деца, провеждащи лечение с Тоцилизумаб. При пет деца (10%) е установена тромбоцитопения - преходна, а при четири (8%) - неутропения и левкопения. При едно от тях тези нарушения в белия кръвен ред са наложили преустановяване на лечението.

Друга основна задача, която си поставихме е да се установи имуногенността на Адалимумаб.

Проведено е изследване на 33 деца, провеждащи лечение с Адалимумаб, от които 16 момичета и 17 момчета с преобладаваща олигоартритна форма (85 %).

При 4 (12 %) от пациентите се потвърди наличие на антитела срещу Адалимумаб. Този процент е съпоставим с докладваните от други автори .

Изследваните пациенти са малък брой, за да постигнем статистическа значимост, но прави впечатление че 3 от четирите са с олигоартрит, ANA

позитивни и с очно засягане. Всички са с придружаваща терапия с Метотрексат.

Изследването на ниво на медикамент и наличие на антилекарствени тела навлиза в практиката като помощен инструмент за определяне на най-подходящ терапевтичен подход към конкретен пациент.

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящия дисертационен труд бяха анализирани практиките при провеждане на биологично лечение при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Най-много от децата започват лечение с Етанерцепт като първи биологичен агент, вероятно заради по-продължителния опит с употребата му в сравнение с другите биологични агенти. Адалимумаб е избран предимно като първи биологичен агент при пациенти с ентезит-свързан артрит и при децата със съпътстващ увеит. Тоцилизумаб е най-предпочитаният медикамент в лечението на системна форма.

Разпределението по пол и форма на ЮИА е съпоставимо с докладваните от международни автори. Нашите резултати показаха по-ранна възраст на дебют на заболяването и на начало на биологичното лечение, като тя е с най-ниска стойност в групата с Етанерцепт и е значително по-ниска за момичетата.

Периодът до започване на биологично лечение се скъсява през последните години, което отговаря на новите препоръки за по-ранно и агресивно лечение на ЮИА. Бъдещ приоритетът за изследователите е да идентифицират пациентите, които имат най-голяма нужда от биологична терапия и при които ранното въвеждане ще доведе до промяна на дългосрочната прогноза по отношение на устойчива ремисия.

Продължителността на провежданото лечение средно за всички пациенти е 38 месеца, като се отбелязва най – дълъг период на приложение за Етанерцепт.

ANA позитивните деца в групата с БА са по-малко в сравнение с честотата им в общата популация на деца с ЮИА без БЛ, а по отношение на медикаментите - те се лекуват най-често с Адалимумаб. Серопозитивни деца са само 3, 4 % от всички и за тях е характерно по-късно начало на заболяването и на биологичното лечение, почти всички са започнали терапия с Етанерцепт. Групата с HLA- B27 позитивни пациенти също се характеризира с по-късно начало на заболяването и на биологично лечение, 70 % от тях се лекуват с Адалимумаб.

Не се установи статистически значима връзка между брой засегнати стави и избор на биологичен медикамент. Най - често ангажиране на колянна и глезенна става има при пациентите провеждащи терапия с Етанерцепт. Засягането на гривнената и тазобедрената става се очертаха като предиктор за по-голяма вероятност от включване на БА.

Най-честото извънставно увреждане- увеит се регистрира при 11 % от пациентите, като почти всички провеждат терапия с Адалимумаб.

Резултатът на JADAS27 намалява значително във всички групи в хода на лечението. Средно той се подобрява с 9,1 точки, с много близки стойности за трите препарата. От групата със задържаща се по-висока активност на заболяването при последния преглед при проследяване, най-малко са пациентите с Тоцилизумаб, а тези на двата anti-TNF препарат са сходен брой.

Не се наблюдава разлика при съпътстващата употребата на Метотрексат в трите групи. Такава се отбелязва за Сулфасалазин, който е употребяван най-често в комбинация с Адалимумаб. Интратрикулярни КС са прилагани най-често в групата на Етанерцепт, а системните КС са широко използвани и при трите биологични медикамента. Употребата на

КС се свързва с по-ранно начало на болестта и по-ранно започване на биологично лечение.

