

NOVE SMJERNICE ZA OCJENU AKTIVNOSTI, DIJAGNOZU I LIJEČENJE JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

MARIJA JELUŠIĆ, IVAN MALČIĆ*

Juvenilni idiopatski artritis je autoimunosna bolest koja nije jedinstvena nego čini skupinu sličnih bolesti što imaju različiti tijek, prognozu i ishod. Ovdje su iznijete najnovije smjernice Američkog reumatološkog društva za liječenje različitih tipova juvenilnog idiopatskog artritisa na osnovi različite patogeneze bolesti. Prikazan je novi pristup procjene stanja i aktivnosti bolesti, koji ne uključuje samo liječnikovu ocjenu, nego veliku važnost pridaje percepciji bolesnika i njihovih roditelja/staratelja. Takav pristup liječenju bolesnika s kroničnom bolešću znatno poboljšava kakvoću suradnje između liječnika i bolesnika/roditelja, a time i kakvoću medicinske skrbi, terapijskog učinka lijekova i zadovoljstvo postignutim zdravstvenim stanjem. Putem ove publikacije želimo upoznati čitaoce s najnovijim dijagnostičkim i terapijskim smjernicama kao i procjenom aktivnosti bolesti, nastalim na osnovi rada velikog broja radnih skupina, pa stoga imaju globalno značenje, primjenjive su i u hrvatskim uvjetima.

Deskriptori: ARTRITIS, JUVENILNI REUMATOIDNI – klasifikacija, dijagnoza, terapija

UVOD

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) autoimunosna je bolest nepoznate etiologije, koja započinje u dječjoj dobi (prije navršene 16. godine), a očituje se upalom jednog ili više zglobova koja traje najmanje 6 tjedana (1). Najčešća je reumatska bolest u dječjoj dobi, a također je i jedna od najčešćih kroničnih bolesti djece. Prevalencija bolesti iznosi 1 na 1000, a razlikuje se s obzirom na geografsku i etničku pripadnost (1-6). Bolest je dva puta češća u djevojčica. Najčešće se javlja u predškolskoj dobi te između prve i treće godine života, a rijetko kad se javlja prije šestog mjeseca života (7). Često perzistira do u odraslu dob, te može biti uzrok dugoročnog morbiditeta, uključujući invalidnost.

* Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Marija Jelušić, Klinika za pedijatriju, Zavod za imunologiju, Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju RH, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: marija.jelusic.drazic@gmail.com

Podjela juvenilnog idiopatskog artritisa

Danas se još rabi ILAR (engl. *International League of Associations for Rheumatology*) klasifikacija iz 1997. godine, koja definira sedam tipova JIA-a (8). U posljednje vrijeme, na osnovi novih spoznaja o etiopatogenezi bolesti, nastoje se uvesti promjene u ILAR klasifikaciju kao što su:

a) zasebna skupina bolesnika s pozitivnim antinuklearnim antitijelima (ANA). U dosadašnjoj klasifikaciji ti su bolesnici bili razvrstani u različite tipove bolesti (prošireni oligoartritis, perzistirajući oligoartritis, RF negativni poliartritis, psorijatični artritis i drugi nediferencirani artritis). Pokazano je da ANA - pozitivni bolesnici, uzimajući u obzir sadašnje kriterije za bolest, dijele zajednička obilježja (na primjer: značajno veća učestalost u ženskom spolu, rani nastup bolesti, asimetrični artritis i visoki rizik za razvoj kroničnog uveitisa) i time trebaju pripadati istoj skupini (9-11);

b) upitno je treba li i dalje sustavni tip biti u zajedničkoj klasifikaciji JIA-a, jer se danas smatra da je sustavni tip na granici između autoimunskih i autoinflatornih bolesti;

c) iz klasifikacije se nastoji izdvojiti tip entezitisa pridružen artritis kao zasebna bolest - juvenilna spondiloartropatija, a ne više kao tip JIA-a;

d) podjela RF negativnog poliartritisa na tri različita podtipa na osnovi različitog genskog izražaja (12);

e) podjela juvenilnog psorijatičnog artritisa na dva podtipa. Jedan podtip odgovara rano nastalom ANA - pozitivnom oligoartritisu, ali u kojem brzo dolazi do širenja upale na veći broj zglobova, dok drugi podtip dijeli zajedničku kliničku sliku s entezitisom pridruženom artritisu te pripada skupini spondiloartropatija (10, 13).

