

Originalni znanstveni rad
Original scientific paper

PREKID BIOLOŠKE TERAPIJE NAKON POSTIZANJA KLINIČKE REMISIJE U BOLESNIKA S JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM: ISKUSTVA REFERENTNOG CENTRA ZA PEDIJATRIJSKU I ADOLESCENTNU REUMATOLOGIJU REPUBLIKE HRVATSKE

DISCONTINUATION OF BIOLOGICS IN PATIENTS
WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
AFTER ACHIEVING CLINICAL REMISSION:
EXPERIENCE OF THE REPUBLIC OF CROATIA REFERRAL CENTER
FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT RHEUMATOLOGY

Marija Jelušić¹, Karla Jurić¹, Marijan Frković¹, Kristina Potočki², Nenad Vukojević³,
Sanja Perić³, Dubravko Bajramović², Vlatko Duspara²

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju
Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
KBC Zagreb, Zagreb

²Klinički zavod za interventnu i dijagnostičku radiologiju, KBC Zagreb, Zagreb

³Klinika za očne bolesti, Odjel za dječju oftalmologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
KBC Zagreb, Zagreb

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Prof. dr. sc. Marija Jelušić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH

Klinika za pedijatriju

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

E-mail: marija.jelusic.drazic@gmail.com

Primljeno/Received: 29. 11. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 19. 12. 2017.

SAŽETAK

Cilj: Utvrditi trajanje kliničke remisije tijekom terapije biološkim lijekovima te rizik od relapsa nakon prekida njihove primjene u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA).

Ispitanici i metode: Retrospektivna analiza podataka bolesnika s JIA, liječenih biološkim lijekovima u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH, u razdoblju od 2010. do 2015. godine, kojima je nakon postizanja kliničke remisije ukinuta biološka terapija.

Rezultati: Biološkim lijekovima (blokatorima TNF- α , IL-1 i IL-6) liječen je 71 bolesnik s JIA. U 17 bolesnika (23,9%) biološka je terapija prekinuta zbog postizanja kliničke remisije u prosječnom trajanju od 27 mjeseci (1 – 60). Prosječno vrijeme praćenja nakon prekida biološke terapije iznosilo je 24 mjeseca (12 – 59). Rani relaps, tijekom prvih 6 mjeseci nakon prekida terapije, zabilježen je u 5/17 bolesnika (29,4%), u 1 bolesnika (5,8%) zabilježen je relaps u periodu od 6. do 12. mjeseca praćenja. Jedanaest bolesnika (64,7%) ostalo je u remisiji tijekom cijelog razdoblja praćenja.

Zaključak: Vrijeme početka terapije biološkim lijekovima jasno je definirano u recentnim smjernicama za liječenje JIA. S druge strane, prekid njihove primjene nakon postizanja kliničke remisije zasad se temelji na iskustvu i prosudbi pedijatrijskih reumatologa. Stoga je razvoj primjerenih smjernica koje definiraju vrijeme i način prekida biološke terapije jedan od esencijalnih ciljeva u liječenju i praćenju bolesnika s ovom bolešću.

KLJUČNE RIJEČI: Juvenilni artritis – farmakoterapija; Biološki lijekovi – terapijska primjena; Ishod liječenja; Indukcija remisije; Recidiv; Vremenski čimbenici

ABSTRACT

Aim: To determine the duration of clinical remission under biologics and the risk of relapse after discontinuation of their application in patients with JIA.

Patients and methods: Retrospective collection of medical records of JIA patients treated with biologics at the Referral Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology of the Republic of Croatia Ministry of Health during the period from 2010 to 2015, in whom biological therapy was discontinued after achieving clinical remission.

Results: The biologics (anti TNF, anti IL-6, anti IL-1) were used in 71 patients with JIA. In 17 patients (23.9%) the biologics were discontinued after achieving clinical remission after an average treatment duration of 27 months (1–60). The average monitoring time after the discontinuation of biologics was 24 months (12–59). Early relapses were observed in 5/17 patients (29.4%) during the first 6 months of therapy discontinuation, while in one patient (5.8%) there was a relapse in the 6- to 12-month monitoring period. Eleven patients (64.7%) remained in remission throughout the monitoring period.

