

# Juvenil İdiyopatik Artritte Tedavi ve Biyolojik Ajanlar

## Treatment of juvenile idiopathic arthritis and biological agents

Pelin Oktayoğlu<sup>1</sup>, İbrahim Tekeoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Diyarbakır

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sakarya

### Özet

Juvenil idyopatik artrit (JIA), psöriyatik artrit ve diğer spondiloartritler gibi hastalıkları da içine alan fakat juvenil romatoid artrit (JRA) spektrumu içinde bulunmayan hastalıklar grubunun genel adıdır. Geçmişten günümüze pek çok ajan kullanılmış olmakla beraber hastalığın kesin tedavisi sağlanamamıştır. Medikal tedavinin amaçları, eklem fonksiyonlarını korumak, semptomları iyileştirmek, normal büyüme ve gelişmenin devamını sağlamaktır. Bu amaçla metotrexat, sülfasalazin, hidroklorokin gibi temel etkili anti romatizmal ilaçlar, kortikosteroidler, non steroid anti enflamatuvar ilaçlar kullanılmıştır. Romatizmal hastalıkların tedavisinde biyolojik ajanların kullanımıyla birlikte bu ajanlar JIA tedavisinde de denenmiş, kısa ve orta vadede umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu ajanlardan etanercept, adalimumab ve abatacept JIA tedavisinde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış üç ajandır. Bu ajanların JIA'de uzun vadeli sonuçları merakla beklenmektedir. Geliştirilmiş ajanların klinik etkilerinin araştırılmasında Amerikan Romatizma Cemiyeti'nin (ARC) cevap düzeylerinin değerlendirildiği 'core set data' denilen parametreler kullanılmaktadır. Hastalığın kesin tedavisinin olmaması nedeniyle yeni tedavi araştırmaları halen sürdürülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Juvenil idyopatik artrit, temel etkili ajan, antisitokin tedavi

**Başvuru Tarihi:** 24.02.2011 **Kabul Tarihi:** 14.09.2011

### Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the general term of a group of diseases including psoriatic arthritis and other spondyloarthropathies which are not in the spectrum of juvenile rheumatoid arthritis. Although up to date most of drugs are used for the treatment of this disease, an exact cure can not be developed. The targets of the therapy are protecting joint functions, improving clinic symptoms and providing achievement of normal growth and physical development. Disease modifying antirheumatic drugs like methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine and corticosteroids, antiinflammatory agents are used for providing these targets. While the trials are going on about biologics related with rheumatic diseases, these agents are also being used for the treatment of JIA. In short and mid term periods promising results are validated from clinic trials. Three of these drugs, etanercept, adalimumab and abatacept are approved by FDA for the treatment of JIA. We are expecting long term results of ongoing trials with a great interest. 'Pediatric core set' related with the American College of Rheumatology (ACR) response levels are used for documentation of clinic results in research arena. New treatment researches are still going on because of there is no exact cure for this disease.

**Keywords:** Juvenile idiopathic arthritis, disease modifying antirheumatic drugs, anticytokine therapy

**Application:** 24.02.2011 **Accepted:** 14.09.2011

## Giriş

Juvenil Romatoid Artrit 16 yaşından küçük çocuklarda en az bir eklem 6 haftadan uzun süren artrit ile karakterize heterojen hastalıklar grubunun genel adıdır. Bu grup hastalıklar uluslararası bir adlandırmayla juvenil idyopatik artrit olarak yeniden adlandırılmıştır. JIA aynı zamanda psöriyatik artrit ve spondilartritler gibi JRA'nın spektrumu içinde bulunmayan hastalıkları da içine alır.<sup>1</sup>

Hastalığın patogenezi hala net olarak anlaşılamamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>2</sup> Yapılan genetik taramalarda bazı genlerin sorumlu olduğu iddia edilmiştir.<sup>3</sup>

Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) juvenil idyopatik artrit, hastalığın başlangıcı ve klinik özelliklerine göre bazı alt gruplara ayırmıştır. Bu alt gruplar arasında yer alan poliartiküler tutulumlu psöriyatik artritte üveit gelişme sıklığının, poliartiküler tutulumlu JIA'e göre daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık poliartiküler tutulumlu JIA'de eklem kontraktürlerinin, poliartiküler tutulumlu juvenil psöriyatik artrite göre daha yüksek oranda olduğu öne sürülmüştür.<sup>4</sup>

Çocuklarda kronik romatizmal hastalıkların tedavisinde son 30 yıl içinde oldukça önemli bir yol katedilmiştir. Antienflamatuvar ajanlar ve yeni tedavi yaklaşımlarındaki hızlı gelişim ve değişim hastalığın tedavisinde farklı ufuklar açmıştır. Özellikle Wallace ve Levinson'un düz radyogramlardan elde edilen verilerden hareketle yaptıkları çalışmalarda, eklem aralığı daralması ve kemik erozyonlarının oluşumundan önce çok kısa süreli bir dönemin olduğu ve bu dönemde tedaviye başlamanın önemli olduğu vurgulanmıştır.<sup>5</sup> Poliartiküler ve sistemik başlangıçlı JRA'lı hastalarda anormal radyografik bulguların aşağı yukarı 2.5 yılda, oligoartiküler tutulumlu hastalarda ise bu bulguların ortalama olarak 5 yılda ortaya çıktığı belirtilmiştir. Buradan hareketle kartilajı ve intraartiküler anatomiye korumak için erken dönemde tedaviye başlamak, hastalığın progresyonunu önlemede atılacak önemli bir adımdır.