Liječenje juvenilnog idiopatskog artritisa

Osnovni cilj liječenja je remisija bolesti. Ako se ona ne može postići, nastoji se što više poboljšati i/ili ostvariti minimalna aktivnost bolesti (14). Trenutno dostupni podatci istraživanja pokazuju kako JIA nije benigna bolest. Znatno veći broj bolesnika ulazi u odraslu dob s perzistentno aktivnom bolešću, a velik dio razvije teški tjelesni invaliditet (15, 16). Uz to lijekovi koji se rabe u kontroli bolesti (osobito kortikosteroidi) nerijetko dovode do kom-

plikacija i negativnih učinaka na rast i razvoj.

Na osnovi toga Američko reumatološko društvo (ACR engl. *American College of Rheumatology*) 2011. godine je izdalo nove smjernice za liječenje JIA-a (17). Bolest je za potrebe liječenja razdijeljena u pet skupina:

- 1) artritis četiriju ili manje zglobova;
- 2) artritis petorih ili više zglobova;
- 3) aktivni artritis sakroilijakalnih zglobova;
- 4) sustavni artritis s aktivnim sustavnim simptomima (bez aktivnog artritisa);
- 5) sustavni artritis s aktivnim artritisom (bez aktivnih sustavnih simptoma).

Poznato je da je JIA vrlo varijabilna bolest i da pojedini klinički nalazi govore u prilog lošije prognoze i ishoda bolesti. Sukladno tome, definirane su značajke loše prognoze za svaku pojedinu od pet skupina (17). Za artritis četiriju ili manje zglobova značajke loše prognoze su: artritis kuka ili vratne kralježnice, artritis gležnja ili ručnog zgloba i značajno povišeni markeri upale te radiološki znaci oštećenja (erozije ili suženje zglobnog prostora na rengenogramima); za artritis petorih ili više zglobova su uz artritis kuka ili vratne kralježnice i radiološke znakove oštećenja zglobova i pozitivan RF ili anti-CCP protutijela, dok su za aktivni artritis sakroilijakalnih zglobova samo radiološki znaci oštećenja bilo kojeg zgloba; za sustavni artritis s aktivnim sustavnim simptomima su izražena sustavna bolest u minimalnom trajanju od 6 mjeseci uz povišenu tjelesnu temperaturu, povišene markere upale ili potrebu za terapijom kortikosteroidima, a za sustavni artritis s aktivnim artritisom su artritis kuka i radiološki znaci oštećenja zglobova. Uvijek mora biti zadovoljen barem jedan kriterij, ovisno o tipu bolesti, da možemo reći kako su prisutne značajke loše prognoze.

Osim značajka loše prognoze, definirani su i stupnjevi aktivnosti bolesti za svaki pojedini tip, koji se dijele na niski, umjereni i visoki stupanj aktivnosti (17).

Nizak stupanj aktivnosti za artritis 4-ju ili manje zglobova definiran je kao artritis najviše jednog zgloba uz uredne vrijednosti SE-a ili CRP-a te procjenu stupnja bolesti prema liječniku (MD global) manjoj od 3 (na vizulano – analognoj ljestvici VAS od 0-10) i procjenu sveukupnog općeg stanja prema bolesniku/roditelju

manjoj od 2 (VAS 0-10), dok se nizak stupanj aktivnosti artritisa 5-orih ili više zglobova te sustavnog artritisa s aktivnim artritisom razlikuje prema broju zahvaćenih zglobova (artritis do 4 zgloba) i MD global manji od 4 uz iste ostale kriterije. Aktivni artritis sakroilijakalnih zglobova ima iste kriterije koji vrijede za artritis 5-orih ili više zglobova uz normalnu fleksiju leđa. Za postizanje niskog stupnja aktivnosti moraju biti zadovoljeni svi kriteriji zadani u određenom tipu bolesti.

Visoki stupanj aktivnosti bolesti definiran je za artritis 4-ju ili manje zglobova kao artritis dvaju ili više zglobova uz dva ili više puta povišene vrijednosti SE-a ili CRP-a u odnosu na normalu, MD global veći od 7 (VAS 0-10), te procjena sveukupnog općeg stanja prema bolesniku/roditelju veća od 4 (VAS 0-10). Definicija za artritis 5-orih ili više zglobova te sustavni artritis s aktivnim artritisom razlikuje se prema broju zahvaćenih zglobova (artritis 8-ih ili više zglobova) i procjeni sveukupnog općeg stanja prema bolesniku/roditelju većoj od 5 uz iste ostale kriterije. Aktivni artritis sakroilijakalnih zglobova ima iste kriterije kao i artritis 5-orih ili više zglobova, ali neovisno o broju zahvaćenih zglobova. Za definiciju visokog stupnja moraju biti zadovoljena barem tri kriterija zadana u određenom tipu.

Bolesnik ima umjereni stupanj aktivnosti bolesti, neovisno o tipu, ako ne zadovoljava kriterije ni za niski niti za visoki stupanj aktivnosti, odnosno ako je jedan ili više kriterija veći/izraženiji u odnosu na niski stupanj ili ima manje od tri kriterija potrebna za definiciju visokog stupnja aktivnosti bolesti.

