

# Lokalna kortikosteroidna terapija u bolesnika s uveitismom u sklopu juvenilnoga idiopatskoga artritisa na sistemskoj imunomodularnoj terapiji

---

**Barišić Kutija, Marija**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:860805>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Barišić Kutija**

**Lokalna kortikosteroidna terapija u  
bolesnika s uveitisom u sklopu  
juvenilnoga idiopatskoga artritisa na  
sistemskej imunomodularnoj terapiji**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Barišić Kutija**

**Lokalna kortikosteroidna terapija u  
bolesnika s uveitisom u sklopu  
juvenilnoga idiopatskoga artritisa na  
sistemskej imunomodularnoj terapiji**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2021.**

**UNIVERSITY OF ZAGREB  
SCHOOL OF MEDICINE**

**Marija Barišić Kutija**

**Local corticosteroid treatment in  
patients with juvenile idiopathic  
arthritis-associated uveitis on  
systemic immunomodulatory therapy**

**DOCTORAL THESIS**

**Zagreb, 2021.**

Disertacija je izrađena u Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Nenad Vukojević

Iskreno zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Nenadu Vukojeviću na strpljenju i nesebičnoj pomoći u izradi doktorske disertacije i svakodnevnom radu u klinici.

Posebno zahvaljujem svojoj divnoj obitelji na podršci, razumijevanju i ljubavi koju mi pružaju.

Zahvaljujem svim kolegama koji su doprinijeli izradi ove disertacije te na pruženom znanju i pomoći u radu u klinici.

## Popis kratica

**ACR** – Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology*)

**ANA** – antinuklearna protutijela

**APC** – antigen prezentirajuća stanica (engl. *antigen presenting cell*)

**bDMARD** – biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs*)

**CAPS** – kriopirinski sindrom periodične vrućice (engl. *cryopyrin associated periodic syndromes*)

**CINCA** – kronični infantilni neurološki, kutani i artikularni sindrom (engl. *chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome*)

**CV** – staklasto tijelo

**DMARD** – antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*)

**EDTA** - etilendiamintetraoctena kiselina

**HLA** – glavni kompleks gena tkivne podudarnosti (engl. *human leukocyte antigen*)

**ILAR** – Međunarodna liga reumatoloških udruženja (engl. *International League of Association for Rheumatology*)

**IMT** – imunomodularna terapija

**IOT** – intraokularni tlak

**IUSG** – Internacionalna grupa za studiju uveitisa (engl. *International Uveitis Study Group*)

**JIA** – juvenilni idiopatski artritis

**JIA-U** – uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa

**LFP** – laserska flarefotometrija

**LKS** – lokalni kortikosteroidi

**MMF** - mikofenolat-mofetil

**MTX** – metotreksat

**NKVO** – najbolje korigirana vidna oštrina

**NOMID** – neonatalna multisistemska inflamatorna bolest (engl. *neonatal onset multisystem inflammatory disease*)

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

**OA** - oligoartritis

**OR** – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

**PHPV** – perzistentni hiperplastični primarni vitreus

**POS** – prednja očna sobica

**RCT** – randomizirano kontrolirano istraživanje (engl. *randomized controlled trial*)

**RF** – reumatoidni faktor

**sDMARD** – sintetski antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*)

**SE** – sedimentacija eritrocita

**SLE** – sistemski eritemski lupus

**SUN** - standardizacija nomenklature uveitisa (engl. *Standardised Uveitis Nomenclature*)

**TINU** – tubulointersticijski nefritis i uveitis sindrom

**TNF-alfa** – čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha*)

## Sadržaj

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| 1           | UVOD I SVRHA RADA .....  | 1  |
| 1.1         | Definicija i klasifikacija JIA.....  | 1  |
| 1.2         | Epidemiologija JIA-e i JIA-U-a .....   | 2  |
| 1.3         | Socijalni i ekonomski aspekti JIA-e i JIA-U-a.....   | 4  |
| 1.4         | Patogeneza JIA-e i JIA-U-a.....  | 4  |
| 1.4.1       | Povezanost patogeneze JIA-e i JIA-U-a.....   | 4  |
| 1.4.2       | Povezanost patogeneze različitih tipova JIA-e i JIA-U-a .....  | 5  |
| 1.5         | Klinička slika JIA-e.....  | 5  |
| 1.5.1       | Izvanzglobne manifestacije JIA-e .....   | 5  |
| 1.6         | Uveitis .....  | 6  |
| 1.6.1       | Definicija i klasifikacija uveitisa.....   | 6  |
| 1.6.2       | Standardizacija nomenklature uveitisa i stupnjevi težine intraokularne upale.....                    | 10 |
| 1.7         | JIA-U .....  | 12 |
| 1.7.1       | Vrijeme nastupa uveitisa u odnosu na početak JIA-e.....  | 12 |
| 1.7.2       | Rizični faktori za nastup JIA-U-a.....   | 12 |
| 1.7.3       | Klinička slika JIA-U-a .....   | 14 |
| 1.7.4       | Komplikacije JIA-U-a .....   | 16 |
| 1.7.5       | Kliničke karakteristike i rizični faktori, koji upućuju na teži tijek i lošiju prognozu JIA-U-a..... | 18 |
| 1.8         | Liječenje JIA-e i JIA-U-a .....  | 18 |
| 1.8.1       | Terapijske opcije za liječenje JIA-U-a .....   | 22 |
| 1.8.1.1     | Lokalna protuupalna terapija .....   | 22 |
| 1.8.1.1.1   | Kortikosteroidi.....   | 22 |
| 1.8.1.1.2   | Lokalni NSAID lijekovi .....   | 22 |
| 1.8.1.1.3   | Cikloplegici .....   | 23 |
| 1.8.1.2     | Sistemska terapija .....   | 23 |
| 1.8.1.2.1   | Glukokortikoidi .....  | 23 |
| 1.8.1.2.2   | NSAID lijekovi.....  | 24 |
| 1.8.1.2.3   | Imunomodularna terapija (IMT).....   | 24 |
| 1.8.1.2.3.1 | sDMARD lijekovi.....   | 25 |
| 1.8.1.2.3.2 | bDMARD lijekovi .....  | 26 |
| 1.8.2       | Ukidanje ili smanjivanje doze imunosupresivnih lijekova .....  | 33 |
| 1.9         | Smjernice i strategije skrbi bolesnika s JIA-U-om.....   | 34 |
| 1.9.1       | Algoritmi i preporuke za liječenje JIA-U-a.....  | 34 |
| 1.9.2       | Strategije probira na uveitis u JIA bolesnika .....  | 36 |



|          |   |    |
|----------|---|----|
| 1.9.3    | Praćenje tijeka JIA-U-a .....   | 37 |
| 1.10     | Različitosti u načinu prikaza rezultata u studijama o učinkovitosti IMT-a.....  | 38 |
| 1.11     | Prognoza JIA-U-a.....   | 40 |
| 1.11.1   | Protektivni učinak IMT-a na nastup i tijek JIA-U-a .....  | 40 |
| 1.11.1.1 | Smanjivanje učestalosti JIA-U-a tijekom vremena.....  | 40 |
| 1.11.2   | Protektivni učinak IMT-a na prognozu JIA-U-a .....  | 40 |
| 1.11.2.1 | Utjecaj IMT-a na komplikacije JIA-U-a.....  | 41 |
| 1.11.2.2 | Utjecaj IMT-a na postizanje remisije.....   | 41 |
| 1.11.2.3 | Utjecaj IMT-a na smanjenje oštećenja vidne oštrine .....  | 41 |
| 1.12     | Buduće studije o JIA-U-u.....   | 43 |
| 1.13     | Svrha istraživanja .....  | 44 |
| 2        | HIPOTEZA.....   | 45 |
| 2.1      | Hipoteza istraživanja .....   | 45 |
| 3        | CILJEVI RADA.....   | 46 |
| 3.1      | Ciljevi rada .....  | 46 |
| 4        | ISPITANICI I METODE .....   | 47 |
| 4.1      | Ispitanici .....  | 47 |
| 4.2      | Metode.....   | 47 |
| 4.3      | Statistička analiza.....  | 50 |
| 4.4      | Etički aspekti istraživanja.....  | 50 |
| 5        | REZULTATI.....  | 51 |
| 5.1      | Svojstva djece i očiju s JIA-U-om uključenih u studiju.....   | 51 |
| 5.2      | Tijek opservacije .....   | 54 |
| 5.3      | Opis kretanja uporabe sistemne i lokalne terapije, stanja upale i komplikacija<br>tijekom promatranog razdoblja .....                                   | 56 |
| 5.3.1    | Tijek primjene sistemne terapije tijekom opservacije.....   | 56 |
| 5.3.2    | Trend primijenjenih doza LKS pripravaka tijekom opservacije .....   | 57 |
| 5.3.3    | Prikaz potrebnih dnevnih doza LKS-a tijekom primjene IMT-a u određenim<br>vremenskim točkama.....   | 58 |
| 5.3.4    | Trend stanja upale u POS-u tijekom opservacije .....  | 61 |
| 5.3.5    | Prikaz postignute razine stupnja upale u POS-u tijekom primjene IMT-a u<br>određenim vremenskim točkama .....   | 62 |
| 5.3.6    | Prikaz promjene razine stupnja upale u POS-u tijekom primjene IMT-a u<br>određenim vremenskim točkama .....   | 63 |
| 5.3.7    | Zajednički prikaz potrebnih dnevnih doza LKS-a i postignute razine stupnja<br>upale u POS-u tijekom primjene IMT-a u određenim vremenskim točkama ..... | 64 |
| 5.3.8    | Prikaz tijeka nastanka komplikacija u dugoročnom praćenju bolesnika s JIA-U-<br>om na IMT.....  | 65 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 5.4     | Odnos između terapije sDMARD ili bDMARD lijekovima, LKS terapije i stanja upale u POS-u.....   | 66 |
| 5.5     | Odnos između nalaza katarakte, intenziteta lokalne upale i kortikosteroidne terapije, i sistemsne terapije sDMARD ili biološkim lijekovima ..... | 70 |
| 5.6     | Najbolja korigirana vidna oštrina (NKVO) u bolesnika s JIA-U-om na IMT-u .....   | 72 |
| 6       | RASPRAVA.....  | 74 |
| 6.1     | Svojstva djece i očiju s JIA-U-om prilikom uključanja u studiju .....  | 74 |
| 6.1.1   | Primjena LKS terapije prilikom uključanja ispitanika u studiju .....   | 76 |
| 6.1.2   | Primjena sistemskog IMT-a prilikom uključanja ispitanika u studiju .....   | 76 |
| 6.1.3   | Stanje upale u POS-u prilikom uključanja ispitanika u studiju.....   | 76 |
| 6.1.4   | Prisutnost komplikacija JIA-U-a prilikom uključanja ispitanika u studiju .....   | 77 |
| 6.2     | Vrijeme opservacije.....   | 77 |
| 6.3     | Opis kretanja uporabe sistemsne i LKS terapije, stanja upale i komplikacija tijekom promatranog razdoblja.....                                   | 77 |
| 6.3.1   | Tijek primjene sistemsne terapije tijekom opservacije.....   | 77 |
| 6.3.2   | Procjena učinkovitosti IMT-a na JIA-U prema trendu smanjenja broja doza LKS-a i trendu smanjenja upale u POS-u .....                             | 78 |
| 6.3.3   | Procjena učinkovitosti IMT-a u JIA-U-u prema potrebnoj dnevnoj dozi LKS pripravaka.....  | 79 |
| 6.3.3.1 | Interpretacija rezultata o učinkovitosti IMT-a prema postizanju određenog broja dnevnih doza LKS-a tijekom praćenja.....                         | 79 |
| 6.3.3.2 | Interpretacija rezultata o učinkovitosti IMT-a prema smanjenju potrebe za LKS terapijom .....  | 80 |
| 6.3.4   | Procjena učinkovitosti IMT-a u JIA-U-u prema stanju upale u POS-u .....  | 81 |
| 6.3.4.1 | Interpretacija rezultata o učinkovitosti IMT-a prema postignutoj razini stupnja upale u POS-u .....  | 81 |
| 6.3.4.2 | Interpretacija rezultata o učinkovitosti IMT-a prema promjeni stupnja upale u POS-u  | 83 |
| 6.3.5   | Procjena učinkovitosti IMT-a usporedno prema postignutoj razini stupnja upale u POS-u i potrebnoj dozi LKS-a .....                               | 85 |
| 6.4     | Tijek nastanka komplikacija u dugoročnom praćenju bolesnika s JIA-U-om na IMT .....  | 87 |
| 6.5     | Odnos između terapije sDMARD ili biološkim lijekovima, LKS terapije i stupnja upale u POS-u.....   | 89 |
| 6.6     | Interpretacija odnosa nalaza katarakte, intenziteta lokalne upale i LKS terapije, i sistemsne terapije sDMARD ili biološkim lijekovima .....     | 90 |
| 6.7     | Utjecaj JIA-U-a i IMT-a na vidnu oštrinu.....  | 91 |
| 6.8     | Znanstveni doprinos rezultata .....  | 92 |
| 6.9     | Nedostaci istraživanja .....   | 94 |
| 7       | ZAKLJUČAK.....   | 96 |

|    |                         |     |
|----|-------------------------|-----|
| 8  | SAŽETAK.....            | 98  |
| 9  | SUMMARY.....            | 100 |
| 10 | POPIS LITERATURE.....   | 102 |
| 11 | KRATKA BIOGRAFIJA ..... | 117 |

## 1 UVOD I SVRHA RADA

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je kronična upalna bolest karakterizirana prvenstveno artritismom nepoznate etiologije i najčešća je reumatološka bolest djece (1). Njena najčešća izvanzglobna manifestacija je uveitis (2). Uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA-U, engl. *JIA-associated uveitis*) čini do oko 80 % svih prednjih uveitisa dječje dobi, ima kronični refrakteran tijek, često ovisan o sistemsnoj i lokalnoj immunosupresivnoj terapiji, i s čestim komplikacijama i oštećenjem vidne oštrine (3, 4).

U početnoj fazi JIA-U je asimptomatskog tijeka, što nosi rizik odgođene dijagnoze, kada su već nastupile oftalmološke komplikacije (5, 6). Osim toga, broj djece s rezistentnim oblikom bolesti, koji zahtijeva i sistemsku imunomodularnu terapiju (IMT) za kontrolu JIA-U-a razmjerno je malen (7, 8). Klinička istraživanja, koja bi formalno ispitala djelotvornost i sigurnost novih imunomodularnih lijekova specifično u JIA-U-u ne mogu dovoljno brzo pratiti dinamiku njihovog pojavljivanja (9). Zbog svega navedenog je JIA-U važan klinički problem, a liječenje teških oblika JIA-U-a veliki izazov pedijatrijske oftalmologije (9-14).

### 1.1 Definicija i klasifikacija JIA

JIA je širok pojam koji objedinjuje sve artritise nepoznate etiologije, koji počinju prije 16. godine života i traju najmanje 6 tjedana neprekidno (1, 15). Jedan od najzanimljivijih aspekata JIA-e je heterogenost. JIA uključuje nekoliko različitih kliničkih entiteta, zbog čega su se i sama definicija te potkategorije JIA-e dugi niz godina razlikovali u različitim dijelovima svijeta (Slika 1.).



Slika 1. Klasifikacije JIA-e u svijetu kroz vrijeme.

Međunarodna liga reumatoloških udruženja (ILAR, engl. *International League of Association for Rheumatology*) 1995. g. je donijela klasifikaciju koja je danas internacionalno prihvaćena, najzastupljenija u cijelom svijetu i olakšava komunikaciju između znanstvenika i kliničara (20, 21). Klasifikacija identificira tipove JIA-e, karakterizirane različitom prezentacijom, kliničkom slikom, ishodom i u nekim slučajevima genetskom podlogom (1, 22). Cilj joj je stvoriti što homogenije skupine sa sličnim etiološkim faktorima, izborom terapije, očekivanim komplikacijama, predvidljivim ishodima i odgovorom na terapiju (20, 22-24).

ILAR klasifikacija prepoznaje sedam tipova JIA-e, na temelju prezentacije u prvih 6 mjeseci bolesti (Tablica 1.). Uz 7 tipova, ILAR klasifikacija uvrštava i „deskriptore”, koji daju dodatne informacije o kliničkoj slici JIA-e: dob pri nastupu bolesti, detaljniji opis artritisa (veliki/mali zglobovi, simetrija, gornji/donji ekstremiteti, stanje pojedinog zgloba), tijek bolesti, prisutnost antinuklearnih protutijela (ANA), kronični/akutni iridociklitis, prisutnost značajnih alela u kompleksu humanih leukocitnih antigena (HLA) (20).

Uveitis je deskriptor bolesti za 4 od 7 tipova JIA-e: oligoarthritis, RF negativni poliarthritis, psorijatični artritis i artritis povezan s entezitisom (24). Od svih 7 tipova, JIA-U je najčešći u skupini oligoartritisa (Tablica 1.) (9).

## 1.2 Epidemiologija JIA-e i JIA-U-a

JIA je najčešća reumatska bolest djece (25) sa sveukupnom incidencijom u svijetu 8,2 (7,5 – 9,0)/100 000 djece do 16 godina (2, 11, 26). U općoj populaciji incidencija JIA-U-a je oko 1/10 000 (27, 28). Procjene prevalencije JIA-e izrazito variraju, 7 – 150/100 000 (1, 11, 26, 29-33), a neki autori smatraju da iznosi čak oko 400/100 000 djece (26, 29). Sveukupno, prevalencija je viša u djevojčica (19,4) nego u dječaka (11,0) (26).

JIA-U je najčešća ekstraartikularna manifestacija JIA-e, s globalnom incidencijom JIA-U-a među oboljelima od JIA-e 8,3 % (29), a prevalencijom 9 – 13 % (32, 33). Unazad 20 godina zbog boljih strategija liječenja postupno pada incidencija JIA-U-a (28). Preliminarni rezultati velike multinacionalne studije EPOCA (engl. *Epidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis*) pokazuju da u zemljama zapadne Europe bolest počinje ranije te uz veću prevalenciju JIA-U-a (34).

Najčešći tip JIA-e je oligoarthritis (26), a upravo prošireni ili perzistentni oligoarthritis, od niza čimbenika, koji su povezani s pojavom uveitisa u djece s JIA-om, čini najveći rizik za nastup JIA-U-a (Tablica 1.) (9).

Tablica 1. Tipovi JIA-e prema ILAR klasifikaciji, klinička obilježja, pojavnost JIA uveitisa među JIA bolesnicima te rizik za uveitis po tipovima JIA-e (1, 9, 11, 20, 23, 32, 35-38)

| Tip JIA-e                                | Početak JIA-e (godine)                                 | JIA-U Kumulativna prevalencija | JIA-U Kumulativna incidencija | Rizik za nastup JIA-U-a (OR) | Tijek prednjeg uveitisa (iridociklitis)  |
|--|--|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--|
| <b>1. Sistemski artritis</b>             | Prije 16. (najčešće <2)                                | Rijetko (< 1 %)                | 2                             | 1 (-)                        | Uveitis iznimno rijetko  |
| <b>2. Oligoartritis</b>                  | Rano djetinjstvo najčešće                              | 15 – 20 %                      | 13,5                          | 7,7 (2,8 – 20,9)             | Kronični, tihi iridociklitis, najčešće bilateralan. Nema korelacije između kliničkog tijeka uveitisa i artritisa |
| <b>a) perzistentni</b>                   | najčešće   |                                |                               |                              |  |
| <b>Oligoartritis</b>                     | 2 – 4  | 20 – 40 %                      | 19,1                          | 11,7 (4,2 – 32,2)            |  |
| <b>b) prošireni</b>                      |  |                                |                               |                              |  |
| <b>3. Poliartritis (RF negativni)</b>    | Bifazično-<br>1. vrh 2 – 4<br>2. vrh 6 –12             | 10 %                           | 6,5                           | 3,4 (1,2 – 9,5)              | Kronični recidivirajući tihi iridociklitis., najčešće bilateralan  |
| <b>4. Poliartritis (RF pozitivni)</b>    | Kasno djetinjstvo                                      | Jako rijetko (< 1 %)           | 2,2                           | 1,1 (0,2 – 5,0)              | Češći je skleritis nego uveitis  |
| <b>5. Psorijatični artritis</b>          | Bifazična distribucija<br>1. vrh s 2-4<br>2. vrh 9 –11 | 1. pik 20 %<br>2. pik 10 %     | 4,5                           | 2,3 (0,8 – 7,2)              | 1. kronični tihi iridociklitis<br>2. simptomatski akutni rekurentni iridociklitis                                |
| <b>6. Artritis povezan s entezitisom</b> | Kasno djetinjstvo /adolescencija                       | 10 – 15 %                      | 6,2                           | 3,3 (1,1 – 9,3)              | Akutni (simptomatski) iridociklitis, najčešće unilateralan   |
| <b>7. Nediferencirani artritis</b>       | Različito  | Rijetko                        | 8,2                           | 4,4 (1,4 – 13,6)             | Nema preciznih podataka  |

ANA – antinuklearna protutijela; JIA-U – uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa; OR - omjer izgleda engl. *odds ratio*); RF – reumatoidni faktor

### **1.3 Socijalni i ekonomski aspekti JIA-e i JIA-U-a**

JIA nameće i socijalni teret zbog značajnih troškova liječenja. Procjena godišnjih troškova za dijete s JIA-om je prije 30-ak godina bila 7905 USD (39). Od uvođenja biološke terapije, ti troškovi su višestruko porasli (40-42). Nekoliko izravnih troškova danas se procjenjuje na 1900 – 27.700 eura po bolesniku godišnje (41, 42). Iako broj djece s JIA-om nema velik udio u ukupnoj populaciji, to su visokorizični bolesnici, s visokim troškovima liječenja, čije se poteškoće, a često i liječenje nastavljaju i u odraslu dob (21, 43). Zbog toga se troškovi liječenja JIA-e i njenih komplikacija nastali u djetinjstvu moraju sagledati u svjetlu cjeloživotne boli, ograničenja i narušene kvalitete života. U odrasloj dobi najveći trošak preuzimaju indirektni troškovi, koji nastaju zbog bolovanja i ograničenja u poslu (44).

### **1.4 Patogeneza JIA-e i JIA-U-a**

Etiopatogeneza JIA-e i JIA-U-a još uvijek nije do kraja razjašnjena. Prevladava mišljenje da je JIA multifaktorijalna autoimuna bolest s genetskom predispozicijom, na koju mogu utjecati i okolišni čimbenici i infekcije (36, 45). Iako su brojni vanjski čimbenici (bakterijske i virusne infekcije, zagađenost zraka, stres i psihosocijalni faktori) ispitivani kao rizični faktori za nastanak JIA-e i JIA-U-a, niti jedan od njih nije nezavisno i adekvatno potvrđen. U usporedbi sa zdravim kontrolama, stresne životne situacije povezane su s prvom kliničkom prezentacijom oligoartikularne i seronegativne poliartikularne JIA-e (bolest ili smrt člana obitelji, razvedeni roditelji, problemi s međuljudskim odnosima). Također, u bolesnika s remisijom uveitisa razina stresa je bila manja nego u bolesnika s rekurirajućim uveitisom (36). Unatoč tome što prisutnost određenih HLA varijanti pokazuje genetsku predispoziciju za JIA-U (povezanost s HLA-DRB1\*11 je dokazana i u europskim i američkim studijama), one objašnjavaju samo oko 18 – 30 % rizika za nastanak JIA-e, pokazujući da je to doista poligenetska multifaktorijalna bolest (36, 45, 46). Izgleda da su ne-HLA genetske komponente JIA-e povezane s multiplim niskorizičnim polimorfizmom gena uključenih u imunološke regulatorne procese, koji uključuju i antigen-specifični i antigen-nespecifični imunološki odgovor (36, 46).

#### **1.4.1 Povezanost patogeneze JIA-e i JIA-U-a**

Specifična kompleksna patogeneza JIA-e i JIA-U-a te povezanosti između upale zglobova i očiju u JIA-i još uvijek je nepoznata (36). Klinička slika kronične rekurirajuće upale oka, kao i zglobova, sugerira sličnost između ova dva organa, tj. aktivaciju zajedničkih

patogenih medijatora (36). Hipoteza o zajedničkom vlastitom antigenu u sinovijalnom tkivu u zglobu i u uveitisa još je uvijek značajno zastupljena i atraktivno je objašnjenje povezanosti artritisa i uveitisa. Međutim, dosadašnji pokušaji da se pronađu zajednički antigeni i patogenetski mehanizmi koji su poveznica između upale oka i zgloba nisu bili uvjerljivi (45). Također je teško objasniti činjenicu da je uveitis najčešći i često najteži u ANA pozitivnih oligoartikularnih oblika JIA-e, koji ima najmanje zahvaćenih zglobova i najbolju prognozu samog artritisa (46) te činjenicu da samo oko 30 % JIA bolesnika razvije uveitis, što s druge strane ukazuje na razlike u patogenezi artritisa i uveitisa (36).

#### **1.4.2 Povezanost patogeneze različitih tipova JIA-e i JIA-U-a**

Tipovi JIA-e povezani s uveitisom – oligoartritis, poliartikularni RF negativni i psorijatični artritis imaju zajedničke karakteristike kao što su asimetrični artritis, ranija dob nastanka bolesti, predispozicija za ženski spol i ANA pozitivnost, te se pretpostavlja da imaju i zajedničku patofiziologiju, različitu od ostalih tipova, na molekularnoj i na genetskoj razini (36). S druge strane, ovi tipovi JIA-e imaju različitu kliničku prezentaciju samog uveitisa, npr. simptomatski prema asimptomatskom uveitisu, veća učestalost uveitisa u oligoartritisu itd. Patogenetska podloga za ove razlike je još uvijek nepoznata (36).

#### **1.5 Klinička slika JIA-e**

JIA nije jedna bolest, nego obuhvaća heterogenu skupinu poremećaja nepoznatog uzroka, od kojih se svi manifestiraju upalom zglobova u trajanju dužem od 6 tjedana, ali s različitim kliničkim fenotipom, tijekom i ishodom bolesti. Dijagnoza JIA-e postavlja se metodom isključivanja ostalih diferencijalnih dijagnoza (npr. infektivne bolesti, maligne bolesti itd.) (2, 21). Inicijalno se manifestira upalom, otokom, boli i ukočenosti zgloba, a bez očitog ili poznatog uzroka. JIA je klinička dijagnoza, koja se prema ILAR klasifikaciji dijeli u 7 tipova (podskupina). One se međusobno razlikuju po broju zahvaćenih zglobova, izvanzglobnim manifestacijama, zahvaćenosti enteza, serološkim markerima (prisutnost ili odsutnost reumatoidnog (RF) faktora) te obiteljskoj anamnezi (Tablica 1.) (20).

##### **1.5.1 Izvanzglobne manifestacije JIA-e**

JIA može imati i izvanzglobne manifestacije – kao osnovna bolest, ili njezine komplikacije: prednji uveitis (11,6 do 30 %), poremećaj rasta (11 %), atrofijska mišića (9 %), osteoporoza, povišena temperatura, serozitis, limfadenopatija, hepatosplenomegalija. (38, 47-



49). JIA-U je najčešća izvanzglobna manifestacija bolesti, jedan od najvažnijih uzroka dugotrajnih oštećenja u JIA-i i među vodećim uzrocima oštećenja vida pa čak i sljepoće u dječjoj dobi (1, 5, 6).

## **1.6 Uveitis**

### **1.6.1 Definicija i klasifikacija uveitisa**




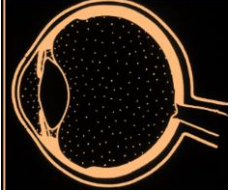
**Uveitis** je upala srednje očne ovojnice, uvee tj. žilnice. Procjenjuje se da oko dva milijuna ljudi u svijetu boluje od uveitisa te da na to stanje otpada 15 % uzroka smanjenja vidne oštine koju je moguće prevenirati. Uveitis je prema tome treći najčešći uzrok sljepoće u svijetu (50-52). Rana dijagnoza i liječenje ključni su za očuvanje vidne oštine u ovih bolesnika (4).

Prevalencija uveitisa u djece i adolescenata do 16. godine u Europi procjenjuje se na 25 – 30/100 000 (53-55), zbog čega ima status rijetke bolesti (engl. *orphan disease*).

Uveitis dječje dobi je često asimptomatski, a zbog zakašnjele dijagnoze i komplikacija uveitisa kao što je katarakta i makularni edem dovodi do oštećenja vidne oštine u 25 – 30 % djece s uveitisom (54).

Postoji nekoliko različitih klasifikacija uveitisa, a najčešće korištene su one bazirane na anatomskoj lokaciji upale (Tablica 2.) (56) i kliničkom tijeku (Tablica 3.) (57). Radna skupina za standardizaciju nomenklature uveitisa (SUN, engl. *Standardised Uveitis Nomenclature*) je razvila anatomsku klasifikaciju 2005. g., koja se danas najviše koristi u cijelom svijetu (SUN klasifikacija). Prema ovoj klasifikaciji, primarno sijelo upale određuje vrstu uveitisa. (Tablica 2.) (56, 58).

Tablica 2. Anatomska klasifikacija uveitisa, prema SUN radnoj skupini (56)

| Tip uveitisa                     | Primarno mjesto upale                                       | Zahvaćene strukture oka   |   |
|----------------------------------|---|---|---|
| <b>A) PREDNJI UVEITIS</b>        | Prednja očna sobica   | <b>Iritis</b> – šarenica i POS<br><b>Iridociklitis</b> – šarenica, cilijarno tijelo i prednja staklovina<br><br><b>Prednji ciklitis</b> – cilijarno tijelo                          |    |
| <b>B) INTERMEDIJARNI UVEITIS</b> | Staklasto tijelo  | <b>Pars planitis</b><br><br><b>Vitritis</b><br><br><b>Stražnji ciklitis</b>   |    |
| <b>C) STRAŽNJI UVEITIS</b>       | Mrežnica ili žilnica  | <b>Korioiditis</b> – fokalni, multifokalni ili difuzni<br><b>Korioretinitis</b><br><br><b>Retinohorioiditis</b><br><br><b>Retinitis</b><br><br><b>Neurouveitis (neuroretinitis)</b> |   |
| <b>D) PANUVEITIS</b>             | Prednja očna sobica, staklasto tijelo, mrežnica ili žilnica |   |  |

POS – prednja očna sobica

2008. g. Internacionalna uveitis grupa (IUSG, engl. *International Uveitis Study Group*) donijela je novu, kliničku klasifikaciju uveitisa, koja se zasniva na etiološkim kriterijima. Ova

klasifikacija, za razliku od anatomske, naglašava i uzrok uveitisa te eventualnu povezanost sa sistemskom bolesti, koju je također potrebno liječiti (Tablica 3.) (57).

Tablica 3. Klinička klasifikacija uveitisa prema IUSG-u (engl. *International Uveitis Study Group*)

| <b>INFEKCIJSKI UVEITISI</b> | <b>NEINFEKCIJSKI UVEITISI</b> | <b>MASKIRAJUĆE BOLESTI</b> |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Bakterijski                 | Uz sustavnu bolest            | Neoplastički               |
| Virusni                     | Bez sustavne bolesti          | Neneoplastički             |
| Gljivični                   |                               |                            |
| Parazitarni                 |                               |                            |

Diferencijalna dijagnoza uveitisa dječje dobi je široka, a spektar dijagnoza uključuje infekcije, uveitise u sklopu reumatoloških bolesti, idiopatske uveitise i uveitis maskirajuće bolesti (Tablica 4.) (9, 35, 59, 60). Ukupno, JIA je najčešći sistemski uzrok uveitisa u dječjoj dobi, i to 15 – 67 % svih uveitisa dječje dobi te više od 75 % svih prednjih uveitisa dječje dobi (53, 61, 62).

Tablica 4. Diferencijalna dijagnoza JIA-U (9, 35, 59, 60)

| <b>Infektivni uzroci</b>  | <b>Neinfektivni uzroci</b>   | <b>Maskirajuće bolesti</b>  |
|---|--|---|
| Bakterijski   | Imunološki posredovane sistemske upalne bolesti  | Nemaligni uzroci  |
| Sifilis<br>Tuberkuloza<br>Lyme borelioza<br>Lepra<br>Bartonella henselae            | Sarkoidoza, juvenilna sarkoidoza (Blau sindrom)<br>JIA<br>Ankilozantni spondilitis<br>Kronične upalne bolesti crijeva<br>Reaktivni artritis<br>Psorijaza | Odignuće mrežnice<br>PHPV<br>Juvenilni ksantogranulom<br>Astroцитom<br>Retinalni hemangiom<br>Inkontinencija pigmenta |
| <b>Virusni</b>  | Behcet bolest  | <b>Maligni uzroci</b>   |
| Herpes simplex<br>Varicella zoster<br>Citomegalovirus<br>Humani T-limfotropni virus | SLE<br>Multipla skleroza<br>TINU<br>CAPS/CINCA/NOMID<br>Vogt-Koyanagi-Harada bolest  | Leukemija<br>Retinoblastom  |
| <b>Gljivični</b>  | <b>Lokalne upalne bolesti</b>  |   |
| Histoplazmoza<br>Kokcidiomikoza<br>Kandida<br>Kriptokokoza                          | Fuchs uveitis sindrom<br>Intermedijarni uveitis  |   |
| <b>Parazitarni</b>  | <b>Idiopatski</b>  |   |
| Toxoplasma<br>Toxocariaza   | Nepoznat uzrok   |   |

CAPS – kriopirinski sindrom periodične vrućice (engl. *cryopirin-associated periodic syndrome*); CINCA – kronični infantilni neurološki, kutani i artikularni sindrom (engl. *chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome*); NOMID – neonatalna multisistemska inflamatorna bolest (engl. *neonatal onset multisystem inflammatory disease*); PHPV – perzistentni hiperplastični primarni vitreus; TINU – tubulointersticijski nefritis s uveitisom

### **1.6.2 Standardizacija nomenklature uveitisa i stupnjevi težine intraokularne upale**

Težina intraokularne upale zbog uveitisa godinama se određivala na razne načine, što je predstavljalo značajan problem, jer je onemogućavalo usporedbe rezultata liječenja između različitih centara i autora (56, 58). 2005. g. radna skupina SUN postigla je konsenzus u načinu stupnjevanja aktivnost uveitisa, što je postao internacionalni standard (56, 58). Danas se dakle aktivnost uveitisa u prednjoj očnoj sobici (POS-u) određuje prema SUN kriterijima, u stupnjevima (0 – 4) prema procijenjenom broju stanica i/ili flarea u POS-u. Mjerenje broja stanica u POS-u određuje se prema standardiziranim preporukama – na biomikroskopu, u zamračenoj prostoriji, sa suženim snopom svjetlosti na  $1 \text{ mm}^2$  (56). Određivanje stupnja upale prema broju stanica u POS-u, tj. gradaciji stanica u POS-u prema SUN kriterijima pokazuje izvrsnu reproducibilnost među različitim ispitivačima. Ako je i prisutno umjereno podudaranje između promatrača u određivanju točnog stupnja intraokularne upale prema broju stanica u POS-u, podudaranje je unutar jednog stupnja. Prema tome, navedena metoda je kvantitativna, specifična kada je koristi iskusan ispitivač (63) i standard je u određivanju aktivnosti upale (uveitisa) u POS-u (56, 58). SUN kriteriji nisu validirani za pedijatrijski uveitis, ali su u širokoj upotrebi u kliničkoj praksi i u studijama o uveitisu odraslih. (49, 56, 58, 63, 64). Tablice 5 – 7 sažimaju kriterije/terminologiju prednjih uveitisa prema SUN kriterijima.