JIA tedavisinde kullanılan ajanlara bakıldığında 3 ayı dönemden bahsedilebilir. İlk dönem; kortikosteroid, aspirin

veya diğer antienflamatuvar ajanlarla kombine edilen altın preparatlarının kullanıldığı dönemdir. Genel anlamda bu tedavi kartilaj hasarını önlemede pek de başarılı olamamıştır. İkinci dönem; metotreksat dönemidir. Bu dönem 1980'lerin sonunda başlar. Bu tedavi kartilaj hasarını yavaşlatmada önemli bir başarı sağlamakla birlikte, azımsanmayacak bir grup hastada da yetersiz tedavi cevabı alınmıştır.<sup>6</sup>

JIA'in tedavisinde 3. dönem 1990'ların sonunda biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle başlayan dönemdir.<sup>7,8</sup> IL-1 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) hedef alan antisitokin tedaviler, kartilaj hasarlanmasını azalttığı gibi bazı vakalarda bu hasarlanmayı düzelttiği radyografik olarak da gösterilmiştir. Bu tedaviler intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonları, fizik tedavi ajanları ve iş uğraşı tedavileriyle desteklendiğinde sonuçları çok daha yüz güldürücü olmaktadır. Öte yandan bu ajanların juvenil psöriyatik artritli hastalardaki etkilerine bakıldığında bu konuyla ilgili sınırlı sayıda araştırma mevcuttur.<sup>9</sup> Otten ve arkadaşlarının<sup>9</sup> bu hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitör kullanımına yönelik yaptıkları bir çalışmada juvenil psöriyatik artritli 18 hastaya etanercept ve adalimumab tedavisi başlanmış, ancak tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra 2 hastada yeni psöriyatik lezyonların olduğu tespit edilmiştir. Başka 2 hastada da başlangıçtaki deri lezyonlarının kötüleştiği bildirilmiştir. Yeterli klinik cevap saptandığı için tedavisine ara verilen bir grup hastanın ise tedavi bitiminden ortalama 2 ay sonra hastalık bulgularında alevlenme tespit edilmiş, tedaviye yeniden başlanması üzerine klinik düzelme tekrar elde edilmiştir. Bu çalışma, juvenil idyopatik artritlerin psöriyatik artrit alt grubunda, optimal tedavi süresinin belirlenmesi ve cilt lezyonlarındaki alevlenmenin takip edilmesi açısından TNF- $\alpha$  inhibitörlerine yönelik daha fazla kontrollü çalışma yapılması gerektiğini de ortaya koymuştur.

Şu anda JIA tedavisinde kesin olarak etkili olabilecek bir ajan yoktur. Medikal tedavinin amacı aktif hastalığın remisyona girmesini sağlamak, eklem fonksiyonlarını korumak ve eklem hasarını önlemektir. Klinik araştırmalarda farmakolojik ajanların kliniğe olan etkilerini belirlemek amacıyla ACR cevap düzeylerinin değerlendirildiği Giannini ve arkadaşları tarafından geliştirilen 'pediatrik core set' kriterlerinden oluşan *Tablo 1* ACR Pediatric 30, ACR Pediatric 50, ACR Pediatric 70 gibi değerlendirme ölçümleri kullanılır.<sup>10</sup>

**Tablo 1:** Pediatrik Core Set Kriterleri

- |  |
|--|
| 1- Hekim tarafından hastalık şiddetinin global değerlendirilmesi             |
| 2- Hasta veya ebeveyni tarafından iyilik halinin global değerlendirilmesi    |
| 3- Fonksiyonel yeterlilik (çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketi (CHAQ)) |
| 4- Aktif artritli eklem sayısı   |
| 5- Hareket kısıtlılığı olan eklem sayısı                                     |
| 6- Akut faz reaktanları (sedim veya CRP)                                     |

ACR Pediatric 30 ölçeği; altı değerlendirme kriterinden en az üçünde % 30'dan fazla iyileşme elde edilmesi ve geri kalan 3 değişkenden herhangi birinde % 30'dan fazla kötüleşme olmamasıdır.

ACR 50 ve ACR 70 cevapları da sözü edilen kriterlerden en az üçünde sırasıyla % 50 ve % 70 oranında düzelmeleri olması, geri kalan parametrelerden herhangi birinde % 50 ve % 70'den fazla kötüleşme olmamasıdır.

Bu makalede JIA'in tedavisinde kullanılan ajanlardan bazıları gözden geçirilecek ve bu hastalığın tedavisinde kullanılmakta olan ve çalışmaları hala devam eden biyolojik tedaviler üzerinde durulacaktır.

### Metotreksat

Metotreksat (MTX) bir folik asit analogu olup, dihidrofolat redüktaz enzimine folik asitten daha güçlü bağlanır. Bu durum indirgenmiş folatın üretiminin belirgin olarak azalmasıyla sonuçlanır. İndirgenmiş folat pek çok enzimatik yolda önemli bir kofaktördür. Etki mekanizmasının sözü edilen folik asit metabolizmasındaki proksimal enzimlerin inhibisyonu ile birlikte, distal enzimlerden olan timidilat sentez ve aminoimidazol karboksamid ribonükleotid transformilaz enzimlerinin inhibisyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu enzimler pürin ve pirimidin sentezi için gerekli enzimlerdir.<sup>11,12</sup> Aminoimidazol karboksamid ribonükleotid transformilaz enzimlerinin baskılanması adenozin oluşumunu artırır. A2 reseptörleri üzerinden nötrofillerin endotelial hücre ve fibroblastlara adezyonun inhibe edilmesi antiinflamatuar etkiden sorumlu olabilir.<sup>13</sup> Düşük doz metotreksat tedavisinin IL-1'in aktivitesini ve lökotrien B4'ün üretimini azalttığı da ileri sürülmüştür.<sup>14,15</sup>

MTX hücre içine hızlıca girer ve hepatositler, fibroblastlar, kemik iliği myeloid hücreleri ve diğer hücrelerce poliglutamatlanır.<sup>16</sup> Her ne kadar böbrekler tarafından hızlıca elimine edilse de, poliglutamatlanmış metotreksat intraselüler alanda birikebilir, bu durum tedaviden yıllar sonra ortaya çıkan bulantı ve kusmayı açıklayabilir.