U liječenju JIA-a danas su dostupni sljedeći farmakološki preparati nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, engl. *Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs*), kortikosteroidi, nebiološki i biološki bolest - modificirajući antireumatski lijekovi (DMARD, engl. *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*).

Prema novim ACR smjernicama iz 2011. godine liječenje artritisa 4-ju ili manje zglobova započinjemo NSAID-om te nakon 2 mjeseca, ako je i dalje aktivna bolest, uvodimo i intraartikularno kortikosteroide ili odmah intaartikularnom primjenom kortikosteroida u slučaju visokog stupnja aktivnosti i/ili prisutnih loših prognostičkih kriterija. Ako je bolest i dalje aktivna, u terapiju uvodimo metotreksat te prema potrebi nastavljamo s primjenom NSAID-a i intraartikularnom

aplikacijom kortikosteroida. Općenito vrijedi da metotreksat dodajemo u terapiju odmah nakon prve intraartikularne primjene kortikosteroida ako imamo artritis kuka (prema većini pedijatrijskih reumatologa ako imamo i artritis gležnja ili temporomandibularnih zglobova), odnosno nakon višestrukih intraartikularnih aplikacija (većina reumatologa se odlučuje ako je potrebno više od tri aplikacije tijekom godinu dana) u slučaju artritisa drugih zglobova. Ako i dalje nije postignuta remisija bolesti, u terapiju nakon 6 mjeseci uvodimo anti-TNF pripravak, odnosno ako su prisutni loši prognostički kriteriji odmah nakon 3 mjeseca (1, 17).

Liječenje artritisa 5-orih ili više zglobova započinjemo NSAID-om te nakon 1 do 2 mjeseca uvodimo metotreksat ako je i dalje aktivna bolest ili odmah metotreksatom u slučaju visokog ili umjerenog stupnja aktivnosti uz prisutnost loših prognostičkih kriterija. Uz metotreksat kao osnovnu terapiju, prema potrebi nastavljamo s primjenom NSAID-a i intraartikularnom aplikacijom kortikosteroida. Ako tijekom primjene metotreksata nije postignuta remisija bolesti, u terapiju nakon 3 mjeseca (u slučaju umjerene ili visoke aktivnosti bolesti), odnosno 6 mjeseci (u slučaju niske aktivnosti) uvodimo anti-TNF pripravak. Ako je nakon 4 mjeseca anti-TNF terapije i dalje prisutna umjerena ili visoka aktivnost bolesti, možemo zamijeniti jedan anti-TNF pripravak drugim ili uvesti abtacept (17).

Sustavni artritis s prisutnim sustavnim znakovima bolesti, ali bez aktivnog artritisa i MD globalom manjim od 7 (VAS 0-10), započinjemo liječenjem NSAID-om te nakon dva tjedna uvodimo kortikosteroide ako je i dalje prisutan febrilitet, ili odmah sustavnom primjenom kortikosteroida u slučaju MD globala većeg od 7. Ako je tijekom terapije kortikosteroidima i dalje prisutan febrilitet (neovisno o prognostičkim kriterijima), u terapiju uvodimo anti-ILRa (anakinru) (17).

Sustavni artritis s aktivnim artritisom, ali bez sustavnih znakova bolesti započinjemo liječenjem NSAID-om uz intraartikularnu aplikaciju kortikosteroida. Ako nakon mjesec dana ne postignemo zadovoljavajući klinički odgovor, u terapiju uvodimo metotreksat te prema potrebi nastavljamo s NSAID-om i intraartikularnim kortikosteroidima. U slučaju da je tri mjeseca nakon terapije bolest i dalje aktivna (umjereni ili visoki stupanj aktivnosti), u terapiju uvodimo anti-TNF pri-

pravak ili anakinru (ako nemamo odgovor, možemo zamijeniti anti-TNF pripravak s anakinrom i obrnuto). Ako je nakon 4 mjeseca anti-TNF terapije bolest i dalje umjereno do visoko aktivna, u terapiju se uvodi abatacept (17).

ACR 2011. smjernice za liječenje JIA-a već su podvrgnute kritici, što se osobito odnosi na sustavni tip (jer su smjernice dane prije nego što su u travnju 2011. godine za liječenje sustavnog tipa FDA (engl. *Food and Drug Administration*) i EMEA (engl. *European Medicines Agency*) odobrili tocilizumab (blokator IL-6 receptora) i na entezitisu pridružen artritis za koji je dokazano da metotreksat nema zadovoljavajući učinak, te se preporučuje sulfasalazin (tablica 1).

