

ZDRAVLJENJE REVMATIČNIH BOLEZNI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

AVTOR / AUTHOR:

Brigita Koren, dr. med.

*Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za
pediatrijo, Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-naslov: brigita.koren@ukc-mb.si

1 UVOD

Mišično- skeletne težave so pri otrocih in mladostnikih pogoste. Najpogostejša kronična revmatična bolezen pri otrocih in mladostnikih je juvenilni idiopatski artritis (JIA) z incidenco 10 do 19 na 100.000 otrok, starih pod 16 let (1, 2). JIA je eden glavnih vzrokov pridobljene gibalne oviranosti oziroma invalidnosti in zmanjšane kvalitete življenja v

POVZETEK

Najpogostejša kronična revmatična bolezen pri otrocih in mladostnikih je juvenilni idiopatski artritis. V prispevku so opisana diagnostična merila in zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa.

KLJUČNE BESEDE:

juvenilni idiopatski artritis, zdravljenje

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis is the most common chronic rheumatic disease in childhood and adolescence. In this article we describe the diagnostic criteria and treatment of juvenile idiopathic arthritis.

KEY WORDS:

juvenile idiopathic arthritis, treatment

otroštvu, zato je izrednega pomena njegova zgodnja prepoznavna in ustrezno zdravljenje (1).

2 JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS: MERILA ZA POSTAVITEV DIAGNOZE

V zadnjih nekaj letih se je uveljavil izraz juvenilni idiopatski artritis (JIA), v preteklosti pa so se uporabljala druga imena, kot so juvenilni revmatoidni artritis (JRA) in juvenilni kronični artritis (JCA) (1, 3).

JIA je heterogena skupina bolezni, pri katerih gre za pojav sklepnega vnetja (artritisa) pri otrocih, starih pod 16 let (1, 3). Vzrok za artritis je neznan. Sklepno vnetje se kaže s sklepno bolečino, okorelostjo in oteklino, ki traja vsaj 6 tednov (1, 2). Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike in laboratorijskih preiskav, pogosto pa so potrebne tudi slikovne preiskave (1, 3).

Pri klasificiranju kroničnega artritisa trenutno uporabljamo klasifikacijo mednarodnega združenja za revmatologijo (angl. International League of Associations for Rheumatology- ILAR), ki razlikuje 7 podtipov bolezni (Preglednica 1) (1, 3, 5). Podtip JIA se klasificira v prvih 6 mesecih od začetka bolezni (1, 3, 5).



Preglednica 1: Klasifikacija JIA (ILAR) (1- 3)**Table 1:** Classification of JIA (ILAR) (1- 3).

Sistemska
Poliartikularna RF- negativna
Poliartikularna RF- pozitivna
Oligoartikularna: perzistentna razširjena
Psoriatični artritis
Artritis, povezan z entezitisom
Neopredeljene oblike

ILAR- International League of Associations for Rheumatology;

RF- revma faktor;

entezitis- vnetje narastišč kit;

Podtip: poliartritis- vnetje 5 ali več sklepov; oligoartritis- vnetje 1 do 4 sklepov; sistemski začetek- artritis s tipično povišano telesno temperaturo in izpuščajem.

3 FARMAKOTERAPIJA

Cilj zdravljenja je ohranitev funkcije sklepa ter normalna rast in razvoj otroka ali mladostnika (1, 3). Zdravljenje je stopnijsko, potrebno je protivnetno in protibolečinsko zdravljenje (1, 3). Začetno zdravljenje mora biti dovolj agresivno, da lahko dosežemo hiter in ustrezen nadzor nad vnetnim procesom in simptomi, hkrati pa želimo čim manj neželenih učinkov zdravil (1, 6, 7).

3.1 ZDRAVILA PRVEGA IZBORA: NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI (NSAR)

Zdravljenje JIA večinoma pričnemo z NSAR, ki so zdravila prvega izbora pri bolnikih z blago boleznijo in za lajšanje simptomov (1, 6). Večinoma uporabljamo naproksen (15-20 mg/kg telesne teže, razdeljeno na 2 dnevna odmerka) ali ibuprofen (40 mg/kg telesne teže, razdeljeno na 3 dnevne odmerke), ki sta neselektivna blokatorja ciklooksigenaze 1 in 2 (COX 1 in 2) (3, 6). Uporabo selektivnih inhibitorjev COX 2 omejujejo neželeni učinki (3, 6). NSAR dosežejo polno učinkovitost znotraj dveh do treh mesecev, čeprav se učinek pokaže že v nekaj dneh (6). Bolnikom, ki na zdravljenje z začetnim NSAR ne odgovorijo v treh tednih, le- tega zamenjamo z drugim NSAR ali pa uvedemo zdravilo drugega izbora (6). NSAR so uporabni za lajšanje

simptomov bolečine in okorelosti, ne morejo pa preprečiti okvare sklepov (6). Zapleti v prebavilih pri otrocih, zdravljenih z NSAR so redki (6). Raziskave pri odraslih so pokazale neželene učinke inhibitorjev COX 2 na srčno- žilni sistem, predvsem v smislu kongestivne srčne odpovedi (3, 6). Ta neželeni učinek je bil dokazan pri rofekoksibu in celekoksibu (3, 6).