MTX'in çocuklarda kullanılan etkili dozunun 0.3-1 mg/kg (10-30 mg/m<sup>2</sup>) arasında olduğu belirtilmiştir.<sup>16</sup> Aç karnına alındığında emilimi daha iyidir. Subkutan uygulamada absorpsiyonun çok daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup>

En sık görülen yan etkileri serum aminotransferaz düzeylerinin yükselmesi ve bulantı oluşturmalarıdır. Geçici mukozal lezyonlarına sebep olabilir. Hemolitik anemiler nadirdir. Baş ağrısı, alopesi, gastrik ülser ve davranış değişikliklerine neden olabilir. Gastrointestinal semptomlarla karşılaşıldığında ek bazı tedbirler etkili olabilir. Bu tedbirler arasında, MTX'in yatmadan önce alınması, uygulama yolunun subkutan olarak değiştirilmesi, uygulama öncesinde antiemetik kullanılması faydalı olabilir.

Folik asit eksikliğine yol açmasının yan etkileriyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Folinik asit çocuklarda rutin olarak kullanılmamakla birlikte folik asit ve folinik asidin karşılaştırmalı çalışmalarında birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Bununla birlikte her iki ajanın da hepatotoksisite ve gastrointestinal yan etki sıklığını azalttıkları öne sürülmüştür.<sup>18,19</sup>

Ruperto ve arkadaşlarının<sup>20</sup> yapmış olduğu bir çalışmada ortalama 10 mg/m<sup>2</sup> hafta dozunda uygulanan MTX tedavisi sonucu hastaların % 72'sinde ACR Pedi 30 cevapları bildirilmiştir.

Standart doza cevap vermeyen JIA'li hastalarda 15 mg/m<sup>2</sup>/hf dozunda uygulanan parenteral MTX tedavisinde ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 oranları sırasıyla %63, %58 ve % 45 olarak gerçekleşmiştir.<sup>20</sup>

### Sülfasalazin

Sülfasalazin bir antibiyotik olan sülfonamidle, antiinflamatuar bir ajan olan 5-aminosalisilik asit kombinasyonundan

oluşur. Sülfasalazin lökotrien ve prostaglandin oluşumunu içeren pek çok enflamatuvar yolla ilişkilidir.<sup>21</sup>

Sülfasalazinin hastalık aktivitesi üzerine olan etkilerini değerlendirmek üzere yapılan 24 hafta süren bir çalışmada; bu ajanın oligoartiküler ve poliartiküler tutulumlu JIA'li hastaların tedavisinde hastalık aktivitesini baskılamada plaseboya göre anlamlı olarak üstün olduğu tespit edilmiştir.<sup>22</sup> Bu çalışmanın devamı niteliğinde sayılabilecek ve sülfasalazinin uzun dönem etkilerinin ortaya koyulduğu bir diğer araştırmada ise hastalar ortalama olarak 9 yıl süresince takip edilmiştir. Bu süre içerisinde aktif artritli eklem sayısı, hastanın genel iyilik halini değerlendirmesi, ACR Pedi 30 cevapları, klinik remisyon gösteren hasta sayısı ve remisyon süreleri gibi parametreler takip edilmiş, bu parametrelerde plasebo grubuna kıyasla daha fazla düzelme olduğu iddia edilmiştir.<sup>23</sup>

Pek çok çalışmada, sülfasalazinin artriti iyileştirdiği, özellikle JIA'in oligo ve poliartiküler formunda etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>22-25</sup>

Sülfasalazin tedavisi sırasında en sık gözlenen yan etkilerin döküntü, gastrointestinal semptomlar ve lökopeni olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup>

### Leflunamid

Leflunamid aktif metabolitine hızla metabolize olan izoksazol öncülü bir ajandır. Aktif metaboliti primidin sentezi için gerekli olan dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşümlü olarak inhibe eder.

In vitro olarak T hücreler üzerinde antiproliferatif etkiye sahiptir. İnflamatuvar artritli hastalardaki etki mekanizması hakkında çok az bilgi mevcuttur. Tedaviye başladıktan sonraki ilk 4 hafta içinde etkileri başlar ve 5 ay içinde artarak devam eder.<sup>26</sup>

5-20 mg dozlarda leflunamid ve 0.5 mg/kg/hf dozunda MTX tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada aktif poliartitli JIA'li hastalarda ACR Pedi 30, ACR Pedi 50 ve ACR Pedi 70 cevaplarının ve yan etki profillerinin benzer olduğu tespit edilmiştir.<sup>27</sup>

Leflunamid kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler diyare, anoreksi, abdominal ağrı ve gastrittir. Diğer potansiyel yan etkiler döküntü, alerjik reaksiyonlar, baş ağrısı ve alopesiyi içerir. Daha az görülen yan etkiler ise kilo kaybı ve hipofosfatemidir. Leflunamid ve aktif metabolitleri diyalizle uzaklaştırılmaz. Tedaviden uzun süre sonra da idrar ve gaitada tespit edilebilir bu yüzden eliminasyonu kolestimamin kullanılarak hızlandırılabilir.<sup>28</sup>

### Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin 1951 yılından beri enflamatuvar artritleri tedavi etmede kullanılan bir ajandır. JIA'in tedavisinde de kullanılır. 29,30 Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak serbest radikaller, hücre bölünmesi ve prostaglandin üretimi üzerinde etkili olduğu ve monositlerden IL-1 salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir.