U našoj zemlji imamo (samo) dva nedostataka vezana za danas dostupnu terapiju JIA-a. Prvi se odnosi na intraartikularnu primjenu kortikosteroida, odnosno na najčešće primjenjivani kortikosteroid u dječjoj reumatologiji triamcinolon heksacetomid. Triamcinolon heksacetomid je manje topiv od triamcinolon acetonida te se sporije apsorbira, čineći manji sustavni učinak, radi čega ga i preferiraju mnogi dječji reumatolozi. U ekvivalentnim dozama učinkovitiji je od betametazona i metilprednizolona. Iako se triamcinolon heksacetomid već dosta dugo primjenjuje u liječenju JIA-a, još i sad u Republici Hrvatskoj nije registriran, pa se kao njegova zamjena često primjenjuje Depo-Medrol (metilprednizolonacetat). Drugi nedostatak se odnosi na biološke lijekove. U Republici Hrvatskoj je do 2012. godine HZZO za liječenje JIA-a odobrio samo dva biološka bolest - modificirajuća anti-reumatska lijeka. To su dva anti-TNF pripravka (etanercept i adalimumab), koji se primjenjuju od druge (etanercept), odnosno četvrte (adalimumab) godine života u liječenju JIA-a s poliartikularnim tijekom bolesti (u što ubrajamo poliartikularni tip RF pozitivan i RF negativan, te oligoartikularni prošireni tip). Oba lijeka nalaze se na popisu posebno skupih lijekova.

Potrebno je naglasiti da je do danas tocilizumab jedini biološki lijek odobren u svijetu za liječenje sustavnog tipa JIA-a. U Japanu je odobren 2008. godine za liječenje sustavnog i poliartikularnog tipa, a u SAD-u i EU-u 2011. godine za sustavni tip. Nažalost, u Hrvatskoj još nije odobren. Drugi biološki lijek koji se u svijetu primjenjuje u liječenju sustavnog tipa JIA-a je anakinra (zasad ga nisu odobrili ni FDA niti EMEA za liječenje su-

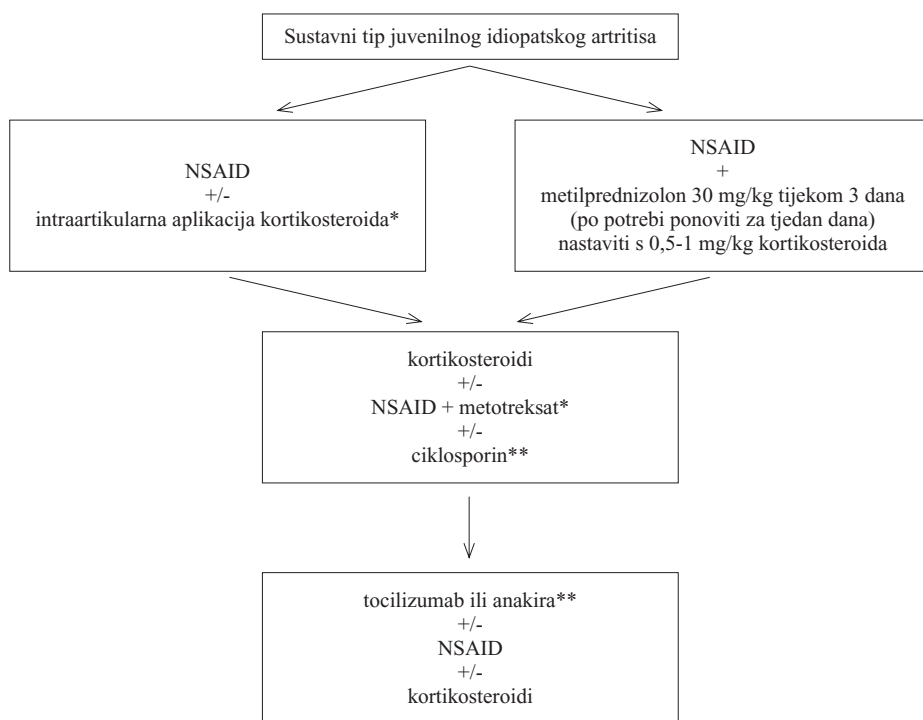
Tablica 1. Smjernice za liječenje pojedinih tipova juvenilnog idiopatskog artritisa

Sustavni tip	Oligoartikularni	Poliartikularni ili oligo prošireni	Entezitisu pridružen artritis
NSAID	NSAID	NSAID	NSAID
Sistemijski kortikosteroidi	Metotreksat	Metotreksat	Sulfasalazin Metotreksat (dokazano da nije djelotvoran)
Tocilizumab*	TNF blokator	TNF blokator	TNF blokator
Anakinra		Drugi TNF blokator ili Abatacept	
Canakinumab+			