Въпреки отличните резултати по отношение на ефективността на медикаменти, в проучваната от нас група при 28 % от децата се е наложило смяна на биологичния агент, а при 4 % -смяна на два БА. Най-често това се случва от анти- TNF агент към анти- IL 6 агент или от Етанерцепт към Адалимумаб. Водеща причина за смяна на лечението е неефективност на медикамента, следвано от поява на увеит и след това изява на нежелани реакции. След анализ на показателите на пациентите в нашата група се оформиха следните фактори, предиктори за необходимост от употреба на повече от един БА: женски пол , полиартрит , ранна възраст на начало на заболяването, повече засегнати стави в началото .

Осем процента от всички деца са имали обостряне на заболяването след прекратяване на лечението, като преобладаващи в групата са тези, провеждали лечение с Етанерцепт. Другите рискови фактори за обостряне са ранна възраст на дебют на заболяването, късно начало на биологично лечение и женски пол.

В анализираната от нас група не бяха наблюдавани сериозни НЛР и се потвърди добрият профил на безопасност на БА. Не се регистрира нито едно малигнено заболяване, нито случай на реактивиране на туберкулоза.

При проведено изследване на група пациенти с ЮИА за наличие на антилекарствени антитела, такива установихме при 12 %.Оформя се препоръка за внедряването на този метод в практиката с оглед улесняване на избора на подходящ медикамент според индивидуалните особеностите на всеки пациент.

Внимателното клинично наблюдение, събирането и анализът на данни са в основата на изграждането на правилна терапевтична стратегия за всяко дете с хроничен артрит, което е и от решаващо значение за благоприятния ход на заболяването

7. ИЗВОДИ

1. В изследваната група пациентите провеждащи биологично лечение за ЮИА са със сходно разпределение като докладваните от международните регистри. Сравнено с деца с ЮИА без биологична терапия, по-често те са с полиартрит и негативни по отношение на антинуклеарни антитела.
2. Отчита се значително скъсяване на времето от начало на болестта до започване на биологично лечение за последните години на изследвания от нас период, което е в съответствие и със съвременните тенденции в лечението на ЮИА.
3. Установеният нисък процент на релапси (8%) е показател за достатъчност на провежданата терапия и е насока за необходимата продължителност - 3 години.
4. В трите групи пациенти, провеждащи лечение с различен биологичен медикамент, се доказва ефективността на БА, без да се установят значими разлики помежду им.
5. Биологичните препарати са с добър профил на безопасност, без наблюдавани сериозни нежелани реакции в анализираната група.

6. Установиха се следните фактори, вероятно свързани с необходимостта от провеждане на лечение с повече от един БА: женски пол, полиартрит, ранна възраст на начало на заболяването, по-голям брой засегнати стави в началото на заболяването.
7. Оформиха се следните рискови фактори за обостряне на заболяването след прекратяване на лечение с БА: ранна възраст на дебют на заболяването, женски пол, лечение с Етанерцепт.
8. Изследваната честота на образуване на антитела показва 12 % позитивни проби за антилекарствени антитела срещу Adalimumab, сравнима с докладваните от други автори.
9. Терапията на българските пациенти с ЮИА отговаря на клиничните практики, използвани от международни екипи, с изключение на по-честото използване на системни глюкокортикостероиди при нашите пациенти. Благодарение на биологичната терапия се отчита значително намаление на употребата им при проследяване.

ПРЕПОРЪКИ

1. По-ранно започване на биологичен препарат, особено при наличие на рискови фактори за по-тежко протичане на заболяването - ранна възраст, засягане на гривнена става.
2. При неуспех от лечението с първи биологичен препарат при деца от женски пол, с полиартрит, малка възраст на начало на заболяването, по-голям брой засегнати стави се препоръчва по-ранна смяна на медикамента.
3. Препоръчителна продължителност на терапията с биологичен препарат е 3 години.
4. Препоръчва се по-дълъг срок на лечение при деца с повишен риск за рецидив: такива с ранна възраст на дебют на заболяването и късно начало на биологично лечение, женски пол и провеждащи лечение с Etanercept .
5. Редуциране на употребата на системни глюкокортикостероиди
6. Изследване на антилекарствени антитела срещу Адалимумаб при недостатъчен отговор или поява на нежелани събития.