Üst gastrointestinal sistemden emilir. İdrar ve feçesle atılır. Oral olarak alındıktan sonra tamamına yakını emilir ve 3-4 ay içinde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır. Anti-enflamatuvar etkileri 2-4 ayda ortaya çıkar.

Bulantı, dispepsi, abdominal rahatsızlık hissi sık görülen yan etkilerdendir. Nadir olarak döküntü, sitopeniler ve saçlarda seyrelme tespit edilebilir. Korneada birikebilir ancak tedavinin sonlandırılmasıyla bu etkileri de düzelir. Hidroksiklorokinin nadir olarak retinada birikebilme olasılığı nedeniyle 6 ayda bir oftalmolojik kontrol önerilir.<sup>19</sup>

### Jüvenil İdiyopatik Artritte Antisitokin Tedavi Etanercept

JIA'li hastalarda kullanımı FDA tarafından onaylanmış ajanlardan biridir.<sup>31</sup> TNF- $\alpha$  reseptörünün ekstraselüler parçasının insan Ig G1 ile bileşimini içeren bir füzyon proteindir. TNF- $\alpha$ 'yı bağlayarak aktivitesini inhibe eder.<sup>32</sup> Etanerceptin iki adet p75 bağlama yüzeyi bulunduğundan TNF- $\alpha$ 'ya afinitesi doğal monomerik reseptöre oranla daha yüksektir.<sup>33</sup> TNF- $\alpha$  yanında TNF- $\beta$ 'yi da bağlar. Etanerceptin eliminasyon yarı ömrü ortalama 68 saattir. Safra ya da idrarla atılmadan önce proteolitik enzimlerce metabolize edilir. Dokulara geniş oranda yayılır ve 12 haftadan önce kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır.<sup>34</sup>

Etanercept ile ilgili yapılan bir çalışmada, aktif hastalığı olan ve diğer hastalık modifiye edici ajanlarla tedavi edilememiş 69 JIA'li hastaya haftada iki gün 0.4 mg/kg dozunda, etanercept tedavisi uygulanmıştır.<sup>35</sup> Çalışmanın açık etiketli fazının 3. ayında 51 hastada ACR Pedi 30 cevapları gözlenmiştir. Çalışmanın çift kör fazında ise hastaların yarısında etanercept tedavisine devam edilirken diğer yarısında plasebo tedavisi uygulanmıştır. 4. ayın sonunda plasebo tedavisi alan 26 hastanın 21'inde hastalık alevlenmesi bildirilirken, etanercept tedavisi alan 25 hastadan sadece 7'sinde hastalığın alevlendiği tespit edilmiştir. Alevlenme tespit edilen hastalara etanercept yeniden başlanmış, (açık etiketli) ve çalışmanın başındaki açık etiketli fazda elde edilen cevaplara benzer yanıtlar alınmıştır.<sup>36</sup> 58 hastaya yönelik yapılan kohort çalışmasında ise bu hastalardan 32'sinin 4 yıl kadar süren takiplerinde iyileşme cevaplarının minimal yan etkiyle devam ettiği gözlenmiştir.

Lovell ve arkadaşları yapmış oldukları bu çalışmalara dayanarak etanercept tedavisinin poliartiküler tutulumlu hastalarda etkili olduğunu ancak bu etkinliğin sistemik başlangıçlı JIA'li hastalarda daha az olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>35</sup> Bu iddia Kimura ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da doğrulanmıştır.<sup>37</sup> Zira 82 sistemik başlangıçlı JIA'li hastadan toplanan verilerde hastaların yalnızca % 46'sında ilaç etkinliği gözlenirken, kalan % 54 hastada yeterli iyileşme cevapları alınamamıştır.

Devam etmekte olan bir başka açık etiketli çalışmada ise etanercept tedavisi alan JIA'li hastalarda inaktif hastalık ve klinik remisyona gelişme oranları değerlendirilmiştir. Çalışmaya 782 JIA'li hasta dahil edilmiş, bu hastaların kullanmakta oldukları kortikosteroid, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve temel etkili ajanlara devam etmelerine izin verilmiştir. İnaktif hastalık değerlendirmesinde Wallace ve arkadaşlarının tanımladığı kriterler esas alınmıştır.<sup>38</sup> İlaç kullanımıyla ortaya çıkan klinik remisyona değerlendirilmesinde ise aynı kriterlerin 6 ay boyunca sürmesi hedeflenmiştir. Etanercept ile tedavi edilen tüm hastaların % 47.6'sında inaktif hastalık kriterleri elde edilirken, hastaların % 26.6'sında tedaviye bağlı klinik remisyona gözlenmiştir. Etanercept tedavisi ile, hastalık süresi kısa, aktif artritli eklem sayısı az olan hastalarda ilaca bağlı remisyona ortaya çıkma şansının daha yüksek olduğu, eş zamanlı

uygulanan MTX tedavisinin bu şansı daha da arttırdığı öne sürülmüştür.<sup>39,40</sup>

Etanerceptin en sık görülen yan etkileri enjeksiyon yeri reaksiyonları ve respiratuvar sistem enfeksiyonlarıdır.<sup>40,41</sup> Romatoid artritli hastalarda ciddi enfeksiyonlar ve sepsis nedeniyle ölüm bildirilmiştir. Bununla birlikte sitopeniye ilişkin veri çok nadirdir. Etanercept kullanılan çocuklarda varisella enfeksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Varisella enfeksiyonu düşünülürse ilaç geçici olarak vakit kaybedilmeden kesilmelidir.