Conclusion: The introduction of biologics into the therapy is clearly defined in recent guidelines for JIA treatment. On the other hand, discontinuing their use after achieving clinical remission is still based on the experience and judgment of pediatric rheumatologists. Therefore, the development of appropriate guidelines with defined time and mode of discontinuation of biological therapy is one of the essential goals in the treatment and monitoring of JIA patients.

KEY WORDS: Arthritis, juvenile – drug therapy; Biological products – therapeutic use; Treatment outcome; Remission induction; Recurrence; Time factors

Uvod

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je kronična reumatska bolest dječje dobi (1). Međunarodna liga reumatoloških udruženja (engl. *International League of Association for Rheumatology – ILAR*) definirala je JIA kao bolest još nedovoljno poznate etiologije, koja počinje prije navršene 16. godine života, a manifestira se kroničnom upalom jednog ili više zglobova u minimalnom trajanju od 6 tjedana (2). Razvojem novih terapijskih pristupa, posebno biološke terapije, stabilna remisija postala je realan cilj kojem se teži u liječenju svih bolesnika s JIA. Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology – ACR*) izdalo je 2011. godine smjernice za liječenje JIA (3) koje su 2013. godine obnovljene zbog novih spoznaja o patogenezi i liječenju sistemskog tipa JIA (4). Liječenje JIA ovisi o tipu bolesti te uključuje primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), lokalnu i sistemsku primjenu glukokortikoida, sintetskih antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) i bioloških DMARD-a (bioloških lijekova), od kojih se rabe blokatori TNF- α , IL-1 i IL-6. Primjenom biološke terapije znatno je povećan broj bolesnika s JIA u kojih se postiže remisija, a remisija je dugotrajnija u bolesnika u kojih je prije započelo agresivnije liječenje (5, 6). Ipak, zbog dobro poznatih

nuspojava vezanih uz dugotrajnu primjenu biološke terapije u odraslih bolesnika s reumatskim bolestima, u djece s JIA biološka se terapija nastoji primjenjivati u ograničenom periodu (7). U recentnim preporukama za liječenje JIA dobro su definirani kriteriji za uvođenje biološke terapije, kao i kriteriji postizanja remisije, ali, s obzirom na još relativno skromna iskustva, nisu jednoznačno definirani trajanje liječenja niti kriteriji za prekid navedene terapije. Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi trajanje liječenja biološkim pripravcima u bolesnika s JIA te ovisnost navedenog razdoblja i rizika od relapsa bolesti nakon prekida biološke terapije.

Ispitanici i metode

U retrospektivno istraživanje uključena su sva dje- ca u dobi od 1 do 18 godina oboljela od JIA (prema ILAR-ovim kriterijima (8)), koja su u razdoblju od 2010. do 2015. godine liječena biološkom terapijom u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju, Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju RH, Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb i u kojih je zbog postizanja i uspješnog održavanja stabilne kliničke remisije navedena terapija obustavljena. Epidemiološki i klinički podaci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije. Demografski podaci uključivali su spol, datum rođenja, dob pri postavljanju

dijagnoze JIA, tip JIA, datum početka, vrstu i trajanje liječenja biološkom terapijom. Tijek bolesti pratili smo prema podacima o trajanju remisije tijekom primjene biološke terapije i nakon njezina prekida te prema vremenu pojave relapsa. Klinički i laboratorijski podaci koji upućuju na uspostavljanje kliničke remisije (KR) jesu: odsutnost znakova artritisa, odsutnost febriliteta, osipa, serozitisa, splenomegalije, generalizirane limfadenopatije (vezane uz JIA), odsutnost aktivnog uveitisa, normalna vrijednost sedimentacije eritrocita (SE) ili C-reaktivnog proteina (CRP) te liječnikova procjena aktivnosti bolesti (MD global) = 0. Kriteriji za KR moraju biti zadovoljeni najmanje 6 mjeseci (9). Relaps je definiran kao nezadovoljavanje navedenih kriterija prilikom barem jednog posjeta liječniku (9).