* Odobren od FDA za sustavni tip tijekom nastajanja ACR 2011. smjernica za liječenje

+ Nema FDA odobrenje za liječenje sustavnog tipa

NSAID: nesteroidni protuupalni lijek (engl. *non - steroidal antiinflammatory drugs*); TNF: čimbenik tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)



NSAID: nesteroidni protuupalni lijek (engl. *non - steroidal antiinflammatory drugs*)

* u slučaju izraženog aktivnog artritisa, ** u slučaju razvoja sindroma aktivacije makrofaga ili neadekvatnog odgovora na tocilizumab

Slika 1. Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku kardiologiju i reumatologiju HLZ i Referentnog centra za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za liječenje sustavnog tipa juvenilnog idiopatskog artritisa

stavnog tipa). U tijeku je istraživanje nizozemske skupine pedijatrijskih reumatologa o primjeni anakinre odmah pri postavljanju dijagnoze sustavnog tipa, bez uvođenja kortikosteroidne terapije. U sklopu istraživanja anakinra se daje prva tri mjeseca bolesti, i zatim se u slučaju dobrog odgovora prekida primjena biološke terapije. Rezultati ovog istraživanja su vrlo obećavajući, više od 50% bolesnika ima promptni odgovor i ulazi u kliničku remisiju (usmena predaja). Do danas se većina vodećih stručnjaka iz područja

pedijatrijske reumatologije slaže da je opravdana primjena anakinre u sustavnom JIA-u, i to osobito ako se uz osnovnu bolest razvije i sindrom aktivacije makrofaga.

Na osnovi navedenog Hrvatsko društvo za pedijatrijsku kardiologiju i reumatologiju Hrvatskog liječničkog zbora i Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravlja RH je 2012. godine donijeli su smjernice za liječenje sustavnog tipa JIA-a (slika 1.), koje su u skladu s lije-

čenjem što se provodi u vodećim europskim pedijatrijskim reumatološkim centrima. Liječenje započinjemo NSAID-om, najbolje indometacinom (uz intraartikularnu aplikaciju kortikosteroida u slučaju aktivnog artritisa) te nakon dva tjedna do mjesec dana, ako je bolest i dalje aktivna, uvodimo kortikosteroide ili odmah sustavnom primjenom kortikosteroida u slučaju s MD globalom većim od 7 (VAS 0-10), s prisutnim lošim prognostičkim kriterijima ili bez njih. Najčešće primjenjujemo kortikosteroide kao intravenusku pulsnu terapiju (30 mg/kg/dan) tijekom tri dana (prema potrebi ponavljamo istu shemu nakon tjedan dana) te nastavljamo s dozom od 0,5 do 1 mg/kg/dan. Ako ne postignemo zadovoljavajući klinički ni laboratorijski odgovor (odnosno bolest je i dalje aktivna), uvodimo metotreksat (ako je izražen aktivni artritis), a u slučaju razvoja sindroma aktivacije makrofaga i ciklosporin. Ako je bolest i dalje aktivna nakon 3 mjeseca (visoki stupanj aktivnosti i/ili prisutni loši prognostički kriteriji) ili nakon 6 mjeseci, uvodimo tocilizumab, odnosno anakinru (ako dođe do nastanka sindroma aktivacije makrofaga ili ako nemamo odgovor na tocilizumab).

Ocjena aktivnosti bolesti

JIA kao kronična bolest neminovno utječe na djetetovu cjelokupnu kakvoću života, obitelj, okolinu, odnose, psihofizički i psihosocijalni razvoj (27-32). Danas postoji niz upitnika koji prate i ocjenjuju tijek i moguće ishode JIA-a: aktivnost bolesti, funkcijsku sposobnost, učinkovitost liječenja, zahvaćenost zglobova i druge ekstraartikularne simptome, zadovoljstvo trenutnim psihofizičkim stanjem i kakvoćom života (33-42). Objektivno i stručno određivanje takvih kriterija temelji se na radu ACR-a koji je definirao temeljni skup kriterija (engl. „Core Set Criteria“, CRV) za procjenu stanja ove heterogene bolesti (43).

Za pedijatrijsku populaciju (ACR Ped), temeljni skup sastoji se od sljedećih varijabli:

- liječnikova procjena aktivnosti bolesti;
- procjena bolesti od strane roditelja/djeteta;
- procjena funkcijske sposobnosti;
- broj zglobova s aktivnim artritisom;
- broj zglobova s ograničenom pokretljivosti;

f) vrijednost reaktanata akutne faze upale (npr. sedimentacija eritrocita).

U kliničkim studijama taj je skup kriterija vrjednovan i na temelju njega definirana su određena stanja bolesti: poboljšanje, relaps bolesti, minimalna aktivnost bolesti i remisija (44, 45).