Tablica 5. Određivanje stupnjeva upale u prednjoj očnoj sobici (POS) prema SUN kriterijima

| Broj stanica u POS-u | Stupanj upale u POS-u |
|----------------------|-----------------------|
| < 1                  | 0                     |
| 1 – 5                | 0,5+                  |
| 6 – 15               | 1+                    |
| 16 – 25              | 2+                    |
| 26 – 50              | 3+                    |
| > 50                 | 4+                    |

POS- prednja očna sobica

Tablica 6. Ocjena aktivnosti uveitisa – prema SUN kriterijima (56)

| OCJENA AKTIVNOSTI UVEITISA |  |
|----------------------------|--|
| Inaktivan                  | Stupanj 0 u POS-u  |
| Pogoršanje aktivnosti      | dva stupnja pogoršanja upale (npr. stanice u POS-u ili zamućenje staklastog tijela) ili s 3+ na 4+ |
| Poboljšanje bolesti        | dva stupnja smanjenja aktivnosti ili smanjenje do stupnja 0  |
| Remisija                   | inaktivna bolest $\geq$ 3 mjeseca nakon prekida sve terapije zbog uveitisa                         |

POS – prednja očna sobica; CV – staklasto tijelo

Tablica 7. Terminologija kliničkog tijeka uveitisa

|          | KLINIČKI TIJEK uveitisa   |
|----------|---|
| NASTUP   | iznenadan   |
|          | podmukao  |
| TRAJANJE | ograničen ( $\leq$ 3 mjeseca)   |
|          | perzistentan ( $>$ 3 mjeseca)   |
| TIJEK    | <b>akutan</b> (iznenadna pojava, ograničeno trajanje, do 3 mjeseca)   |
|          | <b>rekurentan</b> (ponavljajuće epizode uveitisa uz periode inaktivnosti bez terapije, duljina inaktivnih perioda najmanje 3 mjeseca) |
|          | <b>kroničan</b> (perzistirajući uveitis, uz periode poboljšanja koji traju kraće od 3 mjeseca nakon ukidanja terapije)                |

## 1.7 JIA-U

Uveitis je najčešća ekstraartikularna manifestacija JIA-e (2). JIA-U je najčešće prednji uveitis (iridociklitis), kroničnog refrakternog tijeka, često ovisan o kortikosteroidima, i s čestim komplikacijama (2-4).

### 1.7.1 Vrijeme nastupa uveitisa u odnosu na početak JIA-e

Artritis tipično nastaje prije uveitisa, medijan nastupa uveitisa je 4-5 mjeseci nakon početka artritisa. Ukupno gledajući, u 41,8 – 70 % uveitis se javi unutar 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze JIA-e, a u 90 % bolesnika uveitis nastane u prve 4 godine od dijagnoze JIA-e. U jednoj studiji u Njemačkoj, unutar prve godine od nastupa JIA-e, većina djece razvila je uveitis, a nakon toga, do zaključno četiri godine od početka JIA-e, još samo 7,1 %. U samo 3 – 10 % slučajeva uveitis se javi prije artritisa, a ti bolesnici imaju najteži tijek uveitisa (32, 55, 64-67).

U 75 – 81 % djece uveitis je obostran. U bilateralnim slučajevima JIA-U-a, na drugom oku nastaje u isto vrijeme ili unutar nekoliko mjeseci, a jako rijetko nakon 12 mjeseci (65).

### 1.7.2 Rizični faktori za nastup JIA-U-a

#### *Dob nastanka artritisa*

U bolesnika s rano nastalim artritismom, rizik za nastup uveitisa je značajno povišen (9, 68, 69). Prosjek dobi kod inicijalne manifestacije JIA-e je između 6 i 7 godina, a u djece koja su razvila uveitis, JIA je nastala između 4. i 5. godine (64, 67). Pogotovo visok rizik za nastup uveitisa (33,9 %) imali su bolesnici kod kojih je JIA oligoartritis nastupio prije 3. godine, s visokom aktivnosti na početku bolesti (66).

#### *Spol*

JIA-U češće nastaje u djevojčica (75 – 80 %). S obzirom na predominaciju djevojčica u cijeloj kohorti bolesnika s JIA-om, spol se ne smatra nezavisnim rizičnim faktorom za nastup uveitisa u JIA bolesnika (31, 64, 67, 69, 70).

#### *Antinuklearna protutijela (ANA)*

Povezanost ANA protutijela s povećanim rizikom za nastanak JIA-U-a poznata je već više godina i čini nezavisni rizični faktor zajedno s dobi nastupa artritisa i oligoartikularnim tipom JIA-e. ANA pozitivnost je češća u JIA bolesnika s uveitisom (70 – 90 %), nego u onih bez

uveitisa (30 – 42 %) (55, 64, 67, 69). Razina ANA titra međutim ne korelira s rizikom za nastup uveitisa kao ni s težinom uveitisa (31, 64).

#### *Brzina sedimentacije eritrocita (SE)*

Dvije studije pokazale su da u bolesnika s oligo i poliarтикуlarnim artritismom veća aktivnost upale, prema brzini SE na prvom pregledu (> 35 mm/h), nosi veći rizik za razvoj uveitisa. (68, 71, 72).

#### *Genetski faktori*

Za sada su varijacije unutar HLA I i HLA II regije najviše povezane s većom učestalosti uveitisa u JIA bolesnika (55). Nedavna istraživanja istaknula su ulogu HLA-DRB1\*11 i lokus \*13 kao prediktore za nastup JIA-U-a (73-75). Specifični aleli povezani sa 7,7 puta povećanim rizikom za kronični iridociklitis kod oligoartikularnog tipa JIA su HLA-DRB\*1104 i DPB1\*0201. Prisutnost HLA-DRB\*1104 je 4 puta više specifična, ali samo oko trećinu osjetljiva u usporedbi s ANA-om u otkrivanju bolesnika s rizikom za očne manifestacije. Međutim, drugi autori u studiji na 200 djece nisu potvrdili veću učestalost lokusa HLA-DRB\*1104 kod djece s očnim manifestacijama u JIA bolesnika u odnosu na one bez očnih manifestacija. HLA-DQA\*0101 haplotip je predisponirajući za razvoj poliarтикуlarnе erozivne bolesti, ali je protektivan za razvoj očnih manifestacija (45, 76-78) Za sada još nema dokaza da genotipizacijom dobivamo na specifičnosti od ranije poznatih kliničkih rizičnih faktora (79).

#### *Biomarkeri*

Traži se pouzdani biomarker koji bi procjenjivao aktivnost upale u bolesnika s JIA-om i JIA-U-om. Do sada su u serumu kod djece s JIA-om pronađene povišene razine interleukin-2R, a u očnoj vodici transtiretina. Razina S100A12 u serumu preko 250 ng/ml na početku bolesti značajno je povezana s rizikom za razvoj uveitisa. Prema inicijalnim rezultatima, mijeloid-povezani protein MRP8/14 obećavajući je kandidat. Inicijalne studije su pokazale da serumska koncentracija ovog proteina nezavisno korelira s aktivnosti uveitisa i artritisa (68, 71). Međutim, za sada nema utvrđenih validiranih biomarkera, koji procjenjuje ili predviđa razinu aktivnosti uveitisa niti koji bi upućivao na koji način voditi liječenje JIA-U-a te su u ovom području potrebna intenzivnija istraživanja (68, 71). Dok se ne razvije pouzdani biomarker, praćenje se zasniva na redovitim kontrolama oftalmologa (79).

#### *Tip JIA-e*



Prema svim dostupnim podacima, tip JIA najviše utječe na rizik za nastup uveitisa, što je detaljno prikazano u Tablici 1. Najveća je pojavnost uveitisa u skupini oligoartritisa, do 70 %, a  $\frac{3}{4}$  JIA bolesnika s uveitisom imaju oligoartritis (9, 33).

#### *Aktivnost JIA-e*

Visoka aktivnost JIA-e povezana je s većim rizikom za razvoj uveitisa, ali ne i daljnji klinički tijek uveitisa (75, 80).

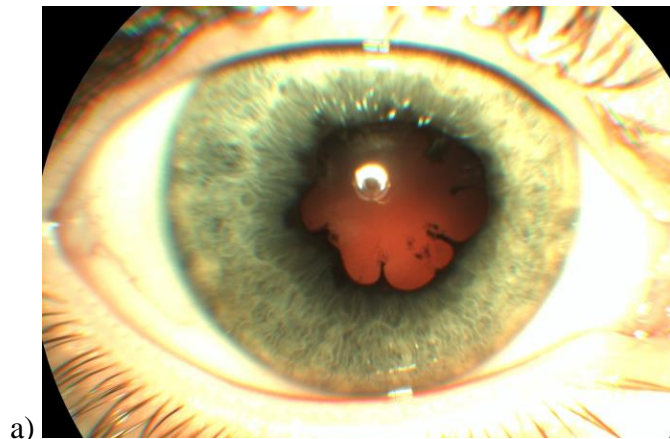
#### *Okolišni čimbenici*

Za sada nije definiran okolišni čimbenik kao uzročnik JIA-U-a (55).

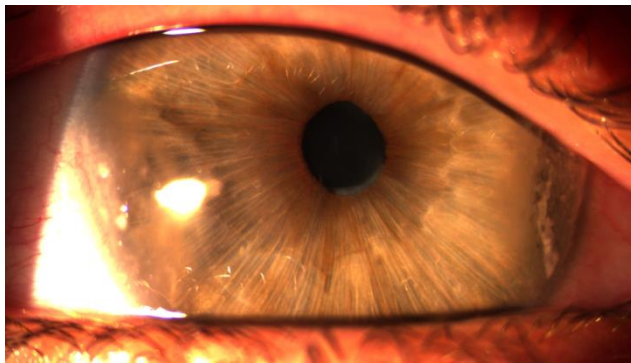
### **1.7.3 Klinička slika JIA-U-a**

Tipična klinička slika JIA-U-a je **asimptomatski** prednji uveitis (iridociklitis): bez crvenila, boli i fotofobije. Najčešće je izvana makroskopski uredan nalaz i bez pregleda procjepnom svjetiljkom dugo protječe bez ikakvih naznaka upale. Pregled biomikroskopom tipično pokazuje negranulomatozni prednji uveitis. Zahvaćen je primarno prednji segment oka, a ostale manifestacije posljedica su sekundarnog oštećenja očnih barijera (krvno-očne i krvno-retinalne barijere). JIA-U je u 67 – 89 % obostran i najčešće recidivirajućeg ili kroničnog tijeka (9, 35, 64, 81). JIA-U je asimptomatski u većine bolesnika s oligoartritisom (oko 87 % slučajeva) i u svih bolesnika s RF-negativnim poliartritisom (9, 35, 64, 81).

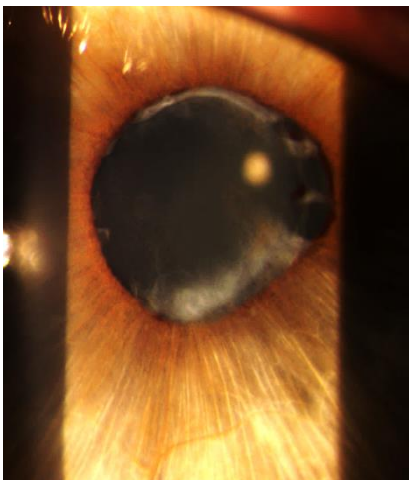
**Simptomatski** prednji uveitis: crvenilo i bol oka uz fotofobiju, smanjenje vidne oštine, akutno, najčešće unilateralno. Simptomatski uveitis se javlja rijetko, u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom i psorijatičnim artritisom. Manifestira se u starijoj školskoj dobi, prvenstveno kod dječaka (35).



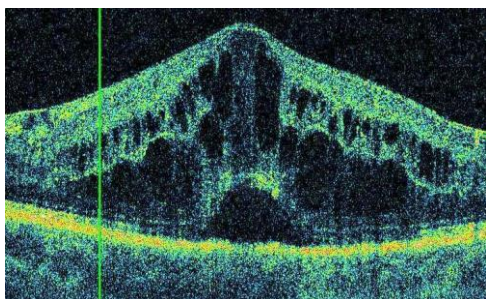
a)



b)



c)



d)

Slika 2. Komplikacije kroničnog prednjeg uveitisa: a) stražnje sinehije, b) početna trakasta keratopatija, c) katarakta, d) cistoidni makularni edem. Slike iz vlastite zbirke izv. prof. dr. sc. Nenada Vukojevića i dr. Marije Barišić Kutija, snimljene na Klinici za očne bolesti KBC-a Zagreb

U bolesnika s asimptomatskim JIA-U-om zbog podmuklog tijeka čak i teška upala ostaje u više od 85 % slučajeva dugo neprimijećena od strane roditelja i bolesnika (31, 64, 81). Potrebno je napomenuti da je JIA-U najčešći u skupini najmanjih bolesnika, do 6. godine života, koji se rijetko žale na eventualne postojeće simptome smanjenja vidne oštine, opaciteta u vidnom polju i slično. Ovaj oblik uveitisa nosi veći rizik kasne dijagnoze i zbog toga češćih komplikacija nego akutni simptomatski uveitis (31, 64).

Dijagnoza se postavlja pregledom na procjepnoj svjetiljci, pregledom POS-a i utvrđivanjem znakova upale i prisutnosti eventualnih komplikacija ranije prisutnih upalnih procesa. Razina upale stupnjuje se prema SUN kriterijima. Prisutnost komplikacija na staklastom tijelu i stražnjem očnom segmentu pregledava se indirektnom oftalmoskopijom (56, 58)

#### 1.7.4 Komplikacije JIA-U-a

Oko 20 – 45 % bolesnika ima komplikacije već na prvom pregledu, prilikom postavljanja dijagnoze JIA-U-a, a broj komplikacija raste s trajanjem bolesti. Rizik za nastanak novih komplikacija je pogotovo visok kod bolesnika koji su u vrijeme postavljanja dijagnoze uveitisa već imali neke od komplikacija (6, 64, 82, 83). Zbog svega navedenog, JIA-U je i dalje povezan s visokim rizikom kasnih sekvela i gubitka vidne oštine (5, 83-85).

Podaci o učestalosti komplikacija jako se razlikuju među publikacijama. Uzrok ovih razlika je vjerojatno u različitom vremenu praćenja i odabira bolesnika u raznim studijama (9, 11, 31, 32, 55, 85).

Tablica 8. Komplikacije JIA-U-a (9, 11, 31, 32, 55, 85)

| Komplikacije                          | Učestalost (%) |
|---------------------------------------|----------------|
| Stražnje sinehije                     | 8 – 75         |
| Katarakta                             | 19 – 81        |
| Trakasta keratopatija                 | 12 – 70        |
| Mutnine staklastog tijela             | 7 – 10         |
| Edem papile                           | 6 – 7          |
| Sekundarni glaukom/ Očna hipertenzija | 8 – 42         |
| Edem makule                           | 4 – 41         |
| Hipotonija i ftiza bulbosa            | 5 – 19         |
| Rubeoza irisa                         | 1 – 2          |

Najčešća komplikacija koja utječe na vidnu oštrinu je katarakta, kod 19 – 80 %. Ona nastaje zbog kronične upale, ali i zbog intenzivnog i dugotrajnog liječenja lokalnim i/ili sistemskim kortikosteroidima (9, 31).

Nekoliko studija Thornea i sur. pokazalo je da povećani rizik za nastanak katarakte u bolesnika s JIA-U-om ne ovisi o težini uveitisa niti prisutnosti stražnjih sinehija (3, 6), nego se rizik povećava s povećanjem broja kapanja lokalnih kortikosteroida (LKS). Kapanje LKS-a < 3 puta dnevno kroz duži vremenski period (medijan 4 godine) nosi 87 % manji rizik za razvoj katarakte u odnosu na  $\geq 3$  dnevnih doza LKS-a (3, 6). U istraživanju Thornea niti jedan bolesnik koji je ukapavao  $\leq 2$  doze LKS-a dnevno nije razvio kataraktu (3).

Učestalost komplikacija raste tijekom dugoročnog praćenja. Nakon godina praćenja, katarakta je prisutna u 42 % bolesnika, a nakon 24 godine u 51 %. Sekundarni glaukom ili očna hipertenzija zbog uveitisa prisutni su u 5 % nakon 7 godina i u 22 % nakon 24 godine praćenja (32, 64, 85, 86).

Ako do razdoblja rane školske dobi dolazi do zamućenja optičkih medija, postoji velik rizik za razvoj ambliopije (9).

U JIA bolesnika sa simptomatskim uveitisom (15 % slučajeva, najčešće uz artritis povezan s entezitisom, rizik komplikacija koje smanjuju vidnu oštrinu je manji (87). Ovi bolesnici ranije dolaze oftalmologu nego oni s asimptomatskim uveitisom, ranije se otkriva upala oka i započinje s liječenjem, uslijed čega imaju i manje komplikacija i bolju prognozu (87, 88).

Prediktori za nastavak JIA-U-a u odraslu dob uključuju: kasno nastali uveitis i artritis, HLA-B27-pozitivnost, prisutnost komplikacija uveitisa na 1. pregledu (11, 82). U dugoročnom praćenju bolesnika s još uvijek aktivnom JIA-om u odrasloj dobi, oftalmološke komplikacije pronađene su u 20 % bolesnika: rekurirajući iritis, trakasta keratopatija i glaukom. Iritis je povezan s ranijim nastupom bolesti, dužim trajanjem bolesti i ANA pozitivnošću. Oftalmološke komplikacije općenito bile su češće u skupini ANA pozitivnih bolesnika s oligoartikularnom JIA-om (89).

Strukturalna oštećenja oka kao posljedica uveitisa važna su mjera ishoda JIA-U-a. Razvoj novih komplikacija može odražavati aktivnost bolesti, ali komplikacije mogu nastati i u periodu odsutnosti aktivnog uveitisa, npr. epiretinalna membrana, trakasta keratopatija, hipotonija oka, očna hipertenzija i glaukom (90).

### 1.7.5 Kliničke karakteristike i rizični faktori, koji upućuju na teži tijek i lošiju prognozu JIA-U-a

Nekoliko je prognostičkih faktora za teži tijek JIA-U-a i nastup komplikacija, a svi su navedeni u Tablici 9. (5, 82, 91).

Rizik za oštećenje vidne oštine (20/50 i 20/200) na prvom pregledu i tijekom praćenja JIA uveitisa sve je veći što je veći stupanj upale u POS-u, pogotovo za stupanj upale  $\geq 1+$  (82). Iako neke studije pokazuju da već i blagi stupanj stanica u POS-u ( $\geq 0,5+$ ) nosi povišeni rizik za prateće pogoršanje vida (5), u drugim studijama to nije bilo statistički značajno (82).

Tablica 9. Faktori rizika za lošiji tijek JIA-U-a (9, 11, 35, 78, 92)

| <b>Faktori koji ukazuju na povećani rizik za smanjenje vidne oštine i očne komplikacije:</b>                  |  |
|---|--|
| Kratki interval između početka artritisa i uveitisa (< 6 mjeseci)   | Manifestacija uveitisa prije artritisa   |
| Visoka aktivnost upale uveitisa na inicijalnom pregledu ( $\geq 2+$ stanica u POS-u)                          | $\geq 1+$ stupanj upale u POS-u ili $\geq 1+$ flarea ili LFP $\geq 20$ fotona/ms na početku bolesti                                      |
| Prisutnost oftalmoloških komplikacija zbog JIA-U na inicijalnom pregledu, tj. prilikom postavljanja dijagnoze | Glaukom (porast IOT-a za $> 10$ mmHg u odnosu na početak ili IOP-a $\geq 30$ mmHg, glaukomska oštećenja vidnog polja i/ili optikopatija) |
| Stražnje sinehije na inicijalnom pregledu   | Loša inicijalna vidna oštrina (< 0,3 Snellen)  |
| Katarakta   | Trakasta keratopatija  |
| Hipotonus oka $\leq 6$ mmHg   | Edem makule  |
| Gusti opaciteti staklastog tijela ( $> 2+$ )  | Muški spol   |
| Dugačko trajanje bolesti  | Visoka razina bjelancevina u POS-u   |
| Izostanak remisije kasnije u tijeku bolesti   | Nedovoljna suradnja bolesnika  |

LFP – laserska flarefotometrija; JIA-U – uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa; IOT – intraokularni tlak

### 1.8 Liječenje JIA-e i JIA-U-a

JIA je jedan od glavnih uzroka stečenog kratkotrajnog ili dugotrajnog invaliditeta i smanjenja kvalitete života u dječjoj dobi. Ako se ne liječi pravovremeno i adekvatno, bolest često progredira i rezultira trajnim promjenama na zglobovima, izvanzglobnim oštećenjima

(najčešće oftalmološkim) i fizičkim ograničenjima (83, 93-95). Do prije 20-ak godina, glavni cilj liječenja bio je simptomatski – ublažavanje boli i smirivanje upale. S pojavom novih generacija antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD, engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*), promijenila se i strategija liječenja: sve je agresivnija i zahtijeva njeno uvođenje rano u tijeku bolesti. Naime, smatra se da je rani klinički odgovor i rano postizanje klinički inaktivne bolesti povezano s prevencijom nastanka ireverzibilnih promjena, boljim dugoročnim ishodom artikularnih i ekstraartikularnih manifestacija i omogućava da remisija bolesti bude dostižan cilj za većinu bolesnika s JIA-om i JIA-U-om (10, 98-100).

Ciljevi liječenja JIA-U-a (35):

- supresija intraokularne upale
- očuvati vidnu oštrinu
- liječenje sistemske osnovne bolesti
- profilaksa recidiva i komplikacija
- liječenje komplikacija
- izbjeci neželjene nuspojave sistemskih i lokalnih lijekova.

Prisutnost aktivne intraokularne upale prilikom prve prezentacije ili tijekom praćenja ( $\geq 0,5$  stanica u  $1 \text{ mm}^2$  pod većim povećanjem na procjepnoj svjetiljci, prema SUN kriterijima), rezultira s oko 2 x većim rizikom za pogoršanje vidne oštrine ( $\leq 20/50$  prema Snellenu) i oko 3 x povećava rizik za sljepoću ( $\leq 20/200$  prema Snellenu) (5, 82). Prema tome, primarni cilj liječenja JIA-U-a je kompletna supresija intraokularne upale, tj. postići stadij 0, tj. bez stanica u POS-u, i tako smanjiti rizik za komplikacije i gubitak vidne oštrine (79).

Za sada ne postoji lijek koji bi doveo do potpunog izlječenja JIA-e. Kontrola upale podrazumijeva i kontrolu ekstraartikularne upale, neovisno o stanju na zglobovima. Mnogi bolesnici zahtijevaju kontinuiranu terapiju da bi postigli ovaj cilj te je ona zbog toga prihvatljiva, ali ne smije ovisiti samo o kroničnoj primjeni glukokortikoida. (100)

Prilikom liječenja djece s JIA-om, rano uvođenje imunosupresije može smanjiti rizik kasnijeg razvoja JIA-U-a (32, 66, 101, 102). Zajedno s rizikom kronične upotrebe kortikosteroida, ova saznanja razvila su trend prema agresivnijem liječenju prije nastupa ireverzibilnih oštećenja oka (82, 103). Skupine lijekova koji se koriste u liječenju JIA-e i JIA-U-a prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10. Skupine sistemskih lijekova za liječenje JIA-e i JIA-U-a i njihova glavna obilježja (21, 103).

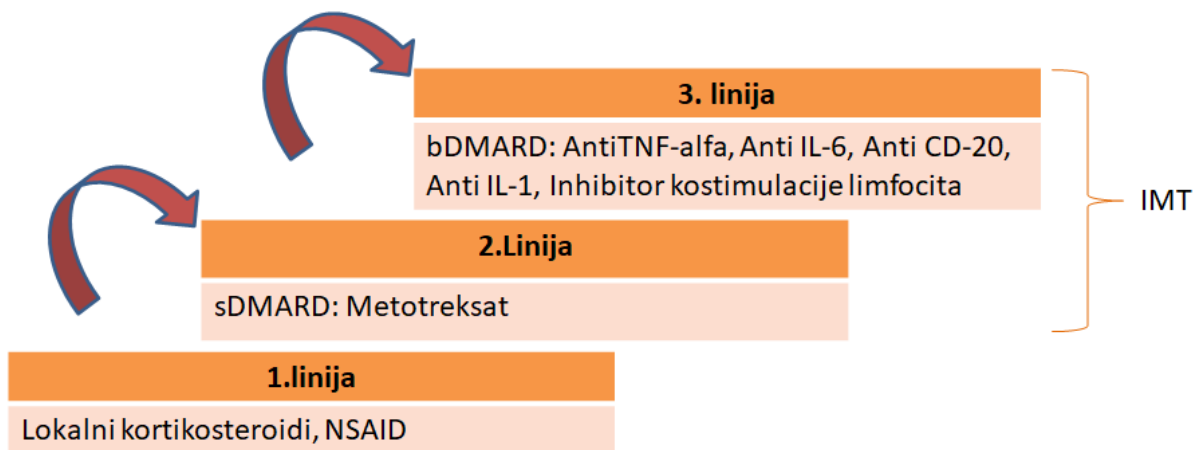
|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>NSAID</b>           | - prva linija liječenja artritisa. Monoterapija je moguća ako je niska aktivnost bolesti, bez prisutnih faktora loše prognoze i bez kontraktura zglobova   |
| <b>Glukokortikoidi</b> | - sistemski glukokortikoidi mogu se kratkotrajno koristiti kao terapija prijelaza do početka djelovanja imunomodularnih lijekova za liječenje teških sistemskih manifestacija sistemske JIA-e, ekstraartikularne manifestacije JIA-e, indukcija remisije JIA-e i teških oblika uveitisa  |
| <b>sDMARD lijekovi</b> | - MTX, mikofenolat-mofetil, sulfasalazin<br>- MTX je prvi izbor iz ove skupine lijekova i temelj (osnova) dugoročne terapije JIA-e   |
| <b>bDMARD lijekovi</b> | - monoklonska protutijela (engl. <i>monoclonal antibodies</i> , mAb) ili fuzijski proteini usmjereni na čimbenik nekroze tumora alfa (engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i> , TNF-alfa)<br>- monoklonska protutijela protiv interleukina 6 (IL-6) i protiv IL-1<br>- fuzijski proteini – inhibitori koaktivacije limfocita i monoklonska protutijela protiv B-limfocita |

bDMARD - biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs*); MTX- metotreksat, NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal antiinflammatory drugs*); sDMARD - sintetski antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*)

Osnovni princip liječenja kako JIA-e, tako i JIA-U-a je stupnjevito algoritamsko uvođenje terapije, koje je kortikosteroid-štedeće i titrirano prema težini i refrakternosti upale (35). Liječenje JIA-e ili JIA-U-a počinje lijekovima koji djeluju brzo i učinkovito, a to su LKS, uz sistemske nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID, engl. *non-steroidal antiinflammatory drugs*) u slučaju artritisa. U slučaju nedovoljno kontrolirane upale, s obzirom na nuspojave dugotrajne terapije kortikosteroidima, nastoji se uvesti kortikosteroid-štedeća terapija, IMT. Pri tome se primjenjuje stupnjeviti terapijski pristup (engl. *stepladder approach*) (Slika 3.) (35, 50, 104). On podrazumijeva započinjanje terapije najmanje agresivnim lijekovima te postupni prelazak na više stupnjeve – sintetski DMARD (sDMARD, prvi izbor je MTX) kao drugi stupanj i biološki DMARD (bDMARD, prvi izbor su inhibitori čimbenika tumorske nekroze alfa (anti-TNF-alfa lijekovi)) kao treći stupanj liječenja, sami ili u kombinaciji s lijekovima iz

prethodnih stupnjeva (50, 55, 104). Slika 3. prikazuje osnovni strateški pristup liječenju JIA-e i/ili JIA-U-a.

Ključno je rano (unutar prva 3 mjeseca) prepoznati neadekvatni odgovor na propisanu terapiju, kako bi se promijenio lijek iz iste skupine, ili prešlo na idući stupanj liječenja radi bolje kontrole upale (50).



Slika 3. Stupnjeviti pristup liječenja JIA-e i JIA-U-a

(bDMARD – biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti; IMT – imunomodularna terapija; NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal antiinflammatory drugs*); sDMARD – sintetski antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti)

Biološki DMARD lijekovi prerasli su u važnu komponentu prilikom skrbi za ove bolesnike. Oni mogu dramatično popraviti tijek bolesti i očekivane ishode JIA-e i JIA-U-a te su imunomodularni lijekovi u neinfekcijskih uveitisa u odraslih i djece razumna i logična strategija. Međutim, unatoč sve široj upotrebi bioloških lijekova, brojna su neodgovorena pitanja o sigurnosti i učinkovitosti, pogotovo kod njihove dugotrajne primjene kod djece. (105, 106). Iskustvo u liječenju JIA bolesnika s teškim uveitisom prikuplja se polako zbog niske učestalosti JIA-U-a, a samo dio od njih razvije teški uveitis s indikacijama za IMT metotreksatom (MTX) i biološkom terapijom (107, 108). Više multicentričnih prospektivnih kontroliranih studija prijeko je potrebno, kako bi se odredila prava uloga raznih imunomodulirajućih lijekova kod uveitisa dječje dobi (10).

U terapiji je važna suradnja s dječjim reumatologom, jer se istovremeno mora liječiti i upala zglobova zbog osnovne bolesti, neovisno o težini uveitisa (11). Oftalmolog može samostalno uvesti sistemsku kortikosteroidnu terapiju, ali ako je s oftalmološke strane potrebna



DMARD terapija, dječji reumatolog vodi uvođenje ovih lijekova i praćenje bolesnika. Mnogo literature bavi se optimalnom komunikacijom između oftalmologa i reumatologa, kako bi se zajednički monitorirale učinkovitost lijekova i nuspojave. Interdisciplinarna klinika, koja ima oftalmologiju i reumatologiju na istoj lokaciji, učinkovit je pristup koji može poboljšati komunikaciju između različitih specijalista (109, 110).

## **1.8.1 Terapijske opcije za liječenje JIA-U-a**

### **1.8.1.1 Lokalna protuupalna terapija**

#### **1.8.1.1.1 Kortikosteroidi**

Aktivni uveitis mora se odmah početi liječiti (9, 79). Liječenje počinje intenzivnom terapijom LKS-om (10, 35, 79, 100) jer oni djeluju brzo i djelotvorno na smirivanje upale u POS-u i ublažavanje njenih posljedica (12). U tu svrhu najčešće se koriste potentne kortikosteroidne kapi i mast (deksametazon 0,1 %, prednizolon acetat 1 %) (107, 111).

Važno je održavati broj stanica u POS-u niskim, jer je rizik za teško oštećenje vida znatan već i uz mali broj stanica u POS-u ako je upala dugotrajna (5, 107). Broj kapanja (doza) LKS-a dnevno određuje se prema težini upale, u rasponu doza od jedanput dnevno do svakih sat vremena (9, 50, 111). Ako se postigne inaktivnost uveitisa kroz 3 mjeseca uz  $\leq 2$  kapanja potentnih kortikosteroida dnevno, nije potrebno uvoditi sistemsku DMARD terapiju, a ako je potrebno  $> 3$  kapanja LKS-a dnevno za kontrolu JIA-U-a, postupnim pristupom uvode se sintetski te po potrebi i biološki DMARD lijekovi (slike 3. i 4.) (10, 50, 55, 104).