8. ПРИНОСИ

1. За първи път в България се провежда проучване за ефективността на биологичната терапия при деца с ювенилен идиопатичен артрит.
2. Проведено е изследване на група пациенти за наличие на антилекарствени антитела, свързани с имуногенността при лечение с Адалимумаб.
3. Анализирани са причините за смяна на биологичен препарат и факторите, влияещи върху избора на биологичен медикамент.
4. Изработена е препоръка за продължителност на биологична терапия.
5. Оформя се препоръка към НЗОК за осигуряване на възможност за по-ранно започване на биологично лечение (преди 6 месеца) при деца с ЮИА. Тази препоръка е наложителна, поради факта, че лечението се реимбурсира от НЗОК.

9. ПУБЛИКАЦИИ

1. Катя Темелкова - Терапевтичната стратегия при деца с Ювенилен идиопатичен артрит – GP news, брой 9/2022, 8-11
2. Катя Темелкова, Маргарита Ганева, Теодор Василев и колектив-Адалимумаб в лечението на Ювенилен идиопатичен артрит - ефективност и имуногенност - Сп.Педиатрия. бр.4 /2022,2-5
3. Albena Telcharova-Mihaylovska, Irina Nikolova, Rumen Marinov, Stefan Stefanov, Maria Gaidarova, Margarita Ganeva & Katya Temelkova (2017) Kawasaki disease – experience of Pediatric University Hospital, Sofia, Bulgaria, 1993–2014. Part I: clinical manifestations, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 31:4, 800-806
4. Albena Telcharova-Mihaylovska, Irina Nikolova, Rumen Marinov, Stefan Stefanov, Maria Gaidarova, Margarita Ganeva & Katya Temelkova (2017) Kawasaki disease – experience of Pediatric University Hospital, Sofia, Bulgaria, 1993–2014. Part II: cardiovascular manifestations and treatment, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 31:5, 974-978
5. K. Temelkova, M. Ganeva, A. Telcharova et al. A single center experience in biological therapy for juvenile idiopathic arthritis in Bulgaria. Pediatric Rheumatology 2022, 20(Suppl 2): P242

10. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390-2
2. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014 Mar;81(2):112-7.
3. Sullivan DB, Cassidy JT, Petty RE. Pathogenic implications of age of onset in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1975 May-Jun;18(3):251-5.
4. Petty R., Laxer R., Lindsley C. et al .Cassidy`s textbook of pediatric rheumatology , 7th edition
5. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum.* 1996 Dec;26(3):575-91
6. M.V. Cornil, Mémoir sur des coïncidences pathologiques du rhumatisme articulaire chronique. *C.R. Soc. Biol.* 1864;4(3):3-25
7. G.F. Still, On a form of chronic joint disease in children, *Med Chir Trans* 80 (1897) 47, Reprinted in *Am. J. Dis. Child* 132(12) (1978) 195–200
8. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis*

- Rheum. 2007 Jun;56(6):1974-84.
9. Schaller JG, Ochs HD, Thomas ED, et al. Histocompatibility antigens in childhood-onset arthritis. *J Pediatr* 1976; 88:926.
 10. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019 Feb;46(2):190-197.
 11. Angeles-Han S, Prahalad S. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: what is new in 2010? *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Apr;12(2):87-93.
 12. Stastny P, Fink CW. Different HLA-D associations in adult and juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1979 Jan;63(1):124-30.
 13. van Kerckhove C, Luyrink L, Taylor J, et al. HLA-DQA1*0101 haplotypes and disease outcome in early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991 Jun;18(6):874-9.
 14. Ploski R, Vinje O, Rønningen KS et al. HLA class II alleles and heterogeneity of juvenile rheumatoid arthritis. DRB1*0101 may define a novel subset of the disease. *Arthritis Rheum.* 1993 Apr;36(4):465-72
 15. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Mar;49(3):411-25.
 16. Inman RD. The role of infection in chronic arthritis. *J Rheumatol Suppl.*