Pri analizi rezultata koristili smo se metodom deskriptivne statistike.

Rezultati

U razdoblju od 2010. do 2015. godine biološkom terapijom liječen je 71 bolesnik s JIA, 47 djevojčica i 24 dječaka. U ovo je istraživanje uključeno sedamnaest bolesnika (23,9%), 9 djevojčica i 8 dječaka, u kojih smo prekinuli biološku terapiju s obzirom na postignutu i održavanu kliničku remisiju. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze bila je (\pm SD) 8 godina (\pm 5,18). U 6/17 (35,3%) bolesnika dijagnosticiran je poliartikularni tip (4 bolesnika s poliartikularnim RF-negativnim tipom i jedan s RF-pozitivnim tipom), u 4/17 (23,5%) entezitis povezan s artritismom (ERA), u 3/17 (17,6%) oligoartikularni, u 3/17 (17,6%) sistemski, a u jednog bolesnika (5,9%) psorijatični tip JIA. Biološka terapija započela je u prosjeku 2 godine nakon postavljanja dijagnoze osnovne bolesti (najranije 24. dan, najkasnije 13 godina nakon postavljene dijagnoze). Većina bolesnika (14/17, 82,4%) liječena je TNF-blokatorima, dok su bolesnici sa sistemskim tipom JIA (3/17, 17,6%) liječeni blokatorom IL-6 ili IL-1 (tablica 1.). Samo je dvoje bolesnika liječeno monoterapijom, biološkim lijekom, dok su svi ostali liječeni kombiniranom terapijom biološkog lijeka i metotreksata. Liječenje biološkom terapijom u prosjeku je trajalo 34 mjeseca (3 – 66), a bolesnici su u postignutoj remisiji u prosjeku bili 27 mjeseci (1 – 60) prije prekida terapije. U 14 bolesnika (82,4%) prekidu terapije prethodilo je postupno prorjeđivanje aplikacija biološkog lijeka tijekom 3 – 6 mjeseci, dok je u troje bolesnika (17,6%) terapija naglo prekinuta zbog razvoja teških nuspojava (milijarna tuberkuloza, psorijaza, alergijska reakcija). U većine bolesnika (9/15) koji su liječeni kombinacijom biološkog lijeka i MTX-a, prvo smo iz terapije isključili biološki lijek, a u 6/15 bolesnika prvo smo isključili MTX. Prosječno vrijeme praćenja nakon prekida biološke terapije iznosilo je 24 mjeseca (12 – 59).

TABLICA 1. Pojava relapsa pri ukidanju biološkog lijeka u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom
TABLE 1 Flares after discontinuation of biologics in patients with juvenile idiopathic arthritis

Bioški lijek	Broj ispitanika	Relaps
Etanercept	4 (-1) ^a	3/3 (100%)
Infliximab	2 (-1) ^a	0/1 (0%)
Adalimumab	8 (+2) ^a	2/10 (20%) ^b
Tocilizumab	2	0/2 (0%)
Anakinra	1	1/1 (100%)

^a Etanercept i infliximab su zbog neučinkovitosti zamijenjeni adalimumabom

^b Relaps u bolesnika od početka liječenja adalimumabom

TABLICA 2. Ishod liječenja bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom nakon prekida biološke terapije

TABLE 2 Treatment outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis after discontinuation of biologic therapy

Remisija na biološkoj terapiji, medijan \pm SD (mjeseci)	27 \pm 17,1	
Remisija nakon prekida biološke terapije, sr. v. \pm SD (mjeseci)	16,8 \pm 15,6	
Relaps	Da (n, %)	6 (35,3%)
	Ne (n, %)	11 (64,7%)
Prekid biološke terapije	Naglo (n, %)	3 (17,6%)
	Postupno (n, %)	14 (82,4%)

TABLICA 3. Usporedba različitih oblika prekida biološke terapije

TABLE 3 Comparison of various therapy withdrawal methods

Oblik terapije	Broj ispitanika	Relaps
Kombinirana	Prvo isključen biološki lijek (nastavljena terapija MTX-om)	9 1/9 (11,1%)
	Prvo isključen MTX (nastavljena terapija biološkim lijekom)	6 4/6 (66,7%)
Monoterapija (biološki lijek)	2	1/2 (50%)