Liječenje JIA-U-a je velik izazov jer oko 80 % slučajeva JIA-U-a ima kronični rekurirajući tijek (4), a do 65 % bolesnika unatoč sustavnoj terapiji lijekovima potrebna je još i LKS terapija za kontrolu bolesti. Dugotrajna upotreba LKS-a povećava rizik od komplikacija (11, 12, 107, 112) i to ovisno o broju kapanja (dozi). Kronična upotreba LKS-a  $< 3$  kapanja nosi 87 % manji rizik za razvoj katarakte u usporedbi s većim brojem doza LKS-a, dok uz  $\leq 2$  kapanja dnevno nema rizika za nastanak katarakte u medijanu praćenja 4 godine (3, 6). Rezultati sugeriraju da se niske doze potentnih LKS-a ( $\leq 2$  doze dnevno prednizolon acetata 1 % ili dexametazona 0,1 %) mogu koristiti u periodu 3 – 5 godina bez rizika za razvoj katarakte. Primjena LKS-a povezana je s razvojem katarakte neovisno o aktivnosti uveitisa (3, 6).

#### **1.8.1.1.2 Lokalni NSAID lijekovi**

NSAID kapi nisu učinkovite kao kortikosteroidne te se ne primjenjuju kao monoterapija (11).

### 1.8.1.1.3 Cikloplegici

Za prevenciju ili liječenje stražnjih sinehija povezanih s aktivnim prednjim uveitisom, trebaju se ordinirati cikloplegici (107).

## 1.8.1.2 Sistemska terapija

### 1.8.1.2.1 Glukokortikoidi

Sistemska primjena glukokortikoida ne preferira se u dječjoj dobi zbog rizika smanjenja rasta, osteoporoze i ostalih nuspojava (79). S druge strane, zajednička karakteristika MTX-a i bDMARD-a je odgođeni početak djelovanja, i do 3 mjeseca od početka uzimanja terapije (102). Zbog toga se u slučaju jako izražene upale u POS-u unatoč primjeni LKS-a i ako su prisutni faktori lošije prognoze za oštećenje vida (npr. hipotonija oka, visoki stupanj upale u POS-u, gusti opaciteti vitreusa, edem makule), mogu ordinirati sistemski kortikosteroidi kao „bridging terapija” ili premosna, privremena terapija – do početka odgođenog djelovanja sDMARD lijekova (10, 79, 107). Propisuje se najčešće peroralna terapija u dozi 1 – 2 mg/kg prednizolona ili njegovog ekvivalenta. U slučaju izrazito teške upale može se ordinirati intravenozna terapija (10 – 30 mg/kg kroz 3 dana, maksimalna dnevna doza 1 g). Preporuča se unutar 4 tjedna smanjiti dozu na  $\leq 0,15$  mg/kg TT/dan. Ne preporuča se primjena sistemskih kortikosteroida duže od 3 mjeseca zbog poznatih štetnih nuspojava (35).

Dugotrajna primjena kortikosteroida izaziva brojne nuspojave zbog snažnog imunosupresivnog, protuupalnog i hormonalnog djelovanja. **Sistemske nuspojave** su očni, endokrinološki, neuropsihijatrijski, gastrointestinalni, muskuloskeletni, kardiovaskularni, metabolički, dermatološki i imunološki poremećaji (50). Među važnijima su jatrogeni Cushingov sindrom, smanjena otpornost na infekcije, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, intolerancija glukoze, usporeno zarastanje rana, zaostajanje u rastu djece, osteonekroza, osteoporoza, tromboza te promjene u ponašanju i pojava akni (50, 104).

Navedene sistemske nuspojave ne javljaju se samo uz sistemsku primjenu kortikosteroida, nego su moguće i pri lokalnoj primjeni, pogotovo uz učestalo kapanje visoko potentnih kortikosteroida u oba oka (npr. deksametazon kapi 0,1 % svakih sat vremena), a najviše kod djece do 4 godine (50, 107, 113, 115).

**Oftalmološke nuspojave kortikosteroida su:** katarakta, glaukom, očna hipertenzija, ptoza, fibroza vanjskih mišića, nekroza sklere, superinfekcije, herpetičke infekcije, egzoftalmus (5). Primjena sistemske i LKS terapije na očima izaziva iste nuspojave, ali su pri lokalnoj primjeni nuspojave na oku puno češće i puno većeg intenziteta (5). Međutim, lokalna primjena

kortikosteroida je puno učinkovitija u smanjivanju broja stanica u POS-u, nego njihova sistemska primjena (115).

Znatne individualne razlike u zastupljenosti glukokortikoidnih receptora u tkivima te u metabolizmu kortikosteroida uzrokuju različit odgovor na primjenu ovih lijekova. Učestalost i jačina ovih neželjenih djelovanja značajno se smanjuju uz niže doze kortikosteroida, te se u današnje vrijeme nastoji izbjeći, smanjiti dozu ili ranije obustaviti liječenje kortikosteroidima (6, 113). **Prema tome, cilj je u dugoročnoj terapiji za kronične, refraktivne ili rekurirajuće slučajeve što više smanjiti broj kapanja LKS-a i dozu sistemskih kortikosteroida (107).**

#### **1.8.1.2.2 NSAID lijekovi**

Liječenje sistemskim NSAID-om ne preporuča se kao monoterapija, ali može poslužiti kao dodatna terapija za liječenje kroničnog iridociklitis djece (79). Naime, u retrospektivnoj studiji, uvođenjem NSAID-a u djece s kroničnim iridociklitisom, došlo je do smanjenja aktivnosti iridociklitis i bilo je moguće smanjiti dozu kortikosteroida (5).

#### **1.8.1.2.3 Imunomodularna terapija (IMT)**

Iako je LKS inicijalna terapija JIA-U-a, u čak 40 – 60 % slučajeva lokalna terapija nije dovoljna za postizanje i održavanje inaktivnosti uveitisa ili nuspojave zahtijevaju njihovo ukidanje (8, 95). Tada je potrebno uvesti sistemske immunosupresivne lijekove, zbog bolje kontrole uveitisa i smanjenja doze kortikosteroida (103). Iako su DMARD lijekovi kortikosteroid-štedeći, često je za održavanje remisije potrebna i doza održavanja kortikosteroidnim kapima (10, 12, 107, 112).

IMT koja se koristi u liječenju uveitisa općenito može se podijeliti (50, 103):

##### **A) Sintetski DMARD (sDMARD) lijekovi**

- antimetaboliti (MTX, azatioprin, mikofenolat-mofetil (MMF))
- inhibitori kalcineurina, tj. inhibitori aktivacije T-limfocita (ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- alkilirajući agensi (ciklofosfamid, klorambucil)

##### **B) Biološki DMARD (bDMARD) lijekovi**

- biološki imunomodulatori (TNF-alfa inhibitori, limfocitni inhibitori, antagonisti specifičnih interleukina, inhibitori CD 20) (Tablica 10).

### 1.8.1.2.3.1 sDMARD lijekovi

Kod perzistentnog uveitisa, u slučaju kada se unatoč lokalnim ( $\geq 3$  doze kortikosteroida) i/ili sistemskim kortikosteroidima ( $\leq 0,15$  mg/kg TT/dan do 3 mj.), nije mogla smanjiti upala u POS-u, ili ako su za kontrolu upale potrebne tako visoke doze da rizik terapije premašuje njenu dobrobit, uz komplikacije koje smanjuju vidnu oštrinu, i recidivom upale, ordiniraju se sDMARD lijekovi (Slika 3.). Njima se kod mnogih bolesnika s JIA-U-om ipak uspije postići bolja prognoza za vid i smanjiti broj i učestalost komplikacija te postići remisija (11, 35). Upotreba DMARD lijekova zahtijeva timski rad oftalmologa i dječjeg reumatologa te njihovo češće praćenje (109, 110).

Trenutno uvođenje sistemske imunosupresivne terapije za aktivni uveitis se prema nekim autorima preporuča kod visoko rizičnih bolesnika za nastup uveitisa, tj. ako su prisutni loši prognostički faktori za uveitis na prvom pregledu, čak i prije nastupa komplikacija (10, 35, 79). U odsutnosti stanica u POS-u, ali uz prisutnost određenih komplikacija (makularnog edema i/ili edema papile, hipotonije oka, rubeoze šarenice), prema njemačkim smjernicama za JIA-U potrebno je uvođenje protuupalne terapije ili povišenje doze postojeće terapije (107).

Smatra se da je MTX prvi izbor konvencionalne imunosupresivne terapije za bolesnike s JIA-U-om (10, 79, 107). U slučaju rezistencije ili intolerancije na MTX, mogu se koristiti i ostali imunosupresivi kao što je sulfasalazin, MMF, ciklosporin i leflunomid, ali s nešto manjom učinkovitošću (116, 117).

### Metotreksat (MTX)

Unatoč nedostatku randomiziranih kontroliranih istraživanja (RCT-a), od svih sDMARD lijekova za refrakterni JIA-U, MTX se smatra optimalnim zbog svoje učinkovitosti, podnošljivosti i sigurnosti (10, 79, 107). MTX je zbog toga prema raznim smjernicama sDMARD prvog izbora za refrakterni JIA-U. (10, 35, 79). Mnoge manje studije pokazuju njegov pozitivan učinak na JIA-U, u otprilike 60 – 82 % bolesnika (13, 64, 66, 118, 119). Pošto do sada ne postoji RCT, meta analiza Simoninija iz 2013. g. je istraživanje s najvećom dostupnom razinom dokaza, i pokazuje da je ukupna vjerojatnost smanjenja intraokularne upale u JIA-U-u uz korištenje MTX-a je 73 % (13). Kratkoročno poboljšanje JIA-U-a (smanjenje stanica u POS-u najmanje 2 stupnja) zabilježeno je u oko 70 – 80 % slučajeva unutar 3-4 mjeseca, a tijekom kraćeg praćenja 75 – 90 % bolesnika postigne kompletnu inaktivnost (rijetke stanice ili manje u POS-u) (64, 78, 118). Kortikosteroid-štedeći potencijal MTX pokazuje jedna manja studija, gdje je 82 % bolesnika smanjilo broj kapanja na median od  $\leq 2$  doze dnevno, a

kod 75 % su ukinuti sistemski kortikosteroidi unutar 2 mjeseca od početka korištenja MTX-a (78). U dugoročnom praćenju SITE studija (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study) pokazuje statistički značajno smanjenje rizika oštećenja vidne oštine (20/50 i lošije) uz MTX u djece sa srednjim do teškim JIA-U-om (u ovoj studiji 60 – 67 % bolesnika bile su prisutne komplikacije na 1. pregledu) (82). Unatoč svemu, nakon dužeg praćenja, 41 % bolesnika s JIA-U-om na terapiji MTX ima dugotrajnu intraokularnu upalu (17), a oko 30 – 60 % uz MTX treba još i LKS terapiju (64).

MTX je antimetabolit koji inhibira dihidrofolnu reduktazu. Daje se per os ili subkutano u dozi 10 – 15 mg/m<sup>2</sup>/tjedan.

Ako je MTX učinkovit u kontroli upale, terapija se treba nastaviti još 12 mjeseci nakon postizanja inaktivnosti uveitisa (Bou), a kod bolesnika s lošim prognostičkim faktorima još 24 mjeseca od postizanja inaktivnosti uveitisa (111).

### **Nuspojave MTX-a**

Za MTX su rijetko opisivane teške nuspojave. Najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, gastrointestinalne tegobe, povišenje serumskih aminotransferaza.

Prije početka korištenja MTX-a, potrebno je učiniti kontrolu jetrenih enzima i virusa hepatitisa. Jetrenu funkciju potrebno je ponoviti 1 mjesec nakon započinjanja liječenja i zatim svaka 3 mjeseca (111). U slučaju visokih nalaza aminotransferaza (povišenje  $\geq 3x$  od normale), liječenje MTX-om treba prekinuti i može se nastaviti kada se jetreni nalazi ponovno normaliziraju (111).

### **1.8.1.2.3.2 bDMARD lijekovi**

bDMARD lijekovi su monoklona protutijela koja smanjuju upalu inhibiranjem specifičnih upalnih citokina (npr. TNF-alfa), antigena (npr. B-stanični površinski antigen CD-20) ili receptora (npr. TNF-alfa receptor, interleukin-6 receptor) ili limfocitnih kostimulirajućih molekula. (CD80/CD86) (35,103).

TNF-alfa je u početku identificiran kao induktor apoptoze, ali su kasnije prepoznate i njegove uloge u proliferaciji, upali, angiogenezi, ekspresiji adhezijskih molekula i inhibiciji regulatornih T stanica (Treg). Produciraju ga makrofagi, NK stanice, B- i T-limfociti (120). U bolesnika s uveitisom, pronađena je povišena razina TNF-alfa intraokularno i u perifernom serumu (121).

Od 15 do 50 % bolesnika će imati refrakterni uveitis, unatoč maksimalnoj terapijskoj dozi MTX-a (7). Ako niti pomoću sDMARD lijekova nakon 3 mjeseca nije postignuta remisija

ili dolazi do reaktivacije uveitisa za vrijeme primjene doze održavanja lokalnim i/ili sistemskim kortikosteroidima, ili kod prijetećih novih komplikacija uveitisa, uvodi se i bDMARD terapija, kao idući, treći stupanj u postupnom pristupu liječenju (10, 11, 50). Iz bDMARD skupine lijekova, prvi izbor je anti-TNF-alfa lijek adalimumab. Za jako teški tijek uveitisa, može se izabrati kraći interval do uvođenja biološkog lijeka (9).

U 44 % bolesnika potrebna je istodobna terapija MTX-om i biološkom terapijom te LKS-om (122). Pritom se doza MTX-a često može smanjiti. Istodobna primjena MTX-a i anti-TNF-alfa smanjuje rizik za nastanak neutralizirajućih protutijela na anti-TNF-alfa (123, 124). U slučaju nepodnošljivosti MTX-a, može se ordinirati i monoterapija anti-TNF-alfa lijekom. (35).

Ako liječenje jednim anti-TNF-alfa lijekom nije učinkovito, preporuča se zamjena drugim lijekom iz iste skupine (10, 35, 79).

Unatoč velikim napredcima u liječenju JIA-e, većina studija o liječenju JIA-e biološkim lijekovima isključila je bolesnike s uveitisom iz metodoloških razloga, a broj bolesnika s JIA-U-om je relativno mali. Zbog toga je učinkovitost anti-TNF-alfa lijekova u djece s JIA-U-om uglavnom opisivana u malim retrospektivnim studijama slučajeva, a tek je 2014. g. objavljena jedna meta analiza (14), te 2018. g. prvo RCT istraživanje (125).

Ukupno gledajući, većina studija pokazuje smanjenje aktivnosti bolesti i tereta kortikosteroida (kortikosteroid-štedeći potencijal), zadovoljavajuću kontrolu uveitisa i dobar sigurnosni profil bioloških lijekova prilikom liječenja JIA-U-a (Tablica 11).

Tablica 11. prikazuje najvažnije studije o liječenju JIA-U-a pomoću bDMARD lijekova. Ovisno o studiji, uspješni klinički rezultati definirani su različito: kao kortikosteroid-štedeća terapija, očuvanje vidne oštine i/ili kontrola upale (103).

Tablica 11. bDMARD lijekovi, koji se koriste za liječenje JIA uveitisa i njihova glavna obilježja (28, 31, 35, 105).

| <b>TNF-alfa inhibitori (generičko i zaštićeno ime)</b> | <b>Način djelovanja</b>  | <b>Doza; način primjene</b>   | <b>Učinkovitost i preporuke</b>   | <b>Ključne reference</b> |
|--|--|---|---|--------------------------|
| adalimumab (Humira)                                    | Potpuno humano monoklonalno protutijelo                                      | < 30 kg TT→<br>20 mg svaki 2. tj.;<br>≥ 30 kg TT→<br>40 mg svaki 2. tj.;<br>subkutano | Nekoliko serija slučajeva, meta analiza i RCT Sycamore i Adjuvite pokazuju učinkovitost, rezultati RCT prikazani u tablici 12.<br>Lijek prvog izbora od svih bDMARD lijekova.   | 8, 14, 110, 125-127      |
| infliksimab (Remicade)                                 | Kimerično monoklonalno protutijelo veže solubilne TNF-alfa i one na membrani | 5-10 mg/kg svakih 2 – 8 tjedana; i.v.   | Nekoliko serija slučajeva pokazuje učinkovitost.<br>Remisija JIA uveitisa može se postići u 43 – 94 % bolesnika. Djelovanje nastupa unutar 2-3 mjeseca, rijetko do 12 mjeseci.<br>Preporučen za liječenje JIA-U-a u slučaju refrakternosti na kombinaciju sDMARD-a i nekog drugog anti-TNF-alfa lijeka ili u slučaju upitne suradnje bolesnika. | 14, 104, 128-131         |
| etanercept (Enbrel)                                    | Solubilni receptor, dimerički fuzijski protein                               | 0,4 mg/kg 2 x tjedno ili 0,8 mg/kg 1 x tjedno; max. 50 mg/tjedan; subkutano           | RCT: podjednaka učinkovitost kao placebo. Ne preporuča se za JIA-U zbog povećanog rizika novonastalog uveitisa i s visokom stopom recidiva uveitisa dok su bolesnici primali etanercept.  | 79, 131, 132             |

|   |  |   |  |          |
|---|--|---|--|----------|
| golimumab<br>(Simponi)                    | Potpuno humano monoklonalno protutijelo  | < 40 kg TT<br>→ 30 mg/m <sup>2</sup><br>≥ 40 kg TT<br>→ 50 mg<br>svaka 4 tj.;<br>subkutano        | Serijske slučajeve (n = 3) pokazuju učinkovitost: u većine bolesnika postignuta je remisija, u nekim slučajevima trajala je i više od 2 godine.  | 133, 134 |
| <b>Anti IL-6</b>                          |  |   |  |          |
| tocilizumab<br>(RoActemra)                | Humano monoklonalno protutijelo na IL-6 receptor; utječe na funkciju Th17 i Treg | < 30 kg TT → 8 mg/kg<br>svaka 4 tjedna<br>≥ 30 kg TT → 10 mg/kg<br>svaka 4 tj.;<br>i.v.           | Serijske slučajeve (n = 3) i prikazi slučajeva pokazuju učinkovitost. Do poboljšanja uvećisa i štednje kortikosteroida u 80 % bolesnika nakon 6 mj. i 88 % nakon 12 mj. Preporuča se za JIA-U uz edem makule a refrakteran na kombiniranu terapiju sDMARD i anti-TNF-alfa lijekom. | 135-137  |
| <b>Inhibitori kostimulacije limfocita</b> |  |   |  |          |
| abatacept<br>(Orencia)                    | CTLA4Ig humani fuzijski protein, inhibira kostimulaciju T-stanica / APC          | 10 mg/kg 0, 2., 4. tj., zatim svaka 4 tj.;<br>i.v.  | Serijske slučajeve (n = 7 i n = 2) pokazuju učinkovitost, ali neki rezultati za JIA-U refrakteran na razne sDMARD i bDMARD su kontradiktorni. U teškom uvećisu izostaje dugotrajan odgovor (n = 21)  | 138-140  |
| <b>Anti-CD20</b>                          |  |   |  |          |
| rituximab<br>(MabThera)                   | Kimerično monoklonalno protutijelo na CD20 proteine na                           | 375 mg/m <sup>2</sup> 1 x/tj. kroz 8 tj., zatim 1 x/mj. kroz 4 mj. (ili 2 doze svaka 2 tj.); i.v. | Serijske slučajeve (n = 10 i n = 8) uz dugotrajno praćenje pokazuju učinkovitost, pogotovo za skupinu s OA, koji su refrakterni na kombiniranu terapiju sDMARD i anti-TNF-alfa lijekom.  | 140, 142 |



|  |                          |  |  |  |
|--|--------------------------|--|--|--|
|  | površini B-<br>limfocita |  |  |  |
|--|--------------------------|--|--|--|

APC- antigen prezentirajuća stanica (engl. *antigen presenting cell*); bDMARD - biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs*); i.v. – intravenski; JIA-U – uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog uveitisa; mj. – mjesec; OA- oligoartritis; sDMARD - sintetski antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*), tj. – tjedan, TT – tjelesna težina

### **Adalimumab**

Od svih bDMARD lijekova, u Europskoj uniji samo je adalimumab registriran za liječenje kroničnog neinfekcijskog uveitisa u pedijatrijskih bolesnika. Lijek je za ovu indikaciju odobren u rujnu 2017. g., za bolesnike starije od 2 godine.

Adalimumab je zbog dobre učinkovitosti, podnošljivosti, postojećih RCT i dozvoljene indikacije za JIA-u, trenutno prvi lijek izbora za JIA-U od svih postojećih TNF-alfa inhibitora (35, 79). Samo najnovije smjernice Američkog reumatološkog društva (ACR) ne donose konsenzus da je adalimumab 1. lijek izbora od anti-TNF-alfa lijekova, nego ga izjednačava s infliximabom (10).

Nekoliko manjih studija opisuje remisiju u  $\geq 75$  % bolesnika s JIA-U nakon 4 – 12 tjedana terapije adalimumabom. Tijekom dugotrajne primjene, ova terapija bila je učinkovita u 40 – 80 % bolesnika u prve 2 – 4 godine (8, 14, 112, 125-127). Učinkovitost je bolja kada se adalimumab ordinira kao prvi biološki lijek i ranije u tijeku bolesti (143, 144). Adalimumab pokazuje kortikosteroid-štedeći i sDMARD štedeći učinak, može poboljšati daljnji tijek JIA-U-a (čak u dugoročnom praćenju) i spriječiti daljnje napade uveitisa (144, 145). Također može djelovati na povlačenje makularnog edema (146), smanjiti stopu komplikacija uveitisa i poštediti bolesnika od operacija zbog komplikacija (32, 66, 144).

U do sada najvećoj retrospektivnoj studiji s 94 bolesnika s JIA uveitisom, nakon uvođenja adalimumaba (uz MTX ili drugu imunosupresivnu terapiju), na kraju studije nakon oko 2 godine praćenja, u oko 2/3 bolesnika postignuta je dobra klinička kontrola bolesti (smanjenje broja stanica u POS-u, tj. poboljšanje stupnja upale prema SUN kriterijima u 28 %, srednje dobar odgovor u 30 %, bez promjena 30 %, pogoršanje u 13 %; na kraju studije – bez kapi 31 %, 1-2 kapi 35 %, a u 33 % i dalje je bio prisutan aktivni JIA-U s  $\geq 3$  kapi, dok ih je 22 % (9/20) bolesnika na sistemskim kortikosteroidima prestalo koristiti (112).

U nekim studijama poboljšanje JIA uveitisa zabilježeno je u samo 35 %, a bez učinka u čak 60 % bolesnika (8). Iz prikazanih istraživanja vidimo da su podaci još uvijek nekonzistentni te stvarna učinkovitost i sigurnost biološke terapije u ovoj indikaciji još nije dokazana.

SYCAMORE i ADJUVITE su jedine RCT studije koje donose potrebne dokaze o upotrebi bioloških lijekova u djece s JIA-U-om. One pokazuju dobru učinkovitost i podnošljivost adalimumaba u djece s JIA-U-om (Tablica 12.) (125, 126).

SYCAMORE studija je prvi RCT o liječenju biološkim lijekom (adalimumabom) u kombinaciji s MTX-om, za liječenje JIA-U-a. U ovoj studiji bolesnici na MTX-u i s JIA-U-om dobivali su adalimumab ili placebo. Liječenje adalimumabom značajno je produžilo vrijeme do prestanka učinkovitosti terapije, u usporedbi s liječenjem samo MTX-om. U značajno većeg postotka bolesnika je smanjena ili ukinuta doza LKS-a u usporedbi s placebo. U ovoj studiji adalimumab je primjenjivan zajedno s MTX-om, tako da nema zaključaka o učinkovitosti samog adalimumaba za JIA-U (125). Detalji rezultata RCT-a o liječenju JIA-U-a prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12. Randomizirana kontrolirana studija o liječenju JIA-a adalimumabom

| Naziv studije   | Broj bolesnika s JIA-U-om i vrsta studije  | Primarni ishodi (engl. <i>primary endpoint</i> ): vrijeme do prestanka učinka terapije  | Sekundarni ishodi (engl. <i>secondary endpoint</i> ): steroid-štedeći učinak, remisija, napadi uveitisa, kvaliteta života, pogoršanje JIA-e   |
|---|--|---|---|
| SYCAMORE<br>Ramanan 2014 (106) i<br>Ramanan 2017 (123);<br>MTX +<br>adalimumab ili<br>placebo | 90,<br>RCT,<br>dvostruko<br>slijepa,<br>multicentri<br>čno,<br>vrijeme<br>praćenja –<br>2 god. | Prestanak učinka<br>terapije: adalimumab<br>vs. placebo = 27 %<br>vs. 60 %<br><br>Nakon 18 mj.,<br>median vremena do<br>prestanka<br>učinkovitosti<br>terapije: adalimumab<br>vs. placebo= nije<br>postignut, vs. 24.1<br>tjedan<br><br>Nuspojave<br>adalimumab vs.<br>placebo =<br>588 vs. 103 | <b>Smanjenje LKS-a:</b><br>≥ 2 kapi/d na početku → smanjenje na<br>< 2 kapanja na kraju: adalimumab vs.<br>placebo = 51 % vs. 17 %<br><br><b>Ukidanje LKS-a:</b><br>≥ 1 kap/d na početku → ukidanje na 0<br>kapanja na kraju: adalimumab vs.<br>placebo = 47 % vs. 16 %<br><br><b>Inaktivni uveitis (stupanj 0), trajanje:</b><br>adalimumab vs. placebo =<br>179 dana vs. 14,5 dana<br><br>Kvaliteta života ada vs. placebo = bez<br>razlike |

LKS – lokalni kortikosteroidi; RCT – randomizirana kontrolirana studija; vs. – prema, u odnosu na

ADJUVITE RCT studija pratila je flare u POS-u 32 bolesnika s JIA-U-om nakon početka primjene adalimumaba. Praćenje je bilo samo 2 mjeseca, a poboljšanje na flarefotometriji bilo je prisutno u 56 % bolesnika na adalimumabu, prema 20 % na placebo (126).

U usporedbi s ostalim anti-TNF-alfa lijekovima, adalimumab je učinkovitiji od infliksimaba u postizanju i održavanju remisije i smanjenju stope komplikacija (14, 104, 129). U studiji na 154 bolesnika, koji su bili refrakterni na terapiju sDMARD-om ili su bili ovisni o kortikosteroidima, kliničku remisiju (bez recidiva uveitisa više od 6 mj.) postiglo je ukupno

44,8 % bolesnika (60 % na terapiji adalimumabom, 20,3 % na infliksimabu). Smanjenje broja recidiva i broja novih komplikacija postignuto je kod svih bolesnika. Nije bilo zabilježenih ozbiljnih nuspojava. Nakon dvogodišnjeg praćenja bolesnika s refrakternim JIA-U-om, adalimumab je pokazao bolju učinkovitost i sigurnost nego infliksimab (106). U metaanalizi Simoninija o učinkovitosti anti-TNF-alfa lijekova na kronični uveitis dječje dobi (78 bolesnika s JIA-U-om), ukupno je 64,6 % imalo dobar odgovor na terapiju: 87 % adalimumab, 72 % infliximab i 33 % etanercept. Bolesnici na terapiji adalimumabom i infliksimabom češće su postigli remisiju nego oni na etanerceptu (14).

### **Nuspojave bioloških lijekova**

U literaturi se razlikuju rezultati o rizicima za razne nuspojave prilikom primjene bioloških lijekova u bolesnika s JIA-U-om, ali sveukupno, dostupni podaci pokazuju da su relativno sigurni, općenito se dobro podnose i imaju manje nuspojava i dugoročnih posljedica nego kortikosteroidna terapija (31, 103, 106, 125, 129). Potencijalna zabrinutost je oko kratkotrajnih učinaka na rizik za infekcije, karcinom i smrtnost. U dosadašnjim studijama ovi učinci su rijetki i obično prestaju s prestankom korištenja lijeka (103). Uz kratkoročne nuspojave, postoje i dugoročni rizici primjene anti-TNF-alfa lijekova, kao što su maligne bolesti i ozbiljne infekcije (31).

U nekoliko nacionalnih registara za biološku terapiju JIA bolesnika te u SYCAMORE RCT, zabilježeno je do 5 % srednje teških nuspojava i 0 – 4 % teških nuspojava. Najčešće nuspojave bile su manje infekcije, respiratorni i gastrointestinalni poremećaji. U nekoliko studija nije bilo zabilježeno smrtnih slučajeva, malignih bolesti, tuberkuloze, oportunističkih infekcija, demijelinizirajućih bolesti ili reakcija sličnih lupusu (106, 125, 129).

### **1.8.2 Ukidanje ili smanjivanje doze imunosupresivnih lijekova**

Za sada je nedovoljno dokaza koji govore o sigurnom i pravovremenom smanjenju ili prekidanju IMT-a nakon postizanja remisije (79, 98). Bolesnici koji prestanu uzimati IMT su pod povećanim rizikom za razvoj uveitisa ili za relaps uveitisa nakon dugotrajne remisije (79). Retrospektivni podaci pokazuju da je kod 69 % bolesnika nakon ukidanja MTX-a došlo do recidiva uveitisa, kod njih 46 % unutar prvih 12 mjeseci (78), a u većine unutar 24 mjeseca od ukidanja MTX-a (78, 145). Rizik recidiva JIA-U-a je manji ako se MTX koristi 3 godine ili duže, ili najmanje 2 godine nakon postizanja statusa bez upale, pogotovo kod djece u dobi  $\geq 8$  godina (78).

U 50 – 65 % bolesnika dolazi do recidiva uveitisa i nakon ukidanja anti-TNF-alfa lijekova u bolesnika u remisiji i artritisa i uveitisa (147-149).

Prema najnovijim preporukama, preporuča se da prije ukidanja bioloških lijekova bolesnici budu u stabilnoj remisiji najmanje 2 godine, kako bi se smanjio rizik recidiva JIA-e i JIA-U-a (10, 21, 35, 79, 97). Budući da postoji rizik za recidiv uveitisa, prilikom smanjivanja doze i ukidanja terapije potrebne su redovite kontrole oftalmologa još 1 godinu, najmanje svaka 3 mjeseca (10).

Neki bolesnici su na više raznih imunosupresivnih lijekova. Također nije poznato kojim redom je najbolje ukidati terapiju u tom slučaju, niti je li bolje postupno ili naglo ukidanje terapije (35, 79).

## **1.9 Smjernice i strategije skrbi bolesnika s JIA-U-om**

### **1.9.1 Algoritmi i preporuke za liječenje JIA-U-a**

Način liječenja JIA-U-a određuje se prema razini upale u POS-u, potrebnoj dozi LKS-a, prisutnosti komplikacija, riziku za nastanak značajnih strukturalnih komplikacija uveitisa i aktivnosti artritisa (10, 35, 79, 100, 111). Terapijske smjernice raznih društava u nekoliko zemalja se u mnogočemu razlikuju (10, 35, 111). Zbog toga se ovdje navedene preporuke za liječenje osnivaju na konsenzusu Njemačkog oftalmološkog društva iz 2018. g. (35) i Europske inicijative iz 2018. g. (79) te preporukama Američkog reumatološkog društva iz 2019. g. (10). Sama klinička praksa ovisi o raznim faktorima, kao što je dostupnost lijekova i demografija bolesnika. Prema tome, konačan izbor lijekova i način primjene zahtijeva individualiziran pristup (109).

**1. korak:** početak liječenja aktivnog uveitisa

**Lokalni kortikosteroidi (LKS)** (deksametazon ili prednizolon acetat)

Ako nije postignuta inaktivnost uz < 3 doze LKS ILI reaktivacija kada je doza LKS smanjena (na < 3 doze ili < 0,15 mg/kg TT prednizolona ili ekvivalenta) ILI nuspojave LKS-a uz > 2 doze/dan ILI su nastupile nove komplikacije zbog uveitisa



**2. korak:** oko 12 tjedana od početka liječenja (može i ranije, ovisi o kliničkom tijeku bolesti)

**LKS** ≤ 2 doze ili najmanje moguće, ovisno o kliničkoj slici

+ **sDMARD** (MTX kao 1. izbor)

+/- **sistemske kortikosteroidi** (kao premosna terapija do početka djelovanja DMARD-a, najviše 3 mj., a ako su prisutni faktori lošije prognoze za oštećenje vida (npr. hipotonija oka, visoki stupanj upale u POS-u, gusti opaciteti vitreusa, edem makule)

Ako nije postignuta inaktivnost ILI reaktivacija (< 3 doze LKS-a) ILI su nastupile nove komplikacije zbog uveitisa



**3. korak:** nakon oko 16 tjedana od uvođenja sDMARD-a (moguće i ranije, ovisi o kliničkom tijeku bolesti) kao dodatna terapija

**LKS** ≤ 2 doze ili najmanje moguće, ovisno o kliničkoj slici

+/- **sDMARD** (MTX kao 1. izbor)

+ **bDMARD** (anti-TNF-alfa: adalimumab kao 1. izbor)

+/- **sistemske kortikosteroidi** (shema kao gore)

Ako nije postignuta inaktivnost ILI reaktivacija (<3 doze LKS-a) ILI su nastupile nove komplikacije zbog uveitisa



**4. korak:** nakon oko 16 tjedana (moguće i ranije, ovisi o tijeku bolesti) kao dodatna terapija

**LKS** ≤ 2 doze ili najmanje moguće, ovisno o kliničkoj slici

+/- **sDMARD** (MTX kao 1. izbor)

+ **bDMARD** (drugi anti-TNF-alfa (adalimumab > infliximab > golimumab) ili tocilizumab ili abatacept ili rituksimab

+/- **sistemske kortikosteroidi** (shema kao gore)

Slika 4. Algoritam liječenja JIA-U-a (reference: 10, 35, 79).