### Infliximab

Infliximab, şimerik fare insan monoklonal antikoru olup, insan TNF- $\alpha$ 'sını hedef alır.<sup>42</sup> TNF- $\alpha$ 'yı bağlamaz. Bu ajan transmembran ve solubl TNF alfa'yı bağlayarak bu sitokinin aktivitesini nötralize edip, hücre yüzeyi reseptörleriyle etkileşmesine engel olur. Eliminasyon yarı ömrü aşağı yukarı 8.5-9 gün kadardır. İnfliximab doz ve tedavi süresine bağlı olarak 28. haftaya kadar serumda tespit edilebilir.

Ruperto ve arkadaşlarının<sup>43</sup> yaptığı çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada MTX tedavisine dirençli aktif JIA'li 122 hasta, 3 mg/kg dozunda infliximab+MTX ve MTX+plasebo tedavisi uygulanmak üzere randomize edilmiştir. İnfliximab tedavisi 0, 2, 6. ve 14. haftalarda uygulanmış daha sonra uygulama 2 ayda bir devam etmiştir. 14. hafta sonunda infliximab grubunda % 64 oranında ACR Pedi 30 cevapları saptanırken bu oran plasebo grubunda % 49 olarak bildirilmiştir. 14. hafta sonunda 3 mg/kg infliximab+MTX tedavisi alan grup tedaviye devam ederken, MTX+plasebo tedavisi alan gruba plasebo yerine 6 mg/kg dozunda infliximab tedavisi uygulanmış, böylelikle infliximabın düşük ve yüksek dozlarının karşılaştırılmasına imkan sağlanarak çalışma devam ettirilmiştir. 52. haftada tüm hastalarda ACR Pedi 50 ve ACR Pedi 70 cevapları sırasıyla % 69 ve % 51 olarak tespit edilmiş ancak bu cevaplar açısından iki infliximab grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnfliximab genel olarak iyi tolere edilmiş ancak 3 mg/kg dozunda uygulamanın infüzyon reaksiyonları, infliximaba karşı antikor, anti nükleer antikor ve ciddi yan etki oluşumuna sebep olabileceği öne sürülmüştür.

Benzer bir başka çalışmada da % 38'e varan infüzyon reaksiyonları bildirilmiş, bu durumun hastaların % 20'sinde tedaviyi sonlandırmaya sebep olduğu gözlenmiştir.<sup>44</sup> Bu verilerden hareketle çocuklarda infliximabın 6-10 mg/kg dozunda uygulanmasının 3 mg/kg dozda uygulamaya göre daha güvenli olduğu öne sürülmüş ve çocuklarda bu dozlarda kullanım tavsiye edilmiştir.

İnfliximabın etkinlik ve güvenilirliğinin uzun dönemde değerlendirilmesine yönelik yapılan devam niteliğinde bir çalışmada hastalara, iki ayda bir 3-6 mg/kg dozunda infliximab tedavisi uygulanmış, tedavinin 204. haftasında ACR Pedi 30, 50, 70 ve 90 cevapları gösteren hasta oranlarının sırasıyla % 44, % 40, % 33, % 24 olarak gerçekleştiği, hastaların % 13'ünde inaktif hastalık kriterlerinin ortaya çıktığı saptanmıştır.<sup>45</sup>

JIA'in en önemli komplikasyonlarından biri de non granülo-matöz üveittir. Dirençli oligoartritli hastalarda % 15, poliartiküler tutulumlu hastalarda ortalama olarak % 5 oranında üveit bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda diğer tedavilere cevap vermeyen JIA'li hastalarda 5-10 mg/kg dozlarında uygulanan infliximabın üveit üzerinde anlamlı düzelmeler sağladığı tespit edilmiş, ne ilginçtir ki bu düzelmeye etanercept kullanan hastalarda saptanamamıştır.<sup>46,48</sup>

### Adalimumab

Adalimumab tamamen rekombinant insan Ig G1 monoklonal antikor olup, insan TNF- $\beta$ 'sına spesifiktir.<sup>49</sup> TNF- $\beta$ 'ya bağlanarak aktivitesini inhibe eder. TNF- $\beta$ 'yı bağlamaz. Yarılanma ömrü yaklaşık 10-20 gündür.<sup>50</sup> Adalimumab, FDA tarafından, 4 yaşından büyük, aktif poliartiküler tutulumu olan hastalarda kullanımına onay verilen bir diğer TNF- $\beta$  antagonistidir.<sup>31</sup>

Son zamanlarda yapılmış olan bir çalışmada, 4-17 yaş arası poliartiküler tutulumlu JIA'li hastalar, MTX tedavisi alıp almamalarına göre 2 gruba ayrılmışlardır. Daha önce MTX tedavisi almamış veya tedaviye intolerans göstermiş olan gruba sadece 24 mg/m<sup>2</sup>/hf dozunda iki haftada bir adalimumab tedavisi uygulanırken, MTX tedavisi gören hastalara ise aynı dozda adalimumab tedavisi eklenmiştir. 16. hafta sonunda MTX+adalimumab tedavisi uygulanan has-

tarların %94'ünde, tek başına adalimumab tedavisi uygulanan hastaların ise % 74'ünde ACR Pedi 30 cevapları tespit edilmiştir.