- 1992 Apr;33:98-104.
17. Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975-92: cycles in incidence. *J Rheumatol.* 1995 Apr;22(4)
 18. Stefan Stefanov, Margarita Ganeva, Nikolay Stoilov et al The role of gut microbiota in juvenile idiopathic arthritis, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 32:5, 1081-1086
 19. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1996 Oct;39(10):1703-10.
 20. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Sep;72(9):3666-70
 21. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum.* 1995 Feb;38(2):211-20.
 22. Rose-John, S., Winthrop, K. & Calabrese, L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol* 13, 399–409 (2017)
 23. de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1158-63

24. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.* 2010 Jul;40(7):1830-5.
25. Okada M, Kitahara M, Kishimoto S et al. IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol.* 1988 Sep 1;141(5):1543-9.
26. Nakahara H, Song J, Sugimoto M et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Jun;48(6):1521-9
27. De Benedetti F, Massa M, Pignatti P et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1994 May;93(5):2114-9.
28. Rooney M, David J, Symons J, Di Giovine F, Varsani H, Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995 May;34(5):454-60.
29. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jun;77(6):819-828.
30. Consolaro, A., Giancane, G., Schiappapietra, B. et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol* 14, 23 (2016).
31. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997 Jul;40(7):1202-9.

32. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK et al . Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):1058-64.
33. Lovell DJ, Ruperto N, Giannini EH, Martini A. Advances from clinical trials in juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Sep;9(9):557-63
34. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):658-66.
35. Bazso A, Consolaro A, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):183-90
36. Weiss PF, Colbert RA, Xiao R. et al. Development and retrospective validation of the juvenile spondyloarthritis disease activity index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec;66(12):1775-82.
37. Consolaro A, Ruperto N, Pistorio A et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and initial validation of composite parent- and child-centered disease assessment indices for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Sep;63(9):1262-70.
38. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A et al. Development and validation of a clinical index for assessment of longterm damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2092–102

39. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A et al Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug 15;59(8):1120-7
40. Ravelli A, Martini A. Remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Nov-Dec;24(6 Suppl 43):S105-10.
41. Shoop-Worrall SJW, Verstappen SMM, Baildam E et al. How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis? The importance of definition. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1381-1388.
42. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jun;77(6):819-828.
43. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:929–36
44. Etanercept (package insert). Seattle, W. A.: Immunex Corporation and Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, 2002
45. Peppel K, Crawford D, Beutler B. A tumor necrosis factor (TNF) receptor-IgG heavy chain chimeric protein as a bivalent antagonist of TNF activity. *J Exp Med.* 1991 Dec 1;174(6):1483-9.

46. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med. 2000 Mar 16;342(11):763-9.
47. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008 May;58(5):1496-504.
48. Prince FH, Twilt M, ten Cate R et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. Ann Rheum Dis. 2009 May;68(5):635-41
49. Halbig M, Horneff G. Improvement of functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis by treatment with etanercept. Rheumatol Int. 2009 Dec;30(2):229-38.
50. Prince FH, Geerdink LM, Borsboom GJ et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):138-42.
51. Klotsche J, Minden K, Thon A et al. Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Feb;66(2):253-62.
52. Horneff G, Foeldvari I, Minden K. et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. Arthritis Rheumatol. 2015 May;67(8):2240-9.