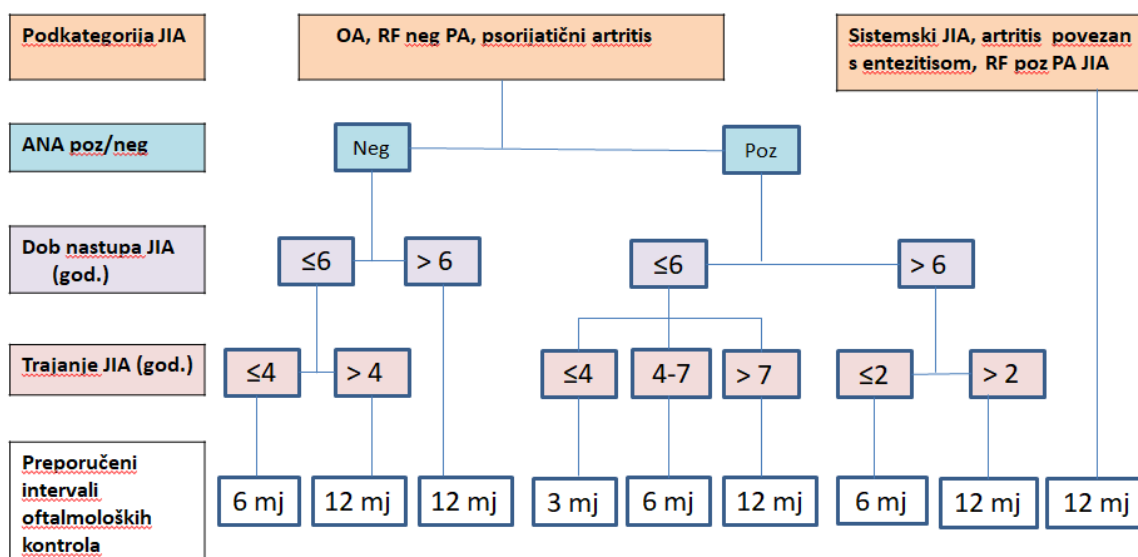
## 1.9.2 Strategije probira na uveitis u JIA bolesnika

S obzirom na asimptomatski uveitis u JIA bolesnika, zbog kojeg su kod oko 20 – 45 % bolesnika na prvom pregledu oftalmologa već prisutne komplikacije (32, 64, 85, 86), važno je provoditi probir na uveitis kod svih JIA bolesnika, kao i onih sa sumnjom na JIA-u. Svrha probira je pravovremeno pronaći bolesnike s asimptomatskim uveitisom prije nego što nastupe nepovratne posljedice (9, 20, 81, 111).

Najvažniji rizični faktori za nastup JIA uveitisa u JIA bolesnika su tip JIA-e, dob kod prve manifestacije JIA-e, vremenu koje je prošlo od prve dijagnoze JIA-e i ANA status, te su prema ovim faktorima određeni potrebni intervali oftalmoloških pregleda zbog probira na uveitis, što je prikazano u shemi na Slici 5. (9, 25, 64, 81).

Pregled oftalmologa za probir na JIA uveitis obuhvaća: anamnezu, ispitivanje vidne oštine, pregled procjepnom svjetiljkom, tonometriju i pregled pozadine oka (fundoskopija) (9, 81, 111).

Novi biomarkeri i genotipizacija mogli bi u budućnosti poboljšati, tj. precizirati ciljnu populaciju za probir (79).



Slika 5. Shema probira na JIA-U u JIA bolesnika (ref: 9, 10, 109). (JIA- juvenilni idiopatski artritis; OA – oligoartritis; RF neg PA – poliartritis s negativnim reumatoidnim faktorom; RF poz PA – poliartritis s pozitivnim reumatoidnim faktorom)

Bolesnici s JIA koji **prekidaju** sistemsku imunosupresivnu terapiju pod rizikom su za razvoj novonastalog uveitisa ili za rekurirajućim uveitisom nakon dugotrajne remisije (79). Zbog toga se preporuča **monitoring** uveitisa u remisiji od strane oftalmologa najmanje svaka 3 mjeseca još barem 1 godinu nakon ukidanja sve terapije (79).

Još uvijek se ne zna koja duljina trajanja remisije najbolje predviđa remisiju za cijeli život. Potrebni su dodatni podaci za strategije efektivnog dugoročnog probira (79).

### 1.9.3 Praćenje tijeka JIA-U-a

U bolesnika s već poznatim uveitisom, intervali između oftalmoloških kontrola ovise o individualnom tijeku bolesti. Bolesnici s teškom upalom i određenim komplikacijama (npr. glaukom), mogu imati i svakodnevne kontrole u nekim razdobljima praćenja (90, 111).

Tablica 13. Učestalost preporučenih oftalmoloških kontrola nakon što je dijagnosticiran JIA-U (10, 111)

| Težina uveitisa (stupanj upale u POS-u prema SUN kriterijima) | Učestalost oftalmoloških kontrola   |
|---|---|
| U vrijeme dijagnosticiranja uveitisa                          | 1 x tjedno  |
| Stupanj 3+ ili 4+   | 1 x tjedno do poboljšanja   |
| Stupanj 1+ ili 2+ (stabilno na 2 uzastopne kontrole)          | Svaki 2. tjedan, ako nije moguće, naručiti unutar 6 tjedana   |
| Stupanj 0.5+ (stabilno na 2 uzastopne kontrole)               | Svaki 6. tjedan, ako nije moguće, naručiti unutar 3 mjeseca   |
| Inaktivni uveitis ili bez promjene u terapiji                 | Svaka 3 mjeseca   |
| Smanjenje ili ukidanje LKS-a                                  | Najmanje 1 x mjesečno   |
| Smanjenje ili ukidanje sistemske terapije                     | Najmanje svaka 2 mjeseca  |
| Nekontrolirani uveitis  | Nije postignut konsenzus, ali najmanje svakih 2-6 tjedana, ovisno o učestalosti doza LKS-a, očnom tlaku, stadiju upale i prisutnosti komplikacija |

LKS – lokalni kortikosteroidi; POS – prednja očna sobica; SUN – standardizirana nomenklatura uveitisa



## 1.10 Različitosti u načinu prikaza rezultata u studijama o učinkovitosti IMT-a

Broj bolesnika s JIA-U-om na IMT-u je mali, a pogotovo onih kojima je potreban i IMT za kontrolu bolesti (4, 7, 8, 64). Broj multicentričnih studija o JIA-U-u je vrlo ograničen, dok su ostale uključivale vrlo mali broj bolesnika (13, 14). Zbog toga su zaključci studija, kao i preporuke smjernica na niskoj razini dokaza. Pri pokušaju metaanalize autori su naišli na veliki problem. Naime, različitosti u načinu odabira bolesnika i prikaza rezultata u studijama o učinkovitosti IMT-a uvelike otežava međusobnu usporedbu studija. Gotovo niti jedna od studija za analizu nije na jednak način definirala ishoda i način praćenja te prikaz rezultata (13, 14). Heiligenhaus i sur. su primijetili ovaj problem i 2012. godine predložili mjere ishoda, koje se trebaju bilježiti prilikom prikupljanja i obrade podataka, međutim uz to što nisu dovoljno detaljne, istraživači ih se djelomično ili nikako ne pridržavaju. Uz to, nekoliko važnih studija provedeno je prije donesenih preporuka (8, 30, 112).

Dodatan je problem u kliničkoj praksi što su predloženi SUN kriteriji poboljšanja ili pogoršanja prednjeg uveitisa u ovom slučaju prestrogi, pa su autori često sami kreirali svoje kriterije gradacije stanica u POS-u (112, 128).

Nadalje, odabirom blažih kriterija uspješnosti terapije, dobivaju se povoljniji rezultati ishoda. U Tablici 14. su navedeni primjeri različitih kriterija ishoda u bolesnika s JIA-U-om na IMT-u po studijama.

Tablica 14. Različiti kriteriji ishoda liječenja bDMARD lijekovima JIA-U-a i ostalih prednjih kroničnih uveitisa dječje dobi po studijama

| Definicija               | Mjera ishoda (engl. <i>endpoint</i> )   | Reference           |
|--------------------------|---|---------------------|
| <b>Remisija</b>          | Stupanj 0 u POS-u i 0 LKS-a kroz 3 mj. bez IMT-a  | 56                  |
|                          | Stupanj 0 u POS-u i 0 LKS-a kroz 3 mj. (ne spominje se sa sistemskim IMT-om ili bez njega)  | 108, 125            |
|                          | Stupanj 0 u POS-u i 0 LKS-a uz IMT  | 129                 |
|                          | Nema definicije, a spominje se remisija   | 14, 125,<br>150-152 |
| <b>Kontrola uveitisa</b> | Stupanj 0 u POS-u i $\leq 2$ doze LKS-a kroz 3 mj., ali ne navodi se s IMT-om ili bez njega | 153                 |
|                          | Stupanj 0 u POS-u uz LKS kroz 3 mj. – ne navodi se koliko LKS-a                             | 108                 |

|   |  |  |          |
|---|--|--|----------|
| <b>Uspješnost terapije</b>                          | Minimalno aktivni ili inaktivni uveitis na $\geq 2$ uzastopne kontrole $\geq 28$ dana razmaka, bez sistemskih kortikosteroida i uz $\leq 2$ doze LKS-a |  | 151      |
| <b>Ukupan pozitivan odgovor na terapiju</b>         | Spominje se, a nema definicije što je to   |  | 14, 108  |
| <b>Ukupno poboljšanje intraokularne upale</b>       | Spominje se, a nije definirano što je to   |  | 14       |
| <b>Inaktivna bolest</b>                             | Stupanj 0 u POS-u s LKS-om ili bez njega (ne piše koliko doza)   |  | 108      |
| <b>Definicija aktivnog uveitisa</b>                 | Stupanj 0 $\geq 1+$ u POS-u prema SUN na 2 uzastopne kontrole  |  | 125      |
|   | Stupanj $\geq 1+$ u POS-u na bilo kojem pregledu   |  | 150, 152 |
| <b>Mjera ishoda i vrijeme zabilježenih kontrola</b> | Stupanj 0 u POS-u  | U 3., 6. i 12. mj.                         | 130      |
|   |  | U ili do (nejasno definirano) 2,5 i 12 mj. | 154      |
|   | Stupanj $\leq 0.5+$ u POS-u  | Unutar 2-4 mj. i 12 mj.                    | 128      |
|   |  | Unutar 12 mj.                              | 150      |
|   | 0 LKS  | U 3., 6. i 12. mj.                         | 130      |
|   |  | Unutar 18 mj.                              | 125      |
|   |  | Unutar 24 mj.                              | 128      |
|   | 0 LKS/ 1-2 LKS/ $\geq 3$ LKS   | U 24. mj.                                  | 112      |
|   | Stupanj 0 u POS-u i 0 LKS  | U 3. i 6. mj.                              | 125      |
|   |  | Do 3., 6. i 12. mj.                        | 151      |
|   |  | Nakon 24 mj.                               | 153      |
|   | Stupanj 0 u POS-u i $\leq 2$ LKS-a   | Nakon 12 i 24 mj.                          | 153      |
|   | Stupanj $\leq 0.5$ u POS-u i $\leq 2$ LKS-a  | Do 3., 6. i 12. mj.                        | 151      |
| Stupanj 0 u POS-u uz LKS (nije definiran broj doza) | U 3. i 6. mj.  | 125  |          |

IMT – imunomodularna terapija; LKS – lokalni kortikosteroidi; mj. – mjesec; POS – prednja očna sobica; SUN – standardizirana nomenklatura uveitisa

## **1.11 Prognoza JIA-U-a**

JIA-U je najčešća i potencijalno najrazornija ekstraartikularna manifestacija JIA-e (2, 79). Uvođenjem IMT-a za liječenje refrakternih uveitisa, primijećeni su mnogi pozitivni učinci na tijek i prognozu JIA-U-a (155).

### **1.11.1 Protektivni učinak IMT-a na nastup i tijek JIA-U-a**

#### **1.11.1.1 Smanjivanje učestalosti JIA-U-a tijekom vremena**

Postotak bolesnika s JIA-om i JIA-U-om liječenih IMT-om postupno raste od početka upotrebe MTX-a 1990-ih godina (156) i bDMARD lijekova oko 2000. godine (32). Od 2002. do 2013. g. postotak korištenja ovih bolesnika s sDMARD lijekovima porastao je s 39,8 na 47,2 %, a bDMARDs s 3,3 na 21,8 % (32). Od tada su i farmakoepidemiološke studije sve više prepoznavale dobiti IMT-a (66, 82, 111, 118, 156). Primijećeno je da uvođenje IMT-a za liječenje JIA-e može smanjiti rizik za nastanak JIA uveitisa u JIA bolesnika i učestalost JIA-U-a među JIA bolesnicima (32, 66, 101, 102). Istraživanje u Švicarskoj pokazalo je smanjenje učestalosti JIA-U-a sa 16 % 1972. g., na 13 % 2005. g. (157). Od tada učestalost pada značajno, ali sve sporije, npr. prema opsežnim prospektivnim podacima iz Njemačkog nacionalnog registra (na preko 18500 bolesnika s JIA-om), od 2002. do 2013. godine, s 13,0 na 11,6 % (OR = 0,98, p = 0,015) (32). Efekt smanjenja rizika za nastup uveitisa u JIA bolesnika je bio još veći, tj. rizik za uveitis je bio još manji ako je MTX i/ili anti-TNF-alfa lijek uveden u ranom stadiju bolesti (158), unutar prve godine od dijagnoze JIA-e (HR 0,29, p < 0,001) te u skupini s visokim rizikom za uveitis (oligoartritis), do 3. godine života i s visokom početnom aktivnosti JIA-e (66, 102).

U ovom kontekstu predmet je rasprave treba li i kod bolesnika s visokim rizikom za uveitis (ANA pozitivni, oligoartritis, mlađa dob kod nastanka JIA-e) unatoč zadovoljavajućem stanju na zglobovima uz NSAID i intraartikularne kortikosteroide, također u terapiju uvesti i MTX, kao profilaksa JIA-U-a (9, 35, 66).

### **1.11.2 Protektivni učinak IMT-a na prognozu JIA-U-a**

Oštećenje vidne oštine u bolesnika s JIA-U-om često je posljedica komplikacija same bolesti, ali i liječenja zbog nuspojava kortikosteroida (6, 9, 28, 31). IMT kao kortikosteroid-poštedna terapija sa svojim snažnim protuupalnim djelovanjem može poboljšati tijek i ishod JIA uveitisa, utječe na smanjenje stupnja upale u POS-u, smanjenje korištenja kortikosteroida

(78), porast postotka bolesnika s postignutom remisijom uveitisa, smanjenje broja relapsa (33, 82, 92, 158), učestalosti komplikacija (32) te u konačnici oštećenje vidne oštrine tijekom praćenja (32, 35, 66, 82).

#### **1.11.2.1 Utjecaj IMT-a na komplikacije JIA-U-a**

Zbog boljih strategija probira i ranog uvođenja IMT-a za liječenje JIA-e i JIA-U-a (9), u svijetu se primjećuje općeniti trend smanjenja prevalencije komplikacija JIA-U-a s vremenom – prije 2-3 desetljeća učestalost svih komplikacija JIA-U-a zajedno bila je 60 – 90 % nakon 6 – 10 godina bolesti (159, 160). U prospektivnoj studiji u Njemačkoj, koja je uključila 18.555 JIA bolesnika od 2002. do 2013. godine, primijećeno je smanjenje komplikacija uveitisa s 33,6 % na 23,9 % (OR (omjer izgleda engl. *odds ratio*) 0,94,  $p < 0,001$ ) (32). Unatoč smanjenju tijekom vremena, oko 20 % bolesnika ima komplikacije JIA-U-a u dugoročnom praćenju, JIA-U je i dalje povezan s visokim rizikom kasnih sekvela i gubitka vidne oštrine (5, 31). Dugoročni tijek bolesti je bolji ako se liječenje provodi u centru za uveitis od rane faze bolesti (9).

#### **1.11.2.2 Utjecaj IMT-a na postizanje remisije**

U prošlosti se smatralo da će upala u zglobovima i očima „izgorjeti” tijekom puberteta. Novije studije na odraslim JIA bolesnicima pokazale su da pod th sDMARD oko 60 % bolesnika nakon 5 godina još uvijek ima aktivni uveitis. U jednoj novijoj nizozemskoj studiji u dobi od 18 godina samo 8 % bolesnika je bilo u remisiji, 73 % je uzimalo neki od imunomodularnih lijekova, a 4 % je bilo slijepo na oba oka (83). Međutim, u prospektivnoj studiji u Njemačkoj na 18.555 bolesnika s JIA-om zabilježena je sve veća učestalost postizanja inaktivnog uveitisa, s 30,6 % u 2002. g. na 65,3 % u 2013. godini (OR = 1,15,  $p < 0,001$ ) (66).

U velikom postotku bolesnika, čak 30 – 63 %, aktivnost JIA-e i JIA-U-a perzistira i u odraslu dob – remisija u 40 – 60 % za artritis (94) i samo oko 50 % za uveitis, čak i uz upotrebu modernih DMARD lijekova, tako da značajan broj bolesnika mora nastaviti primati terapiju i u odrasloj dobi (83, 93, 161). Ishodi se razlikuju među studijama zbog različitog vremena praćenja (83, 159, 163).

#### **1.11.2.3 Utjecaj IMT-a na smanjenje oštećenja vidne oštrine**

Zbog promjena u pristupu i liječenju JIA-e i JIA-U-a prati se značajno poboljšanje prognoze JIA-U-a i konačne razine VO-a u zadnja tri desetljeća (83, 89). Ovo poboljšanje pripisuje se uvedenom obaveznom probiru na uveitis u svih JIA bolesnika i posljedično ranijoj dijagnostici uveitisa te napredcima u imunosupresivnom liječenju JIA-e i JIA-U-a (9, 31, 82).

Dobra kontrola intraokularne upale i upotreba imunosupresiva značajno je povezana sa smanjenim rizikom za gubitak vidne oštine (82). Postoje značajne razlike u prognozi ovisno o tome je li u POS-u prisutan čak i mali broj stanica, ili su one u potpunosti odsutne. Rizik za gubitak vidne oštine je veći što je više stanica u POS-u (5, 82). Ovi rezultati podupiru današnji koncept liječenja da je agresivniji pristup liječenju intraokularne upale ključan za prevenciju nastupa ireverzibilnih oštećenja oka i posljedično smanjenja vidne oštine u bolesnika s JIA-U-om i u konačnici daje bolje rezultate (82, 103).

Na prvom pregledu zbog uveitisa, vidna oštrina može biti  $\leq 20/50$  u čak 40,3 %, a  $\leq 20/200$  u 24,2 % (82). Na kraju dužeg praćenja prema metaanalizi, kumulativna incidencija oštećenja vida ( $< 20/40$  prema Snellenu bilateralno) u bolesnika s JIA-U-om unazad 10-ak godina je 9,2 %, što je puno manje nego 58 % bolesnika s oštećenjem vida općenito i 36 % legalno slijepih bolesnika s JIA-U-om prije 1990-ih godina, tj. prije nego što se počeo koristiti IMT (Tablica 15.) (3, 5, 31, 55, 83).

Tablica 15. Učestalost oštećenja vidne oštine u bolesnika s JIA-U-om tijekom vremena

| Vremenski period | Učestalost oštećenja vidne oštine u bolesnika s JIA-U-om | Legalna sljepoća ( $<20/200$ ) u bolesnika s JIA-U | Reference      |
|------------------|--|--|----------------|
| Prije 1990.      | 58 %   | 1967. 36 %   | 3, 83          |
| Rane 1990.       | 18 – 30 %  | 1992. 17,6 %                                       | 31, 83         |
| Rane 2000.       | $< 0,5$ Snellen - 9,2 %                                  | 1 – 5,6 %  | 4, 31, 89, 157 |

Uzevši u obzir da je kumulativna incidencija oštećenja vida za bolesnike s JIA-U-om 9,2 % (31), a kumulativna incidencija JIA-U u bolesnika s JIA-om 8,3 % (29), dijete s JIA-om ima rizik za bilateralnu lošu vidnu oštrinu oko 1 % (55). Međutim, ukupni teret bolesti je podcijenjen kada se uzima u obzir samo vidna oštrina jer je funkcionalno oštećenje pojedinog oka puno veće, uz narušenu kvalitetu života iz mnogo aspekata:

- funkcionalno oštećenje oka (oštećenje vidnog polja, ftiza, keratopatija)
- potreba za dolaskom na česte kontrole oftalmologa (izostanci djece iz škole i roditelja s posla, putovanje iz udaljenih mjesta...)
- učestala aplikacija lokalne i sistemske imunosupresivne terapije

- potreba za primjenom sistemske terapije, koja utječe na imunološki sustav cijelog organizma
- potencijalne nuspojave lokalne i sistemske terapije
- potrebne operacije oka zbog komplikacija JIA-U-a
- visoki troškovi liječenja
- česta progresija bolesti i u odraslu dob
- ograničenje izbora pojedinih zanimanja zbog lošije vidne oštine i eventualnog gubitka binokularnih funkcija.

### **1.12 Buduće studije o JIA-U-u**

Do sada je vrlo mali broj RCT-a o JIA-U-u, što umanjuje snagu dokaza o učinkovitosti i sigurnosti raznih postojećih i novih bDMARD lijekova (10, 109). Zbog toga su potrebna istraživanja veće kvalitete dokaza o JIA-U-u u svim njegovim aspektima, od patogeneze, preko epidemiologije do liječenja (11).

Novi tehnološki procesi omogućavaju proučavanje mehanizama nastanka upalnih poremećaja u JIA-i i JIA-U-u i u uzorcima malih volumena, kao što je očna vodica, što će vjerojatno unaprijediti naša saznanja i razumijevanje ovih procesa, i posljedično omogućiti nove ciljne terapije (28, 110). To zahtijeva kontinuiranu i kolaborativnu suradnju znanstvenika i kliničara, kako bi doznali koji bolesnici će imati korist od kojih potencijalnih novih lijekova (28, 110).

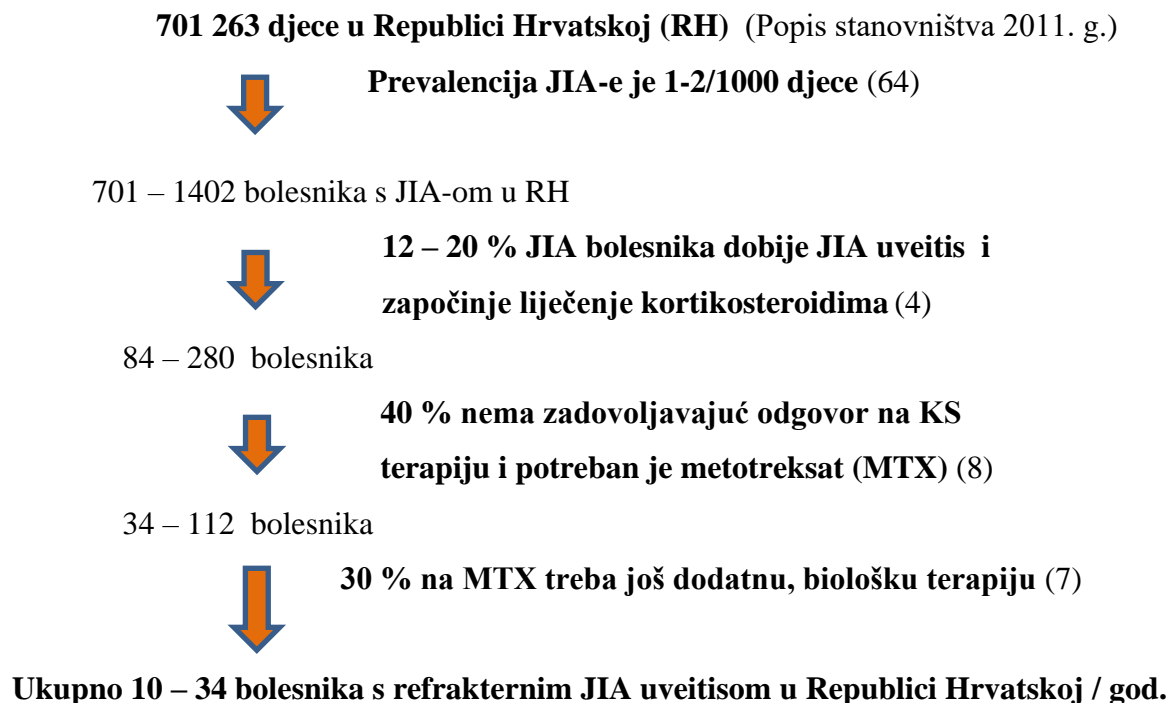
Za buduća istraživanja potencijalno je ispitivanje genske ekspresije, proteomsko ispitivanje profila seruma, leukociti periferne krvi i očna vodica te HLA tipizacija (31, 68, 74).

Bolje razumijevanje patogeneze JIA-U-a moglo bi pomoći u otkrivanju pouzdanih i validiranih biomarkera, koji bi omogućili individualizirani pristup bolesniku s JIA-U-om (66), stratifikaciju bolesnika u one s manjim ili većim rizikom za teži tijek bolesti (28), predviđanje manifestacija bolesti, rizik za nastup uveitisa u JIA bolesnika, prognozu, oštećenje tkiva i odgovor na terapiju (9, 31). Na taj način bi se moglo odrediti koji bolesnici trebaju ranije uvođenje agresivnije terapije (28). Potrebno je detaljnije ispitati i koliko treba trajati remisija uveitisa prije ukidanja ili smanjenja doze IMT-a, kako bi se izbjegao recidiv uveitisa (35).

Potrebno je razviti preciznije mjere ishoda za prikaz podataka o JIA-U-u u znanstvenim istraživanjima te zajedničke mjere ishoda za JIA i JIA-U, kako bi se olakšale odluke o sistemske terapiji i usporedbe između studija (13, 14, 90).

### 1.13 Svrha istraživanja

Smanjivanje ili ukidanje LKS terapije u bolesnika s uveitisom zbog JIA-e na sistemskom IMT-u smanjilo bi lokalne nuspojave, koje su prijeteće za vid. S obzirom na malu učestalost bolesnika s rezistentnim JIA-U-om (Slika 6.) (4, 7, 8, 64), malo je kontroliranih studija i dokaza o pravoj učinkovitosti lokalne terapije JIA uveitisa, načinu njenog doziranja i ukidanja. Zbog toga su prijeko potrebne studije koje, kao naša, detaljno i sukcesivno bilježe sve podatke, koji će doprinijeti dubljem razumijevanju i boljim strategijama skrbi za bolesnike s JIA-U-om, bolesti koja je velik teret za bolesnika i njegovo okruženje.



Slika 6. Epidemiološki podaci JIA bolesnika u Republici Hrvatskoj

## **2 HIPOTEZA**

### **2.1 Hipoteza istraživanja**

Hipoteza ovog istraživanja je da je u bolesnika s JIA-U-om na sistemskoj IMT potreba za LKS terapijom manja uz biološki IMT, nego bez biološkog IMT-a.



### **3 CILJEVI RADA**

#### **3.1 Ciljevi rada**

OPĆI CILJ: procijeniti učinkovitost IMT-a u kontroli intraokularne upale u bolesnika s JIA-U-om i njen potencijal smanjenja potrebe za primjenom LKS terapije.

#### SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Utvrditi je li u bolesnika s JIA-U-om potreba za LKS terapijom manja na sustavnoj biološkoj terapiji, nego na sustavnoj terapiji MTX-om, bez biološke terapije.
2. Procijeniti kako uvođenje IMT-a utječe na dinamiku upale u refrakternih JIA-U-a.
4. Utvrditi najbolje korigiranu vidnu oštrinu (NKVO) na početku i na kraju praćenja bolesnika s JIA-U-om.

## **4 ISPITANICI I METODE**

### **4.1 Ispitanici**

Istraživanje je provedeno u Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb (KBC Zagreb), tijekom rutinskog rada s bolesnicima u Dječjoj oftalmološkoj ambulanti. Ispitanici su u istraživanje uključivani u periodu od siječnja 2011. g. do kraja prosinca 2017. g. Uključeno je 38 djece (dio bolesnika imalo je unilateralni uveitis te je uključeno ukupno 69 očiju), koji su zadovoljavali dolje navedene kriterije.

Kriteriji uključivanja ispitanika:

1. bolesnici s uveitisom u sklopu JIA-e, kojima je tijekom liječenja uvedena sistemska IMT (MTX i/ili biološka)
2. u dobi od navršene 1. do 18. godine života
3. podaci o aktivnosti bolesti u POS-u izraženi prema SUN kriterijima
4. roditelji/skrbnici su nakon upoznavanja s načinom provedbe i ciljem istraživanja potpisivanjem informiranog pristanka dali svoju pisanu suglasnost za sudjelovanje djeteta/štićenika u istraživanju.

Kriteriji neuključivanja bolesnika u istraživanje:

1. prisutna udružena bolest oka koja zahtijeva primjenu LKS-a
2. zamućenje rožnice koje onemogućava procjenu stanica u POS-u
3. vrijeme praćenja bolesnika s JIA uveitisom na IMT kraće od 3 mj.
4. uveitisi infektivne etiologije i neinfektivni uveitisi neke druge etiologije osim JIA-e.

Kriteriji isključivanja ispitanika:

1. Ukidanje sustavnog IMT-a prema kliničkoj indikaciji oftalmologa ili dječjeg reumatologa. Podaci prikupljeni do tog trenutka ostaju u analizi.
2. Zamućenje rožnice, koje onemogućava procjenu stanica u POS-u koje se razvije u tijeku istraživanja. Podaci prikupljeni do tog trenutka ostaju u analizi.

### **4.2 Metode**

U ovom longitudinalnom opservacijskom istraživanju planiralo se objektivizirati primjenu LKS-a i stanje upale u POS-u u bolesnika s JIA-U-om na sistemskoj IMT.

Iz računalne baze podataka Klinike za očne bolesti KBC-a Zagreb prikupljeni su podaci o bolesti sa svih kontrolnih pregleda u ispitanika koji zadovoljavaju tražene kriterije. Ispitanici su uključeni u studiju u trenutku kada su prvi put pregledani zbog JIA-U-a u našoj klinici. Sa svakog kontrolnog pregleda uzimani su podaci o razini upale u POS-u (broj stanica u prednjoj sobici, raspoređen u stupnjeve od 0 do 4 prema standardnim, SUN kriterijima (Tablica 5.), broju ordiniranih dnevnih doza LKS-a, nalaz NKVO na početku i na kraju praćenja, pojavnost komplikacija JIA-e te podaci o propisanom sistemskom IMT-u tijekom praćenja. Također su prikupljeni demografski podaci o vremenu nastupa JIA-e, dobi, spolu i tipu JIA-e.

Svi bolesnici pregledavani su na istom biomikroskopu Haag Streit BM 900 od strane jednog ispitivača, a stupanj upale u POS-u određivan je prema standardiziranim preporukama – u zamračenoj prostoriji, sa suženim snopom svjetlosti na  $1 \text{ mm}^2$  (56). NKVO određivana je na Snellenovim tablicama i preračunana u logMAR skalu. Prikupljeni su podaci prema gore navedenom opisu s ukupno 1205 kontrolnih pregleda. Vrijeme praćenja bolesnika bilo je najviše 7 godina, a najmanje 4 mjeseca. Prema dosadašnjem kliničkom iskustvu te prema prevalenciji ove skupine bolesnika u populaciji (Slika 6.), procjenjuje se da je studija obuhvatila većinu bolesnika s JIA-U-om na biološkom IMT-u u Republici Hrvatskoj. U Tablici 16. prikazan je primjer podataka prikupljenih na svakom kontrolnom pregledu tijekom praćenja naših ispitanika.

Tablica 16. Primjer koji ilustrira prirodu i strukturu podataka prikupljenih na svakom kontrolnom pregledu za potrebe našeg istraživanja. Prikaz je na jednom oku, u praćenju od 175 tjedana

| Bolesnik 1, desno oko |   |   |               |                 |                 |            |   |   |    |    |   |               |
|-----------------------|---|---|---------------|-----------------|-----------------|------------|---|---|----|----|---|---------------|
| Kontrola (tjedni)     | M | B | Stanice u POS | Doza LKS (kapi) | Doza LKS (mast) | Doza midr. | K | S | KP | GL | E | NKVO (logMAR) |
| 1                     | 0 | 0 | 2             | 5               | 5               | 4          | 0 | 1 | 0  | 0  | 0 | 0,1           |
| 3                     | 0 | 0 | 1             | 4               | 4               | 3          | 0 | 1 | 0  | 0  | 0 | 0,1           |
| 7                     | 0 | 0 | 1             | 4               | 4               | 3          | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0,0           |
| 11                    | 0 | 0 | 0,5           | 3               | 3               | 2          | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0,0           |
| 13                    | 0 | 0 | 0,5           | 3               | 1               | 1          | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0,0           |
| 14                    | 0 | 0 | 0,5           | 2               | 1               | 1          | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0,0           |
| 16                    | 0 | 0 | 1             | 3               | 3               | 3          | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0,0           |
| 18                    | 1 | 0 | 0,5           | 2               | 2               | 1          | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0,0           |
| 20                    | 1 | 0 | 1             | 4               | 4               | 3          | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0,0           |
| 24                    | 1 | 0 | 0,5           | 3               | 3               | 2          | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0,0           |
| 23                    | 1 | 0 | 0,5           | 2               | 2               | 2          | 0 | 0 | 0  | 0  | 0 | 0,0           |
| 29                    | 1 | 0 | 1             | 4               | 4               | 3          | 0 | 1 | 1  | 0  | 0 | 0,0           |
| 35                    | 1 | 0 | 1             | 4               | 4               | 3          | 0 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,0           |
| 42                    | 1 | 1 | 1             | 4               | 4               | 3          | 0 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,0           |
| 48                    | 1 | 1 | 0,5           | 3               | 3               | 2          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,0           |
| 55                    | 1 | 1 | 0,5           | 2               | 2               | 1          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,1           |
| 68                    | 1 | 1 | 0,5           | 2               | 1               | 1          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,1           |
| 77                    | 1 | 1 | 0,5           | 2               | 1               | 1          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,1           |
| 85                    | 1 | 1 | 0             | 2               | 0               | 1          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,1           |
| 97                    | 1 | 1 | 0             | 1               | 0               | 1          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,1           |
| 110                   | 1 | 1 | 0             | 1               | 0               | 1          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,1           |
| 125                   | 1 | 1 | 0             | 0               | 0               | 0          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,2           |
| 140                   | 1 | 1 | 0,5           | 2               | 2               | 2          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,2           |
| 158                   | 1 | 1 | 0             | 1               | 1               | 1          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,2           |
| 164                   | 1 | 1 | 0             | 0               | 0               | 0          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,2           |
| 175                   | 1 | 1 | 0             | 0               | 0               | 0          | 1 | 0 | 1  | 0  | 0 | 0,2           |

B – sistemska biološka terapija; E – edem makule; GL – glaukom ili očna hipertenzija; K – katarakta; Kontrola – broj tjedana nakon prvog pregleda zbog JIA-e na našoj klinici, u kojem je učinjen kontrolni pregled; KP – keratopatija; M – MTX; Midr. – midrijatik (tropikamid), NKVO – najbolje korigirana vidna oštrina, S – sinehije; 0 – ne, 1 – da, 2 – stanje nakon operacije

### 4.3 Statistička analiza

Demografski podaci bolesnika opisani su deskriptivnim metodama. Za testiranje razlika NKVO-a na početku i na kraju praćenja primijenjen je Studentov t-test.