3.2 ZDRAVILA DRUGEGA IZBORA: IMUNOMODULIRAJOČA ZDRAVILA, BIOLOŠKA ZDRAVILA IN GLUKOKORTIKOIDI

Glukokortikoidi

Sistemsko zdravljenje z glukokortikoidi uporabljamo redko zaradi tveganja za pojav neželenih učinkov, zlasti zastoja rasti in osteoporoze (6, 8). Pri težkih oblikah bolezni, ko je vnetje potrebno hitro zaustaviti, lahko kortikosteroide uporabimo kot premostitveno zdravljenje za čas, preden pričnejo delovati imunomodulirajoča zdravila (3, 6). Izjemoma uporabljamo tudi pulzno kortikosteroidno zdravljenje pri sistmski JIA (3, 6).

Pri oligoartikularni obliki JIA je uspešno intraartikularno vbrizgavanje kortikosteroida v vneti sklep (3, 6, 9).

Metotreksat

Metotreksat je najpogostejše uporabljeno zdravilo 2. izbora za zdravljenje JIA (1, 3, 6). Je antagonist folne kisline, ki je kofaktor v sintezi nukleinskih kislin. Uporablja se v odmerku 10 do 15 mg/m² telesne površine enkrat na teden (1, 3, 6). Zdravljenje običajno začnemo s tabletami, zdravilo pa je možno tudi vbrizgati pod kožo. Kar 80% bolnikov odgovori na zdravljenje z metotreksatom (3, 6). Učinkovati običajno začne 4 do 8 tednov po uvedbi (6). Otroci ga večinoma dobro prenašajo. Najpogostejši neželeni učinki se kažejo na prebavilih, zlasti slabost in bruhanje (3, 6). Lahko pride do okvare jeter, redkeje pljuč, pojava razjed v ustih, zavore kostnega mozga, levkopenije, trombocitopenije in pancitopenije (3, 6). Možno je povečano tveganje za pojav okužb in malignih bolezni (6). V primeru težjih neželenih učinkov je potrebno odmerek metotreksata zmanjšati ali pa zdravilo ukiniti (3, 6). Z namenom zmanjšanja neka- terih neželenih učinkov, kot so makrocitna anemija in neželeni učinki na prebavila, vsem otrokom in mladostnikom, ki so zdravljeni z metotreksatom predpišemo tudi folno kislino (6). Potrebno je kontrolirati hemogram in jetrne encime enkrat mesečno (3, 6).

Wallace s sodelavci je v raziskavi na 85 otrocih in mladostnikih s poliartikularno obliko JIA (vnetje vsaj 5 sklepov) primerjala učinkovitost metotreksata kot monoterapije in metotreksata v kombinaciji z biološkim zdravilom etanerceptom (zaviralec faktorja tumorske nekroze α) in sistemskim glukokortikoidom (10). Obe obliki zdravljenja sta bili zmerno učinkoviti, z večjo učinkovitostjo v skupini, ki je prejela kombinacijo zdravil (10).

Sulfasalazin

Sulfasalazin se uporablja predvsem za zdravljenje spondiloartropatij (3, 6). Neželeni učinki se pojavljajo pri približno tretjini bolnikov, najpogostejši so glavobol, izpuščaji, prebavne težave, kakor tudi zavora kostnega mozga in hipoinmunoglobulinemija (3, 6). Potrebne so redne kontrole hemograma in jetrnih encimov (3, 6).

Leflunomid

Leflunomid je imunomodulator, ki zavira sintezo pirimidinov (3, 6). Uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih, raziskave pa kažejo, da je uspešen tudi pri otrocih (2, 3, 6). Uspešnost zdravljenja je podobna kot pri metotreksatu (3). Podobni so tudi neželeni učinki (3).

Biološka zdravila

Biološka zdravila specifično zavirajo delovanje citokinov, ki so posredniki pri sklepnem vnetju (2, 3, 6). Uporabljamo jih pri bolnikih s hujšimi oblikami nekaterih revmatičnih bolezni (2, 3, 6, 7). Večina otrok in mladostnikov z JIA je pred uvedbo bioloških zdravil zdravljena z metotreksatom (3, 6). V primerjavi z metotreksatom so biološka zdravila bolj učinkovita, začnejo pa tudi prej učinkovati (6).