53. Verazza, S., Davi, S., Consolaro A. et al. Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol* 14, 68 (2016).
54. Foeldvari I, Constantin T, Vojinović J et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 23;21(1):125.
55. Armaroli G, Klein A, Ganser G. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 29;22(1):258.
56. Minden K, Martina Niewerth, Angela Zink, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO, *Rheumatology*, Volume 51, Issue 8, August 2012, Pages 1407–1412
57. Halbig M, Horneff G. Improvement of functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis by treatment with etanercept. *Rheumatol Int*. 2009 Dec;30(2):229-38.
58. Prince FH, Geerdink LM, Borsboom GJ et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):138-42.
59. Kearsley-Fleet L, Hyrich KL, Davies R. et al. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. Growth in children

- and adolescents with juvenile idiopathic arthritis over 2 years of treatment with etanercept: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1279-85.
60. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ. et al. Effects of long-term etanercept treatment on growth in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Nov;62(11):3259-64.
61. Billiau AD, Loop M, Le PQ. et al. Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug;49(8):1550-8.
62. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V. et al. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jul-Aug;26(4):688-92.
63. Ruperto N, Lovell DJ, Reiff A. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in 4–12-year-old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 Sep 14;9(Suppl 1):O26
64. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35–45
65. Weisman MH, Moreland LW, Furst DE et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis

- factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther* 2003;25:1700–21
66. Ruperto N, Lovell DJ, Reiff A. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in 4–12-year-old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 Sep 14;9(Suppl 1):O26
67. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):810-20.
68. Kingsbury DJ, Bader-Meunier B, Patel G et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1433-41.
69. Windschall D, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept and adalimumab in children aged 2 to 4 years with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016 Dec;35(12):2925-2931.
70. Brunner HI, Nanda K, Toth M. et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and Effectiveness of Adalimumab in Patients With Polyarticular Course of Juvenile Idiopathic Arthritis: STRIVE Registry Seven-Year Interim Results. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Oct;72(10):1420-1430.
71. Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO. et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. *RMD Open*. 2020 Jul;6(2):e001208

72. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM. Et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(6):R1281-8.
73. Yokota S, Imagawa T, Mori M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):998-1006.
74. Yokota S, Imagawa T, Mori M. et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014 Apr;41(4):759-67.
75. Yokota S, Itoh Y, Morio T. et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1654-60.
76. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2385-95
77. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1110-7.

78. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab for Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis in the Open-Label Two-Year Extension of a Phase III Trial. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). 2021 Mar;73(3):530-541.
79. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A et al Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):68-74.
80. Besada E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Aug 1;8:1051-9.
81. Ruperto N, Brunner HI, Ramanan AV et al Subcutaneous dosing regimens of tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2021 Jan 28:keab047.
82. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N. et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar;67(3):840-8
83. Bharucha KN, Brunner HI, Calvo Penadés et al Growth During Tocilizumab Therapy for Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis: 2-year Data from a Phase III Clinical Trial. *J Rheumatol*. 2018 Aug;45(8):1173-1179.
84. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with

- rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol.* 2013 Feb;40(2):113-26
85. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):609-21.
86. Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T. et al. Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1693-5
87. Malattia, C., Ruperto, N., Pederzoli, S. et al. Tocilizumab may slow radiographic progression in patients with systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: post hoc radiographic analysis from two randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther* 22, 211 (2020).
88. Klein A, Horneff G. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Dec;10(18):3049-60.
89. Horneff G, Klein A, Klotsche J, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2016 Nov 24;18(1):272
90. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):2012-21.

91. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, et al Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1605-12.
92. Alexeeva, E., Horneff, G., Dvoryakovskaya, T. et al. Early combination therapy with etanercept and methotrexate in JIA patients shortens the time to reach an inactive disease state and remission: results of a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Rheumatol* 19, 5 (2021)
93. НАРЕДБА № 26 от 11 август 2005 г. за изискванията към данните относно наблюдаваните нежелани лекарствени реакции, условията и реда, както и честотата на подаване на информация за проследяване и оценка на безопасността на лекарствените продукти /обн. ДВ, бр. 68 от 19 август 2005 г./
94. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A. et. al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):763-9.
95. Zeltser R, Valle L, Tanck C. et al. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol.* 2001 Jul;137(7):893-9
96. Mori M, Takei S, Imagawa T. et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of short-term (12 weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2005;15(6):397-404.