MTX: metotreksat

Remisija nakon prekida biološke terapije trajala je u prosjeku 16,8 mjeseci (1 – 59). Nakon prekida liječenja relaps se razvio u 2/10 (20%) bolesnika liječenih adalimumabom, u 3/3 (100%) bolesnika liječenih etanerceptom te u 1/1 (100%) bolesnika liječenih anakinrom (tablica 1.). Rani relaps, tijekom prvih 6 mjeseci od prekida biološke terapije, razvio se u 5/17 bolesnika (29,4%), dok se u jedne bolesnice (5,9%) relaps razvio u periodu od 6. do 12. mjeseca praćenja (tablica 2.).

U skupini bolesnika liječenih kombinacijom biološkog lijeka i metotreksata (MTX) relaps se razvio u 1/9 (11,1%) bolesnika u kojih smo iz terapije prvo isključili biološki lijek te u 4/6 (66,7%) bolesnika u kojih je prvo isključen MTX (tablica 3.).

U svih bolesnika s relapsom osnovne bolesti remisija je uspješno uspostavljena početkom liječenja istim biološkim lijekom.

U jedanaest od 17 bolesnika (64,7%) do kraja ovog istraživanja nije se razvio relaps bolesti te su u remisiji ostali u prosjeku 22,4 mjeseca (12 – 59).

Rasprava

Dosadašnja iskustva s primjenom biološke terapije upućuju na njezinu visoku učinkovitost u liječenju različitih upalnih reumatskih bolesti, uključujući i JIA. Smatra se da je otkriće bioloških pripravaka, nakon glukokortikoida i metotreksata, treća terapijska revolucija u liječenju reumatskih bolesti. S obzirom na moguće nuspojave (koje su posebno dobro proučene u slučajevima dugotrajnog liječenja odraslih bolesnika), dijelom povoljnije ishode liječenja u djece s JIA (u odnosu prema odraslim bolesnicima s upalnim bolestima zglobova) te, na kraju, i cijenu liječenja biološkim pripravcima (u odnosu prema terapiji nesteroidnim antireumaticima, glukokortikoidima i lijekovima koji modificiraju bolest), biološka se terapija u djece nastoji primjenjivati u ograničenom periodu (10, 11). Dok je u smjernicama ACR-a za liječenje JIA jasno definirano vrijeme početka biološke terapije (3), još ne postoje jednoznačne smjernice (preporuke) za njezin prekid. Budući da su iskustva, prema recentnoj literaturi i dalje relativno skromna, a rezultati i zaključci provedenih istraživanja često vrlo različiti, trenutak prekida biološke terapije nakon postizanja stabilne remisije JIA zasad se uglavnom temelji na iskustvima i individualnoj procjeni pojedinih pedijatrijskih reumatologa (7, 12).

Razdoblje primjene biološke terapije u liječenju naših bolesnika s JIA iznosilo je prosječno 34 mjeseca, što odgovara duljini primjene u istraživanjima drugih autora (34 – 36 mjeseci) (13 – 15). U većini navedenih istraživanja primjenjivani biološki pripravak najčešće je (16) ili jedino bio etanercept (10, 13 – 15, 17). U svojih bolesnika primjenjivali smo različite anticitokinske pripravke, no većina ih je liječena adalimumabom (58,8%).

Prema navodu dijela autora, bolesnici s JIA trebali bi biti u stabilnoj remisiji uz primjenu lijekova najmanje 6 mjeseci prije prekida biološke terapije (12, 18 – 21). Vezano uz navedeni period, podaci iz literature upućuju na različito trajanje remisije (od 3 do 18 mjeseci (14, 15)) i postotak recidiva osnovne bolesti nakon prekida terapije (13 – 15, 17, 18, 22, 23). Femke Prince sa suradnicima uočila je da dulja primjena biološke terapije te dulja, stabilna remisija uz primjenu lijekova rezultiraju duljom remisijom nakon prekida liječenja (15). Slijedom navedenoga, autori predlažu da bolesnici s JIA prije prekida biološke terapije budu u