Kako bismo provjerili postoje li razlike u vrijednostima doza LKS-a koje su bolesnici primali u različitim vremenskim točkama, koristili smo neparametrijsku analizu varijance za zavisne uzorke (Friedman). Testirana je hipoteza da se distribucije doza po vremenskim točkama međusobno ne razlikuju, uz post hoc Bonferroni korekciju za broj međusobnih usporedbi.

Na temelju standardne prakse liječenje JIA-U-a, ovim istraživanjem prikupljeni su podaci o stanju upale u POS-u na temelju SUN kriterija i uporabi LKS terapije i IMT-a s 1205 pregleda („lokalnih stanja oka“). *Jedinica opažanja* jest oko. Prema kliničkom iskustvu i dosadašnjim istraživanjima, dva oka u istog ispitanika mogu pokazivati različitu razinu aktivnosti uveitisa i različit odgovor na terapiju (8). Podaci su zavisni, tj. svako oko je „samo sebi kontrola“. Drugi oblik „zavisnosti“ jest odnos dva oka u istog bolesnika (broj doza LKS-a i razina upale u POS-u prije i tijekom korištenja sistemske terapije). Podaci su zavisni i u vremenu (ponovljena mjerenja na istom oku) i u „prostoru“ (dva oka u istog djeteta) te su analizirani primjenom hijerarhijskih i/ili generalnih (generaliziranih) linearnih mješovitih modela. Za glavnu analizu, i zavisne varijable „broj dnevnih doza LKS-a“/“broj stanica POS-a“ (druga definira prvu) i glavna nezavisna varijabla – IMT (bez, MTX, biološka) tretirali su se kao longitudinalni podaci (longitudinalne zavisne varijable; u vremenu promjenjive nezavisne varijable). Korišten je statistički program SAS 9.3 (SAS Inc., Cary, NC) licenciran na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

### 4.4 Etički aspekti istraživanja

Medicinski podaci prikupljeni su u skladu s etičkim principima. Svi bolesnici ili njihovi skrbnici potpisivanjem Informiranog pristanka dali su svoju suglasnost za uzimanje podataka o tijeku bolesti za potrebe ovog istraživanja. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

## 5 REZULTATI

### 5.1 Svojstva djece i očiju s JIA-U-om uključenih u studiju

Uključeno je ukupno 38 djece (32 djevojčice) u dobi od 2 do 15 godina s JIA, među kojima je 69 očiju s JIA-U-om. Bolest je obostrana u 31, a jednostrana u 7 djece. U tablicama 17.-19. sažeta su svojstva djece u trenutku početka praćenja JIA-U-a u našoj klinici, a koji su bili i na sistemskom IMT-u zbog stanja artritisa i/ili zbog uveitisa refrakternog na LKS terapiju (potrebno > 2 deksametazon kapi dnevno za 0 stanica u POS-u) u trenutku uključanja, ranije ili kasnije u tijeku praćenja (podaci uzimani retrospektivno):

- a) Dob u času uključanja širokog je raspona kao i dob nastupa JIA-e i JIA-U (Tablica 17.).
- b) Oligoartritis je najčešći tip JIA-e među našim bolesnicima.
- c) U 15/38 (39,5 %) JIA-U se javio unutar prvih 12 mjeseci, a od njih u 5/38 (13,2 %) se JIA-U javio prije artritisa. U 76,3 % naših ispitanika uveitis se javio do 4. godine od početka JIA-e (Tablica 19.).
- d) U gotovo polovice djece uveitis je otkriven pri prvom pregledu u klinici (Tablica 18.).
- e) Na prvom pregledu u klinici, tj. prilikom uključanja ispitanika u studiju, 79,7 % očiju ima ≤ 1+ stanica u POS-u (Tablica 18.).
- f) U vrijeme prvog pregleda u klinici 50 % djece već je imalo komplikacije uveitisa (Tablica 18.).
- g) Na prvom pregledu u našoj Klinici 23 djece (60,5 %) već je primalo terapiju MTX-om, a 8 (21,0 %) biološke lijekove (prvenstveno anti-TNF-alfa lijekove), dok je 4 djece koristilo i sistemske kortikosteroide (Tablica 17.).
- h) Na prvom pregledu u klinici LKS u obliku kapi rabljeni su za liječenje uveitisa u 61 oku (88,4 %) s do najviše 10 dnevnih primjena. Većina je istodobno liječena i primjenom kortikosteroidne masti (75,4 % očiju), također do 10 primjena dnevno) (Tablica 17.).

Tablica 17. Svojstva uključene djece na prvom pregledu u klinici te trenutno primjenjivana sistemska i lokalna terapija na prvom pregledu u klinici. Podaci su brojevi (postotci) ili medijani (raspon)

| Svojstva ispitanika na 1. pregledu u klinici     |                       | Terapija na 1. pregledu u klinici        |            |
|--|-----------------------|--|------------|
| Broj ispitanika                                  | 38                    | <b>Sistemska terapija na 1. pregledu</b> |            |
| Broj uveitisom zahvaćenih očiju                  | 69                    | Bilo koji sDMARD                         | 24 (63,1)  |
| Broj djevojčica                                  | 32 (84,2 %)           | MTX                                      | 23 (60,5)  |
| Dob u času uključenja (god.)                     | 4,9 (1,3 – 15,2)      | Leflunomid                               | 1 (2,6)    |
| Dob nastupa JIA-e (god.)                         | 2,5 (1,1 – 12,6)      | Mikofenolat-mofetil                      | 0          |
| Dob nastupa JIA-U-a (god.)                       | 4,4 (1,3 – 14,1)      | Glukokortikoidi                          | 4 (10,5)   |
| Vrijeme trajanja JIA-e do nastupa JIA-U-a (god.) | 1,96<br>(0,08 – 7,00) | NSAID                                    | 18 (47,4)  |
| <b>Tip JIA</b>                                   |                       | Bilo koji bDMARD                         | 8 (21,0)   |
| Oligoartritis                                    | 23 (60,5 %)           | Adalimumab                               | 4          |
| Poliartritis                                     | 7 (18,4 %)            | Infliksimumab                            | 0          |
| - RF negativni                                   | 3                     | Etanercept                               | 3          |
| - RF pozitivni                                   | 1                     | Tocilizumab                              | 1          |
| - nedostaje podatak                              | 3                     | <b>Lokalna terapija na 1. pregledu</b>   |            |
| Artritis povezan s entezitisom                   | 2 (5,3 %)             | Kortikosteroidne kapi                    | 61 (88,4)  |
| Psorijatični                                     | 0                     | - broj dnevnih doza                      | 4 (0 – 10) |
| Sistemski  | 0                     | Kortikosteroidna mast                    | 52 (75,4)  |
| Nedostaje podatak                                | 6 (15,8 %)            | - broj dnevnih doza                      | 1 (0 – 10) |

bDMARD - biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs*); JIA – juvenilni idiopatski artritis, JIA-U – uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa; MTX- metotreksat; NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal antiinflammatory drugs*); RF- reumatoidni faktor; sDMARD - sintetski antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*)

Upala je (na temelju stupnjevanja broja stanica u POS-u pomoću SUN kriterija – Tablica 5.) uglavnom bila blaga do umjerena (razina 0,5 ili 1 u ukupno 66,7 % očiju), a u 9 očiju (13,0 %) u trenutku uključanja u studiju nije bilo znakova upale (trenutno su bili u remisiji). U 14 očiju upala je bila jačeg intenziteta (SUN stupanj 2 ili 3) (Tablica 18.).

Komplikacije uveitisa uočene su u 33 oka (47,8 %), najčešće katarakta (26,4 %), sinehije (29,0 %) i keratopatija (21,7 %) (Tablica 18.).

Tablica 18. Stanje upale u prednjoj očnoj sobici (POS) i prisutnost komplikacija uveitisom zahvaćenih bolesnika ili očiju pri prvom pregledu u klinici

| <b>Intenzitet upale na 1. pregledu, SUN stupanj upale u POS-u (0-4)</b> | <b>Medijan (rang)</b> | <b>Svojstva JIA-U na 1.pregledu u klinici</b> | <b>N bolesnika (%)</b> |
|---|-----------------------|---|------------------------|
| 0   | 9 (13,0)              | Novootkriven, bez komplikacija                | 16 (42,1)              |
| 0.5+  | 20 (29,0)             | Novootkriven, već prisutne komplikacije       | 11 (28,9)              |
| 1+  | 26 (37,7)             | Prethodno liječen drugdje                     | 11 (28,9)              |
| 2+  | 11 (15,9)             | S komplikacijama ukupno bolesnika             | 19 (50,0)              |
| 3+  | 3 (4,4)               | <b>Komplikacije JIA-U-a</b>                   | <b>N očiju (%)</b>     |
| 4+  | 0                     | Katarakta                                     | 17 (26,4)              |
| Ukupno  | 1,0 (0-3)             | Stanje nakon operacije katarakte              | 5 (7,3)                |
|   |                       | Sinehije                                      | 20 (29,0)              |
|   |                       | Keratopatija                                  | 15 (21,7)              |
|   |                       | Glaukom ili očna hipertenzija                 | 3 (4,4)                |
|   |                       | Ukupno  | 33 (47,8)              |

SUN – standardizirana nomenklatura uveitisa, JIA-U – uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa



Tablica 19. Nastup JIA-U-a u odnosu na početak JIA-e

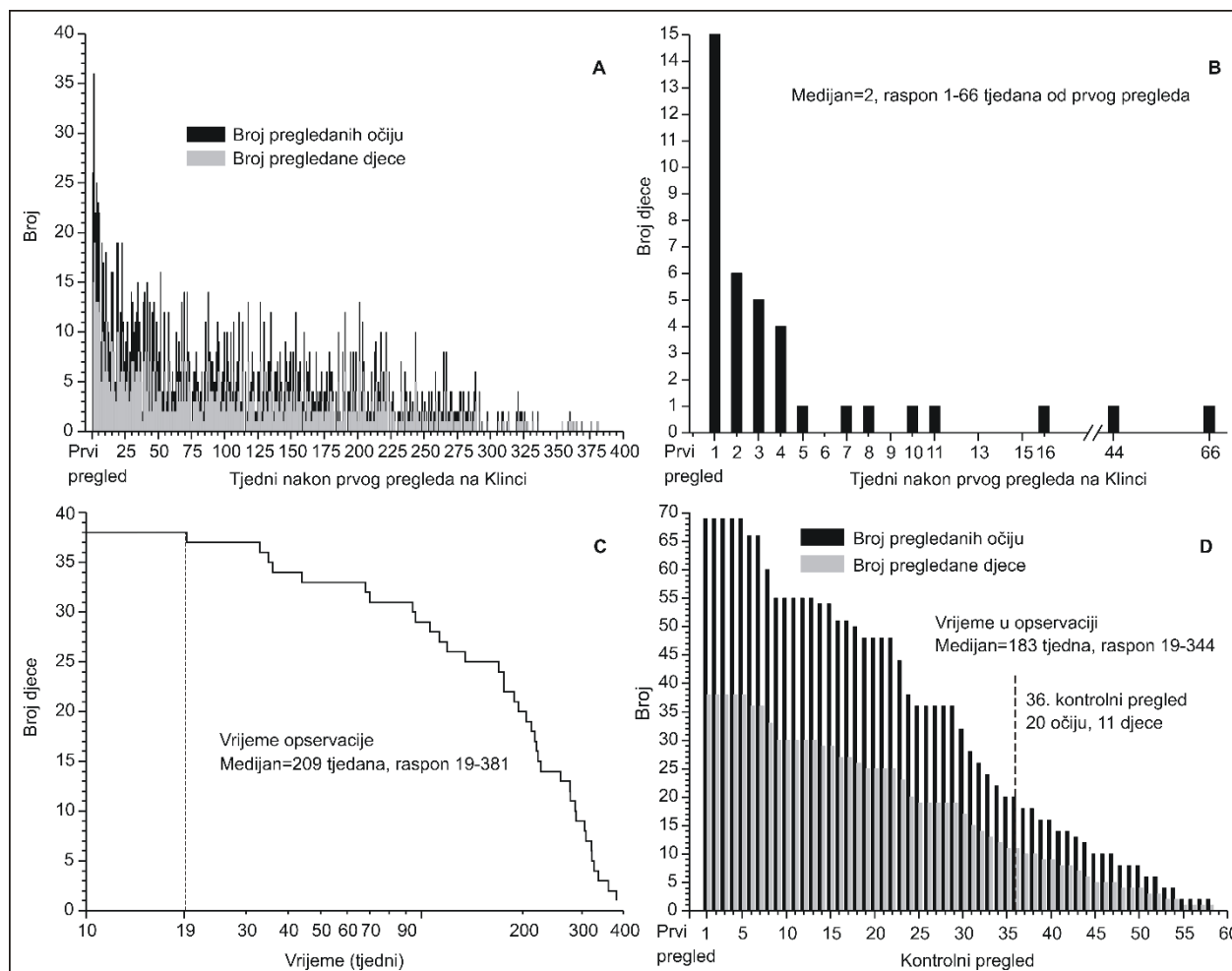
| Nastup JIA-U-a u odnosu na JIA-u | N (%)        |
|----------------------------------|--------------|
| Uveitis prije JIA-e              | 5/38 (13,2)  |
| U 1. god.                        | 10/38 (26,3) |
| U 2. god.                        | 7/38 (18,4)  |
| U 3. god.                        | 5/38 (13,2)  |
| U 4. god.                        | 2/38 (5,3)   |
| U 5. god.                        | 0/38 (0)     |
| U 6. god.                        | 1/38 (2,6)   |
| U 7. god.                        | 4/38 (10,5)  |
| Nedostaje podatak                | 4/38 (10,5)  |

JIA – juvenilni idiopatski artritis, JIA-U – uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa

## 5.2 Tijek opservacije

Tijekom razdoblja koje je predmet ove analize, vremenski intervali između kontrolnih pregleda – od prvog pregleda u klinici do prvog sljedećeg te između pojedinačnih kontrolnih pregleda – izrazito su varirali, što je dijelom posljedica težine bolesti, ali i suradljivosti roditelja/djece (pridržavanje termina). Stoga je na tjednoj osnovi (svaki tjedan, definirano od dana prvog pregleda u klinici) broj djece (očiju) koja su bila na kontrolnom pregledu izrazito varirao: primjerice, u prvom tjednu pregledano je 15 djece (26 očiju), u drugom tjednu 19 djece (36 očiju), u trećem tjednu 13 djece (22 oka), a primjerice, u sedmom tjednu je pregledano 5 djece (9 očiju), a u 154. tjednu nakon prvog pregleda 6 djece (12 očiju) – Slika 7A ocrtava varijabilnost dinamike pregleda u promatranom razdoblju. Vrijeme proteklo od prvog pregleda u klinici do prvog idućeg kontrolnog pregleda najčešće je iznosilo 1 tjedan (u 15 djece), 2 tjedna u 6 djece, 3 tjedna u 5 djece, 4 u četvero djece te dalje za po jedno dijete 5, 7, 8, 10, 11, 16, 44 i 66 tjedana (Slika 1B). Sva djeca u ovoj studiji praćena su tijekom najmanje 19 tjedana nakon prvog pregleda u klinici (najkraće vrijeme opservacije), najdulje praćenje iznosilo je 381 tjedan (jedno dijete), a medijan 209 tjedana (4,4 godine) (Slika 1C).

Prikupljeni su podaci s ukupno 1205 kontrolnih pregleda.



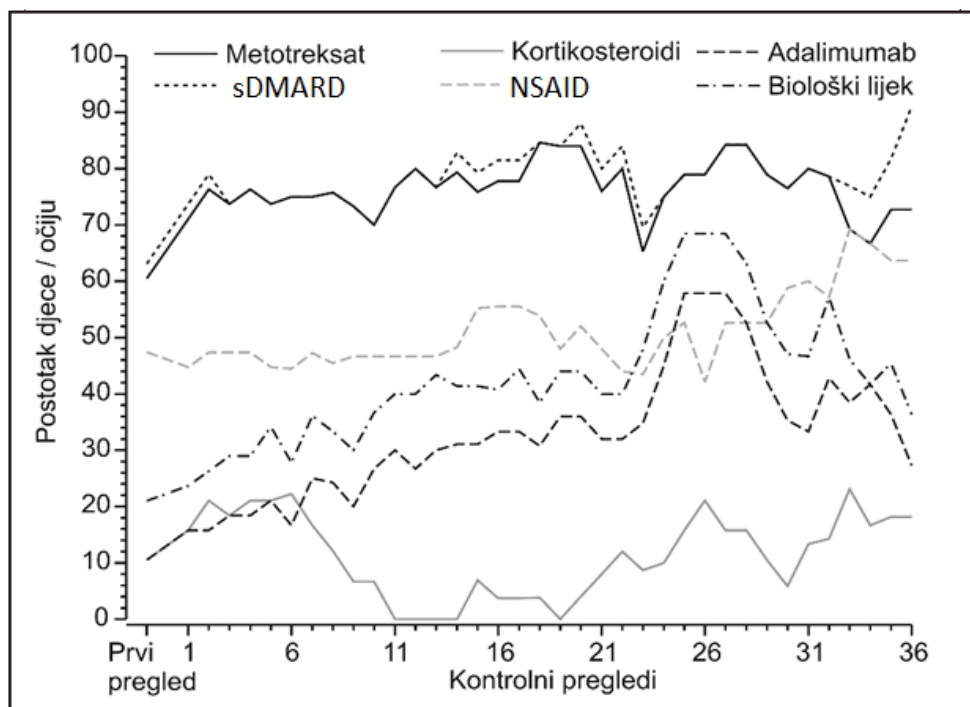
Slika 7. Grafikoni dinamike praćenja djece u promatranom razdoblju. **A.** Broj pregledane djece i očiju po tjednima nakon prvog pregleda u klinici. **B.** Distribucija djece prema vremenu (u tjednima) proteklom od prvog pregleda na klinici do prvog sljedećeg kontrolnog pregleda. **C.** Krivulja „preživljenja“ u praćenju. Isprekidana crta označava 19 tjedana – najkraće razdoblje praćenja. **D.** Distribucija djece/očiju po broju kontrolnih pregleda.

Tijekom tog vremena, sva djeca (sve oči) pregledana su na najmanje 5 kontrolnih pregleda, ostalih 36 djece/66 očiju bilo je na najmanje 7 kontrolnih pregleda, a broj zatim počinje opadati (Slika 7D). Nakon 36. kontrolnog pregleda (11 djece / 20 očiju), broj djece u praćenju pao je ispod 10, a broj očiju ispod 20 (Slika 7D). Stoga su za analizu korišteni podaci prikupljeni do 36. kontrolnog pregleda – broj djece i očiju nakon toga je mali te pojedinačni događaji/vrijednosti mogu pretjerano utjecati na rezultate. U vremenskom smislu, razdoblje do 36. kontrolnog pregleda je razdoblje u kojem su djeca praćena najmanje 19, a najviše 344 tjedna (medijan 183 tjedna, tj. 3,8 god.) (Slika 7D).

### 5.3 Opis kretanja uporabe sistemne i lokalne terapije, stanja upale i komplikacija tijekom promatranog razdoblja

#### 5.3.1 Tijek primjene sistemne terapije tijekom opservacije

Udio (postotak) djece koja su tijekom opservacije – od prvog pregleda na klinici do 36. kontrolnog pregleda – liječena sDMARD lijekovima, kortikosteroidima, NSAID-om i biološkim lijekovima znatno je varirao od pregleda do pregleda: terapija je započinjana (bilo primarno zbog stanja JIA-e, bilo zbog stanja uveitisa) ili prekidana (najčešće kratkotrajno zbog neželjenih učinaka ili zbog stanja bolesti). Ipak, neki trendovi su uočljivi (Slika 8.): a) od početnih 60 %, tijekom opservacije sDMARD su do kraja praćenja barem u nekom periodu primala sva djeca, a do kraja praćenja oko 80 % (većinom je korišten MTX, a samo sporadično leflunomid i MMF); b) udio djece u kojih su rabljeni kortikosteroidi varirao je od oko 20 % do 0 %, a udio onih koji su primali sistemski NSAID kontinuirano se kretao oko 50 %; c) udio djece liječene biološkim lijekovima je kontinuirano rastao – od 10 % na adalimumabu, odnosno 20,5 % na bilo kojem biološkom lijeku (adalimumab, etanercept, infliksimab ili tocilizumab) pri prvom pregledu u klinici, udio je rastao postupno do između 20 % i 30 % na adalimumabu i između 30 % i 40 % na bilo kojem biološkom lijeku.



Slika 8. Prikaz primjene sistemne terapije – postotak djece u koje se rabi pojedini lijek tijekom opservacije (sDMARD – sintetski antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti; NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi).

U naših ispitanika MTX je uveden zbog JIA-U-a u 14,5%, a istovremeno zbog JIA-e i JIA-U-a u 50,7 % (ukupno 65,2 %). Biološka terapija je uvedena zbog JIA-U-a u 35 %, a zajedno zbog JIA-e i JIA-U-a u 50 %. 15 % je primalo biološku terapiju isključivo zbog JIA-e (Tablica 20.).

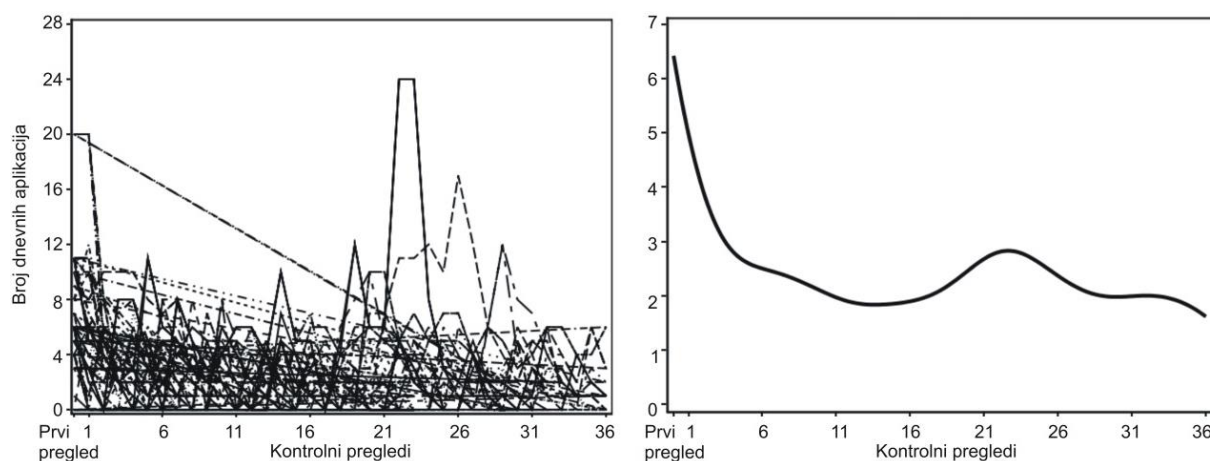
Tablica 20. Razlozi uvođenja MTX-a i biološke terapije u tijeku praćenja

| Razlog uvođenja terapije | MTX            | Biološka terapija |
|--------------------------|----------------|-------------------|
| JIA                      | 24/69 (34,8 %) | 6/40 (15 %)       |
| JIA-U                    | 10/69 (14,5 %) | 14/40 (35 %)      |
| Istovremeno JIA i JIA-U  | 35/69 (50,7 %) | 20/40 (50 %)      |

JIA – juvenilni idiopatski artritis, JIA-U – uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa

### 5.3.2 Trend primijenjenih doza LKS pripravaka tijekom opservacije

Broj dnevnih doza (po oku) LKS (kapi + mast kumulativno) izrazito je varirao tijekom vremena opservacije (ovisno o stanju bolesti): Slika 9. lijevo prikazuje individualne vrijednosti po oku, a Slika 9. desno prikazuje trend (*spline*) koji jasno ukazuje na smanjenje broja doza LKS-a tijekom vremena.



Slika 9. **Lijevo.** Lokalni kortikosteroidni pripravci (kapi + mast) – individualne vrijednosti broja dnevnih doza tijekom vremena praćenja. **Desno.** Lokalni kortikosteroidni pripravci – trend dnevnih primjena (*spline*).

S obzirom na velike varijacije u broju korištenih dnevnih doza tijekom vremena, zbog specifičnosti dinamike samog JIA-U-a kao takvog i njegovog kroničnog refrakternog tijeka, smatramo da je najbolji prikaz stvarne učinkovitosti kao u našem istraživanju (Slika 9.), jer su uzeti u obzir podaci sa svih kontrolnih pregleda tijekom praćenja i prikazani kao trend. Međutim, zbog detaljne analize podataka presječno, tj. u određenim vremenskim točkama, prikazali smo podatke i na taj način (Tablice 21-26., Slika 10. i 12.). Ovakvim prikazom podataka bili smo u mogućnosti učiniti usporedbe s drugim istraživanjima i prikazati različite rezultate na istim bolesnicima, ovisno o odabranim mjerama ishoda.

### **5.3.3 Prikaz potrebnih dnevnih doza LKS-a tijekom primjene IMT-a u određenim vremenskim točkama**

Od trenutka praćenja očiju s JIA-U-om s biološkom terapijom, uz MTX, prikazali smo broj i postotak očiju s određenim brojem dnevnih doza LKS-a (0, 1, 2, 3 i  $\geq 4$ ) u 0., 3., 6., 12., 24., 36. i 48. mjesecu praćenja. Na početku 57,5 % očiju ima  $\geq 3$  i više dnevne doze LKS-a. Već u 3. mjesecu taj postotak je pao na 23,3 %. Od 12. do 36. mjeseca zadržava se na 10 – 13,4 % i tek od 48. mjesecu svi su imali najviše 2 dnevne doze LKS-a. Do kraja 12. mjeseca konstantno je rastao postotak očiju za koje nije više bio potreban LKS, s početnih 23,4 % na 65 % u 12. mjesecu primjene biološke terapije. U 24. mjesecu nešto je manji postotak očiju bez terapije, 53,3, a zatim ponovno raste, na 60,9 % u 36. mjesecu i ponovno pada na 50 % u 48. mjesecu. Zbog sve većeg osipanja broja očiju, nakon 48. mjeseca praćenja više nismo prikazivali rezultate (Tablica 21.).

Tablica 21. Učestalosti postizanja određene dnevne doze LKS-a u zadanim vremenima tijekom praćenja, a od trenutka uvođenja biološke terapije, uz MTX

| Vrijeme<br>(Broj očiju) | Doze LKS   |                 |                 |                 |                   |  |
|-------------------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|--|
|                         | 0<br>N (%) | 1x/dan<br>N (%) | 2x/dan<br>N (%) | 3x/dan<br>N (%) | ≥4 x/dan<br>N (%) |  |
| Početak (N = 47)        | 11 (23,4)  | 8 (17)          | 1 (2,1)         | 7 (14,9)        | 20 (42,6)         |  |
| 3. mj (N = 43)          | 18 (41,8)  | 5 (11,6)        | 10 (23,3)       | 3 (7)           | 7 (16,3)          |  |
| 6. mj (N = 40)          | 18 (45)    | 4 (10)          | 7 (17,5)        | 7 (17,5)        | 4 (10)            |  |
| 12. mj (N = 40)         | 26 (65)    | 5 (12,5)        | 5 (12,5)        | 1 (2,5)         | 3 (7,5)           |  |
| 24. Mj (N = 30)         | 16 (53,3)  | 9 (30)          | 1 (3,3)         | 2 (6,7)         | 2 (6,7)           |  |
| 36. mj (N = 23)         | 14 (60,9)  | 3 (13)          | 3 (13)          | 3 (13)          | 0                 |  |
| 48. mj (N = 18)         | 9 (50)     | 5 (27,8)        | 4 (22,2)        | <b>0</b>        | <b>0</b>          |  |

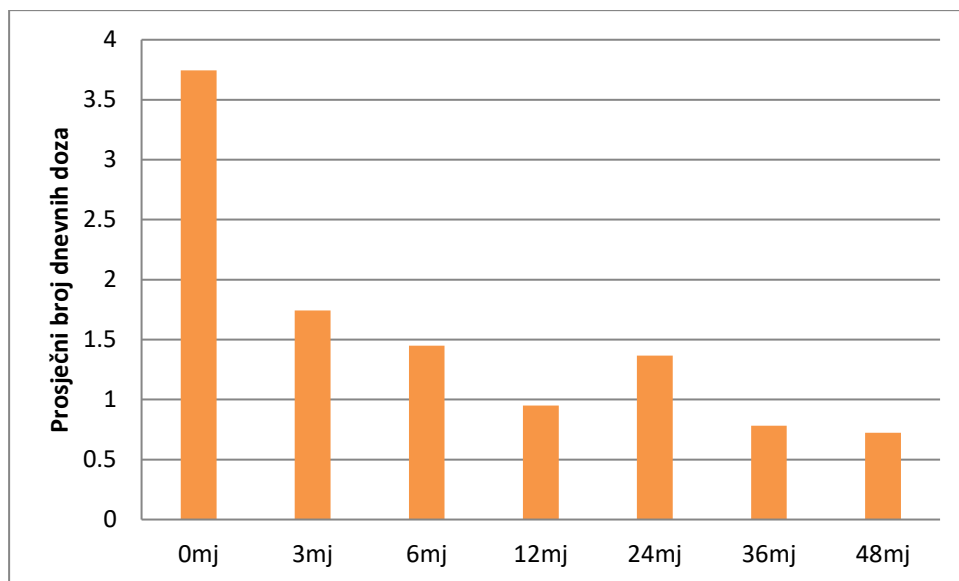
LKS- lokalni kortikosteroidi

U naših bolesnika prosječni broj doza LKS-a na početku praćenja zbog JIA-U-a se u prvih 12 mjeseci konstantno smanjivao, s 3,74 na početku, na 0,95 prosječnih doza u 12. mjesecu praćenja. U 24. mjesecu nešto je veći prosjek, 1,37, ali se zatim ponovno smanjuje, do 0,72 u 48. mjesecu (Tablica 22., Slika 10.).

