

Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

The Paediatric Rheumatology Expert Panel of the National Consultant for Rheumatology standpoint for the biologic therapy of juvenile idiopathic arthritis

Lidia Rutkowska-Sak¹, Ewa Tuskiewicz-Misztal², Henryka Brózik³, Marek Niedziela⁴, Zbigniew Żuber⁵, Witold Tłustochowicz⁶, Piotr Wiland⁷

¹Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak

²Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Ewa Tuskiewicz-Misztal

³Poradnia Reumatologiczna dla Dzieci Szpitala Klinicznego nr 4 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Klinika Kardiologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii, dyrektor Szpitala i kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jerzy Stańczyk

⁴Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Niedziela, prof. UM

⁵Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałami: Neurologicznym, Reumatologicznym, Pulmonologicznym, Rehabilitacyjnym Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie, ordynator Oddziału dr med. Zbigniew Żuber

⁶Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

⁷Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry dr hab. med. Piotr Wiland, prof. nadzw. AM

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, leczenie, leki antycytokinowe.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, therapy, anticytokine drugs.

Streszczenie

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą przewlekłą, immunologicznie uwarunkowaną chorobą u dzieci. W leczeniu stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy oraz leki modyfikujące przebieg choroby. Leczenie antycytokinowe („biologiczne”) jest leczeniem z wyboru u chorych, u których tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby, zwłaszcza metotreksat, nie przyniosły spodziewanego efektu.

Summary

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic autoimmune disease in children. Treatment relies mostly on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and disease – modifying antirheumatic drugs. “Biologics” (anticytokine drugs) are an important therapeutic option for treating patients with JIA and will be introduced as therapy in the course of patients, who inadequately respond to conventional

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Praca wpłynęła: 1.06.2009 r.

W publikacji przedstawiono stanowisko zespołu ekspertów ds. reumatologii dziecięcej przy konsultancie krajowym dotyczące terapii biologicznej w leczeniu MIZS.

Definicja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym.

Według kryteriów przyjętych przez ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) [1] MIZS dotyczy zapalenia stawów rozpoczynającego się przed 16. rokiem życia i trwającego co najmniej 6 tygodni. Rozpoznanie u chorych ustala się po wykluczeniu chorób z tzw. listy wykluczeń. Lista ta obejmuje następujące choroby:

- infekcyjne zapalenie stawów, w tym bakteryjne (łącznie z gruźliczym), wirusowe, grzybicze, wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae* i *Borrelia burgdorferi*,
- reaktywne zapalenie stawów,
- alergiczne i toksyczne zapalenia stawów: reakcje poszczepienne, reakcje polekowe, reakcje pokarmowe,
- artropatie występujące w chorobach nowotworowych (w tym białaczki),
- artropatie towarzyszące chorobom krwi: hemofilia, anemia hemolityczna,
- zapalenie stawów w przebiegu innych chorób zapalnych tkanki łącznej,
- artropatie w przebiegu chorób metabolicznych oraz niezapalnych chorób tkanki łącznej,
- artropatie w przebiegu chorób o podłożu immunologicznym – a nie zaliczane do układowych zapalnych chorób tkanki łącznej (w tym sarkoidoza i rodzinna gorączka śródziemnomorska),
- fibromialgia i gościec psychogeny.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma różnorodny obraz kliniczny i przebieg oraz istotne odległości w porównaniu z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Klasyfikacja różnych przejawów klinicznych MIZS została ustalona w Durbanie w 1997 r. i zależy od obrazu klinicznego pierwszych 6 miesięcy choroby.

Przedstawia się ona następująco:

1. Zapalenie stawów o początku uogólnionym.
2. Zapalenie stawów z zajęciem niewielu stawów (1–4):
 - a) przetrwałe,
 - b) rozszerzające się.
3. Zapalenie stawów o początku wielostawowym (≥ 5):
 - a) bez czynnika reumatoidalnego (RF–),
 - b) z czynnikiem reumatoidalnym (RF+).
4. Łuszczycowe zapalenie stawów.

disease-modifying antirheumatic drugs, preferred methotrexate. In the publication we present the position of the expert pediatric rheumatologist panel of the National Consultant for Rheumatology concerning anticytokine drugs in JIA treatment.

5. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien.

6. Inne zapalenia stawów:

- a) niespełniające kryteriów żadnego z ww. rozpoznań,
- b) mające cechy więcej niż jednego z ww. rozpoznań.

Obraz kliniczny i przebieg choroby pozwalają na przewidywanie rokowania u pacjenta i pomagają w wyborze optymalnego sposobu leczenia.

Etiologia i epidemiologia

Na wystąpienie choroby istotny wpływ mają predyspozycje genetyczne i czynniki środowiskowe.

