

## BIOLOOGILISED RAVIMID – 15 AASTAT JUVENIILSE IDIOPAATILISE ARTRIIDI RAVIS

Juveniilse idiopaatilise artriidi (JIA) ravis on bioloogilised ravimid (BR) olnud kasutusel alates 1999. aastast. Sellest ajast saadik on nn sünteetilistele haiguskuulgu muutvatele ravimitele (eelkõige metotreksaat) allumatute haiguse alavormidega haigete paranemise prognoos oluliselt paranenud. Esimene BR, mis sai JIA puhul kasutamise näidustuse, oli etanertsept (tuumornekroosifaktori alfa (TNF- $\alpha$ ) retseptori p75 liitvalk), mis osutus tõhusaks ja ohutuks polüartriidiga haigetel, kellel eelnev ravi metotreksaadiga ei andnud soovitud tulemust või kellel esines metotreksaaditalumatus (1). 2014. a aprilli seisuga on JIA puhul näidustatud lisaks veel täielikult inimese monoklonaalsed antikehad: adalimumaab (märklaud TNF- $\alpha$ ), totsilisumaab (interleukiin (IL) 6 retseptor) ja kanakinumaab (IL-1 $\beta$ ) ning abatsept (T-raku aktivatsiooni kostimulatoorse signaali inhibiitor).

Pikaajalised kogemused ja kaugtulemused põhinevad peamiselt riikide BR-registrite andmetel.

Saksamaa BR-registri (BiKer) 12aastase etanertsepti kasutamise kogemuse alusel (1678 JIA-patsienti) vähenes haiguse keskmine kestus ravi alustamise ajaks uuringuperioodi jooksul neljalt ja poolelt aastalt kaheni, samuti vähenes eelneva ja kaasneva ravi (glükokortikoidid, sünteetilised baasravimid) vajadus. Haigete arv, kellel oli haigus aasta pärast ravi alustamist inaktiivne, kahekordistus uuringuperioodi jooksul. Paranemise prognoosile viitas ka väiksem JADAS-10 (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) (2).

Hollandi register *Arthritis and Biologicals in Children* (ABC) kajastab

ajavahemikul 1999–2010 ravi alustanud 421 JIAga (sh 86 süsteemse artriidiga) lapse andmeid (3). Uute, varem BRi suhtes naiivsete haigete arv kasvas 12 aastaga lineaarselt, ravi alustati haiguse üha varasemas faasis (keskmine haiguse kestus enne ravi kahanes vaadeldud ajavahemikul 6,9 aastalt 2,2 aastani) ja väikseima haiguse aktiivsuse juures, oluliselt paranes haigete lühiajaline prognoos. Algaastatel kasutati peamiselt etanertsepti, aastal 2010 määrati viimast raviks 90%-l juhtudest, 9%-l alustati ravi adalimumaabiga (enamik neist patsientidest oli uveiidiga). Süsteemse artriidi ravis on alates 2008. aastast olnud juhtiv anakinra (märklaud IL-1  $\alpha$  retseptor) ning ravi alustati keskmiselt 0,4 aastat pärast haiguse algust; pooltel juhtudel alustati BRi enne glükokortikoid- ja sünteetilist baasravi.

Sama registri andmete alusel hinnati 307 patsiendi hulgas BRi vahetuse – teise ja kolmanda ravimi – tõhusust ja ohutust (4). Üks TNF-alfa-vastane ravim vahetati 12 aasta jooksul teise TNF- $\alpha$ -vastase preparaadi vastu välja 80-l (26%) ja teine ravim kolmanda vastu 22-l (7%) haigel. Mõlemas rühmas oli juhtivaks põhjuseks esmavaliku ravimi mõju vähenemine või kadu. Erandiks oli süsteemne artriit, mil etanertsept vahetati anakinra vastu. Adalimumaabile üle viidud 8 haigest oli kõigil uveit. Aasta pärast BRi alustamist oli neist, kes alustasid esmalt ravi etanertseptiga, jätkuvalt samal ravil 84%, teist ja kolmandat ravimit saavatest patsientidest vastavalt 47 ja 51% – neis rühmades katkestati ravi selle ebaefektiivsuse tõttu sagedamini. Esmase ravimi kõrvaltoimete esinemine oli ravi vahetamise põhjuseks väga üksikutel juhtudel.

Eestis on JIA ravis kasutatud BRi alates 2004. aastast. 2014. aasta

aprilli seisuga saab TÜK lastekliinikus ja Tallinna Lastehaiglas BRi 134 juveniilse artriidi haiget. Eesti bioloogilise ravi registrisse kantakse andmeid alates maist 2013, JIA-haigete andmete lisamisega on plaanis alustada lähiajal.

Varase agressiivse ravi olulisus oli JIA puhul teada juba enne BRi kasutuselevõttu. Pikaajalise prognoosi uuringutes toonitatakse selle vajadust veelgi. Võimalikult varane ja tõhus (bioloogiline) ravi on aluseks ka eesmärgipärase ravi soovitude täitmisel.

### KIRJANDUS

1. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763–9.
2. Schmeling H, Minden K, Földvari I, et al. A38: Twelve years' experience with Etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: how it has changed practice – the German Biologics JIA Registry (BiKer). *Arthritis Rheumatol* 2014;66 Suppl 11:S58.
3. Otten MH, Anink J, Prince FH, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis* 2014 Mar 18. doi: 10.1136.
4. Otten MH, Prince FH, Anink J, 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;72:721–7.