Tablica 22. Deskriptivni prikaz podataka za prosječne vrijednosti uz pripadajuće standardne devijacije te raspon vrijednosti doza LKS-a u svakoj točki mjerenja.

| Doza LKS i vrijeme       | M ± sd       | min | max |
|--------------------------|--------------|-----|-----|
| Doze na početku (N = 47) | 3,74 ± 4,371 | 0   | 20  |
| Doze 3. mjesec (N = 43)  | 1,74 ± 2,341 | 0   | 10  |
| Doze 6. mjesec (N = 40)  | 1,45 ± 1,616 | 0   | 5   |
| Doze 12. mjesec (N = 40) | 0,95 ± 1,947 | 0   | 10  |
| Doze 24. mjesec (N = 30) | 1,37 ± 3,011 | 0   | 12  |
| Doze 36. mjesec (N = 23) | 0,78 ± 1,126 | 0   | 3   |
| Doze 48. mjesec (N = 18) | 0,72 ± 0,826 | 0   | 2   |

M = aritmetička sredina, min = najmanja postignuta vrijednost, max = najveća postignuta vrijednost, sd = standardna devijacija;



Slika 10. Prikaz prosječnih vrijednosti broja dnevnih doza lokalnih kortikosteroida u pojedinoj vremenskoj točki

Tablica 23. Testiranje distribucije doza lokalnih kortikosteroida i post hoc testiranje svih vremenskih točaka

|  |              | <b>P</b>     |               |
|--|--------------|--------------|---------------|
| H0: distribucije doza u svim vremenskim točkama bit će jednake |              | <b>0,000</b> |               |
| Doza LKS-a i vrijeme   | z-vrijednost | P            | pril. p       |
| Doza 0 – 3 (mjeseca)   | 1,167        | 0,105        | 1,000         |
| Doza 0 – 6   | 0,917        | 0,203        | 1,000         |
| <b>Doza 0 – 12</b>   | <b>2,583</b> | <b>0,000</b> | <b>0,007*</b> |
| <b>Doza 0 – 24</b>   | <b>2,333</b> | <b>0,001</b> | <b>0,025*</b> |
| <b>Doza 0 – 36</b>   | <b>2,722</b> | <b>0,000</b> | <b>0,003*</b> |
| <b>Doza 0 – 48</b>   | <b>2,917</b> | <b>0,000</b> | <b>0,001*</b> |
| Doza 3 – 6   | -0,250       | 0,728        | 1,000         |
| Doza 3 – 12  | 1,417        | 0,049        | 1,000         |
| Doza 3 – 24  | 1,167        | 0,105        | 1,000         |
| Doza 3 – 36  | 1,556        | 0,031        | 0,646         |
| Doza 3 – 48  | 1,750        | 0,015        | 0,317         |
| Doza 6 – 12  | 1,667        | 0,021        | 0,433         |
| Doza 6 – 24  | 1,417        | 0,049        | 1,000         |

|              |        |       |       |
|--------------|--------|-------|-------|
| Doza 6 – 36  | 1,806  | 0,012 | 0,255 |
| Doza 6 – 48  | 2,000  | 0,005 | 0,115 |
| Doza 12 – 24 | -0,250 | 0,728 | 1,000 |
| Doza 12 – 36 | 0,139  | 0,847 | 1,000 |
| Doza 12 – 48 | 0,333  | 0,643 | 1,000 |
| Doza 24 – 36 | 0,389  | 0,589 | 1,000 |
| Doza 24 – 48 | 0,583  | 0,418 | 1,000 |
| Doza 36 – 48 | 0,194  | 0,787 | 1,000 |

LKS- lokalni kortikosteroidi; p = statistička značajnost; pril. p = prilagođena (*adjusted*) p-vrijednost nakon korekcije

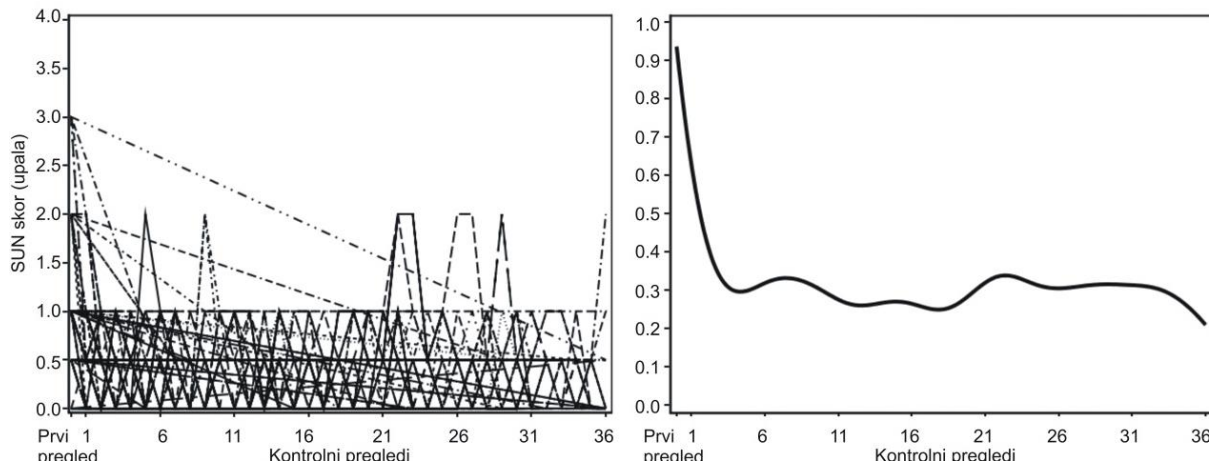
U Tablici 23. prikazani su podaci Friedmanovog testa i post hoc testa, kojima se ispitalo koje se vremenske točke razlikuju statistički značajno s obzirom na dnevnu dozu LKS-a. Početnim testiranjem dobiveno je kako postoje statistički značajne razlike u distribucijama doza u pojedinim vremenskim točkama ( $p < 0,05$ ) te smo nakon toga proveli post hoc testiranje kako bismo identificirali koje se vremenske točke međusobno razlikuju u vrijednosti doza. Bonferroni korekcijom se korigirao velik broj međusobnih usporedbi.

Na temelju Tablice 23. vidljivo je kako postoji statistički značajna razlika u vrijednostima doza koje su pacijenti primali nakon godinu dana u odnosu na početno mjerenje ( $p = 0,007$ ), nakon dvije godine ( $p = 0,025$ ), tri godine ( $p = 0,003$ ) te nakon četiri godine ( $p = 0,001$ ), na način da su u svim navedenim vremenskim točkama pacijenti primali manje doze ( $M_{12mj} = 0,95$ ;  $M_{24mj} = 1,37$ ;  $M_{36mj} = 0,78$ ;  $M_{48mj} = 0,72$ ) u odnosu na početno mjerenje ( $M = 3,74$ ) ( $M$  – aritm. sredina).

#### 5.3.4 Trend stanja upale u POS-u tijekom opservacije

Stupanj upale u POS-u (po oku) izrazito je varirao tijekom vremena opservacije (egzacerbacije/smirivanje upale): Slika 11. lijevo prikazuje podatke o stanju upale u POS-u sa svih kontrolnih pregleda i individualne vrijednosti po oku, a Slika 11. desno prikazuje trend (spline), koji jasno ukazuje na sniženje stupnja upale u POS-u prema SUN kriterijima tijekom vremena opservacije.





**Slika 11. Lijevo.** Upala (stupanj upale u prednjoj očnoj sobici prema SUN kriterijima) – individualne vrijednosti tijekom vremena praćenja. **Desno.** stupanj upale u prednjoj očnoj sobici prema SUN kriterijima tijekom opservacije – trend (*spline*).

Sobzirom na velike varijacije u stupnju upale u POS-u tijekom vremena, zbog specifičnosti dinamike samog JIA-U-a kao takvog i njegovog kroničnog refrakternog tijeka, prikaz stvarne učinkovitosti IMT-a je najobjektivniji ako se uzmu u obzir podaci sa svih pregleda i prikazuju u obliku trenda, kao u našem istraživanju (Slika 11.). Međutim, prilikom usporedbe učinkovitosti liječenja ili lijekova međusobno u određenim vremenskim intervalima ili u određenom odmaku od početka korištenja terapije, potrebno je prikazati detaljne podatke i presječno. Nadalje, u većini studija način prikaza odgovora na terapiju upravo je presječno, tj. periodično mjerenje na istim ispitanicima ovisno o različito uzetim mjerama ishoda. Ovakvim prikazom podataka bili smo u mogućnosti učiniti usporedbe s drugim istraživanjima i prikazati različite rezultate na istim bolesnicima, ovisno o odabranim mjerama ishoda.

### 5.3.5 Prikaz postignute razine stupnja upale u POS-u tijekom primjene IMT-a u određenim vremenskim točkama

Od trenutka početka praćenja očiju s JIA-U-om s biološkom terapijom, uz MTX, prikazali smo broj i postotak očiju s određenim stupnjem upale u POS-u (0, 0.5+, 1+, 2+,  $\geq 3+$ ) u 0., 3., 6., 12., 24., 36. i 48. mjesecu praćenja (Tablica 24.). Na početku 10,6 % očiju ima stupanj upale u POS-u  $\geq 2+$ . Već u 3. mjesecu svi imaju najviše 1+ stupanj upale. Stupanj upale u POS-u 0.5+ i 1+ zajedno u 3. mjesecu nađe se u 41,9 %, u 12. mjesecu pada na 25 %, a do kraja 48. mjesecu varira od 21,7 do 38,9 %. Ostali imaju inaktivnu upalu u POS-u, s korištenjem LKS-a ili bez njega (Tablica 24.). Zbog sve većeg osipanja broja očiju, nakon 48. mjeseca praćenja više nismo prikazivali rezultate.

Tablica 24. Učestalost postizanja određenog stupnja upale u POS-u prema SUN kriterijima u zadanim vremenima tijekom praćenja, a od trenutka uvođenja biološke terapije, uz MTX

| Vrijeme<br>(Broj očiju)  | SUN stupanj |               |             |             |             |
|--------------------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
|                          | 0<br>N (%)  | 0,5+<br>N (%) | 1+<br>N (%) | 2+<br>N (%) | 3+<br>N (%) |
| Početak studije (N = 47) | 15 (31,9)   | 21 (44,7)     | 6 (12,8)    | 5 (10,6)    | 0           |
| 3. mjesec (N = 43)       | 25 (58,1)   | 14 (32,6)     | 4 (9,3)     | 0           | 0           |
| 6. mjesec (N = 40)       | 24 (60)     | 14 (35)       | 2 (5)       | 0           | 0           |
| 12. mjesec (N = 40)      | 30 (75)     | 7 (17,5)      | 3 (7,5)     | 0           | 0           |
| 24. mjesec (N = 30)      | 21 (70)     | 7 (23,3)      | 2 (6,7)     | 0           | 0           |
| 36. mjesec (N = 23)      | 18 (78,3)   | 4 (17,4)      | 1 (4,3)     | 0           | 0           |
| 48. mjesec (N = 18)      | 11 (61,1)   | 7 (38,9)      | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>    |

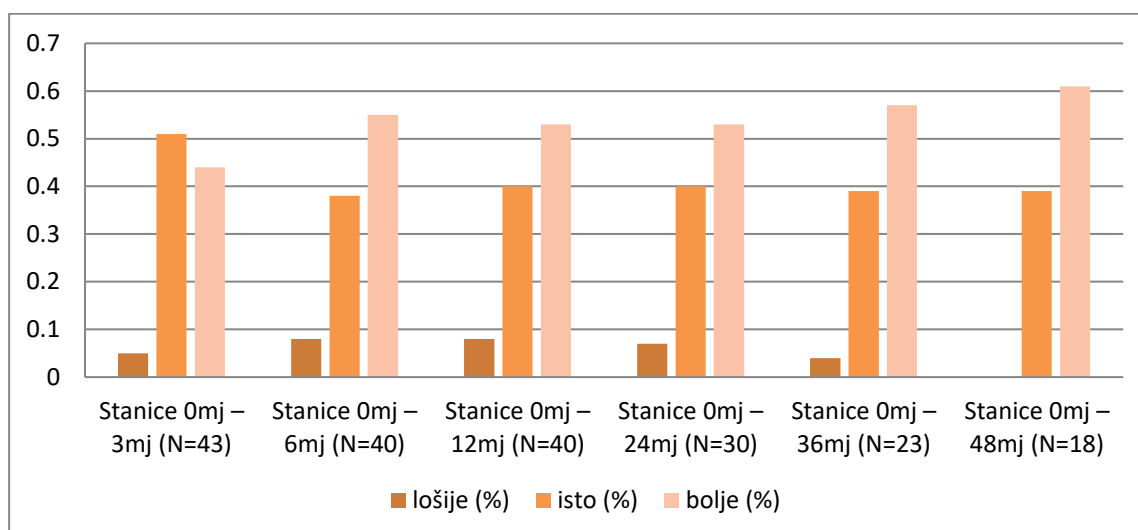
SUN stupanj- stupanj upale u POS-u prema SUN kriterijima

### 5.3.6 Prikaz promjene razine stupnja upale u POS-u tijekom primjene IMT-a u određenim vremenskim točkama

Kao što je prikazano u Tablici 25. i na Slici 12., u više od polovice pacijenata došlo je do poboljšanja u stupnju stanica u POS-u, odnosno do smanjenja stupnja upale u 6., 12. i 24. mjesecu praćenja (55 %, 52,5 % i 53,3 %). U svim spomenutim točkama mjerenja kod manjeg broja pacijenata došlo je do pogoršanja, dok je stupanj upale bio jednak početno izmjenom kod nešto više od 50 % pacijenata nakon 3 mjeseca (51,2 %), a zatim se taj postotak smanjio nakon 6 mjeseci (37,5 %) te je nakon godinu dana i nakon dvije godine iznosio 40,0 %. Nakon tri godine i četiri godine vidljivo je kako je kod većine pacijenata i dalje prisutno poboljšanje (56,5 % i 61,1 %), dok je kod samo jednog pacijenta izmjeren veći stupanj nakon tri godine negoli na početku (4,3 %).

Tablica 25. Deskriptivni podaci promjena u stupnju upale u POS-u u odnosu na početno mjerenje

| Raspon mjeseci<br>(N = broj<br>ispitanika) | Pogoršanje (%) | Bez promjene (%) | Poboljšanje (%) |
|--|----------------|------------------|-----------------|
| 0 – 3. (N = 43)                            | 2 (4,7 %)      | 22 (51,2 %)      | 19 (44,1 %)     |
| 0 – 6. (N = 40)                            | 3 (7,5 %)      | 15 (37,5 %)      | 22 (55 %)       |
| 0 – 12. (N = 40)                           | 3 (7,5 %)      | 16 (40,0 %)      | 21 (52,5 %)     |
| 0 – 24. (N = 30)                           | 2 (6,7 %)      | 12 (40,0 %)      | 16 (53,3 %)     |
| 0 – 36. (N = 23)                           | 1 (4,3 %)      | 9 (39,1 %)       | 13 (56,5 %)     |
| 0 – 48. (N = 18)                           | 0 (0,0 %)      | 7 (38,9 %)       | 11 (61,1 %)     |



Slika 12. Raspodjela ispitanika s obzirom na stupanj upale u prednjoj očnoj sobici u pojedinoj vremenskoj točki u odnosu na početno mjerenje. Stanice - stupanj upale u prednjoj očnoj sobici

### 5.3.7 Zajednički prikaz potrebnih dnevnih doza LKS-a i postignute razine stupnja upale u POS-u tijekom primjene IMT-a u određenim vremenskim točkama

Kada smo paralelno procjenjivali učinak IMT-a na razinu stanica u POS-u i koliko je potrebno doza LKS-a da bi se to postiglo, rezultati očekivano pokazuju nešto slabiju učinkovitost za strože kriterije, i izvrsnu učinkovitost za blaže kriterije (Tablica 26.). Tek u 48. mjesecu praćenja svi bolesnici koji su ostali u praćenju imaju stupanj upale  $\leq 0.5+$  i  $\leq 2$  doze LKS dnevno.

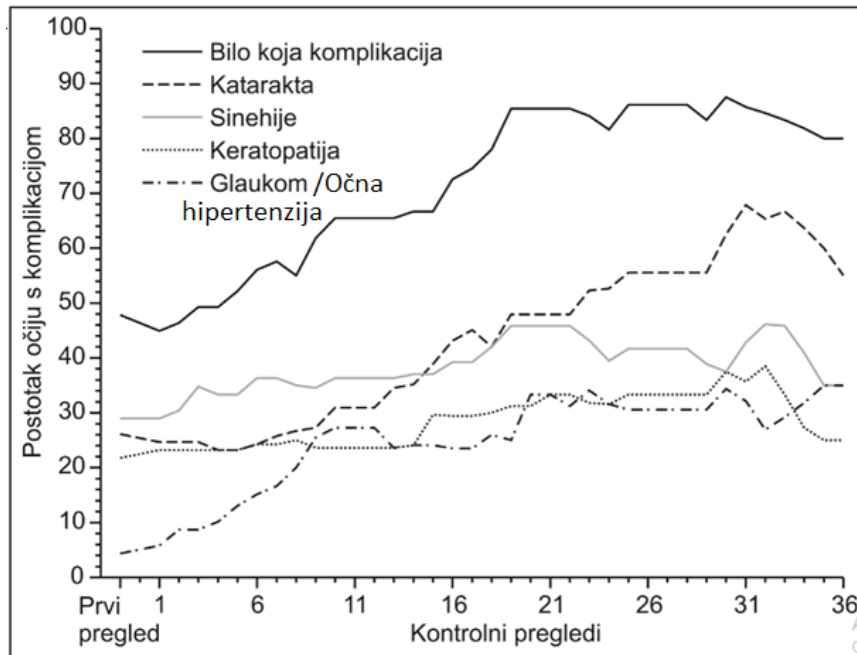
Tablica 26. Učestalosti postizanja određene doze LKS-a i određene razine stupnja upale u POS-u u zadanim vremenima tijekom praćenja, a od trenutka uvođenja biološke terapije, uz MTX, prema različitim definicijama učinkovitosti IMT-a

| Vrijeme praćenja | Stupanj 0 u POS-u i 0 doza LKS-a | Stupanj 0 u POS-u i $\leq 2$ doze LKS-a | Stupanj $\leq 0.5+$ u POS-u i $\leq 2$ doze LKS-a |
|------------------|----------------------------------|---|---|
| Početak studije  | 9/47 (19,1 %)                    |   |   |
| U 3. mjesecu     | 18/43 (41,9 %)                   | 25/43 (58 %)                            | 33/43 (76,7 %)                                    |
| U 6. mjesecu     | 18/40 (45 %)                     | 24/40 (60 %)                            | 29/40 (72,5 %)                                    |
| U 12. mjesecu    | 24/40 (60 %)                     | 30/40 (75 %)                            | 36/40 (90 %)                                      |
| U 24. mjesecu    | 16/30 (53,3 %)                   | 21/30 (70 %)                            | 26/30 (87 %)                                      |
| U 36. mjesecu    | 14/23 (60,9 %)                   | 17/23 (74 %)                            | 20/23 (87 %)                                      |
| U 48. mjesecu    | 9/18 (50 %)                      | 11/18 (61,1 %)                          | <b>18/18 (100 %)</b>                              |

LKS- lokalni kortikosteroidi, POS- prednja očna sobica, stupanj u POS-u – stupanj upale u POS-u prema SUN kriterjima

### 5.3.8 Prikaz tijeka nastanka komplikacija u dugoročnom praćenju bolesnika s JIA-U-om na IMT

Udio očiju s bilo kojom ili pojedinim specifičnim komplikacijama – posebice s kataraktom – povećavao se tijekom promatranog razdoblja (Slika 13.): ukupni postotak komplikacija na kraju praćenja bio je 80 %, što je odraz tijeka bolesti, a dijelom moguće i činjenice da su djeca s težim tijekom bolesti (i više komplikacija) dulje bila uključena u proces liječenja/praćenja (*confounding by indication*).



Slika 13. Udio očiju s komplikacijama tijekom opservacije (do 36. kontrolnog pregleda)

Ukupno je zbog komplikacija JIA-U-a učinjeno 18 operacija u općoj anesteziji, najčešće operacija katarakte (Tablica 27.).

Tablica 27. Učestalost operativnih zahvata zbog komplikacija JIA-U-a

| Operativni zahvat                            | N (%)          |
|--|----------------|
| Operacija katarakte                          | 14/69 (20,3 %) |
| Operacija glaukoma                           | 2/69 (2,9 %)   |
| Aplikacija EDTA na rožnicu zbog keratopatije | 2/69 (2,9 %)   |

EDTA- etilendiamintetraoctena kiselina

#### 5.4 Odnos između terapije sDMARD ili bDMARD lijekovima, LKS terapije i stanja upale u POS-u

Pri uključanju u opservaciju mnoga su djeca već primala DMARD lijekove (tj. IMT) (i drugu sistemnu terapiju), a praktično sva glukokortikoidne lokalne preparate. Za moguću detekciju uzročno-posljedične veze bilo bi potrebno promatrati samo djecu s JIA-U-om koja su na početku liječenja, bez DMARD lijekova, te procijeniti eventualne promjene u tijeku bolesti nastale nakon uvođenja tih lijekova (uz kontrolu za „remetilačke“ faktore; *confounding*). S obzirom na razmjerno (na sreću) nisku incidenciju JIA uveitisa, za takvo bi istraživanje bilo

potrebno iznimno dugo vrijeme – dugo vrijeme regrutacije i dugo vrijeme praćenja. Stoga su podaci prikupljeni ovim istraživanjem tretirani kao prostorni hijerarhijski podaci, tj. podaci s prostornim klasterima (*spatial clustered data*): ponovljena opažanja na očima koja su „ugniježđena“ (*nested*) u individualnu djecu (oči su jedan „klaster“, a djeca „nadklaster“) i analizirani su primjenom generaliziranih linearnih mješovitih modela (GLMM) u kojima je *oko* „ugniježđeno“ u *dijete* nasumični faktor (*random*), a primjena DMARD lijekova i druge terapije (i razna druga svojstva očiju i djece) su fiksni efekti; model tipa:

$$Y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 t_k + a_i + \varepsilon_{ijk}, \quad a_i \sim N(0, \sigma^2_{oko(dijete)}), \quad \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2_{res})$$

koji uzima u obzir moguću korelaciju između očiju u istog djeteta te ponovljenih opažanja u istom oku. Činjenica različitog vremenskog razmaka između ponovljenih opažanja kontrolirana je fiksnim efektom proteklog vremena u opservaciji (u tjednima) (logaritmirano na bazi *e*), a varijabilnost koja proistječe iz rednog broja opažanja, uključanjem rednog broja kontrolnog pregleda kao fiksnog efekta. Na taj način, podaci omogućuju detekciju **združenosti** između pojedinih predefiniраниh zavisnih i nezavisnih varijabli.

Analiza podataka temelji se na ovom logičkom slijedu (kojeg ujedno i evaluira):

1. Lokalni nalaz (stupanj upale u POS-u prema SUN kriterijima) navodi na početak lokalnog protuupalnog liječenja (kortikosteroidne kapi/mast; naklofenak), to intenzivnije što je stupanj veći ►►►
2. Stanje JIA-e i/ili uveitisa navodi na uvođenje sistemske protuupalne/imunosupresivne terapije (NSAID, kortikosteroidi, sDMARD ili bDMARD) ►►►
3. Sistemna terapija može se odraziti na lokalni nalaz upale (stupanj upale u POS-u) („smirenje“) ►►►
4. Blaža upala za posljedicu ima manje intenzivnu LKS terapiju.

Na sve ove procese mogu utjecati razni drugi čimbenici, poput prethodnih ili aktualnih komplikacija, dobi, druge lokalne terapije, proteklog vremena itd. Stoga su podaci analizirani u dva koraka.

**Prvi korak.** Postoji li združenost između činjenice primjene DMARD lijekova (sintetski, tj. sDMARD, biološki, tj. bDMARD) i intenziteta LKS terapije (dnevne doze kapi + masti)?

Zavisna varijabla je broj dnevnih kortikosteroidnih aplikacija; nezavisne varijable od interesa su primjena sDMARD lijekova i primjena bDMARD lijekova; osim vremena u opservaciji i rednog broja pregleda, kovarijante su: stupanj upale u POS-u, dob pri uključenju, dob u vrijeme nastupa uveitisa, primjena NSAID, kortikosteroida, drugih lokalnih lijekova, postojanje katarakte ili keratopatije te je li JIA tipa oligoartritis ili nekog drugog tipa. Dob pri uključenju, dob nastupa uveitisa i primjena topikalnog naklofenaka nisu bile združene s intenzitetom LKS-a (p-vrijednosti > 0,6) pa su isključene iz modela; između pregleda bilo je znatnih razlika, a intenzitet je opadao s logaritmom vremena. Združeni od interesa sažete su u Tablici 28.:

a) liječenje **biološkim DMARD lijekovima nezavisno je združeno s manjim intenzitetom lokalne kortikosteroidne terapije**

b) liječenje sDMARD-om pokazuje sličnu tendenciju, ali u ovom uzorku ne vidi se jasna združeniost

c) liječenje sistemskim NSAID-ima združeno je s nižim intenzitetom LKS terapije, ali ne i liječenje kortikosteroidima

d) viši stupanj upale u POS-u i JIA tipa oligoartritis združeni su s višim intenzitetom LKS terapije (združeniost višeg stupnja upale i višeg intenziteta terapije je razumljiva – jača upala razlog je intenziviranja terapije)

e) postoji tendencija združeniosti nalaza katarakte i intenzivnije LKS terapije.

Tablica 28. Sažetak multivarijantne analize varijable „intenzitet LKS terapije“

|                                      | $\beta$ (95% CI)     | P       |
|--------------------------------------|----------------------|---------|
| Biološki lijek (vs. ne)              | -0,45 (-0,68, -0,22) | < 0,001 |
| sDMARD (vs. ne)                      | -0,14 (-0,36, 0,08)  | 0,222   |
| NSAID sistemski (vs. ne)             | -0,58 (-0,85, -0,32) | < 0,001 |
| Kortikosteroid sistemski (vs. ne)    | 0,20 (-0,09, 0,49)   | 0,181   |
| Topikalni midrijatik (vs. ne)        | 0,99 (0,78, 1,21)    | < 0,001 |
| Stupanj upale u POS-u (za 1 stupanj) | 4,61 (4,37, 4,85)    | < 0,001 |
| Oligoartritis (vs. ostalo)           | 0,52 (0,13, 0,92)    | 0,009   |
| Katarakta (vs. ne)                   | 0,22 (-0,04, 0,49)   | 0,099   |
| Keratopatija (vs. ne)                | -0,29 (-0,65, 0,07)  | 0,112   |

DMARD – antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti; NSAID – nesteroidni protuupalni lijek

U sklopu opisanog logičkog slijeda, ovi rezultati ukazuju da primjena sistemne biološke terapije može rezultirati manje intenzivnom LKS terapijom.

**Drugi korak. Postoji li združenost između primjene DMARD lijekova (sintetski, biološki) i intenziteta upale (stupanj upale u POS-u; viši stupanj = jača upala)?**

Zavisna varijabla je stupanj upale u POS-u i analizirana je u dva modela: *prvi* (Model 1 u Tablici 29.) ima sve iste nezavisne varijable kao model opisan za analizu LKS terapije, ali bez „intenziteta LKS terapije“ kao nezavisne varijable, a *drugi* uključuje i nju (Model 2 u Tablici 29.).

U *prvom* modelu (Model 1, Tablica 29.), uporaba topikalnog naklofenaka i tip JIA-e nisu pokazali niti trend združenosti sa zavisnom varijablom ( $p > 0,50$ ), pa su isključeni iz modela, a združenosti od interesa sažete su u Tablici 29.:

- a) liječenje *biološkim lijekom nezavisno je združena s nižim SUN* stupnjem upale u POS-u, no za sDMARD lijekove nije uočena takva združenost
- b) liječenje kortikosteroidima kao i liječenje NSAID-ima nezavisno su združene s nižim SUN stupnjem upale u POS-u
- c) prisutnost katarakte združen je s višim SUN stupnjem upale u POS-u.

U *drugom* modelu (Model 2, Tablica 29.), uporaba topikalnog naklofenaka, nalaz katarakte ili keratopatije nisu pokazali niti trend združenosti sa zavisnom varijablom ( $p > 0,60$ ), pa su isključeni iz modela, a združenosti od interesa sažete su u Tablici 29:

- a) intenzivnija primjena LKS združena je s višim SUN stupnjem upale – s obzirom na prirodu podataka, to je očekivano i sukladno činjenici da intenzivnija upala rezultira pojačanom LKS terapijom
- b) uvođenjem intenziteta LKS terapije u model, združenost između primjene biološke terapije i nižeg SUN stupnja upale, „nestala“ je
- c) svi ostali efekti u modelu 2 ostali su sasvim sličnim onima u modelu 1.

Fenomen da jedna združenost „nestane“ kada se u model uključi nova nezavisna varijabla sukladan je opisanom logičkom slijedu i naznačuje moguće „prekrivanje efekta“ biološke terapije: jača upala rezultira intenzivnijom LKS terapijom (koja se povećava do neke razine); biološka terapija (također) smanjuje upalu (Model 1 u Tablici 29.) i, posljedično, potrebu za LKS (Tablica 29.), no združenost SUN stupnja upale i LKS terapije je „jača“, ne samo u „statističkom smislu“, nego i u smislu stvarnog postupanja: prva terapijska reakcija na povišen



SUN stupanj upale u POS-u jest intenziviranje lokalne terapije, dok je uvođenje/održanje biološke terapije diktirano i stanjem sistemne bolesti i podnošljivošću/neželjenim učincima.

Tablica 29. Sažetak multivarijantne analize zavisne varijable „SUN stupanj upale“. Varijabla je analizirana u dva modela – *Model 1* nije uključio intenzitet LKS terapije, a *Model 2* jest

|                                   | Model 1              |       | Model 2            |        |
|-----------------------------------|----------------------|-------|--------------------|--------|
|                                   | $\beta$ (95 % CI)    | P     | $\beta$ (95 % CI)  | P      |
| LKS (doze) (za 1)                 | (nije u modelu)      | ---   | 0,10 (0,09-0,11)   | <0,001 |
| Biološki lijek (vs. ne)           | -0,07 (-0,11, -0,02) | 0,006 | 0,00 (-0,03, 0,04) | 0,640  |
| sDMARD (vs. ne)                   | 0,01 (-0,03, 0,06)   | 0,645 | 0,02 (-0,01, 0,05) | 0,234  |
| NSAID sistemski (vs. ne)          | -0,05 (-0,10, 0,00)  | 0,068 | 0,03 (-0,01, 0,07) | 0,102  |
| Kortikosteroid sistemski (vs. ne) | -0,08 (-0,13, -0,02) | 0,010 | -0,06(-0,10,-0,02) | 0,006  |
| Dob pri uključenju (za 1 god.)    | 0,02 (-0,01, 0,05)   | 0,140 | 0,01 (-0,01, 0,04) | 0,210  |
| Dob pri nastupu uveitisa          | -0,03 (-0,06, 0,01)  | 0,144 | -0,01(-0,04,-0,01) | 0,297  |
| Oligoartritis (vs. ostalo)        | ---                  | ---   | -0,06 (-0,12,0,00) | 0,055  |
| Katarakta (vs. ne)                | 0,06 (0,01, 0,11)    | 0,017 | ---                | ---    |
| Keratopatija (vs. ne)             | -0,07 (-0,15, 0,00)  | 0,056 | ---                | ---    |

DMARD – antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti; LKS- lokalni kortikosteroidi, NSAID –nesteroidni protuupalni lijekovi

Ukupno, rezultati ova dva analitička koraka sukladni su logičkom (patofiziološkom) slijedu istaknutom na početku: podržavaju zaključak (iako s obzirom na dizajn studije i prirodu podataka/analize to ne može biti definitivni zaključak) da uvođenje biološke sistemne terapije pogoduje smanjenju intenziteta upale u oku i, posljedično, smanjenju potrebe za LKS terapijom.

### 5.5 Odnos između nalaza katarakte, intenziteta lokalne upale i kortikosteroidne terapije, i sistemne terapije sDMARD ili biološkim lijekovima

S obzirom na to da LKS terapija povećava rizik za razvoj katarakte (naznaka združenosti nalaza katarakte i većeg intenziteta LKS-a uočena je i u ovim podacima – Tablica 30.) evaluirana je moguća združenost između sistemne terapije, lokalne terapije i nalaza katarakte: zavisna varijabla je „nalaz katarakte“ (da ili ne), a nezavisne varijable su sve iste razmatrane u

prethodnim modelima. Podaci su analizirani u istom tipu modela („prostorni hijerarhijski“ GLMM), s tom razlikom da je model imao logit link budući da je zavisna varijabla binarna; model tipa:

$$\text{logit}[P(Y_{ij} = 1 | d_i, b_i)] = \beta_0 + b_i + \beta_1 d_i, \quad b_i \sim N(0, \tau^2_{oko(dijete)})$$

Topikalna primjena naklofenaka, dob pri uključenju i dob nastupa JIA-e nisu pokazali trend nezavisne združenosti s vjerojatnošću katarakte ( $p > 0,50$ ) te su izostavljeni iz modela. Združenosti od interesa sažete su u Tablici 30.:

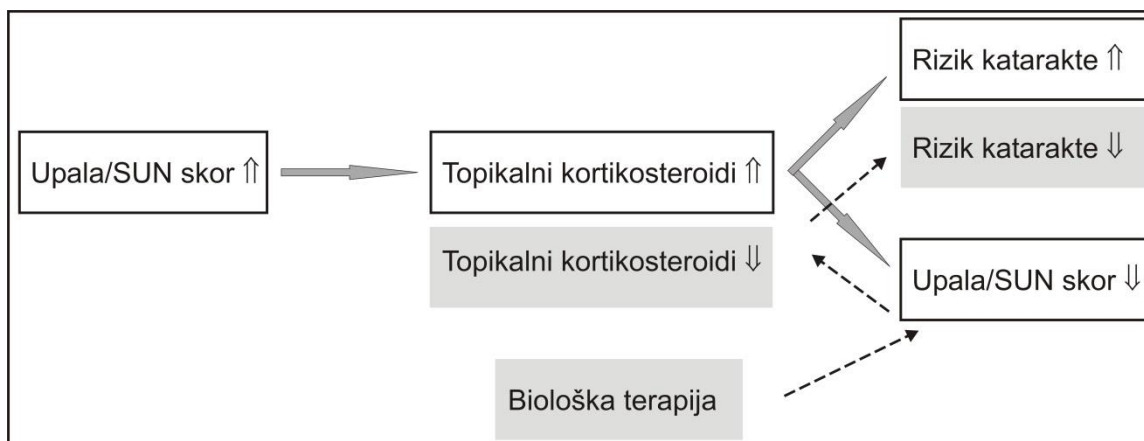
- a) veći intenzitet LKS terapije nezavisno je združen s većim izgledima za nalaz katarakte
- b) veći intenzitet upale je združen s većim izgledima za nalaz katarakte
- c) korištenje **bioloških lijekova nezavisno je združeno s nižim izgledima za nalaz katarakte**, a korištenje NSAID-a i kortikosteroida s većim izgledima za nalaz katarakte.