Uwarunkowanie genetyczne może być związane z płcią, allelami HLA klasy I i II, genami kodującymi cytokiny, cząsteczkami adhezyjnymi lub też białkami przekazującymi sygnały. Wśród czynników środowiskowych wyróżnia się infekcje bakteryjne lub wirusowe (antygeny i superantygeny), urazy fizyczne, a nawet psychiczne. Spełnienie uwarunkowań genetycznych i czynników środowiskowych może doprowadzić do przełamania tolerancji immunologicznej i rozwoju choroby.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów może rozpocząć się u dzieci w każdym wieku. Dane dotyczące zachorowalności są zróżnicowane w zależności od regionu świata. Zachorowalność na MIZS w Wielkiej Brytanii wynosi 10 na 100 000 osób populacji dziecięcej poniżej 16. roku życia [2]. W Niemczech zachorowalność na MIZS wynosi 6,6, a chorobowość 14,8 przypadku na 100 000 populacji dziecięcej poniżej 16. roku życia [3]. We Francji zachorowalność na MIZS wynosi 3,2, a chorobowość 19,8 przypadku na 100 000 populacji dziecięcej poniżej 16. roku życia [4]. Obecnie nie ma dokładnych danych o zachorowalności i chorobowości w populacji dzieci polskich. W badaniach przeprowadzonych w Kielcach (1999–2003 r.) i w województwie łódzkim (2000–2001 r.) zachorowalność na MIZS oceniono odpowiednio na 6,4 i 7 przypadków na 100 000 dzieci/rok [5, 6].

Przebieg choroby

Uwzględniony w klasyfikacji obraz kliniczny w pierwszych sześciu miesiącach choroby może w późniejszym okresie ulegać zmianom, np. postać uogólniona czy nielicznostawowa może przejść w postać wielostawową. U 10–15% chorych na MIZS występuje zapalenie błony naczyniowej oka.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma charakter przewlekły, z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy. U dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, często dochodzi do zaburzeń rozwojowych (niskorostłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca). U chorych w wieku dorosłym MIZS najczęściej ma dotychczasowy obraz kliniczny z okresami zaostrzeń. Dlatego chory na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów po ukończeniu 18. roku życia może być leczony w ośrodku reumatologii dla dorosłych zarówno wg zasad przyjętych dla osób dorosłych z chorobami reumatycznymi, jak i dla chorych na MIZS.

Problem skutecznego leczenia dorosłych chorych na MIZS jest bardzo istotny, ze względu na długi czas choroby, z częstymi okresami zaostrzeń, co może powodować konieczność utrzymywania wykwalifikowanej opieki nad chorymi, a także znaczący stopień inwalidztwa. Obserwacje Packhan i Hall 246 osób dorosłych, które zachorowały na MIZS, wykazały, że u 43,3% utrzymywał się nadal aktywny proces chorobowy, u 54,4% aktywność wskaźników laboratoryjnych ostrego procesu zapalnego była podwyższona, a u 42,9% stwierdzano ciężki stopień inwalidztwa. Z kolei u 30% chorych z postacią nielicznostawową i zapaleniem błony naczyniowej oka rozwinęła się jaskra bez współistnienia chorób z grupy spondyloartropatii zapalnych [7]. Podobne obserwacje na mniejszej grupie chorych na MIZS w wieku dorosłym (65 osób) przedstawił Zak i wsp. [8].

Odległe obserwacje chorych na MIZS wykazały zwiększoną śmiertelność wśród nich w porównaniu z ogólną populacją. W naturalnym przebiegu choroby przyczyną było najczęściej powikłanie MIZS amyloidozą oraz infekcje i choroby układu krążenia (lata 70.–90. ubiegłego wieku) [1].

Leczenie

Farmakologiczne leczenie modyfikujące przebieg MIZS należy rozpocząć natychmiast po ustaleniu rozpoznania. Do czasu postawienia diagnozy stosuje się leczenie objawowe niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, redukując ból i zapalenie. Strategia leczenia MIZS zależy od typu początku i przebiegu choroby. Leczenie powinno być kompleksowe, uwzględniające udział specjalistów z wielu dziedzin. Leczenie farmakologiczne powinno być intensywne i skojarzone, choroba bowiem jest najbardziej aktywna w pierwszych trzech latach od chwili zachorowania. W terapii stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), m.in. metotreksat, cyklosporynę, sulfasalazynę, chlorochinę, cyklofosfamid czy azatioprynę. Duże zastosowanie mają glikokortykosteroidy, od wlewów dożylnych w postaci uogólnionej choroby, poprzez leczenie doustne, także

w innych postaciach choroby, do leczenia dostawowego i okołostawowego.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza w uogólnionej postaci choroby, stosuje się dożylny wlew immunoglobulin.