Zaviralci faktorja tumorske nekroze α (TNF α)

Dokazana je bila vloga TNF α v patogenezi kroničnega vnetnega procesa pri JIA (1-3, 6). Otroci z JIA imajo visoke vrednosti TNF α v sinovialni tekočini in perifernem obtoku (2, 3, 6). Specifična blokada TNF α zmanjša aktivnost bolezni in izboljša funkcijo sklepa (2, 3, 6).

Etanercept je dimerni, popolnoma humanizirani protein, ki deluje kot topni receptor za TNF α (2, 6). Uporabljamo ga v odmerku 0,4 mg/kg telesne teže (maksimalno 25 mg) subkutano dvakrat tedensko ali 0,8 mg/kg telesne teže subkutano enkrat tedensko (2, 6, 11). Izboljšanje kliničnega stanja lahko pričakujemo po tretjem ali četrtem odmerku (2, 3, 6). Potrebne so kontrole hemograma in jetrnih testov (3, 6). V primeru okužbe je potrebno zdravljenje z etanerceptom prekiniti (3, 6).

Infliximab je himerno, mišje-človeško, monoklonsko anti-TNF α protitelo, ki se specifično veže na človeški TNF α (2, 3, 6). Uporabljamo ga v odmerku 3-6 mg/kg telesne teže enkrat na 4-6 tednov v obliki intravenske infuzije (3, 6, 11). Možen je razvoj protiteles proti infliximabu in pojav anafilaktičnih reakcij (2, 3, 6).

Adalimumab je popolnoma humanizirano monoklonsko anti-TNF α protitelo (2, 3, 6, 7). Uporablja se enkrat na dva tedna subkutano (2, 3, 6).

Najpogostejši neželeni učinki zaviralcev TNF α so reakcije na mestu vbrizganja (lokalna rdečina, oteklina, bolečina) pri etanerceptu in adalimumabu ter infuzijske reakcije (anafilaktične reakcije) pri infliximabu (2, 3, 6). Bolniki so bolj dovzetni za okužbe, pride lahko tudi do hujših sistemskih okužb kot je sepsa (2, 3, 6). V začetnih raziskavah so poročali o povečanem tveganju za maligne bolezni, ki pa jih v zadnjem času bolj pripisujejo avtoimunosti kot pa zdravilom (12). Opisane so bile demielinizacijske motnje centralnega živčnega sistema in drugi nevrološki zapleti, zlasti glavobol, motnje razpoloženja in vrtoglavica (2, 6).

Inhibitorji interleukina (IL)- 1

IL- 1 ima pomembno vlogo pri kroničnem artritisu, saj vzpodbuja tvorbo mediatorjev vnetja, kot so prostaglandini (2, 3, 6). Zaviralci IL- 1 so uporabni predvsem pri zdravljenju sistemske oblike JIA (2, 3, 6, 13).

Anakinra je humani rekombinantni antagonist IL- 1 receptorja (2, 3, 6, 13). Uporablja se v odmerku 1-2 mg/kg telesne teže enkrat dnevno subkutano (2, 3, 6, 10, 13). Uspešnost zdravljenja z anakinro so opisovali predvsem pri težjih oblikah sistemskega JIA (2, 6, 13). Najpogostejši neželeni učinki so reakcije na mestu vbrizgavanja, kot so lokalna rdečina, oteklina, bolečina in srbenje (6). Povečano je tveganje za pojav okužb, podobno kot pri zaviralcih TNF, zato se hkratna uporaba zaviralcev TNF α in zaviralcev IL- 1 odsvetuje (2).

Inhibitorji interleukina IL- 6

Raziskave so pokazale, da je nivo IL- 6 v plazmi v sorazmerju z aktivnostjo bolezni JIA, zlasti pri sistemske oblike JIA (2, 6, 14).

Tocilizumab je humanizirano rekombinantno monoklonsko protitelo za receptor IL- 6. Uporablja se v odmerku 8 mg/kg telesne teže vsak drugi teden v obliki intravenske

infuzije (2, 6). Med neželenimi reakcijami so opisane anafilaktoidne reakcije, krvavitve iz prebavil, bronhitis, nevtropenija, povišani jetrni encimi in holesterol (2, 6).

ALI STE VEDELI?

- Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najpogostejša kronična revmatična bolezen pri otrocih in mladostnikih.
- Sklepno vnetje (artritis) se kaže s sklepno bolečino, okorelostjo in oteklino, ki traja vsaj 6 tednov, pri otroku, starem pod 16 let, vzrok za artritis pa je neznan.
- Zdravljenje je stopenjsko, potrebno je protivnetno in protibolečinsko zdravljenje.