16. haftadan sonra hastalar MTX+adalimumab, MTX+plasebo, yalnızca adalimumab ve yalnızca plasebo tedavisi almak üzere 4 guruba ayrılmıştır. 48. haftada MTX+adalimumab tedavisi alan hastalarda hastalık alevlenmesi % 37 olurken, MTX+plasebo uygulanan hastalarda bu oran % 65, yalnızca adalimumab tedavisi verilen hastalarda % 43, sadece plasebo kullanılan hastalarda ise bu oran % 71 olarak gerçekleşmiştir.<sup>51</sup>

Yine 48. haftada MTX+adalimumab tedavisi alan hastalarda ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 90 cevapları plasebo tedavisi uygulanan hastalardan daha yüksek tespit edilmiştir.

Adalimumabın yan etkileri diğer TNF- $\beta$  inhibitörlerine benzerdir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları ve fırsatçı enfeksiyonlar, tüberküloz, malignite, demyelinizan hastalıklar ve lupus benzeri reaksiyonlar bildirilen yan etkiler arasındadır.

### Anakinra

IL-1 monosit, makrofaj ve sinovyal hücreler tarafından üretilen enflamatuvar bir sitokindir. Anakinra IL-1'in enflamatuvar etkileri üzerinde down regulasyon görevi olan rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. Kısa yarılanma ömrü nedeniyle (4-6 saat) günlük olarak ve subkutan yolla uygulanır. JIA'de kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Son zamanlarda yapılan anakinra ve plasebo tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada ilacın etkinliğine dair herhangi bir veri tespit edilememiştir. Bu çalışmanın subgrup analizlerinde ise anakinra kullanan, sistemik başlangıçlı JIA'li hastalarda ilaca cevap oranlarının yüksek olabileceği öne sürülmüştür.<sup>52</sup>

Pascual ve arkadaşlarının<sup>53</sup> yapmış olduğu bir başka çalışmada da aynı iddia öne sürülmüş, sistemik başlangıçlı JIA'li hastaların büyük bir oranında, IL-1 blokajına bağlı olarak anlamlı iyileşmeler saptandığı bildirilmiştir.

Sistemik başlangıçlı JIA'de IL-1 ekspresyonunun arttığıının

öne sürüldüğü çalışmalar göz önüne alınırsa, bu hastalarda anakinra etkinliği önem kazanabilir.<sup>53</sup>

Daha önce herhangi bir hastalık modifiye edici ajan veya TNF- $\alpha$  inhibitörü kullandığı halde tedavi yanıtı alınamamış sistemik başlangıçlı JIA'li 20 hastanın katıldığı bir başka çalışmada ise, anakinra tedavisi alan hastaların büyük bir bölümünde ateş, döküntü gibi sistemik semptomlar ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı iyileşmeler gözlenmiş ve tedaviye devam eden hastalarda bu iyileşme 6 ay boyunca devam etmiştir.<sup>54</sup>

Anakinranın sık görülen yan etkileri arasında enjeksiyon yerinde hassasiyet ve enjeksiyon yeri reaksiyonları sayılabilir. TNF- $\alpha$  inhibitörleriyle tedavi sırasında karşılaşılabilen enfeksiyon riski anakinra tedavisi alan hastalar için de geçerlidir.<sup>54</sup>

### Rilonacept

Üzerinde çalışmalar devam eden bir başka IL-1 bloke edici ajandır. Rilonacept rekombinant füzyon proteini olup, IL-1 reseptörünün protein komponentlerini insan immüno-globulin molekülünün Fc parçasıyla birlikte bağlar. Anakinradan farklı olarak daha uzun yarılanma ömrüne sahip olduğundan haftada bir gün uygulanır.

Lovell ve arkadaşlarının<sup>55</sup> 2007 ACR toplantısında sundukları bir çalışmada, sistemik başlangıçlı JIA'lı 21 hasta, rilonacept ve plasebo tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. 4. hafta sonunda hastaların % 76'sında ACR Pedi 30, % 62'sinde ACR Pedi 50, % 33'ünde ACR Pedi 70 cevapları gözlenmiştir.

### Tocilizumab

Tocilizumab rekombinant insan monoklonal antikor olup, IL-6 reseptörüne bağlanarak IL-6 sinyal iletimini bloke eder.<sup>56</sup> JIA'li hastalarda plazma IL-6 düzeylerinin hastalık aktivitesiyle doğru orantılı olabileceği öne sürülmüş, bu durumun özellikle sistemik başlangıçlı JIA'li çocuklarda ön planda olduğu bildirilmiştir.<sup>57,58</sup>

Yokota ve arkadaşlarının 3 fazlı olarak planladıkları ve siste-

mik JIA'li hastalarda tocilizumab uygulamasına ilişkin yapmış oldukları bir çalışmada hastalar ilk olarak 6 haftalık açık etiketli fazda değerlendirilmiş, bu fazda ACR 30 cevapları ortaya çıkan ve CRP düzeyleri 5 mg/L'nin altında olan hastalarda, çalışma çift kör olarak, 12 hafta daha devam ettirilmiştir.<sup>59</sup> Çalışmanın ilk fazında 56 hastanın % 91'inde ACR 30, % 86'sında ise ACR 50 cevapları ortaya çıkmıştır. Plasebo kontrollü 2. fazında ise hastalar plasebo tedavisi ve tocilizumab uygulanmak üzere 2 gruba randomize edilmiş, tocilizumab tedavisi devam eden grupta hastaların % 80'inde ACR Pedi 30 cevapları gözlenirken, plasebo grubunda bu oranın sadece % 17 olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar sistemik başlangıçlı JIA'li hastalarda tocilizumab uygulamasının hastalığın tedavisinde etkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Tocilizumab tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilerin anafaksi, gastrointestinal kanama, bronşit ve gastroenterit olduğu bildirilmiştir.<sup>59</sup>