Tablica 30. Sažetak multivarijantne analize varijable „nalaz katarakte“ (da ili ne)

|                                   | OR (95 % CI)       | P     |
|-----------------------------------|--------------------|-------|
| LKS (doze) (za 1)                 | 1,18 (1,04 – 1,34) | 0,012 |
| SUN stupanj upale (za 1)          | 2,27 (0,98 – 5,29) | 0,057 |
| Biološki lijek (vs. ne)           | 0,43 (0,23, 0,81)  | 0,008 |
| sDMARD (vs. ne)                   | 1,00 (0,51, 1,96)  | 0,995 |
| NSAID (vs. ne)                    | 3,85 (1,53, 9,66)  | 0,004 |
| Kortikosteroid sistemski (vs. ne) | 2,20 (1,07, 4,51)  | 0,030 |
| Topikalni midrijatik (vs. ne)     | 0,54 (0,28 – 1,03) | 0,061 |
| Oligoartritis (vs. ostalo)        | 0,12 (0,01 – 1,27) | 0,078 |

DMARD – antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti; LKS - lokalni kortikosteroidi, NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi, SUN stupanj – stupanj upale u prednjoj očnoj sobici prema SUN kriterijima

Sveukupno, rezultati analiza sažeti u tablicama 28-30 i ukazuju da biološka terapija, suprimirajući upalu u oku, omogućuje manje intenzivnu LKS terapiju čime se smanjuje i rizik katarakte (Slika 14.).



Slika 14. Odnos lokalne kortikosteroidne terapije, biološke terapije, upale u oku i rizika katarakte.

## 5.6 Najbolja korigirana vidna oština (NKVO) u bolesnika s JIA-U-om na IMT-u

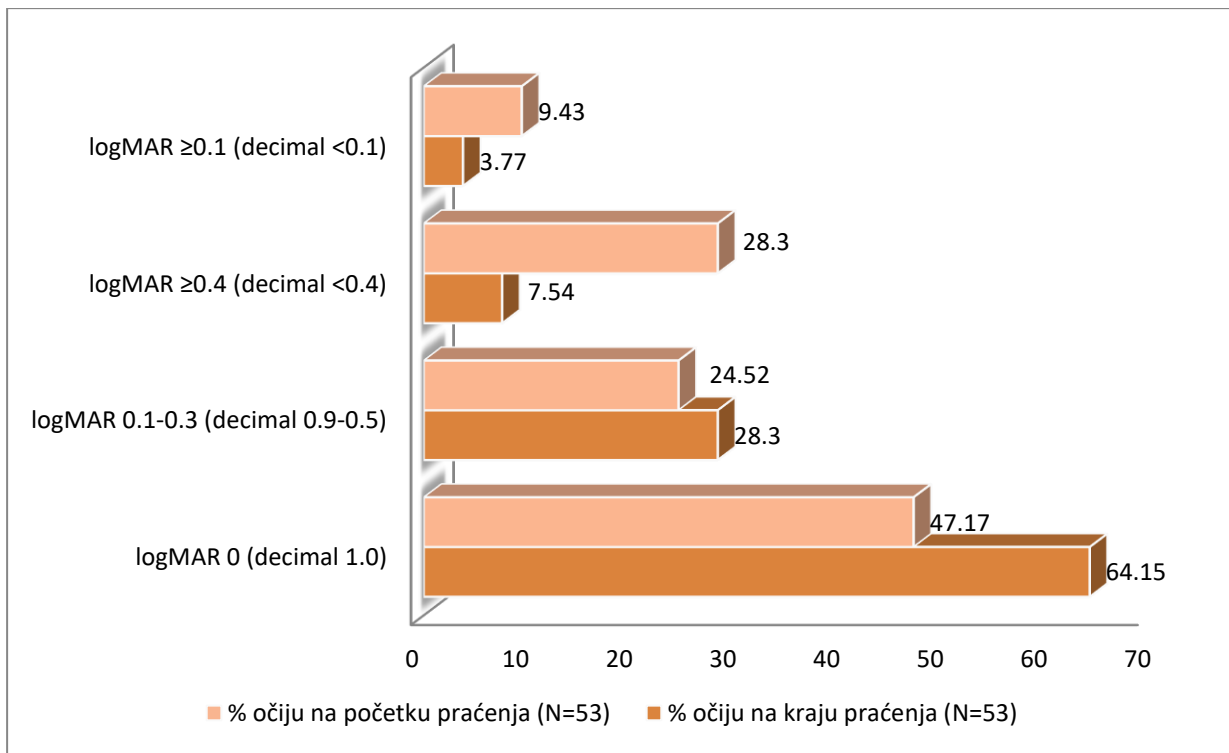
U dugoročnom praćenju, od svih bolesnika 36,2 % imalo je poboljšanje za najmanje 1 red, stanje je ostalo isto u idućih 36,2 %, a pogoršanje za najmanje 1 red bilo je kod samo 4,3 %. Dio bolesnika nema podatak jer su bili premali za uzimanje vidne oštine ili nedostaje podatak o NKVO-u (Tablica 31.).

Tablica 31. Promjena najbolje korigirane vidne oštine na početku u odnosu na kraj praćenja

| NKVO na početku i kraju praćenja                        | Broj očiju (%) |
|---|----------------|
| <b>Bez promjene</b> (ostaje na 1.0 Snellen, 0,0 logMAR) | 25/69 (36,2 %) |
| <b>Poboljšanje za najmanje 1 red</b>                    | 25/69 (36,2 %) |
| <b>Pogoršanje za najmanje 1 red</b>                     | 3/69 (4,3 %)   |
| Premali za uzimanje vidne oštine na početku praćenja    | 5/69 (7,2 %)   |
| Nedostaje podatak na početku ili na kraju praćenja      | 11/69 (15,9 %) |

NKVO - Najbolje korigirana vida oština

Oštećenje vidne oštine općenito ( $\geq 0,1$  logMAR) bilo je prisutno na početku u 52,3 %, a na kraju u 35,85 % bolesnika. Na kraju praćenja NKVO  $\geq 0,4$  logMAR bilo je prisutno u 4/69 očiju (7,54 %), a 3,77 % očiju bilo je legalno slijepo (Slika 15.).



Slika 15. Postotak očiju s određenom razinom najbolje korigirane vidne oštine na početku i na kraju praćenja.

Prosječan NKVO na početku praćenja bio je 0,16 logMAR, a na kraju 0,06 logMAR, što je statistički značajno poboljšanje ( $p < 0,017$ ,  $t = -2,43$ ,  $sdev = 0,294$ ).

## 6 RASPRAVA

Strategije liječenja JIA bolesnika značajno su se promijenile s početkom upotrebe MTX-a 1990-ih godina (156) i bDMARD lijekova oko 2000. godine (32) te prvim prijedlogom uvođenja redovitog oftalmološkog probira na uveitis u svih JIA bolesnika početkom 1990-ih godina (20). U zadnja dva desetljeća studije su sve više prepoznavale dobrobiti IMT-a na tijek bolesti i prognozu JIA-U-a (32, 66, 82, 111, 118, 156). Oštećenje vidne oštine u bolesnika s JIA-U-om često je posljedica komplikacija same bolesti, ali i liječenja zbog nuspojava kortikosteroida (28).

IMT kao kortikosteroid-poštedna terapija sa svojim snažnim protuupalnim djelovanjem može poboljšati tijek i ishod JIA-U-a. IMT utječe na smanjenje upale u POS-u, smanjenje korištenja kortikosteroida, porast postotka bolesnika s postignutom remisijom uveitisa, smanjenje broja relapsa (33, 78, 82, 92, 101, 158), učestalosti komplikacija (32) te u konačnici oštećenje vidne oštine tijekom praćenja (32, 35, 66, 82). Međutim, kratkoročni rezultati, često na vrlo malom broju ispitanika u dosadašnjim istraživanjima mogu donijeti krive ili lažno povoljnije zaključke o učinkovitosti IMT-a na bolesnike s JIA-U-om. Nadalje, gotovo niti jedna studija na jednaki način ne definira ishode i opisuje praćenje tijeka bolesti. Zbog toga je jedina metaanaliza o učinkovitosti IMT-a na JIA-U uspjela samo definirati ukupno poboljšanje intraokularne upale i ukupno pozitivan odgovor na terapiju, bez mogućnosti izdvajanja detaljnijih podataka o konačnoj potrebnoj dozi LKS-a, stanju upale u POS-u, u kojem periodu itd. (13, 14).

Zbog svega navedenog, jako su važna nova istraživanja sa što dužim praćenjem i detaljne smjernice za dizajn studija kako bi se pomoću ujednačenog načina prikaza podataka moglo doći do objektivnijih usporedbi, opservacija i zaključaka o stvarnoj učinkovitosti raznih IMT-a na tijek i prognozu JIA-U-a.

### 6.1 Svojstva djece i očiju s JIA-U-om prilikom uključenja u studiju

U studiju smo uključili 38 djece (69 očiju) s JIA-U-om i odgovarajućim uključnim kriterijima, koje smo pratili u klinici najranije od 2011., a najkasnije do kraja 2017. g., u medijanu praćenja 209 tjedana (4,4 godine). Djevojčice čine 84,2 % naših ispitanika, što je u skladu s opisanom većom učestalošću JIA-e i JIA-U-a u djevojčica, u oko 85 % slučajeva (65).

U literaturi je JIA-U opisan kao bilateralan u 75 – 81,7 % bolesnika (23,65), u naših bolesnika je u skladu s opisanim podacima, u 81,6 %.

Veći rizik za razvoj uveitisa imaju bolesnici s JIA oligoartritisom te je očekivano i da je većina naših bolesnika s JIA-U-om imala oligoartritis (60,5 %) (8, 65, 112).

Pod posebno velikim rizikom za nastup JIA-U-a su djeca, koja su dobila JIA prije 3. godine života (66), dok je prosječna dob nastupa JIA-e općenito manja u djece koja su kasnije razvila i JIA-U, i to između 4. i 5. godine (65). Naši rezultati govore u prilog ovim opažanjima, jer je prosječna dob nastupa artritisa u naših bolesnika s JIA-U-om bila oko 3. godine (3,34 +/- 2,4 god).

Poznato je da su u JIA-i prognoza artritisa i uveitisa nezavisni, tj. da teži tijek artritisa nije povezan s težim tijekom JIA-U-a (75,80), dok interval pojave JIA-U-a nakon artritisa unutar prve 2 godine može ukazivati na budući teži tijek uveitisa (mjereno prema broju relapsa, nastanku novih komplikacija i potrebi za IMT) (65). U prosjeku se JIA-U u naših ispitanika javio ukupno unutar 2,42 god (+/- 2,14) nakon JIA-e, što je samo nešto više od 2 god. i to je u skladu s činjenicom da je većina naših bolesnika morala primati IMT za kontrolu JIA-U-a, i samim time također ukazuje na teži tijek JIA-U-a (33,65).

JIA-U se uobičajeno javlja nakon postavljanja dijagnoze JIA-e, najveći postotak unutar prvih 12 mj., u 41,8 – 70 %, u 90 % JIA bolesnika unutar prve 4 godine, a gotovo kod svih unutar 7 godina od početka JIA-e (32, 55, 64-66). Nešto manji postotak naših ispitanika dobio je JIA-U unutar prvih 12 mj., 39,5 %, a u 76,3 % naših ispitanika uveitis se javio do 4. godine od početka JIA-e. Nešto niži postotak nastupa JIA-U-a u naših bolesnika unutar prvih 12 mj. od nastupa artritisa može biti u skladu s ostalim istraživanjima, s obzirom na tek nešto nižu vrijednost. Međutim, pitanje je pravog vremena nastupa uveitisa. Naime, kada se ovi podaci sagledaju u kontekstu da su u oko 50 % slučajeva prilikom postavljanja dijagnoze već bile prisutne komplikacije, to može govoriti da je uveitis već neko vrijeme bio prisutan, i da je realno vrijeme pojave JIA-U-a nakon artritisa u biti kraće.

U čak 13,2 % naših ispitanika se JIA-U javio prije artritisa (u prosjeku 1,2 god.), što je nešto više od 3 do 10 % opisanih u literaturi, a važno je jer su pogotovo ti bolesnici pod povećanim rizikom za razvoj težeg uveitisa (32, 55, 64-67).

U gotovo polovice djece uveitis je otkriven prilikom prvog pregleda u klinici. Prosječno vrijeme trajanja JIA artritisa do nastupa uveitisa je bilo 2,42 god. (+/- 2,14). Ovi podaci upućuju na to da je probir na JIA-U u svih JIA bolesnika potreban i učinkovit, međutim da su ispitanici u nekolicini slučajeva prekasno došli na prvi pregled oftalmologa, jer su do tada već nastupile komplikacije – u 28,9 % novootkrivenih JIA-U-a u našoj klinici već je imalo komplikacije JIA-U-a, a ukupno oko 50 % (uključujući i bolesnike prethodno pregledane u drugim ustanovama) na 1. pregledu u klinici već ima komplikacije. Prema tome, potrebno je dodatno istaknuti

važnost ranog upućivanja bolesnika s JIA-om i sumnjom na JIA-u, od strane dječjeg reumatologa, oftalmologu na probir na uveitis, i to odmah nakon postavljanja dijagnoze JIA-e ili sumnje na JIA-u.

### **6.1.1 Primjena LKS terapije prilikom uključanja ispitanika u studiju**

Na prvom pregledu u klinici LKS u obliku kapi rabljen je za liječenje uveitisa u 61 oku (88,4 %), a većina je istodobno liječena i primjenom kortikosteroidne masti (75,4 % očiju) (Tablica 17.). U literaturi se iznimno rijetko posebno izdvaja primjena kortikosteroidne masti za oči, iako se iz našeg kliničkog iskustva često koristi. U našem istraživanju korištenje masti računali smo kao ekvivalentnu dozu kapima. Naime, razne su teorije o načinu apsorpcije i konačnoj količini apsorbiranog lijeka u oko prilikom primjene kortikosteroidne masti. Neke teorije govore da se apsorbira manje lijeka zbog sporijeg otpuštanja dok druge da se apsorbira više zbog dužeg zadržavanja lijeka u oku zbog njegove konzistencije (163-165). Izbjegavanje izjašnjavanja o primjeni kapi ili masti prilikom prikaza rezultata o učinkovitosti LKS-a i nastanak komplikacija te o učinkovitosti biološke terapije na broj kapanja KS-a, može uzrokovati još jedan potencijalni bias o smanjenju broja doza LKS-a, tj. učinkovitosti IMT-a.

### **6.1.2 Primjena sistemskog IMT-a prilikom uključanja ispitanika u studiju**

S obzirom na to da je 28,9 % ispitanika prije prvog pregleda u klinici već liječeno u drugim ustanovama, i zatim zbog kompliciranog tijeka upućeno u našu ustanovu, dio bolesnika već je uzimalo MTX (60,5 %) i manji dio biološku terapiju (21 %). Manji postotak bolesnika u tom trenutku je uzimao IMT zbog pogoršanja bolesti na zglobovima, nevezano za JIA-U, međutim i u ovih bolesnika možemo utvrditi učinkovitost IMT-a na JIA-U zbog utjecaja na održavanje manje razine upale u POS-u, potrebe za LKS-om i utjecaja na komplikacije i očuvanje vidne oštrine.

### **6.1.3 Stanje upale u POS-u prilikom uključanja ispitanika u studiju**

Na prvom pregledu u klinici, tj. kada su ispitanici uključeni u studiju zbog uveitisa, nevezano za to koriste li samo MTX ili i biološku terapiju, 79,7 % ima stupanj upale u POS-u  $\leq$  1+. 15,9 % ima 2+, samo 4,4 % ima stupanj 3+. I u drugim istraživanjima pokazano je da je upala zbog JIA-U devastirajuća, unatoč tome što je najčešće prema SUN stupnjevanju upale u POS-u blaga do umjerena (65)

#### **6.1.4 Prisutnost komplikacija JIA-U-a prilikom uključanja ispitanika u studiju**

U nekoliko studija opisuje se visok postotak komplikacija na 1. pregledu, tj. u trenutku kada je prvi put dijagnosticiran uveitis, do 67 % (6, 64, 82, 83).

Na prvom pregledu u naših ispitanika komplikacije uveitisa uočene su u 33 oka (47,8 %), najčešće katarakta (26,4 %), sinehije (29,0 %) i keratopatija (21,7 %) (Tablica 2.). S obzirom na medijan dobi od 4,9 g. na prvom pregledu, djeca su bila premale dobi kako bi se sama požalila na smetnje vida. Obavezni probir na slabovidnost u Hrvatskoj za djecu u dobi od 4 god. mogao bi otkriti i dio djece s pogoršanjem vida zbog komplikacija JIA-U-a, ali svakako je važno da reumatolozi doista upućuju na rani probir na JIA-U, sve JIA bolesnike unutar 3 mjeseca od prve dijagnoze JIA-e kao i kod sumnje na JIA-u (9, 10, 111).

#### **6.2 Vrijeme opservacije**

Medijan praćenja ispitanika u našem istraživanju je 209 tjedana (4,4 god.). S obzirom na mali broj ispitanika koji su imali više od 36 kontrolnih pregleda, za analizu združenosti korišteni su podaci do 36. kontrolnog pregleda, medijan 183 tjedna (3,8 god.) - Slika 7D, a za deskriptivne analize većinom cijeli period praćenja. Iznimno dugo razdoblje praćenja dijela ispitanika u našem istraživanju daje mu važnost, s obzirom na kraće praćenje u drugim do sada objavljivanim studijama, najčešće 12 – 24 mj. (112, 125, 130, 151).

#### **6.3 Opis kretanja uporabe sistemne i LKS terapije, stanja upale i komplikacija tijekom promatranog razdoblja**

##### **6.3.1 Tijek primjene sistemne terapije tijekom opservacije**

Od početnih 60 % ispitanika na MTX, postotak je tijekom praćenja rastao do 100 % (Slika 8.). Razlog za uvođenje MTX-a većem dijelu (65,2 %) bio bi zbog pogoršanja ili pojave uveitisa i u dijelu slučajeva istovremeno uz pogoršanje artritisa. Postotak korištenja biološke terapije također je rastao, s početnih 20,5 % na ukupno do 40 % ispitanika do kraja praćenja. U 85 % biološka terapija uvedena je zbog istovremenog pogoršanja artritisa i uveitisa, u manjem dijelu samo uveitisa. S obzirom na to da je primjena IMT-a u tijeku praćenja bila uključni čimbenik za naše ispitivanje, visoki postoci i na početku i kasnijem tijeku su očekivani.

Zbog retrospektivne prirode većine studija o učinku IMT-a na JIA-U, najčešće su kohorte inhomogene, pa i razlozi uvođenja IMT-a nisu isključivo zbog JIA-U-a, nego su u manjem postotku ispitanika zbog stanja na zglobovima, što predstavlja određeni bias u



kontekstu utjecaja IMT-a na teške uveitise. Međutim, s obzirom na to da većina studija ima ovakvu, inhomogenu strukturu kohorte, naši rezultati su u tom smislu više usporedivi (130, 151, 153, 165).

### **6.3.2 Procjena učinkovitosti IMT-a na JIA-U prema trendu smanjenja broja doza LKS-a i trendu smanjenja upale u POS-u**

U mnogim istraživanjima o učinkovitosti IMT-a u JIA-U-u pokazano je smanjenje dnevnih doza LKS-a, ali na razne načine: preko postotka potpunog prestanka korištenja LKS-a ili postizanja određene dnevne doze LKS-a u određenoj vremenskoj točki (npr. 3., 6., 12. mjesec) (112, 130), smanjenja broja dnevnih doza (125) ili npr. u metaanalizi prema ukupno pozitivnom odgovoru na terapiju (14). Nešto je više istraživanja koja pokazuju učinkovitost IMT-a preko praćenja promjene stupnja upale u POS-u, također prema različitim mjerama ishoda.

Većina studija prikazuje rezultate presječno, u određenim vremenskim točkama. Takvi prikazi nisu objektivni zbog varijabilne dinamike upale JIA-U-a, tj. mogućeg vrlo raznolikog stupnja upale ili potrebne doze LKS-a u malom vremenskom roku. Primjerice, označavanje stupnja 0 i 0 doza LKS samo u 12. mjesecu praćenja može prikriti to da je od 5. do 10. mjeseca stanje bilo 2+ stanica i 4 LKS-a, a zatim je došlo do smirivanja upale.

U našem istraživanju broj dnevnih aplikacija (po oku) LKS pripravaka (kapi + mast kumulativno) i SUN stupnju upale (po oku) izrazito su varirali tijekom vremena opservacije ovisno o stanju bolesti (egzacerbacije/smirivanje upale), međutim jasno je pokazan trend (*spline*) smanjenja broja doza LKS-a tijekom vremena i sniženje SUN stupnja tijekom vremena opservacije, kako je uveden IMT i što je duže korišten (slike 9. i 11.). Pošto su u prikaz uključeni svi kontrolni pregledi, a ne samo periodični (u kojima se ne zna je li u međuvremenu npr. nastupilo pogoršanje ili nije) on je nepristran, i to je po našem mišljenju najobjektivniji način prikaza stvarne učinkovitost IMT-a.

Samo su još studije Lermana i sur. te Ramanana i sur. progresivno, a ne presječno prikazale svoje rezultate o uspjehu liječenja, u praćenju do 18 mjeseci, ali kao vjerojatnost postizanja uspjeha liječenja ili vremena do neuspjeha liječenja prema zadanim kriterijima, što je opet teško usporedivo s našom analizom trenda (slike 9. i 11.) (125, 151).

Do sada niti jedno istraživanje nije prikazalo podatke sa svih kontrolnih pregleda kao krivulju trenda broja doza i stupnja upale u POS-u i to u praćenju od 4 godine. U našem istraživanju na taj smo način objektivno pokazali jasno smanjenje potrebe za LKS-om i smanjenje stupnja upale u POS-u progresivno tijekom praćenja.

Međutim, kako bismo prikazali varijabilnost rezultata na istim podacima, kada se uzmu razne mjere ishoda te zbog usporedbe s brojnim drugim studijama o učinkovitosti IMT-a u JIA-U-u, koje prikazuju podatke presječno i s različito odabranim mjerama ishoda ovisno o studiji, prikazali smo naše rezultate i na takav način, što je objašnjeno u daljnjoj raspravi.

### **6.3.3 Procjena učinkovitosti IMT-a u JIA-U-u prema potrebnoj dnevnoj dozi LKS pripravaka**

Nezahvalan je prikaz i usporedba rezultata s drugim studijama o učinkovitosti IMT-a na JIA-U kada svaka slično, ali ipak vrlo drugačije definira ishode. Međutim, za potrebe usporedbe s drugim studijama i kvantifikaciju, bilo je potrebno izdvojiti podatke i prema raznim načinima definicije ishoda učinkovitosti IMT-a na JIA-U. Važnost našeg istraživanja je što na istom uzorku ispitanika pokazujemo koliko su različite dobivene razine učinkovitosti terapije ovisno o odabranim definicijama ishoda. Ovdje naglašavamo i upozoravamo na pristranosti u prikazu rezultata raznih terapijskih opcija te potrebu za modifikaciju postojećih preporuka (90) o prikazu rezultata ishoda JIA-U-a za buduće studije.

#### **6.3.3.1 Interpretacija rezultata o učinkovitosti IMT-a prema postizanju određenog broja dnevnih doza LKS-a tijekom praćenja**

##### **a) 0 LKS-a tijekom praćenja**

Jabs i sur. naglasili su važnost učinka vremena u prikazu rezultata o učinkovitosti IMT-a u JIA-U-u (130, 151, 153). To su prepoznali Ardoin i sur, koji su nakon uvođenja infliksimaba, u 3., 6. i 12. mjesecu zabilježili koliko je bolesnika imalo stupanj upale 0 i koliko je imalo 0 doza LKS-a. Zbog detaljne analize, rezultate ove studije moguće je usporediti s našima. Iz naše baze podataka izdvojili smo mjerenja u istim intervalima praćenja kao i u Ardoin i sur. (Tablica 21.).

**U prvih 12 mjeseci** praćenja ispitanika koji su koristili biološku terapiju uz MTX primjećujemo vrlo slične vrijednosti u naših ispitanika u odnosu na Ardoin i sur. – bez potrebe za LKS-om u 3. mj. bilo je 41,8 % naših ispitanika prema 37 %, u 6. mj. 45 % prema 44 % i u 12. mj. 65 % prema 69 % u istraživanju Ardoina.

**Unutar 18 – 24 mj.** praćenja u našem istraživanju je oko 53 % bolesnika bilo bez potrebe za LKS-om, a u ostalima: Kotaniemi i sur. – 31 % (u 24. mj.), Ramanan i sur. – 47 % (medijan 18 mj.), a Kahn čak 88 % (medijan 13 mj.) (112, 125, 130). Ove velike razlike

uvjetovane su različitim dizajnom studija, tj. uključenih kriterija, heterogenosti grupa bolesnika itd.

Za period **iza 24** mjeseca primjene biološke terapije nema studija za usporedbu. U naših ispitanika u 36. mj. biološke terapije bez potrebe za LKS-om bilo je 60,9 % očiju, a u 48. mj. 50 %, dok je ostalih 50 % imalo 1 ili 2 doze LKS-a. Zaključno, tek nakon 48 mj. praćenja svi su imali 2 ili manje doze LKS-a, što je u skladu s preporukama, tj. nosi minimalni rizik za nastanak novih komplikacija primjene ove terapije (Tablica 21.).

#### **b) 1-2 i $\geq 3$ LKS-a tijekom praćenja**

**U 24. mjesecu** kod nas 1-2 LKS-a u 33,3 % prema 35 % u Kotaniemi, a  $\geq 3$  u 13,3 % bolesnika kod nas, prema 33 % bolesnika u Kotaniemi (112).

Poznato je da LKS uzrokuje lokalne nuspojave. Unatoč napretku terapije, u 24. mjesecu na IMT, i dalje oko 35 % bolesnika mora koristiti 1-2 LKS-a za kontrolu bolesti (33,3 % naših i 35 % ispitanika u Kotaniemi i sur.), i 13 – 33 % ima  $\geq 3$  kapanja LKS-a, što ih i dalje podvrgava riziku za nastanak novih komplikacija zbog primjene LKS-a.

Ukupno, u 48. mjesecu praćenja 50 % očiju nema potrebu za LKS-om, a 50 % zahtijeva 1-2 doze LKS-a (Tablica 21.).

### **6.3.3.2 Interpretacija rezultata o učinkovitosti IMT-a prema smanjenju potrebe za LKS terapijom**

Prikaz podataka o postotku bolesnika s 0 doza LKS-a ili npr.  $\leq 2$  doze LKS/dan tijekom praćenja je naravno važan podatak, ali postoji pristranost (engl. *bias*), a to je pitanje koliko je bolesnika bilo s npr. 0 ili 1 dozom LKS-a na početku praćenja, što se često ne prikaže u rezultatima (14). Zbog toga su detaljni rezultati o smanjenju broja doza tijekom vremena važni u smanjivanju biasa o lažno većoj učinkovitosti IMT-a na smanjenje doze LKS-a. Samo je nekoliko studija zabilježilo smanjenje doza LKS-a kao mjeru ishoda u ispitivanju učinkovitosti IMT-a. Ramanan i sur. pokazuju smanjenje kapanja LKS-a, u 47 – 51 %, ali zabilježeno je samo smanjenje na 0 ili 0-1 LKS-a i prema tome ne uključuje sve one koji su smanjili kapanje s npr. 3 ili 4 doze na 2 doze dnevno, što je također klinički značajno poboljšanje, budući da se uz 2 i manje kapanja značajno smanjuju potencijalne komplikacije LKS-a (125). Sen i sur. Zabilježili su smanjenje LKS-a, u 71 % bolesnika, u medijanu od 24 mj., ali također nije navedeno stanje na početku studije niti što se smatra poboljšanjem (166).

U naših bolesnika prosječni broj doza LKS-a s početka praćenja zbog JIA-U-a se u prvih 12 mjeseci konstantno smanjivao, s 3,74 na početku, na 0,95 prosječnih doza u 12. mjesecu praćenja (Tablica 22.). Iako smo pokazali da je stanje upale uz IMT na strani poboljšanja, i

dalje određeni broj bolesnika nije bio pošteđen upotrebe LKS-a na kraju perioda praćenja. Pozitivna je činjenica da su prosječne doze bile male, oko 1 kapanja dnevno nakon dugoročnog praćenja. U pojedinim studijama o učinkovitosti IMT-a je, kao i u našoj, primijećeno blago smanjenje učinkovitosti nakon 12 mj. (148), ali u drugima nije potvrđeno (8, 33).

Iako je zabilježeno smanjenje primljenih doza LKS-a u odnosu na početno već od 3. mjeseca praćenja (Tablica 22. i Slika 10.), statistički značajna razlika u vrijednostima doza LKS-a koje su bolesnici primali tijekom praćenja postignuta je tek nakon godinu dana u odnosu na početno mjerenje i zadržana je i u 2., 3. i 4. godini praćenja (Tablica 23.).

Zaključno, gotovo sva istraživanja o učinkovitosti IMT-a temeljila su se na smanjenju gradacije stanica u POS-u, a samo je nekoliko pokazalo smanjenje LKS-a tijekom praćenja, i to najčešće deskriptivno (112, 125, 128, 130, 166). Naše istraživanje jedino je pokazalo smanjenje LKS-a kod JIA-U-a uz IMT, kao statistički značajnu razliku u odnosu na početak praćenja, i to kao konstantno smanjenje nakon 1. godine praćenja u odnosu na početne vrijednosti, u medijanu praćenja od 4 godine.

### **6.3.4 Procjena učinkovitosti IMT-a u JIA-U-u prema stanju upale u POS-u**

Mnoge studije na različite načine prikazuju svoje rezultate o učinkovitosti IMT-a. U našoj studiji bili smo u mogućnosti prikazati na istim ispitanicima različite rezultate, ovisno o odabranim željenim ishodima te vremenu praćenja, što je navedeno u daljnjem prikazu.

#### **6.3.4.1 Interpretacija rezultata o učinkovitosti IMT-a prema postignutoj razini stupnja upale u POS-u**

##### **a) Stupanj 0 u POS-u tijekom praćenja**

Rizik za oštećenje vidne oštrine na prvom pregledu i tijekom praćenja JIA-U-a sve je veći, što je veći broj stanica u POS-u (5). Ovi rezultati podupiru današnji koncept liječenja da je agresivniji pristup liječenju intraokularne upale ključan za prevenciju nastupa ireverzibilnih oštećenja oka i posljedično smanjenja vidne oštrine u bolesnika s JIA-U-om i u konačnici daje bolje rezultate (82, 103). Zbog svega navedenog naše je mišljenje da je važno upalu svesti i održavati bez stanica u POS-u te da je to vrlo važna mjera ishoda za prikaz rezultata u postojećim i budućim studijama.

Najveći porast postotka odgovora na terapiju je primijećen unutar prva **3 mjeseca** (26,2 % više očiju bez stanica u POS-u u naših ispitanika, a 38 % u studiji Ardoina). Kasnije postotak

raste stabilno, ali sporije. Inicijalno je veći postotak naših bolesnika bez stanica u POS-u (SUN stupanj upale 0). Na presjecima u **6. mj.** praćenja u oba istraživanja 60 % bolesnika je sa stupnjem 0, a u 12. mj. 64 % u studiji Ardoina, a 75 % kod naših bolesnika (130). U istraživanju Tugal Tutkuna u 12. mj. također je 75 % bolesnika sa stupnjem 0 u POS-u, kao u naših ispitanika (156).

U ove dvije studije prikazana je sličnost u postotku postizanja stupnja 0 i posebno 0 doza LKS-a, iako su podaci heterogeni, a uzorak relativno mali, a pogotovo jer se ne radi o potpuno istim dijagnozama. U studiji Ardoina i sur. 16 bolesnika (29 očiju) te Tugal Tutkuna i sur. 20 djece s raznim uzrocima kroničnog neinfekcijskog uveitisa (između ostalih JIA-U-a), kod nas 47 očiju s JIA-U-om na biološkoj terapiji. Međutim, neke druge studije pokazale su kako se podaci o kroničnom neinfekcijskom dječjem uveitisu s dosta velikom točnosti mogu projicirati na bolesnike s JIA-U-om (12).

**Na kraju 1. godine** uz MTX i biološku terapiju u 64 – 75 % slučajeva ima stupanj 0 u POS-u (130, 154), a ostali i dalje imaju stupanj 0,5+ i više. Za daljnje praćenje nije bilo istraživanja koja su prikazala podatke na ovakav način. U naših ispitanika, stupanj 0 u POS-u **u 24. mj.** ima 70 %, **u 36. mj.** 78,3 %, a **u 48. mj.** 61,1 % očiju.

Iz prikazanih podataka vidimo da je od 3. mjeseca primjene vrlo sličan i konstantan učinak IMT-a, čak i u dugoročnom praćenju od 48 mjeseci.

#### **b) stupanj upale $\leq 0.5+$ u POS-u tijekom praćenja**

Kada se kao kriterij dobre kontrole bolesti na biološkoj terapiji s MTX-om ili bez njega uzima stupanj  $\leq 0,5+$  u POS-u, dobivamo visok postotak bolesnika – kod nas od 90,7 % u 3. mj, do 92,5 % u 12. mj. (Tablica 24.). U drugim istraživanjima unutar prvih 12 mjeseci stupanj  $\leq 0.5+$  u POS-u zabilježen je u 24 % (128) do 87 % bolesnika (150). Međutim, rezultati ovih studija nisu do kraja usporedivi, s obzirom na to da Kahn i Simonini ne prikazuju rezultate kao presječne, u 12. mj, nego bilo kada unutar prvih 12 mjeseci primjene biološke terapije. Time postižu znatno veći postotak jer navode da postižu cilj od  $\leq 0,5$  stanica u POS-u nekada unutar 1. godine, ali ne i koliko je za to trebalo niti koliko dugo je trajao postignuti rezultat – nekada kratko, uz česte relapse ili značajna pogoršanja, a nekada uz postizanje trajne remisije. U konačnici, prilikom ovakvog prikaza podataka, u 12. mjesecu korištenja terapije drugačija je slika nego u postotku koji se navodi.

Dugoročno, u 48. mjesecu praćenja 38,9 % očiju naših ispitanika s JIA-U-om ima 0,5 stanica u POS-u, dok ostali imaju potpuno inaktivnu bolest, s upotrebom LKS-a ili bez njega (Tablica 24.).