97. Horneff G, Ebert A, Fitter S. et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12-week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):916-9.
98. Southwood TR, Foster HE, Davidson JE. Et al. Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):189-95.
99. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1114-22.
100. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):517-24.
101. Takei S, Iwata N, Kobayashi I, Igarashi T. et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese patients with juvenile idiopathic arthritis: Results from a real-world postmarketing study. *Mod Rheumatol*. 2021 Mar;31(2):421-430.
102. Pain CE, McCann LJ. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics*. 2009;3:127-39.

103. Klein A, Becker I, Minden K. et al. Biologic Therapies in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Comparison of Long-Term Safety Data from the German BIKER Registry. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Jan;2(1):37-47.
104. Giancane G, Swart J, Bovis F et al. Risk of Infections in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Biologic agents and/or Methotrexate: Results from Pharmachild registry. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 (suppl 10)
105. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2122-7.
106. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul;60(7):1884-94.
107. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):522-8.
108. Bean AG, Roach DR, Briscoe H et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol.* 1999 Mar 15;162(6):3504-11.

109. Denis M. Tumor necrosis factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor stimulate human macrophages to restrict growth of virulent *Mycobacterium avium* and to kill avirulent *M. avium*: killing effector mechanism depends on the generation of reactive nitrogen intermediates. *J Leukoc Biol.* 1991 Apr;49(4):380-7.
110. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001 Oct 11;345(15):1098-104.
111. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):372-9.
112. Mohan VP, Scanga CA, Yu K et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun.* 2001 Mar;69(3):1847-55.
113. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004 May 1;38(9):1261-5.
114. Myers A, Clark J, Foster H. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):623-6.
115. Armbrust W, Kamphuis SS, Wolfs TW et al. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Apr;43(4):527-9.

116. Guerrero-Laleona C, Calzada-Hernández J, Bustillo-Alonso M, et al. Disseminated Tuberculosis Resulting From Reinfection in a Pediatric Patient Sequentially Treated With Etanercept and Adalimumab. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jan;36(1):109-110.
117. Bal ZS, Yazici P, Sen S, et al. A fatal case of tuberculous meningitis in a child with juvenile idiopathic arthritis: a diagnostic challenge. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017 Sep-Oct;50(5):709-711.
118. Ozere I, Santere R, Skangale A. Development of tuberculosis in child during treatment with tumour necrosis factor-alpha inhibitor agent: Could this have been prevented? *Biomed J Sci & Tech Res* 2018; 7:5696-8. Volume 36 - Issue 1 - p 109-110
119. Noguera-Julian A, Calzada-Hernández J, Brinkmann F et al. Tuberculosis Disease in Children and Adolescents on Therapy With Antitumor Necrosis Factor- α Agents: A Collaborative, Multicenter Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 17;71(10):2561-2569
120. Hsin YC, Zhuang LZ, Yeh KW. et al. Risk of Tuberculosis in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *PLoS One*. 2015 Jun 5;10(6): e0128768.
121. Kiray E, Kasapcopur O, Bas V, et al. Purified protein derivative response in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Sep;36(9):2029-32.

122. Barut K, Şahin S, Adrovic A, et al. Tuberculin skin test response in patients with juvenile idiopathic arthritis on anti-TNF therapy. *Turk J Med Sci.* 2018 Dec 12;48(6):1109-1114.
123. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):776-81.
124. Mariette X, Baron G, Tubach F, et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1783-90.
125. Costantino F, de Carvalho Bittencourt M, Rat AC, et al. Screening for latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis: discrepancies between tuberculin skin test and interferon- γ release assay results. *J Rheumatol.* 2013 Dec;40(12):1986-93.
126. US Food and Drug Administration MedWatch. Information for healthcare professionals: tumor necrosis factor (TNF) blockers. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm>
127. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):692-701.