### Abatacept

Abatacept çözünebilen bir füzyon proteini olup, CTLA 4 antijeninin ekstraselüler parçasını ve Ig G'nin modifiye edilmiş Fc parçasını içerir. Yarışmalı olarak CD 80 veya CD 86'ya bağlanırsa böylelikle otoimmün hastalıkların patogenezinde rol alan T hücre aktivasyonu ve dolaylı olarak sitokinlerin üretimi inhibe edilmiş olur.<sup>60</sup>

Ruperto ve arkadaşlarının<sup>60</sup> yaptığı bir araştırmada daha önce hastalık modifiye edici ajanlara cevap vermemiş veya intolerans göstermiş JIA'li hastalar, birinci fazı açık etiketli, ikinci fazı çift kör plasebo kontrollü olarak planlanan bir çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmanın açık etiketli fazında, abatacept uygulanan hastaların % 65'i ACR Pedi 30 cevabı göstermiştir. Çalışmanın ikinci fazında hastalar abatacept ve plasebo tedavisi almak üzere randomize edilmişlerdir. 6 ay süren bu fazda plasebo tedavisi alan hastaların % 53'ünde hastalık alevlenmesi tespit edilirken, abatacept grubunda bu oran sadece % 20 olarak gerçekleşmiştir.

Bu çalışmayı takiben 2008 nisan ayında FDA tarafından abataceptin poliartiküler tutulumlu 6 yaşından büyük JIA'li hastalarda kullanımına onay verilmiştir. Aynı çalışmanın

uzun dönem etkilerini gözlemek amacıyla 3. fazı planlanmış, açık etiketli yürütülen bu fazda daha önce araştırılmaya dahil edilen tüm hastalara abatacept tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın 589. gününde abatacept ile tedavi edilmiş, olan hastalarda sırasıyla % 90, % 88, % 75, % 57, % 39 oranlarında ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90 ve Pedi 100 yanıtları ortaya çıkmıştır. İlginçtir ki, çalışmanın açık etiketli 1. fazında abatacept kullanımıyla ACR Pedi 30 cevapları ortaya çıkmayan hastalarda, 589. günün sonunda sırasıyla % 73, % 64, % 46, % 18 ve % 5 oranında ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90 ve Pedi 100 yanıtları gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda araştırmacılar, abataceptin etkinliğinin uzun süre devam edebileceğini, başlangıçta tedaviye yanıtı olmayan hastalarda ise uzun va-

dede etkili olabileceğini ortaya koymuşlardır.<sup>61</sup>

Abatacept tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, huzursuzluk, bulantı, hipotansiyon ve hipersensitivite olarak bildirilmiştir. Çok nadir etkiler arasında varisella, ensefalit ve sekelsiz iyileşen hematoma görülmüştür.<sup>60</sup>

JIA'de yeni tedavi arayışları biyolojik ajanların kullanımını gündeme getirmiştir. Her ne kadar kısa ve orta vadede bu ajanlar etkili ve güvenli gibi görünüyorsa da uzun dönem çalışma sonuçları merakla beklenmektedir. Tüm bu gelişmelere rağmen JIA'de kesin bir tedavi ajanının geliştirilememiş olması hastalığın tedavisinde yeni arayışların devam etmesini sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. R.E. Petty, T.R. Southland, P. Manners, J. Baum, D.N. Glass and J. Goldenberg et al., International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: second revision, Edmonton, 2001, J Rheumatol 2004; 31(2): 390-392.
2. Gartlehner G, Hansen R. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. Clin Rheumatol. 2008; 27: 67-76.
3. Thompson SD, Moroldo MB, Guyer L. A genomewide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage. Arthritis Rheum. 2004; 50 (9): 2920-2930.
4. Butbul YA, Tyrrell PN, Schneider R, Dhillon S, Feldman BM, Laxer RM et al. Comparison of patients with juvenile psoriatic arthritis and nonpsoriatic juvenile idiopathic arthritis: how different are they? J. Rheumatol. 2009; 36(9): 1861-3.
5. J.E. Levinson and C.A. Wallace, Dismantling the pyramid, J Rheumatol Suppl 1992; 33: 6-10.
6. Takken T, Van der Net J, Helder PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD003129.
7. Carrasco R, Smith JA, Lovell D, Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status, Paediatr Drugs 2004; 6 (3): 137-146.
8. Wilkinson N, Jackson G, Gardner-Medwin J, Biologic therapies for juvenile arthritis, Arch Dis Child 2003; 88(3):186-191.
9. Otten MH, Prince FH, Ten Cate R, van Rossum MA, Twilt M, Hoppenreijns EP et al. Ann Rheum Dis. 2011; 70(2): 337-40.
10. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis, Arthritis Rheum 1997; 40(7):1202-1209.
11. Alarcon GS. Methotrexate: its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In Kopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. A textbook of rheumatology. Edition: 13th, Baltimore, Maryland, Williams&Wilkins, 1997. p.709-729.
12. Baggott JE, Morgan SL, Ha TS, Alarcon GS, Kopman WJ, Krumdieck CL: Antifolates in rheumatoid arthritis: a hypothetical mechanism of action. Clin. Exp. Rheumatol. 1993; 11(8): 101-105.
13. Cronstein BN, Naime D, Ostad E, The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation, J. Clin. Invest. 1993; 92 (6):2675-2682.
14. Segal R, Mozes E, Yaron M, Tartakovsky B: The effects of methotrexate on the production and activity of interleukin-1. Arthritis Rheum.1989; 32:370-377.
15. Sperling RI, Coblyn JS, Larkin JK, Benincaso AI, Austen KF, Weinblat ME: Inhibition of leukotriene B4 synthesis in neutrophils from patients with rheumatoid arthritis by a single oral dose of methotrexate. Arthritis Rheum. 1990; 33:1149-1155.
16. Wallace CA, The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases, Arthritis Rheum. 1998;41: 381-391.
17. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral D, et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. J Rheumatol. 2004; 31: 179-182.
18. Ravelli A, Migliavacca D and Viola S. Efficacy of folinic acid in



- reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis, *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17 (5):625–627.
19. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract. Res. Clin Rheumatol.* 2006; 20(2): 279-300.
  20. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffaft N, de Oliveira SK, Falcini F, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:2191–201.
  21. Laxer R, Gazarian M. Pharmacology and drug therapy. In: Cassidy J, Petty R, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2001. p.110.
  22. Van Rossum MA, Fiselier TJ and Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LWA et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Dutch Juvenile Arthritis Group. Arthritis Rheum.* 1998; 41(5): 808-16.
  23. Van Rossum MA, Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier JW, Franssen JAM et al. Long term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1518-1524.
  24. Huang and L.C. Chen, Sulphasalazine in the treatment of children with chronic arthritis, *Clin Rheumatol* 1998;17 (5): 359–363.
  25. Varbanova BB, Dyankov ED, Sulphasalazine. An alternative drug for second-line treatment of juvenile chronic arthritis, *Adv in Exp Med Biol.* 1999; 455:331–336.
  26. Van Roon EN, Hoekstra M, Tobi H, Jansen TL, Bernelot Moens HJ, Brouwers JR et al. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. An analysis of predictors for treatment continuation. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60:319-325.
  27. Kaltwasser JP, Behrens F. Leflunomide: Long-term clinical experience and new uses. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 787-801.
  28. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Research Therapy.* 2009; 11:216.
  29. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA–USSR double-blind placebo-controlled trial, *N Engl J Med.* 1986; 314 (20):1269–1276.
  30. C. van Kerckhove, Giannini EH, Lovell DJ Temporal patterns of response to D-penicillamine, hydroxychloroquine, and placebo in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1988;31 (10):1252–1258.
  31. Shenoi S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence based review. *Paediatr Drugs.* 2010; 12(6): 367-77.
  32. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge DS et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial, *Lancet* 2000; 356:385–390.
  33. Straub RH, Härle P and P. Sarzi-Puttini. Tumor necrosis factor-neutralizing therapies improve altered hormone axes: An alternative mode of anti-inflammatory action, *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2039–2046.
  34. Nestorov I, Zitnik R, DeVries T. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis, *Br J Clin Pharmacol* 2006;62: 435–445.
  35. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med.* 2000;342(11):763-9.
  36. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum.* 2003 ;48(1):218-26.
  37. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(5):935-42.
  38. Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 2290-4.
  39. Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2011; 50: 214-221.
  40. Horneff G, Schmeling H and Biedermann T. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(12): 1638–1644.
  41. Giannini EH, Lovell DJ, Ilowite NT et al. Safety outcomes from a Phase IV pediatric registry: Etanercept (Enbrel) therapy in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis (JRA), *Arthritis and Rheum.* 2004; 50(supplement):90.
  42. Chaudhari, P. Romano and L.D. Mulcahy, Booley CT, Baker DG, Gathieb AB, Booley CT, Baker DG, Gathieb AB et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: A randomized trial, *Lancet* 2001; 357:1842–1846.
  43. Ruperto N, Lovell D, Cuttica R, Woo P, Meiorin S, Wouters C et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3096–3106.
  44. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F: Focus on adverse events of TNF blockade in JIA in an open monocentric longterm prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008, 67:1145-

- 1152.
45. Ruperto N, Lovell D, Cuttica R, Woo P, Meiorin S, Wouters C et al. Long term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open label treatment extension. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(4): 718-22.
  46. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005;33(5):461-8.
  47. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology*. 2006;113(2):308-14.
  48. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen Witand A, Luc M, Duclas M et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: A retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1631-4.
  49. P.J. Mease, Adalimumab: An anti-TNF agent for the treatment of psoriatic arthritis, *expert Opin Biol Ther*. 2005; 5: 1491–1504.
  50. Chang J, Girgis L. Clinical use of anti-TNF- $\alpha$  biological agents. A guide for GPs. *Aust Fam Physician* 2007; 36: 1035–8.
  51. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarasova K et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J. Med*. 2008; 359(8). 810-820.
  52. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A. et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009; 28:129-137.
  53. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J: Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201:1479-1486.
  54. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, Kone-Paut I, Michel M, Dernis E, Khellaf M, Limal N, Job-Deslandre C, Fautrel B, Le Loet X, Sibilia J, Societe Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires en Pediatrie (SOFREMIP), Club Rhumatismes et Inflammation (CRI): Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008, 67:302-308.
  55. Lovell DJ, Giannini EH, Kimura Y, Li S, Hashkes PJ, Reiff AO. Preliminary evidence for sustained bioactivity of IL-1 trap (rilonacept), A long acting IL-1 inhibitor, in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SJIA) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2007; 56: S514.
  56. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Kata N, Katakua S, Mori M et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(3):818–825.
  57. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F: Study of pro-inflammatory (TNF, IL-1, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 1998; 17:288-292.
  58. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, Bingol G, Antmen B: Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2001; 20:30-35.
  59. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 71(9617):998–1006.
  60. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Perez NR, Silva CA et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double blind, placebo controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372:383-391.
-