U chorych z dużą aktywnością choroby, jeżeli nie uzyska się poprawy po leczeniu, można wprowadzić terapię biologiczną. Celem postępowania farmakologicznego ma być jak najszybsze zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu, wzroku, narządów wewnętrznych, zaburzeń rozwojowych, osteoporozy i powikłań choroby amyloidozą oraz zapobieganie zahamowaniu wzrastania. Leczenie powinno zainicjować i utrzymać remisję choroby.

Większość zmian patologicznych powstających w stawach i tkankach okołostawowych u chorych na MIZS, a także w skórze chorych na łuszczycę, jest skutkiem działania cytokin prozapalnych, w większości zależnych od TNF- α . Z uwagi więc na, jak już wspomniano, największą aktywność choroby w początkowym okresie, terapia biologiczna powinna być wdrażana we wczesnej fazie choroby.

Intensywne leczenie w tym okresie może zapobiec nieodwracalnym zmianom w stawach i umożliwić dzieciom prawidłowe wzrastanie przed okresem zarostania chrząstek nasadowych.

Na dzień 1.01.2009 r. w Polsce do leczenia MIZS zarejestrowane są dwa leki biologiczne: etanercept oraz adalimumab. Najdłuższe obserwacje dzieci leczonych tymi lekami poczynili Lovell i wsp. [9, 10].

Leki biologiczne mogą być stosowane w monoterapii, a także dołączane do dotychczas podawanych leków modyfikujących przebieg choroby, zwłaszcza metotreksatu oraz glikokortykosteroidów.

Skuteczność leczenia etanerceptem wg *ACR Pediatric* 30 oceniana jest w licznych doniesieniach u 40–80% dzieci, zależnie od obrazu klinicznego choroby już po 3 miesiącach terapii. Najlepsze wyniki uzyskano u dzieci z wielostawową postacią choroby. Skuteczność leczenia zwiększała się po dłuższej terapii. U większości dzieci udało się odstawić dotychczasowe leczenie glikokortykosteroidami, pozostawiając lub dołączając małą dawkę metotreksatu. Po roku terapii udokumentowano statystycznie znamiennej redukcję progresji zmian radiologicznych. Jeżeli leczeniu etanerceptem towarzyszyła terapia metotreksatem, uzyskiwano jeszcze lepsze działanie terapeutyczne. Podczas leczenia etanerceptem stwierdzono nie tylko zahamowanie procesu zapalnego, ale także przywrócenie prawidłowego procesu wzrastania [11–15]. Doniesienia o stosowaniu leków biologicznych u dzieci poniżej 4. roku życia są nieliczne, ale ich autorzy podkreślają

skuteczność i dobrą tolerancję leczonych chorych, niezależnie od postaci choroby [16]. Częstość podawania etanerceptu w MIZS została określona w zapisach rejestracyjnych na 2 razy w tygodniu, jednakże doniesienia dotyczące farmakokinetyki i skuteczności klinicznej dawkowania tego leku raz w tygodniu w dawce podwójnej zarówno w leczeniu inicjującym, jak i podtrzymującym, dowiodły, że oba te sposoby mogą być równoważne co do skuteczności [17, 18].

Badania kliniczne nad adalimumabem wykazały skuteczność mierzoną ACR30 po 4 miesiącach terapii u 80% dzieci z wielostawowym przebiegiem MIZS. Skuteczność leczenia zwiększała się po dłuższej terapii. Była niezależna od tego, czy lek był podawany w monoterapii, czy też łącznie z metotreksatem. Obserwowano dobrą skuteczność leczenia adalimumabem w przypadkach MIZS powikłanych zapaleniem błony naczyniowej oka, nawet przy braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną inną terapię anty-TNF- α [19, 20].

Nieskuteczność tradycyjnej terapii przed wprowadzeniem leczenia biologicznego ocenia się po zastosowaniu terapii skojarzonej co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem w dawce 10–20 mg/m² p.c. raz w tygodniu (maks. 25 mg/tydzień) przez co najmniej 3 miesiące. Odstąpić można od leczenia metotreksatem w przypadku nietolerancji leku lub przeciwwskazań do jego podawania.

Leczeniem etanerceptem wg zapisów rejestracyjnych mogą zostać objęci chorzy na MIZS powyżej 4. roku życia, a w przypadku adalimumabu powyżej 13. roku życia. Zachęcające są doniesienia o leczeniu młodszych dzieci etanerceptem i adalimumabem. Ponieważ istnieje teoretycznie możliwość nieprawidłowego przebiegu ciąży, należy przestrzegać młode kobiety przed zachodzeniem w ciążę w okresie terapii.