128. Dincer Y, Sezgin Z. Medical radiation exposure and human carcinogenesis-genetic and epigenetic mechanisms. *Biomed Environ Sci*. 2014 Sep;27(9):718-28.
129. Ruperto N, Martini A, Juvenile idiopathic arthritis and malignancy, *Rheumatology*, Volume 53, Issue 6, June 2014, Pages 968–974,
130. Mannion ML, Beukelman T. What is the background incidence of malignancy in children with rheumatic disease? *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Mar;15(3):310.
131. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun;50(6):1740-51.
132. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1433-9.
133. Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*. 2010 Aug;62(8):2517-24.
134. Kok VC, Horng JT, Huang JL, et al. Population-based cohort study on the risk of malignancy in East Asian children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Cancer*. 2014 Aug 29; 14:634.

135. Zahedi Niaki O, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, et al. Malignancy incidence in 5294 patients with juvenile arthritis. *RMD Open*. 2016 May 2;2(1): e000212.
136. Barth, S., Schlichtiger, J., Bisdorff, B. et al. Association between drug intake and incidence of malignancies in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: a nested case–control study. *Pediatr Rheumatol* 14, 6 (2016).
137. Horne A, Delcoigne B, Palmblad K, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer before and after the introduction of biological therapies. *RMD Open*. 2019 Nov 13;5(2)
138. Swart J, Giancane G, Horneff G, et al. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther*. 2018 Dec 27;20(1):285.
139. Bernatsky S, Rosenberg AM, Oen KG, et al. Malignancies in juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *J Rheumatol*. 2011;38:760–763
140. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K et al Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1895-904.
141. Eng GP, Bouchelouche P, Bartels EM, et al. Anti-Drug Antibodies, Drug Levels, Interleukin-6 and Soluble TNF Receptors in Rheumatoid Arthritis Patients during the First 6 Months of Treatment with Adalimumab or Infliximab: A Descriptive Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Sep 8;11(9)

142. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT et al: Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):513-8
143. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J et al: Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017 Aug;31(4):299-316
144. Skrabl-Baumgartner A, Erwa W, Muntean W, Jahnel J. Anti-adalimumab antibodies in juvenile idiopathic arthritis: frequent association with loss of response. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(5):359-62
145. Murias S, Alcobendas R, Pascual-Salcedo D et al: Anti-adalimumab antibodies in paediatric rheumatology patients: a pilot experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):2124-6
146. Nassar-Sheikh Rashid A, Schonenberg-Meinema D, Bergkamp SC et al: Therapeutic drug monitoring of anti-TNF drugs: an overview of applicability in daily clinical practice in the era of treatment with biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Apr 29;19(1):59
147. Marino A, Real-Fernández F, Rovero P et al: Anti-adalimumab antibodies in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis: incidence and clinical correlations. *Clin Rheumatol*. 2018 May;37(5):1407-1411
148. Vande Casteele N, Gils A, Singh S et al: Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):962-71.

149. Horton DB, Onel KB, Beukelman T, Ringold S. Attitudes and Approaches for Withdrawing Drugs for Children with Clinically Inactive Nonsystemic JIA: A Survey of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. *J Rheumatol*. 2017 Mar;44(3):352-360.
150. Klotsche J, Klein A, Niewerth M, et al. Re-treatment with etanercept is as effective as the initial firstline treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Apr 16;23(1):118
151. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2340-7.
152. Lovell DJ, Johnson AL, Huang B, et al. Risk, Timing, and Predictors of Disease Flare After Discontinuation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Children With Polyarticular Forms of Juvenile Idiopathic Arthritis With Clinically Inactive Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Sep;70(9):1508-1518.
153. Guzman J, Oen K, Huber AM, et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1092-8.
154. Kearsley-Fleet L, Baildam E, Beresford MW et al; Successful stopping of biologic therapy for remission in children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Sep 15: 463.
155. Alexeeva EI, Namazova-Baranova LS, Bzarova TM, et al. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective

- study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Jun 14;15(1):51
156. Geikowski T, Becker I, Horneff G; German BIKER Registry Collaborative Study Group. Predictors of response to etanercept in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul;53(7):1245-9.
157. Solari N, Palmisani E, Consolaro A, et al. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2013 Feb;40(2):192-200
158. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, et al. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May;55(5):840-7.
159. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP.. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:281–90
160. Hayworth JL, Turk MA, Nevskaya T, Pope JE.. The frequency of uveitis in patients with juvenile inflammatory rheumatic diseases. *Jt Bone Spine* 2019;86:685–90
161. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM. et al. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1824–8