stabilnoj remisiji najmanje 18 mjeseci. U svojih bolesnika biološku smo terapiju prekidali nakon uspješno postignute i održavane remisije uz primjenu lijekova u prosječnom trajanju od 27 mjeseci. Remisija nakon prekida terapije u naših je bolesnika prosječno trajala 16,8 mjeseci. Međutim, tijekom cijelog perioda praćenja, u našem je istraživanju gotovo 65% bolesnika ostalo u remisiji nakon ukidanja biološke terapije, dok se u nešto manje od 30% njih razvio relaps u 6 mjeseci.

U literaturi nema jednoznačnih smjernica niti za način prekida biološke terapije pa pitanje naglog ili postupnog prekida terapije ostaje i dalje otvoreno. Većina pedijatrijskih reumatologa u svojim radovima ipak opisuje postupni prekid terapije (12, 15, 17). Ana Remesal i suradnici opisali su 12 bolesnika u kojih je postupno ukinuta terapija biološkim pripravkom. Ni u jednog bolesnika nije se razvio relaps sve do potpunog prekida liječenja. Autori sugeriraju da bi nastavak liječenja niskim dozama do tada primjenjivanog etanercepta mogao biti dovoljan za daljnje održavanje remisije (17). U većine svojih bolesnika biološki lijek ukidali smo postupno, produžavajući razdoblje između aplikacija. Samo u njih troje terapija je naglo prekinuta, i to zbog razvoja teških nuspojava (milijarna tuberkuloza, psorijaza, alergijska reakcija). Na temelju navedenih literaturnih podataka, ali i naših, iako brojem bolesnika relativno ograničenih iskustava, u većini slučajeva primjene biološkog pripravka u bolesnika s JIA preporučujemo da se liječenje redovito provodi tijekom najmanje dvije godine te se zatim aplikacije pripravka postupno prorjeđuju tijekom sljedeća 3 – 6 mjeseci do potpunog prekida, a ovisno o inicijalnoj prezentaciji bolesti, odnosno u težih bolesnika i tijekom dužeg razdoblja.

Zbog nedostatka iskustva i jasnih smjernica pedijatrijski reumatolozi često su u nedoumici vezanoj uz slijed isključivanja lijekova u slučajevima danas uobičajene, kombinirane terapije (TNF-blokator + MTX). Caroline Chang i suradnici u kohorti svojih 335 bolesnika navode razvoj relapsa u samo 12% ispitanika kojima je prvo ukinut MTX i nastavljen TNF-blokator, za razliku od 89% ispitanika u kojih je prvo iz terapije isključen TNF-blokator (18). Iako se prema broju ispitanika naše istraživanje teško može uspoređivati s prethodno navedenim, naši su rezultati potpuno suprotni. Naime, u skupini bolesnika kojoj smo prvo iz terapije isključili biološki lijek u samo se 11,1% slučajeva razvio relaps, nasuprot gotovo 67% slučajeva u skupini bolesnika kojoj smo prvo isključili MTX. Takvi rezultati nađeni su u radovima koji su većinom obuhvaćali odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom (RA) u kojih je prvo snižavana doza ili prekinuta terapija TNF-blokatorom, a nastavljen MTX, na što su bolesnici imali dobar odgovor, odnosno ostajali u remisiji (19, 20, 24, 25).

Slijedom podataka u istraživanjima odraslih bolesnika s RA te naših iskustava, u bolesnika s JIA koji su u dugotrajnoj, stabilnoj remisiji uz primjenu lijekova preporučujemo prvo obustavljanje primjene biološkog pripravka uz nastavak terapije MTX-om.

Na kraju, prema rezultatima naše je istraživanje najbližnje onomu Postępskog i suradnika (13). Iako autori navode vrlo sličan period do uvođenja biološke terapije (2,8 godina od početka bolesti), duljinu liječenja biološkim pripravkom (34,7 mjeseci), duljinu trajanja remisije prije (21,3 mjeseca) i nakon prekida biološke terapije (14,2 mjeseca) u usporedbi s našim podacima (period do uvođenja biološke terapije 2 godine, duljina liječenja 34 mjeseca, remisija prije prekida 27 mjeseci, remisija nakon prekida 16,8 mjeseci), postotak bolesnika u kojih se nije razvio relaps nakon prekida biološke terapije u našem je istraživanju bitno veći: gotovo 65%, za razliku od 30% u navedenom istraživanju.