Poboljšanje bolesti određeno je kao 30%-tno, 50%-tno, 70%-tno i 90%-tno poboljšanje. Tako prema npr. ACR Ped30 imamo poboljšanje barem 30% od početka bolesti u tri ili više od 6 ponuđenih varijabli temeljnog skupa, s time da se najviše jedna od preostalih varijabli smije pogoršati više od 30%.

Relaps bolesti je definiran kao najmanje 40%-tno pogoršanje u bilo koje dvije od 6 ponuđenih varijabli, bez naknadnog poboljšanja jedne ili više varijable za barem 30%.

Kriterije kliničke remisije određuju: odsutnost zglobova s aktivnim artritisom; odsutnost febriliteta, osipa, serozitisa, splenomegalije ili generalizirane limfadenopatije (vezane za JIA); odsutnost aktivnog uveitisa; normalna vrijednost SE-a ili CRP-a (ako se testiraju oba laboratorijska parametra, oba moraju biti normalne vrijednosti); liječnikova procjena aktivnosti bolesti = 0. Također su određeni i kriteriji kliničke remisije za bolesnike na lijekovima (kriteriji za kliničku remisiju moraju biti zadovoljeni tijekom najmanje 6 mjeseci dok je bolesnik na terapiji) te kliničke remisije za bolesnike bez lijekova (kriteriji za kliničku remisiju moraju biti zadovoljeni tijekom minimalno 12 mjeseci, za koje vrijeme bolesnik nije na terapiji) (44).

Instrumenti za mjerenje i praćenje aktivnosti bolesti, iako već dulje vrijeme postoje i rabe se za odraslu populaciju bolesnika s reumatoidnim artritisom, tek su nedavno definirani i upotrijebljeni za djecu s JIA-om. Tako je primjerice na temelju DAS sustava (engl. *Disease Activity Score*), koji se najviše primjenjuje u kliničkoj praksi za odrasle bolesnike, nastao JADAS (engl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) namijenjen dječjoj populaciji (46). JADAS je složeni sustav koji obuhvaća četiri komponente:

- liječnikova procjena stanja bolesti (VAS od 0-10),
- procjena od strane roditelja/djeteta (VAS od 0-10),
- broj aktivnih zglobova i
- vrijednost reaktanata akutne faze upale (SE).

S obzirom na ukupan broj zglobova koji se uzima u obzir pri procjeni njihove zahvaćenosti upalom, razlikujemo više verzija JADAS sustava i bodovanja (JADAS-10, JADAS-27, JADAS-71) (46). Kao negativna strana ovog instrumenta, naglašava se nedovoljno uključivanje bolesnika i njihovih roditelja/skrbnika u ocjenu boli, fizičke sposobnosti i kakvoće života.

Kako bi se u većoj mjeri u procjenu stanja i aktivnosti bolesti uključila i percepcija oboljelog djeteta i/ili roditelja, posljednjih je godina porasla želja da se uz liječnika također uključe bolesnici i njihovi roditelji. Namjerava se razviti i usavršiti nove upitnike koji bi na temelju informacija dobivenih od roditelja/bolesnika (engl. *PRO, parent/patient - reported outcomes*) mogli dodatno pridonijeti donošenju optimalnih medicinskih odluka i uspjehu liječenja.

Do danas je razvijen niz upitnika za ocjenu PRO-a u djece s JIA-om, no još i sad ne postoje upitnici za procjenu određenih karakteristika usko vezanih za JIA kao što su jutanja ukočenost, zahvaćenost zglobova i ekstraartikularni simptomi, procjena učinaka i nuspojava lijekova, zadovoljstvo tijekom i ishodom liječenja (47-49). Ove spoznaje potaknule su pedijatrijske reumatologe da razviju i vrjednuju novi klinički instrument - multidimenzijски upitnik JAMAR (engl. *Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report*) za praćenje i procjenu zdravstvenog stanja djece s JIA-om (50). Njime se želi obuhvatiti sve dosad razvijene PRO bitne za JIA, omogućiti liječniku cjelokupan i sustavni uvid u bolesnikovo stanje na početku bolesti, ali i poslije tijekom praćenja bolesnika; poboljšati suglasnost u izboru terapije između liječnika, roditelja i djeteta, poboljšati kakvoću brige o bolesniku i njegovog cjelokupnog života.