**Chris Pruunsild –**  
TÜ Kliinikumi  
lastekliinik  
[chris.pruunsild@  
kliinikum.ee](mailto:chris.pruunsild@kliinikum.ee)

## EESMÄRGIPÄRANE RAVI JUVENIILISE IDIOPAATILISE ARTRIIDI KORRAL

Eesmärgipärane ravi (*treat-to-target*) on kasutusel eri krooniliste haiguste korral (nt hüpertooniatõbi, diabeet). Reumatoidartriidi (RA) kohta avaldati eesmärgipärase ravi soovitusel 2010. aastal (1), need koosnevad üldpõhimõtetest ja 10 põhisoovitusest. Peamine eesmärk RA puhul on saavutada kõigil haigetel kliiniline remissioon, või kui see ei ole võimalik, siis haiguse minimaalne aktiivsus. Lähtudes haiguse aktiivsusest, peab haige seisundit hindama 1–3 kuu tagant. Kui 3. ravikuuks pole paranemist toimunud või 6. ravikuuks esmane eesmärk täidetud, siis peaks muutma ravi.

Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA) on kõige sagedasem lapsea reumaatiline haigus. Viimase viie aasta jooksul on Eestis diagnoositud keskmiselt 240 uut juhtu aastas. Madal haiguse aktiivsus esimesel kahel haigusaastal on üks olulistest soodsama prognoosi näitajatest (2). Järjest rohkem on viimastel aastatel hakatud rääkima eesmärgipärasest ravist ka JIA korral, kuid sel teemal on avaldatud vaid üksikuid artikleid (3). JIA korral teeb ühtse eesmärgi rakendamise raskeks haiguse heterogeensus, samuti ei ole igapäevapraktikas laialdast kasutust leidnud remissiooni kriteeriumid.

Esmaseks eesmärgiks peaks olema haiguse aktiivsuse hindamine sarnastel alustel. Praegu on kasutusel oligoartriidi (püsiva ja laieneva), positiivse ja negatiivse reumatoidfaktoriga polüartriidi ja süsteemse artriidi korral nn Wallace'i kriteeriumid (4), mille järgi on haigus inaktiivne, kui täidetud on kõik järgmised kriteeriumid:

- üheski liigeses ei esine aktiivset artriiti;
- ei esine JIAst tingitud palavikku, löövet, serosiiti ega generaliseerunud lümfadenopaatiat;
- puudub aktiivne uveit (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group (5);

- normaalväärtuses erütrotsüütide settekiirus või C-reaktiivne valk või põletikunäitajate tõusu põhjuseks ei ole JIA;
- arsti üldine hinnang haiguse inaktiivsusele on kasutusel oleva skaala järgi kõige parem;
- hommikune kangus  $\leq 15$  minutit. Lisaks on viimastel aastatel järjest rohkem uuringuid tehtud, et töötada välja uus aktiivsuskor – *juvenile idiopathic arthritis activity score* (JADAS) (6). Selle skoori puhul võetakse arvesse
  - arsti üldist hinnangut haiguse aktiivsusele,
  - p a t s i e n d i / l a p s e v a n e m a hinnangut üldisele heaolule,
  - aktiivsest artriidist haaratud liigeste arvu.

Pikaajalist prognoosi hindavates uuringutes on leitud, et JIA püsib aktiivsena täiskasvanueas 37–67%-l haigetest (7, 8). Sellest tulenevalt on vaja haiguse aktiivust mõõta ka täiskasvanueas ja kõige parema ülevaate annaks see, kui kasutatakse kogu haiguskulu jooksul ühte ja sama hinnanguskaalat.

Lisaks haiguse aktiivsuse mõõtmisele on eesmärgipärase ravi oluliseks komponendiks ka eri ravistrateegiate rakendamine. Siiani on olnud kasutusel ravi astmelise tõhustamise (nn *step-up*) strateegia. Lähtudes haiguse aktiivsuse püsimisest, ravi tõhustatakse või mitte. Et patsiendi lühi- ja pikaajaline prognoos oleks parem, soovitatakse varast agressiivset ravi põletiku kontrollimiseks ja raviefekti saavutamisel ravi astmelise vähendamise (nn *step-down*) strateegiat. Selle strateegia rakendamiseks ei ole praegu piisavalt kaugtulemuste andmeid.

Lisateavet võiks anda ka uute, prognostilise tähendusega biomarkerite kasutuseletulek kliinilise praktikasse, sest siis saaks teha individuaalseid raviotsuseid igast haigest lähtudes.

Lastereumatoloogia lähituleviku eesmärkideks võiks olla haiguse aktiivsuse ühtse skoori kasutusele võtmine ning selle rakendamine igapäevapraktikas kogu maailmas.

Sellest tuleneb ühtsete ravistrateegiate rakendamine ja pikaajalise prognoosi uurimine JIA-haigetel, sest tegemist on haigusega, mis võib püsida aktiivsena ka täiskasvanueas.

### KIRJANDUS

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
2. Albers HM, Brinkman DM, Kamphuis SS, et al. Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:204–12.
3. Consolaro A, Negro G, Lanni S, Solari N et al. Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S157–62.
4. 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 (Hoboken)* 2011;63:929–36.
5. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509–16.
6. Consolaro A, Ruperto N, Bazzo A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:658–66.
7. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009;72 Suppl 1:20–5.
8. Nordal E, Zak M, Aalto K, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2809–18.



**Jaanika Ilisson –**  
TÜ Kliinikumi  
lastekliinik  
jaanika.ilisson@  
kliinikum.ee