Iako se naše istraživanje temelji na malenom uzorku, što otežava donošenje statistički relevantnih zaključaka, razlog bitno manjeg postotka relapsa u naših bolesnika u odnosu prema literaturnim podacima možda se nalazi u primjeni različitih anticitokinskih pripravaka, odnosno dominantnoj primjeni adalimumaba, za razliku od ostalih istraživanja u kojima je pri liječenju JIA gotovo jedino upotrebljavan etanercept. Može li terapija adalimumabom (i drugim anticitokinskim pripravcima) uistinu znatno smanjiti učestalost relapsa u odnosu prema terapiji etanerceptom pri liječenju bolesnika s JIA, rasvijetlit će prospektivne studije s većim brojem ispitanika, kao i dulja razdoblja njihova praćenja nakon prekida liječenja različitim biološkim pripravcima.

Zaključak

Prema do sada objavljenim podacima, biološka je terapija uvelike unaprijedila liječenje bolesnika s različitim upalnim reumatskim bolestima, uključujući i JIA. Ipak, s obzirom na moguće nuspojave i povoljnije očekivane ishode liječenja, ta se terapija u djece nastoji primjenjivati u ograničenom periodu. Naše istraživanje doprinos je nastojanjima velikog broja autora u definiranju optimalnog trajanja stabilne remisije JIA tijekom terapije biološkim pripravcima, određivanju najboljeg trenutka i načina prekida biološke terapije te utvrđivanju optimalnog razdoblja praćenja bolesnika nakon prestanka liječenja.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369:767–78.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners PJ i sur. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390–2.
3. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG i sur. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:465–482.
4. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T i sur. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1551–63.
5. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW i sur. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:699–707.
6. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S22–7.
7. Verazza S, Negro G, Marafon D, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Possible discontinuation of therapies after clinical remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(Suppl 78):S98–S101.
8. Petty RE, Southwood TR, Baum J i sur. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998;25:1991–4.
9. 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;31:2290–4.
10. Verazza S, Davi S, Consolaro A i sur. Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:68. DOI: 10.1186/s12969-016-0126-0. PMID: PMC5170898.
11. Horneff G, Klein A, Oommen PT i sur. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:1113–20.
12. 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;44:352–360.
13. Postępski J, Kobusińska K, Olesińska E, Osińska V, Opoka-Winiarska V. Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. *Rheumatol Int*. 2013;33:2657–60.
14. Pratsidou-Gertsis P, Trachana M, Pardalos G, Kanakoudi-Tsakalidou F. A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:919–22.

15. Prince FHM, Twilt M, Simon SC i sur. When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1228–9.
16. Davies R, Carrasco R, Foster HE i sur. Treatment prescribing patterns in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): Analysis from the UK Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:190–5.
17. Remesal A, de Inocencio J, Merino R, García-Consuegra J. Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:1970–1.
18. Chang CY, Meyer RML, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:658–66.
19. Allaart CF, Lems WF, Huizinga TW. The best way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S14–8.
20. Kavanaugh A, Smolen JS. The when and how of biologic agent withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S19–21.
21. van den Broek M, Lems WF, Allaart CF. Do we need guidelines to stop as well as to start biological therapies for rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S21–6.
22. Baszis K, Garbutt J, Toib D i sur. Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: a twelve-year experience. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3163–8.
23. Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I i sur. Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory correlates of remission duration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Lis 3. DOI: 10.1002/acr.23435. PMID: 28973842.
24. Detert J, Bastian H, Listing J i sur. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:844–50.
25. Wiland P, Dudler J, Veale D i sur. The effect of reduced or withdrawn etanercept-methotrexate therapy on patient-reported outcome in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43:1268–77.



www.reumatologija.org

www.reumatizam.hlz.hr