JAMAR sadrži 15 pitanja koja ocjenjuju: razinu boli (VAS 0-10), trenutno stanje bolesti (definirano kao remisija, perzistirajuća aktivnost ili relaps), osjećaj općeg stanja (VAS), funkcijski status (putem ranije razvijene i validirane JAFS (engl. *Juvenile Arthritis Functionality Scale*) ljestvice, jutarnju ukočenost, aktivnost bolesti (VAS), bolest zglobova (u obliku boli i/ili oticanja), ekstraartikularne simptome (osip ili visoka temperatura), lijekove koje bolesnik uzima, suradljivost pri uzimanju terapije, nuspojave lijekova, kakvoću života vezanu za bolest putem PRQL ljestvice (engl. *Pediatric*

Rheumatology Quality of Life) koja obuhvaća 2 podkategorije - fizičko i psihosocijalno zdravlje), poteškoće vezane za školu, zadovoljstvo tijekom i ishodom bolesti (50).

Posebna prednost ovog upitnika očituje se i u tome što je dovoljno praktičan za ispunjavanje u uvjetima svakodnevnih kliničke prakse, jednostavan je, rješava se brzo, dvije postojeće verzije upitnika - upitnik za bolesnike (od 7 do 18 godine) i upitnik za roditelje/staratelje mogu se istodobno i neovisno ispunjavati, dobiva se mnogo bitnih podataka na jednoj mjestu, određene stavke iz upitnika mogu se upotrijebiti u daljnjim kliničkim istraživanjima. Redovito ispunjavanje JAMAR-a trebao bi postati rutinski dio u sklopu svake kontrole bolesnika. Na taj način može se pratiti tijek bolesti kroz vrijeme i mogu se pravodobno prepoznati novonastale promjene funkcijske sposobnosti, psihološkog stanja, razine boli, odgovora na terapiju itd., čime se pozornost usmjerava na područja koja zahtijevaju dodatnu/povećanu pozornost. Ovakav oblik rukovanja kliničkim podatcima prepoznat je i kao vrlo vrijedan i koristan pristup kroničnoj bolesti kao što je JIA, jer omogućuje dobivanje šireg uvida u narav, tijek i prognozu bolesti, ne samo na temelju podataka dobivenih iz laboratorijskih nalaza, liječnikove ocjene fizičkog i funkcijskog statusa, učinka terapije, već i pomoću bitnih informacija koje prikupljamo od samih bolesnika i njihovih roditelja.

ZAKLJUČAK

JIA je skupina sličnih bolesti koje imaju različiti tijek, prognozu i ishod bolesti. Pri planiranju liječenja potrebno je svakom djetetu koje boluje od određenog tipa JIA-a individualno pristupiti. U tome nam uvelike pomažu upitnici za procjenu aktivnosti bolesti od strane bolesnika/roditelja, koji nam omogućuju cjelokupan i sustavni uvid u bolesnikovo stanje na početku bolesti i tijekom praćenja. Takvi upitnici mogu značajno poboljšati suglasnost u izboru terapije između liječnika, roditelja i djeteta, poboljšati kakvoću brige o bolesniku, a time i cjelokupnu kvalitetu života.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Petty RE, Cassidy JT. Chronic Arthritis in Childhood. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley

CB, editors. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011:211-35.
2. Hochberg MC. The epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis: Review of current status and approaches for future research. In: Lawrence RC, editor. Current Topics in Rheumatology: Epidemiology of the Rheumatic Diseases. 1st ed. New York: Gower Medical Publishing Ltd; 1984:220-30.
3. Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin N Am. 2002;28:503-30.
4. Petty RE, Cassidy JT. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, editors. Textbook of pediatric rheumatology. 4th ed. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Toronto: WB Saunders company; 2001:214-321.
5. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. Curr Opin Rheumatol. 2000;12:410-4.
6. Schwartz MM, Simpson P, Kerr KL, Jarvis JN. Juvenile rheumatoid arthritis in African Americans. J Rheumatol. 1997;24:1826-9.
7. Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme ME, Cardiel MH, et al. Familial aggregation systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients form the GLADEL cohort. Arthritis Rheum. 2005;52:1138-47.
8. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol. 1998;25:1991-4.
9. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2011;63:267-75.
10. Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous entities in juvenile idiopathic arthritis? J Rheumatol. 2003;30:1900-3.
11. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. Arthritis Rheum. 2005;52:826-32.
12. Griffin TA, Barnes MG, Ilowite NT, et al. Gene expression signatures in polyarticular juvenile idiopathic arthritis demonstrate disease heterogeneity and offer a molecular classification of disease subsets. Arthritis Rheum. 2009;60:2113-23.
13. Stoll ML, Zurawski D, Nigrovic LE, et al. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. Arthritis Rheum. 2006;54:3564-72.
14. Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, et al. Criteria to define response to therapy in paediatric rheumatic diseases. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67:125-31.
15. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. Rheumatology. 2000;39:198-200.
16. Flato B, Aasland A, Vinje O, Forre O. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. J Rheumatol. 1998;25:366-75.
17. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 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. 2011;63:465-82.
18. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. Phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. Arthritis Rheum. 2012;64:557-67.

19. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. 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;201:1479-86.
20. McCann LJ, Woo P. Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom? Acta Rheum Port. 2007;32:15-26.
21. Penn H. Biologic therapies in autoimmune diseases. Clin Med. 2006;6:105-8.
22. Prete M, Perosa F, Favoino E, Dammacco F. Biological therapy with monoclonal antibodies: a novel treatment approach to autoimmune disease. Clin Exp Med. 2005;5:141-60.
23. Vilca I, Munitis PG, Pistorio A, et al. Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRIMO methotrexate trial. Ann Rheum Dis. 2010;69:1479-83.
24. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2004;63:1638-44.
25. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008;359:810-20.
26. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet. 2008;372:383-91.
27. Peterson LS, Mason T, Nelson AM, et al. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: a controlled population-based study. Arthritis Rheum. 1997;40:2235-40.
28. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: education and employment. Rheumatology. 2002;41:1436-9.
29. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. Rheumatology. 2002;41:1440-3.
30. Routh DK. Commentary juvenile rheumatoid arthritis as a stressor. J Pediatr Psychol. 2003;28:41-3.
31. LeBovidge JS, Lavigne JV, Donenberg GR, Miller ML. Psychological adjustment of children and adolescents with chronic arthritis: a meta-analytic review. J Pediatr Psychol. 2003;28:29-39.
32. Pless IB, Power C, Peckham CS. Long-term psychosocial sequelae of chronic physical disorders in childhood. Pediatrics. 1993;91:1131-6.
33. Lovell DJ, Howe S, Shear E, et al. Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis. The Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale. Arthritis Rheum. 1989;32:1390-5.
34. Howe S, Levinson J, Shear E, et al. Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis. The Juvenile Arthritis Functional Assessment Report for children and their parents. Arthritis Rheum. 1991;34:873-80.
35. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994;37:1761-9.
36. Wright FV, Longo Kimber J, Law M, et al. The Juvenile Arthritis Functional Status Index (JASI): a validation study. J Rheumatol. 1996;23:1066-79.
37. Iglesias MJ, Cuttica RJ, Herrera Calvo M, et al. Design and validation of a new scale to assess the functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Clin Exp Rheumatol. 2006;24:713-8.

38. Filocamo G, Sztajnbock F, Cespedes-Cruz A, et al. Development and validation of a new short and simple measure of physical function for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:913-20.
39. Duffy CM, Arsenault L, Duffy KNW, et al. The Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire - Development of a new responsive index for juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1997;24:738-46.
40. Varni JW, Seid M, Knight TS, et al. The PedsQLTM in pediatric rheumatology - Reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory TM generic core scales and rheumatology module. *Arthritis Rheum.* 2002;46:714-25.
41. Moorthy LN, Peterson MG, Baratelli M, et al. Multicenter validation of a new quality of life measure in pediatric lupus. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1165-73.
42. Filocamo G, Schiappapietra B, Bertamino M, et al. A new short and simple health-related quality of life measurement for paediatric rheumatic diseases: Initial validation in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2010;49:1272-80.
43. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1202-9.
44. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63:929-36.
45. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, et al. Remission, minimal disease activity and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2366-74.
46. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:658-66.
47. Consolaro A, Ruperto N, Pistorio A, et al. Development and initial validation of composite parent- and child-centered disease assessment indices for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63:1262-70.
48. Consolaro A, Vitale R, Pistorio A, et al. Physicians' and parents' ratings of inactive disease are frequently discordant in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1773-6.
49. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, et al. Parent and child acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2012;39:856-63.
50. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, et al. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatol.* 2011;38:938-53.

Summary

NEW RECOMMENDATIONS FOR THE ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

M. Jelušić, I. Malčić

Juvenile idiopathic arthritis is an autoimmune disease which is not unique, but makes a group of similar diseases that have a different course, prognosis and outcome. This article sets out the latest guidelines from the American College of Rheumatology for treatment of different types of juvenile idiopathic arthritis based on various pathogenesis of the disease. We present a new approach to the assessment of disease activity which does not include only evaluation by the physician, but great importance is given to the perception of patients and their parents/guardians. Such an approach to the treatment of patients with chronic disease significantly improves the quality of cooperation between physicians and patients/parents and thus the quality of medical care, therapeutic effects of drugs and satisfaction with health condition. Through this publication we want to introduce readers to the latest diagnostic and therapeutic guidelines and assessment of the disease activity based on a large number of working groups; because of the global significance, they should be used in Croatian conditions.

Descriptors: ARTHRITIS, JUVENILE RHEUMATOID – classification, diagnosis, drug therapy

Primljeno/Received: 3. 5. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 7. 11. 2012.