Etanercept zarejestrowany jest do podawania 2 razy w tygodniu 0,4 mg/kg m.c. (maks. dawka 25 mg) podskórnie. Adalimumab jest zarejestrowany do podawania raz na 2 tygodnie 40 mg podskórnie.

W czasie leczenia etanerceptem lub adalimumabem (zwłaszcza w skojarzeniu z tradycyjnymi lekami modyfikującymi) zaleca się wykonanie następujących kontrolnych badań laboratoryjnych [21]:

- 1) morfologii krwi z płytkami, OB, CRP,
 - 2) prób wątrobowych AST, ALT,
 - 3) stężenia kreatyniny w surowicy,
 - 4) badania ogólnego moczu,
- oraz:
- 1) określenie liczby stawów objętych aktywnym procesem chorobowym,
 - 2) określenie liczby stawów z ograniczonym zakresem ruchów,

- 3) określenie aktywności choroby w ocenie lekarza na 10-centymetrowej skali VAS,
- 4) określenie ogólnego samopoczucia dziecka w ocenie rodzica lub samego pacjenta na 10-centymetrowej skali VAS,
- 5) ocenienie niepełnosprawności (CHAQ) [22].

W przypadku wystąpienia u dziecka infekcji bakteryjnej lub wirusowej (np. zapalenia górnych dróg oddechowych) zaleca się opuszczenie należytnej dawki leku biologicznego aż do ustąpienia objawów choroby.

Kryteria wykluczające leczenie biologiczne u dzieci i młodzieży z MIZS:

- stwierdzenie ciąży, okres karmienia;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;
- niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA);
- przebyte infekcje, takie jak: zapalenie wątroby, płuc, śródmiąższowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy (np. półpasiec), aktywne infekcje cytomegalowirusem, *Pneumocystis carinii*, opornych na leki atypowych zapaleń płuc, zakażenia gruźlicze;
- udokumentowana infekcja HIV;
- nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;
- stwierdzone schorzenia układu nerwowego, a zwłaszcza stwardnienie rozsiane;
- wystąpienie pancytopenii i anemii aplastycznej;
- stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat;
- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze.

W monitorowaniu leczenia należy postępować się kryteriami poprawy wg Gianini i wsp. [23, 24].

Podsumowanie

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma charakter przewlekły, z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy. U dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, często dochodzi do zaburzeń rozwojowych (niskorosłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca). Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u chorych w wieku dorosłym najczęściej ma dotychczasowy obraz kliniczny z okresami zaostrzeń. Dlatego chory na MIZS po ukończeniu 18. roku życia może być leczony w ośrodku reumatologii dla dorosłych zarówno wg zasad przyjętych dla chorych dorosłych z chorobami reumatycznymi, jak i dla chorych na MIZS. U chorych z dużą aktywnością choroby powinno się przy braku odpowiedzi na leczenie klasycznymi lekami modyfikującymi wprowadzić terapię biologiczną. Leczenie powinno zainicjować i utrzymać remisję choroby.

Piśmiennictwo

- 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; 31: 390-392.
- Symmons DP, Jones M, Osborne J, et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 1996; 23: 1975-1980.
- von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, Hörmann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 940-945.
- Danner S, Sordet C, Terzic J, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006; 33: 1377-1381.
- Wolny-Niedzielska A. Choroby układu ruchu u dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999–2003. *Reumatologia* 2005; 43: 265-273.
- Zygmunt A, Biernacka-Zielińska M, Brózik H i wsp. Choroby reumatyczne w populacji dzieci i młodzieży z regionu łódzkiego. *Ped Pol* 2005; 80: 995-1001.
- Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1428-1435.
- Zak M, Pedersen F. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 198-204.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 2495-2497.
- Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1496-1504.
- Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al.; Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241-251.
- Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 635-641.
- Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al.; German and Austrian Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 519-525.
- Simonini G, Giani T, Stagi S, et al. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 777-780.
- Tynjälä P, Lahdenne PL, Vähäsalo P, et al. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1044-1049.
- Tzaribachev N, Kuemmerle-Deschner J, Eichner M, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1031-1034.
- Kuemmerle-Deschner JB, Horneff G. Safety and efficacy of once-weekly application of Etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 28: 153-156.
- Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC, van Suijlekom-Smit LW. Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 704-705.
- Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 339-344.
- Mansour AM. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 274-276.
- Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. NICE Technology Appraisal Guidance – No. 35, March 2002.
- Romiccka AM, Ruperto N, Gutowska-Grzegorzczak G, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Polish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (4 Suppl 23): S121-S125.
- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-1209.
- Wallace CA, Ruperto N, Giannini E; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2290-2294.