162. Tappeiner C, Klotsche J, Sengler C. et al. Risk factors and biomarkers for the occurrence of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: data from the inception cohort of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis study. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ) 2018;70:1685–94.
163. Lee JJY, Duffy CM, Guzman J. et al. Prospective determination of the incidence and risk factors of new-onset uveitis in juvenile idiopathic arthritis: the research in arthritis in Canadian children emphasizing outcomes cohort. *Arthritis Care Res* 2019;71:1436–43.
164. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis–associated uveitis. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2019;71:703–16.
165. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug;77(8):1107-1117.
166. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr*. 2006 Oct;149(4):572-5
167. Tynjälä 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 Apr;66(4):548-50

168. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP et al. SYCAMORE Study Group. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017
169. Renton WD, Jung J, Palestine AG. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Oct 14;10(10)
170. Ганева М, Биомаркери при Ювенилен идиопатичен артрит, София, 2017
171. Arsenyeva, S.V., Nikishina, I., Kaleda, M. et al. Ten years of experience of biologics in juvenile idiopathic arthritis: focus for the reasons of withdrawals. *Pediatr Rheumatol* **12** (Suppl 1), P140 (2014)
172. Montag LJ, Horneff G, Hoff P, Klein A, Kallinich T, Foeldvari I, Seipelt E, Tatsis S, Peer Aries MD, Niewerth M, Klotsche J, Minden K. Medication burden in young adults with juvenile idiopathic arthritis: data from a multicentre observational study. *RMD Open*. 2022 Oct;8(2):e002520.
173. Ong MS, Ringold S, Kimura Y, et al. Improved Disease Course Associated With Early Initiation of Biologics in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: Trajectory Analysis of a Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Oct;73(10):1910-1920
174. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the

- world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Apr;3(4):255-263
175. Karadağ ŞG, Demirkan FG, Koç R, et al Approach to switching biologics in juvenile idiopathic arthritis: a real-life experience. *Rheumatol Int*. 2022 Jan;42(1):141-144
176. Magni-Manzoni S, Rossi F, Pistorio A, et al. Prognostic factors for radiographic progression, radiographic damage, and disability in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Dec;48(12):3509-17
177. Cassone R, Falcone A, Rossi F, et al . Unilateral destructive wrist synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Sep-Oct;22(5):637-42
178. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Oct;46(10):2708-15
179. Mannion ML, Xie F, Horton DB, et al. Biologic Switching Among Nonsystemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients: A Cohort Study in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol*. 2021 Aug;48(8):1322-1329
180. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):721-7.

181. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Sep 20;316(11):1172-1180
182. Kearsley-Fleet L, Heaf E, Davies R et al Frequency of biologic switching and the outcomes of switching in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a national cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Mar 9;2(4):e217-e226
183. Klotsche J, Klein A, Niewerth M, et al. Re-treatment with etanercept is as effective as the initial firstline treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Apr 16;23(1):118
184. Kearsley-Fleet L, Baidam E, Beresford MW et al; Successful stopping of biologic therapy for remission in children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Sep 15:keac463.
185. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21): 2340-7
186. Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I et al. Flares After Withdrawal of Biologic Therapies in Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical and Laboratory Correlates of Remission Duration. *Arthritis Care Res*. 2018;70:1046–51.
187. Horneff, G., Klein, A., Klotsche, J. et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic

arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther* 18, 272 (2016)

188. Nieto-González, J.C., Trives-Folguera, L., Melgarejo-Ortuño, A. et al. Persistence and adherence to biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis. *Sci Rep* 11, 16195 (2021)

189. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2340-7

190. Rocchi V, Puxeddu I, Cataldo G, et al. Hypersensitivity reactions to tocilizumab: role of skin tests in diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1527-9.

191. Soyer O, Demir S, Bilginer Y, et al. Severe hypersensitivity reactions to biological drugs in children with rheumatic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Dec;30(8):833-840.