4 OSTALE OBLIKE ZDRAVLJENJA

Pomemben del zdravljenja sta fizioterapija in rehabilitacija (1, 6, 15, 16). Glavni cilji so zmanjšanje simptomov, zlasti bolečine ter izboljšanje in ohranitev gibljivosti sklepov (15, 16). Izrednega pomena je vzdrževanje telesne aktivnosti. Za preprečevanje kontraktur lahko prehodno uporabimo opornice (3, 15).

Pri bolnikih s težkimi deformacijami, ki so posledica trajne okvare sklepa, pride v poštev tudi operativni poseg (1, 3). V redkih, zelo težkih primerih bolezni, ko so izčrpane vse druge možnosti zdravljenja in tudi biološka zdravila niso uspela zaustaviti vnetja, je možna še avtologna presaditev zarodnih celic. Postopek je tvegan, smrtnost pa velika (2, 3, 6).

5 VPLIV ZDRAVIL IN OSNOVNE BOLEZNI NA RAST IN RAZVOJ OTROKA

Pri bolnikih z JIA sta pogosta zaostanek v rasti in zakasnjena puberteta (1, 3). Vzrokov je več. Dolgotrajno vnetje sklepa lahko posredno vpliva na rastno cono kosti in tako povzroči lokalno motnjo rasti s kasnejšo asimetrijo skeleta (3). Možna je slaba prehranjenost, kot posledica slabosti in bruhanja, ki se lahko pojavita kot neželena učinka zdravljenja,

predvsem metotreksata (3). Za glukokortikoide je znano, da povzročajo zavoro rasti, prekomerno telesno težo ali celo debelost, zmanjšanje mineralne kostne gostote, ki pa je lahko tudi posledica zmanjšane telesne aktivnosti (3, 6).

6 SKLEP

Težave s strani mišično- skeletnega sistema so pri otrocih in mladostnikih pogoste. Pomembna sta zgodnja prepoznavna in ustrezno zdravljenje revmatičnih bolezni, saj lahko v nasprotnem primeru pride do trajnih okvar sklepov. V zadnjih letih je prišlo do izjemnega napredka v zdravljenju JIA, zlasti z uporabo bioloških zdravil, ki specifično zavirajo vnetni proces. Pomemben del zdravljenja pa sta tudi fizioterapija in rehabilitacija.

7 LITERATURA

1. Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis in childhood. In: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB. Textbook of pediatric rheumatology. Saunders Elsevier, 2011: 211- 34.
2. Gökce I, demirkaya E. New treatment strategies in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Turk J Rheumatol 2011; 26: 71- 85.
3. Toplak N, Accetto M, Avčin T. Novosti pri klasificiranju in zdravljenju juvenilnega idiopatskega artritisa. In: Izbrana poglavja iz pediatrije. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2008: 245-55.
4. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33: 441- 70.
5. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN. International League of Associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31: 390- 2.
6. Ilowite NT, Laxer ML. Pharmacology and drug therapy. In: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB. Textbook of pediatric rheumatology. Saunders Elsevier, 2011:71- 122.
7. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson- Rinehart S, Cron RQ, Dewitt EM, Ilowite NT. 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: 929- 36.
8. Lehman TJA. Polyarticular onset juvenile idiopathic arthritis: management. <http://www.uptodate.com>. Dostopano: 24.6.2013

9. Petty RE, Cassidy JT. Oligoarthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. Saunders Elsevier 2011: 262- 9.
10. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SY. Trial of early aggressive therapy in polyarticular idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2012- 6.
11. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braum J, Breedveld FC, Burmester GR, DeBenedetti F et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2012; 72 (2): ii2-21.
12. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, Delzell E et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (4): 1263- 71.
13. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MA, Cortis E et al. Anakinra as first- line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty- six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (2): 545- 55.
14. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umehayashi H et al. Long- term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open- label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (4): 627- 8.
15. Kuchta G, Davidson I. Occupational and physical therapy for childhood rheumatic diseases. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. Saunders Elsevier 2011: 198- 208.
16. Yildiz D, Fidanci BE. A holistic approach of children with JIA. *Ann Paediatr Rheum* 2013; 2: 14- 20.



Bogastvo zdravja



Kvalitetna oskrba lekarn, bolnišnic, zdravstvenih domov, zobozdravstvenih in veterinarskih ustanov po vsej Sloveniji je naša temeljna naloga.

Naše vrednote temeljijo na odzivnosti, kakovosti in zanesljivosti.

Zavedamo se potreb naših strank, zato ves čas stremimo k napredku. Tudi v prihodnosti bomo zaupanje naših kupcev upravičevali s kakovostnimi storitvami in izdelki.

Prihodnost je v zdravju.

Spremljajte nas tudi na



Farmadent