### 6.3.4.2 Interpretacija rezultata o učinkovitosti IMT-a prema promjeni stupnja upale u POS-u

Teško je i nezahvalno uspoređivati postotke poboljšanja ili pogoršanja stupnja upale u POS-u s drugim studijama u određenom vremenskom intervalu, jer ovise o početnom stanju upale, što uvelike ovisi o dizajnu i načinu odabira bolesnika. Zbog toga je ovdje provedena i usporedba postotka poboljšanja ili pogoršanja stupnja upale u POS-u prilikom uporabe IMT-a.

Najčešće korištena definicija **poboljšanja** je ona prema SUN kriterijima (smanjenje stupnja upale u POS-u za 2+ ili smanjenje na stupanj 0 u POS-u) (8, 56, 112, 130, 166), ali također se upotrebljavaju definicije ukupno poboljšanje intraokularne upale, a bez točne definicije što to podrazumijeva (14, 125). U većini istraživanja o JIA-U-u, pa tako i našem, relativno je mali broj bolesnika sa stupnjem  $\geq 2+$  (112), pa je poboljšanje upale u POS-u za 2 stupnja teško postići. Zbog toga nismo definirali poboljšanje kao smanjenje upale za 2 stupnja, nego na stupanj 0 ili svako smanjenje stupnja upale za  $\geq 0,5+$ .

Postotak poboljšanja stupnja upale, određivano prema broju stanica u POS-u, u raznim istraživanjima kreće se od 28 do 80,8 %, ovisno o definiciji poboljšanja i vremenu praćenja od početka upotrebe IMT-a.

Longitudinalni rezultati pokazuju sličan postotak poboljšanja u 3., 6. i 12. mjesecu praćenja – 67 – 79 % u Ardoin i sur., a 44,1 – 52,5 % kod naših ispitanika. To nam govori o dobroj i stabilnoj učinkovitosti IMT-a od 3. mj. primjene i dalje tijekom cijele prve godine praćenja.

Presječni rezultati teže su usporedivi zbog velikih razlika u dizajnu studija, a nedostatno dobro definirane definicije samog poboljšanja čine ove usporedbe gotovo nemogućima. Tako je u raznim studijama u 3. mjesecu praćenja poboljšanje postignuto u 50 % (166), u 18. mj. praćenja poboljšanje je postignuto u velikom rasponu, od 35 do 80,8 % (8, 123, 167), a u 24. mj. praćenja u 28 – 64 % (14, 112). Poboljšanje upale u POS-u u 24. mj., definirano kao bilo koje poboljšanje, u našem istraživanju u skladu je s rezultatima autora Kotaniemi i sur. u (57 % u 24. mj.) i RCT Ramanana i sur. (57 % u 18. mj.) i iznosi 53,3 % (112, 125).

Također smatramo da je u slučaju JIA-U-a način prikaza podataka o poboljšanju upale prema SUN kriterijima u kliničkom smislu prestrog. U Kotaniemi i sur. prikazana je razlika u rezultatu učinkovitosti IMT-a, ovisno o definiranim kriterijima poboljšanja (112). Ukupno poboljšanje definirano kao smanjenje upale za 1+ i 2+ prisutno je u 57 % bolesnika, a ako je definirano kao 2+ prema SUN kriterijima, u samo 28 % bolesnika. U slučaju JIA-U-a, rijetko se zabilježi stupanj  $\geq 2+$  u POS (112), a već  $\leq 0,5+$  se prema većini smjernica smatra kao

inaktivni uveitis (10). Prema tome definicija poboljšanja kao smanjenje za 2+ ili na 0 stanica će propustiti puno klinički važnih slučajeva poboljšanja npr. s 1+ na 0,5+, koji su time prešli u kategoriju inaktivnog uveitisa i kod kojih se IMT pokazao učinkovito, jer je tada bilo moguće značajno, ako ne i potpuno ukinuti sistemsku i/ili lokalnu terapiju. Zbog toga se SUN kriteriji poboljšanja prednjeg uveitisa, iako su internacionalno prepoznati, u slučaju JIA-U-a često navode kao slaba točka raznih istraživanja (112, 125). Nadalje, SUN kriteriji općenito nisu validirani kod djece.

SUN kriteriji za stupanj upale u POS-u također su diskutabilni. Naime, brojanje stanica u POS-u može biti varijabilno jer se svodi na procjenu, a ne točan broj. Međutim, SUN stupnjevanje upale u POS-u koristi većina specijalista za uveitis internacionalno i preporučena je konsenzusom od internacionalnih stručnjaka kao metoda izbora za procjenu stanica u POS-u za klinička istraživanja i longitudinalne studije o JIA uveitisu (125). Štoviše, podudaranje stupnjeva unutar 1 stupnja za stanice u POS-u je izvanredan (kappa rang, 0,81 – 1,00) (90).

**Pogoršanje JIA-U-a** tijekom primjene IMT-a prisutno je u do 7,5 % u našem istraživanju (u 6. i 12. mj. praćenja), a u ostalim istraživanjima ovisno o odabranom vremenu praćenja (od 3. do 24. mj.) do 5 % (8, 166, 167).

Važno je naglasiti da i uz dugotrajnu primjenu IMT-a i dalje značajan postotak bolesnika **nema promjena** u stupnju upale u POS-u. U naših bolesnika, postotak bez promjene u POS-u je 51,1 % u 3. mj. praćenja. Do 48. mjeseca praćenja došlo je do malog ali stabilnog smanjenja na 38,9 %. Ostala istraživanja imala su značajno kraće praćenje i raznolike rezultate – bez promjena u 16 % u 3. mj. praćenja (164), a 15,4 – 60 % u 18. mjesecu praćenja (8, 167). Postavlja se pitanje jesmo li s tim zadovoljni ili nismo, točnije bi li se upala kod tih bolesnika pogoršala ili bi stanje ostalo isto ako bi ukinuli IMT, tj. uzimaju li ju bespotrebno.

Iako su rezultati inhomogeni, zaključno u ostalim i našem istraživanju možemo primijetiti da je i nakon dužeg praćenja uvijek najveći postotak bolesnika u skupini poboljšanja stanja upale, u skupini bez promjena je do oko trećine bolesnika, a pogoršanje je zabilježeno rijetko. Možemo zaključiti da je u skupini bolesnika s refrakternim JIA-U-om upotreba biološke terapije povezana s poboljšanjem ili stabilizacijom stanja upale u POS-u u do 90 % ispitanika u 24 mjeseca praćenja.

Rijetke studije su imale praćenje duže od 24 mj., ili je najduži medijan praćenja bio 24 mj., a tada su podaci prikazivani samo u medijanu praćenja. Naši podaci u 36. i 48. mjesecu pokazuju još veću učinkovitost IMT-a, tj. porast postotka poboljšanja stupnja upale u POS-u s 53,3 % u 24. mj., preko 56,6 % u 36. mj., na 61,1 % u 48. mj. Također, smanjuje se postotak pogoršanja sa 6,7 % u 24. mj., preko 4,3 % u 36. mj., na 0 % u 48. mjesecu praćenja. Manjem

dijelu bolesnika je u međuvremenu i ukinut IMT, dakle bez pogoršanja upale. Iako poneka istraživanja ukazuju na smanjenje učinkovitosti IMT-a tijekom vremena (150), naši rezultati pokazuju upravo suprotno – polagan ali konstantan porast učinkovitosti i održavanje dobre kontrole bolesti u preko 60 % bolesnika i nakon četiri godine praćenja.

### **6.3.5 Procjena učinkovitosti IMT-a usporedno prema postignutoj razini stupnja upale u POS-u i potrebnoj dozi LKS-a**

Samo su rijetke studije o učinkovitosti IMT-a u JIA-U-u uzimale u obzir istovremeno protuupalni učinak (utjecaj na razinu stanica u POS-u) i kortikosteroid-štedeći potencijal (smanjenje potrebe za specifično LKS-om) (151).

#### **a) Stupanj upale 0 i 0 doza LKS-a tijekom praćenja**

Upala zbog JIA-U-a je devastirajuća, unatoč tome što je najčešće prema SUN kriterijima upala u POS-u blaga do umjerena (65, 129). Podaci o  $\geq 2$  doze LKS-a u našem istraživanju u dugoročnom praćenju i ostali podaci o stupnju upale u POS-u 0.5+ i  $\geq 2$  i više doza LKS-a korisni su zbog smjernica koje preporučuju prelazak na idući stupanj terapije ako je stanje lošije od toga (10). Kriterij uspjeha terapije od stupnja 0 u POS-u i 0 LKS-a rijetko se opisuje u studijama jer je teže dostižan, ali je važan zbog postotka bolesnika u remisiji. Dvije velike i važne studije prepoznale su važnost načina prikazivanja podataka o stvarnoj učinkovitosti IMT-a kao istodobno stupanj 0 u POS-u bez potrebe za LKS-om. Prva je studija Lermana i sur. – retrospektivna studija o dječjim neinfekcijskim prednjim uveitisima iz 5 subspecialističkih centara za liječenje uveitisa, i druga Ramanana i sur. – jedini RCT o učinkovitosti adalimumaba u JIA-U-u (125, 150). U njima su prikazani rezultati o učinkovitosti IMT-a u ili do 3. i 6. mj., a u Lerman i u 12. mj. praćenja te su zbog toga usporedivi s našima (125, 151).

Ovaj visoki standard kompletne supresije upale i to bez primjene LKS-a postignut je u/do **3. mj.** u 25 – 41,9 % (Ramanan 25 %, Lerman 34 %, naši ispitanici 41,9 %), u **6. mjesecu** 22 – 52 % (Ramanan 22 %, Lerman 52 %, naši ispitanici 45 %), a u **12. mj.** 64 – 65 % (Lerman 64 %, naši ispitanici 60 %) (Tablica 26.) (125, 151).

U **24. mj.** primjene biološke terapije, uz MTX, u našem istraživanju i u studiji Doycheva i sur. je u vrlo sličnom postotku postignuta kompletna odsutnost upale u POS-u i bez primjene LKS-a 53,3 % prema 55 % (153). Blago smanjenje učinkovitosti s vremenom, nakon prve godine, primijećeno je i u ranijim istraživanjima (150).

Kriterij stupanj 0 u POS-u i 0 LKS-a je očekivano manjeg postotka nego pojedinačni rezultati (u našem istraživanju npr. samo stupanj 0 u POS-u u 12. mj. u 75 % očiju, a stupanj 0 u POS-u i 0 LKS-a u 60 %) jer je kompletna rezolucija upale i kapanja puno teže dostižan cilj.



Ovdje ističemo težinu i refrakternost JIA-U-a kao takvog jer je unatoč maksimalnoj sistemskoj terapiji i dalje potrebna i lokalna u preko 50 % slučajeva i nakon 1-2 god. primjene IMT-a.

U RCT studiji Ramanana i sur. (125) ishodi nisu bili tako povoljni, moguće zbog drugačijeg dizajna studije, od strožih kriterija samog uključivanja bolesnika, do toga da su rezultati 0 stanica i 0 LKS-a trebali biti konstantno kroz 3 mj., dok je u Lermanu i kod nas bilo dovoljno kroz 1 mj. (151).

#### **b) Stupanj upale 0 i $\leq 2$ doze LKS-a tijekom praćenja**

Mjerilo dobre kontrole JIA-U-a kao stupanj 0 u POS-u i  $\leq 2$  doze LKS-a kroz 3 mj. (na biološkoj terapiji) je jako dobra i važna mjera ishoda, jer je to prema nekim smjernicama točka nakon koje se u slučaju neuspjeha prelazi na iduću stepenicu liječenja (79). Prema tome, ako je uz IMT manje bolesnika koji moraju prijeći na drugi lijek, može se smatrati uspjehom. Međutim, prema smjernicama potrebno je barem 3 mjeseca imati stupanj 0 u POS-u i  $\leq 2$  doze LKS-a, a u dosadašnjim istraživanjima samo su Ramanan i sur. te Doycheva i sur. na taj način prikazali rezultate (125, 153). Nadalje, u istraživanju Ramanana i sur. prikazani su podaci i za 3. i 6. mj., ali nisu precizirali koliko doza LKS-a, nego samo stupanj 0 u POS-u uz LKS. U istraživanju Lermana i sur. i kod nas prikazani su podaci kao stupanj 0 u POS-u i  $\leq 2$  doze LKS-a kroz 1 mj. Iz navedenog vidimo koliko je teško uspoređivati učinkovitost IMT-a s drugim istraživanjima, jer naizgled sitne razlike mogu napraviti pristranost u prosuđivanju. Unatoč tome, dobiveni konačni rezultati su slični, što bi u ovom slučaju značilo da razlika praćenja od 1 ili 3 mj. nije imala značajnu ulogu.

U jedinom RCT-u o učinkovitosti biološke terapije uz MTX, na 92 bolesnika, u **3. mj.** kontrolu uveitisa uz stupanj 0 u POS-u uz LKS imalo je 37 %, a u **6. mj.** tek 28 %. **U naših ispitanika u 3. mj. praćenja** 0 stanica u POS-u i  $\leq 2$  LKS-a bilo je prisutno u 58 % očiju, a u 6. mj. 60 % očiju (Tablica 26.). Rezultati u RCT istraživanju Ramanana su lošiji nego u ostalim navedenim istraživanjima, ali su i uključni kriteriji bili stroži – svi bolesnici ciljano su uzimali IMT zbog refrakternog nekontroliranog uveitisa, a ne zbog artritisa, dakle isključeni su svi bolesnici s blažim tijekom bolesti (125). Usporedbu dodatno otežava činjenica da nije prikazano koliko je primjenjivano doza LKS-a, nego je kategorizirano kao stupanj 0 u POS-u uz LKS.

**U 12. mj.** primjene biološke terapije, uz MTX, u našem istraživanju i u istraživanju Lermana i sur. je u vrlo sličnom postotku postignuto stupanj 0 u POS-u i  $\leq 2$  doze LKS-a, 75 % prema 71 % (151), kao i u 24. mj. u usporedbi s Doycheva i sur. 70 % prema 72 % (153).

U 48. mj. praćenja od bolesnika koji su ostali u praćenju 61,1 % je imalo dobru kontrolu upale (stupanj 0 u POS-u) uz  $\leq 2$  doze LKS-a.

#### **c) Stupanj upale $\leq 0.5+$ i $\leq 2$ doze LKS-a tijekom praćenja**

Samo u Lerman i sur. evaluiran je uspjeh biološke terapije uz MTX, istovremeno kao stupanj upale  $\leq 0,5+$  i  $\leq 2$  doze LKS-a na 2 kontrole kroz 1 mjesec. U 3., 6. i 12. mjesecu primjene biološke terapije postignut je ovaj cilj u našem istraživanju pojedinačno 76,7 / 72,5 / 90 % prema 47 / 59 / 75 % u studiji Lermana i sur. (151). Tek u 48. mj. praćenja svi naši bolesnici koji su ostali u praćenju imali su dobru kontrolu upale sa stupnjem  $\leq 0,5+$  u POS-u i  $\leq 2$  doze LKS-a. Prema našem istraživanju, tek u 48. mjesecu od početka korištenja IMT-a kod svih ispitanika postignuta je dobra kontrola bolesti i sigurno je ukinuti IMT i LKS.

Zaključno, u našem istraživanju o učinkovitosti IMT-a na JIA-U, dobra kontrola bolesti postignuta je u 65 – 90 % do 1. godine ovisno o strogosti definicije, tj. odabranim kriterijima kontrole bolesti (stupanj 0 uz 0 LKS-a u 65 %, stupanj 0 i  $\leq 2$  doze LKS-a u 75 %, stupanj  $\leq 0,5+$  i  $\leq 2$  doze LKS-a u 90 %), i to slično kao u nekoliko drugih istraživanja (125, 151, 153).

**Ovi rezultati pokazuju da je bez obzira na način odabira mjera ishoda biološka terapija uz MTX učinkovita i korisna opcija za bolesnike s JIA-U-om, čak i za one kojima MTX sam nije bio dovoljan za kontrolu bolesti. IMT je pokazao kortikosteroid-štedeći potencijal, čime se smanjuju štetne nuspojave dugotrajne upotrebe LKS-a u bolesnika s JIA-U-om. Dakle, iako IMT često ne dovodi do izlječenja, jer u dugoročnom praćenju i dalje 40 % očiju s refrakternim JIA-U-om nema potpuno inaktivnu bolest i u 50 % slučajeva moraju koristiti 1-2 doze LKS-a dnevno za održavanje dobre kontrole intraokularne upale, postojeći IMT uz male doze LKS-a za sada je najbolja postojeća terapijska opcija za ove bolesnike.**

#### **6.4 Tijek nastanka komplikacija u dugoročnom praćenju bolesnika s JIA-U-om na IMT**

Strukturalna oštećenja oka kao posljedica uveitisa važna su mjera ishoda JIA-U-a. Razvoj novih komplikacija može odražavati aktivnost bolesti, ali komplikacije mogu nastati i u periodu odsutnosti aktivnog uveitisa, npr. epiretinalna membrana, trakasta keratopatija, hipotonus oka, očna hipertenzija i glaukom (90).

85 % slučajeva JIA-U-a kod asimptomatskih bolesnika ostaje neprepoznato do prvog pregleda oftalmologa (112), zbog čega oko 20 – 45 % bolesnika ima komplikacije već na prvom pregledu, prilikom postavljanja dijagnoze JIA-U-a (64, 67), a broj komplikacija dodatno raste s vremenom trajanja bolesti (55).

Podaci o učestalosti komplikacija tijekom praćenja jako se razlikuju među publikacijama, npr. katarakta 19 – 81 %, glaukom ili očna hipertenzija 8 – 42 % itd. (Tablica

8.) (9, 11, 55). Uzrok ovih razlika je vjerojatno u različitom vremenu praćenja i odabira bolesnika u raznim studijama (32, 55, 64).

U našem istraživanju udio očiju sa svim komplikacijama, ukupno ili pojedinim specifičnim, postupno se povećavao tijekom promatranog razdoblja, s 50 na 80 %. Od pojedinačnih komplikacija, najviše je rastao postotak katarakte (s 25 % na početku do 55 % očiju na kraju praćenja) te glaukoma ili očne hipertenzije (sa 4 % na početku do 32 % očiju na kraju praćenja), što su i opisane najčešće komplikacije dugotrajne primjene LKS-a (9, 11, 31, 32). Postupan porast komplikacija dugoročno, unatoč rezultatima o smanjenju upale u POS-u i potrebe za LKS-om, primijećen je i u istraživanju Zannina, koji je opisao 11 % novih komplikacija u praćenju od 3 godine, a rata komplikacija općenito na kraju praćenja bila je 37,7 %, međutim ne navodi se postotak komplikacija na početku praćenja (129).

U našem istraživanju nakon 18. kontrole primijećeno je usporavanje trenda nastanka novih komplikacija ukupno, dakle većinom su nastale do 18. kontrole, osim katarakte, koja je nastavila isti trend od početka do kraja praćenja. Dakle, katarakta je nastajala dok je bila prisutna intenzivnija upala, i korišteni LKS, ali i kasnije, bez obzira što je SUN stupanj upale imao trend smanjenja, ali ne i potpunog smirivanja, tj. remisije (Slika 13.). U literaturi pojedine studije navode da katarakta nastaje i zbog intraokularne upale i zbog LKS-a (9, 31), a druge da ovisi samo o primjeni LKS-a (3, 6). Naše istraživanje govori u prilog teoriji nastanka katarakte zbog LKS-a, ali i zbog kronične intraokularne upale u POS-u.

S obzirom na širok raspon incidencije i prevalencije JIA-e i JIA-U-a regionalno, te široki raspon učestalosti komplikacija (Tablica 8.), teško je procijeniti pravu promjenu učestalosti komplikacija kroz vrijeme, ali dostupne studije svakako ukazuju na smanjenje trenda komplikacija i poboljšanje prognoze u zadnjih 20-ak godina, od početka uvođenja IMT-a u terapiju JIA-U-a (32). Unatoč tome, u naših bolesnika visok je postotak očiju s JIA-U-om imalo kataraktu do kraja praćenja, čak 55 %, ali je uglavnom bila blažeg stupnja, jer je u samo 14/69 (20,3 %) očiju bilo potrebno učiniti operativni zahvat zbog katarakte.

U 26 % očiju kod naših bolesnika bio je potreban operativni zahvat zbog svih komplikacija JIA-U-a zajedno (Tablica 32.). Zannin je prikazao da je u 13,3 % njihovih bolesnika bila potrebna operacija. (129) Prikaz naših rezultata je prema ukupnom broju zahvata po oku, a ne broju operiranih bolesnika te je vjerojatno zbog toga postotak nešto veći nego u studiji Zannina i sur. (129).

Topikalni midrijatici često su učinkoviti za raskidanje postojećih sinehija, kao i prevenciju nastanka novih (50). Udio očiju sa sinehijama narastao je samo s oko 29 % na 32 % jer su uspješno liječene midrijaticima. Midrijatici su učestalo korišteni uz LKS, do 70 %.

Međutim, unatoč IMT-u, ranijem postavljanju dijagnoze zbog boljih strategija probira na JIA-U u svih JIA bolesnika, strožim kontrolama i potentnim kapima, značajna je i zabrinjavajuća učestalost novih komplikacija tijekom praćenja, u čak 30 % bolesnika.

## **6.5 Odnos između terapije sDMARD ili biološkim lijekovima, LKS terapije i stupnja upale u POS-u**

Unatoč uvjerljivim deskriptivnim podacima prikazanim u prvom dijelu ove disertacije, nameće se pitanje utječe li doista IMT na smanjenje aktivnosti uveitisa i smanjenje potrebe za LKS-om. Naši podaci su opsežni, longitudinalni, prikupljeni opservacijom (ponovljene evaluacije u iste djece / istim očima), zbog toga smo u daljnjoj analizi bili u mogućnosti detektirati združenosti između primjene DMARD lijekova i pojedinih varijabli.

**U prvom koraku** ispitivano je postoji li združenost između intenziteta LKS terapije (dnevne aplikacije kapi + masti) i primjene DMARD lijekova (sintetski, tj. sDMARD, biološki), višim SUN stupnjem upale u POS-u, tipom JIA-e i dobi nastupa JIA-U-a.

Rezultati ukazuju na to da liječenje sistemnom biološkom terapijom može rezultirati manje intenzivnom LKS terapijom, što potvrđuje hipotezu (Tablica 27.). Liječenje sDMARD lijekovima (prvenstveno MTX-om) pokazuje tendenciju manje potrebe za LKS terapijom, međutim nije doseglo statističku značajnost.

Viši SUN stupanj upale u POS-u združen je s višim intenzitetom LKS terapije, što je razumljivo, jer je jača upala razlog za intenziviranje terapije.

JIA tipa oligoartritisu združena je s višim intenzitetom LKS terapije, jer bolesnici s JIA oligoartritisom češće imaju uveitis, i to teži ako je ANA pozitivan (vidi pod drugi korak prvi model) (11, 82, 89, 129).

U dosadašnjim istraživanjima, ranija dob nastupa uveitisa, pogotovo prije 3. godine je prediktor za teži tijek JIA-U-a. Međutim, u našem istraživanju dob pri uključenju u istraživanje i dob nastupa uveitisa nisu bile združene s intenzitetom LKS liječenja (p-vrijednosti > 0,6) niti razinom SUN stupnja upale, što bi moglo ukazivati na to da ipak mlađi bolesnici nisu imali teži tijek uveitisa. Vjerojatno je u našem istraživanju bilo premalo bolesnika mlađih od 3 godine, kako bi se mogao donijeti primjeren zaključak.

**U drugom** koraku ispitivano je postoji li združenost između intenziteta upale (SUN stupanj; viši stupanj = jača upala) i primjene DMARD lijekova (sintetski, tj. sDMARD, biološki), intenzitetom doze LKS-a, tipom JIA-e i dobi nastupa JIA-U-a.

Mnoge dosadašnje studije ukazuju na učinkovitost IMT-a u kontroli JIA-U-a, ali većina studija pokazuje kratkoročne rezultate. U našem longitudinalnom višegodišnjem istraživanju ispitanici liječeni biološkim lijekovima pokazali su nezavisnu združenost s nižim SUN stupnjem tijekom praćenja, što ukazuje na njihovu jako dobru učinkovitost. Primjena sDMARD lijekova (MTX) nije pokazala združenost s nižim SUN stupnjem.

JIA oligoartritis nosi povećan rizik za nastup JIA-e, ali rizik za teži klinički tijek JIA-U-a ima samo ako je ANA pozitivan (11, 82, 89, 129). U našem istraživanju oligoartikularni tip JIA-e također nije pokazao trend združenosti s intenzitetom upale mjerene SUN stupnjevima.

Ovi rezultati podržavaju zaključak da uvođenje biološke sistemne terapije pogoduje smanjenju intenziteta upale u oku i, posljedično, smanjenju potrebe za LKS terapijom.

## **6.6 Interpretacija odnosa nalaza katarakte, intenziteta lokalne upale i LKS terapije, i sistemne terapije sDMARD ili biološkim lijekovima**

Najčešća komplikacija JIA-U-a koja utječe na vidnu oštrinu je katarakta, prema nekim istraživanjima prisutna je u 80 % bolesnika s JIA-U-om (9, 11, 31, 32, 55). Pojedina istraživanja navode da katarakta nastaje zbog kronične upale, ali i zbog intenzivnog i dugotrajnog liječenja lokalnim i/ili sistemskim kortikosteroidima (9, 31), dok druga da povećani rizik za nastanak katarakte u bolesnika s JIA-U-om ne ovisi o težini uveitisa (3, 6), nego se rizik povećava s povećanjem broja kapanja LKS-a, pogotovo uz 3 i više puta dnevno kroz duži vremenski period (median 4 godine, rang 0,5 – 15 godina) (3, 6).

U našem istraživanju pokazano je i da je veći intenzitet LKS terapije, ali i veći intenzitet upale združen s većim izgledima za nalaz katarakte (tablice 28-30). Ispitanici kod kojih je bila prisutna katarakta imali su viši SUN stupanj upale u POS-u, što je logičan slijed jer viši SUN stupanj zahtijeva učestaliju primjenu LKS-a, a veća upala uz primjenu LKS-a također pridonosi nastanku katarakte. Korištenje *bioloških lijekova nezavisno je združeno s nižim izgledima za nalaz katarakte*. Sveukupno, rezultati analiza ukazuju na to da **biološka terapija, suprimirajući upalu u oku, omogućuje manje intenzivnu LKS terapiju, čime se smanjuje i rizik katarakte**.

U konačnici dakle primjena biološke terapije smanjuje učestalost komplikacija JIA-U-a, što će imati povoljniji utjecaj na prognozu vidne oštrine u bolesnika s JIA-U-om.

## 6.7 Utjecaj JIA-U-a i IMT-a na vidnu oštrinu

Gubitak kontrole uveitisa, aktivni uveitis i komplikacije mogu dovesti do djelomičnog ili trajnog oštećenja vidne oštrine (10).

Stopa gubitka vida u bolesnika s JIA-U-om je 70-ih godina bila oko 58 %, u ranim 1990-ima oko 30 % od zahvaćenih očiju s JIA-U-om, a unazad nekoliko godina, zbog intenzivnog praćenja i ranijeg uvođenja IMT-a procjenjuje se da se smanjila na oko 5 – 10 % (3, 4, 31, 83, 89, 157).

Ishodi oštećenja vidne oštrine u bolesnika s JIA-U-om u znanstvenim istraživanjima rijetko se prezentiraju detaljno ili bez jasne definicije pogoršanja ili razine oštećenja vida, pa je i usporedba teška. Gregory i sur. prikazali su da je NKVO prilikom prve prezentacije bolesnika s JIA-U-om bio  $\leq 20/50$  (Snellen 0,4) u 40,3 %, a  $\leq 20/200$  u 24,2 % (82). Rezultati u naših ispitanika za  $\leq 0,4$  su vrlo slični, u 28,3 %, dok je za  $\leq 20/200$  rezultati bio nešto bolji nego u Gregory i sur., u 9,4 % očiju (Slika 15.) (82). S obzirom na to da prilikom prve prezentacije već oko 50 % bolesnika ima komplikacije, rezultati značajnog oštećenja vida u oko 40 % očiju prilikom postavljanja dijagnoze JIA-U-a zapravo i ne iznenađuju.

Ohrabrujući podaci stižu iz daljnjeg praćenja naših bolesnika. Unatoč komplikacijama, tijekom vremena se zbog čestih kontrola, cilja od 0 stanica u POS-u uz pomoć IMT-a i najčešće uspješnog operativnog zbrinjavanja komplikacija, na kraju ipak bilježi manji postotak bolesnika s NKVO-om  $\leq 0,4$ , samo njih 7,5 %, što je slično kao u metaanalizi Carvounisa, koji je pokazao da je kumulativna incidencija oštećenja vidne oštrine ( $VA < 20/40$ ) za bolesnike s JIA-U-om 9,2 % (4, 31, 89, 157). Povezanost IMT-a s poboljšanjem NKVO-a opisana je i kod Sen i sur. – u 12 mjeseci praćenja bolesnika s JIA-U-om na biološkoj terapiji, oštećenje vidne oštrine  $< 0,4$  logMAR smanjilo se s 32 na 18 % (166).

U naših ispitanika s JIA-U-om na sistemskom IMT-u, na kraju praćenja bilo je 3,77 % očiju s vidnom oštrinom lošijom od 0,1 prema Snellenu, što je slično kao u dosadašnjim podacima u literaturi, do oko 5 % (4, 31, 89, 98, 157).

Ovdje se moramo osvrnuti na još jedan potencijalni bias kod prikaza rezultata o oštećenju NKVO-a. Prvenstveno se odnosi na prikazanu razinu oštećenja NKVO-a, je li to  $\leq 0,9$  ili npr.  $\leq 0,4$  ili  $< 0,1$  prema Snellenu. Tome su pokušale doskočiti preporuke Heiligenhausa 2012. g. o mjerama ishoda u JIA-U-u, koje preporučuju prikaz oštećenja vidne oštrine prema pragovima:  $\leq 20/50$  (0,4 po Snellenu),  $\leq 20/200$  (0,1 prema Snellenu) i bez percepcije svjetla (90). Međutim, ranija istraživanja pogotovo na različite načine prikazuju svoje podatke, a i neka novija se toga svjesno ili nesvjesno ne pridržavaju. Naime, ovisno o strogoći uzetog kriterija o razini oštećenja vidne oštrine, dobivamo različito povoljne rezultate o ishodima IMT-a,

pogotovo ako se nejasno navedu uzeti kriteriji. Kao primjer navest ćemo rezultate u našem istraživanju. Naime, ako se uzima prag od  $\leq 0,9$  po Snellenu, oštećenje NKVO-a na kraju praćenja je u 35,8 % bolesnika, ako se uzme prag od  $\leq 0,4$ , tada je 7,5 %, a za  $\leq 0,1$  je 3,77 %.

Druga, naizgled manje uočljiva razlika je prikaz bolesnika ili oka. Naime, prilikom prikaza kao bilateralno oštećenje vidne oštine, oko s boljim NKVO-om „sakriva” lošiju vidnu oštrinu na drugom oku i daje lažno bolje rezultate, što je vidljivo i iz našeg primjera. Naime, vidnu oštrinu  $\leq 0,4$  monokularno je na kraju istraživanja imalo 7,54 % očiju, a 0 % kada se gleda binokularno, tj. samo bolje oko. NKVO  $\leq 0,1$  monokularno je imalo 3,77 % očiju, a 0 % kada se gleda binokularno. Zannin i sur. također su prepoznali važnost ovog biasa, te su prikazali svoje rezultate za  $< 0,4$  log MAR i bilateralno (3,3 %) i unilateralno (11,7 %) (129).

Poboljšanje NKVO-a u našem istraživanju je zabilježeno u 36,2 % (Tablica 31.), kod Simonini u čak 62 % očiju (150). Pogoršanje za najmanje 1 red bilo je prisutno u naših ispitanika u samo 4,3 %, kod Zannini i sur. u 8,2 % očiju (Tablica 31.) (129). Kumulativno u naših ispitanika, unatoč raznim novim komplikacijama, NKVO se u prosjeku popravio za 1 red logMAR, s 0,16 na početku, na 0,06 na kraju praćenja, što je statistički značajno poboljšanje ( $p < 0,017$  ( $t = -2.43$ ,  $sdev = 0,294$ ))

Unatoč porastu broja komplikacija u dugoročnom praćenju, zbog čestih kontrola, intenzivnih LKS-a i ranijeg uvođenja IMT-a, u današnje vrijeme je primijećeno značajno poboljšanje prognoze vidne oštine u bolesnika s JIA-U-om u odnosu na eru prije IMT-a, na oko 10 %, pri tome  $< 5$  % legalno slijepih bolesnika (4, 31, 89, 150, 157), što pokazuju i naši rezultati. Međutim, VO sam ne može biti jedino mjerilo težine bolesti, jer kompleksnost JIA-e i JIA-U-a narušava kvalitetu života i čini multivarijabilni sklop za procjenu pravog tereta bolesti (55).

## 6.8 Znanstveni doprinos rezultata

JIA je najčešća reumatološka bolest djece, a njena najčešća i najteža ekstraartikularna manifestacija je JIA-U (1, 2). S obzirom na to da je JIA-U često kroničnog refrakternog tijeka, liječenje JIA-U-a u pedijatrijskoj oftalmologiji velik je izazov, pogotovo u skupini bolesnika kojima je za kontrolu bolesti uz LKS potreban i sistemski IMT. Bolesnike je potrebno pratiti više godina, a trajna kompletna remisija je postignuta u samo oko 50 % bolesnika (98). Biološka terapija u liječenju JIA-e koristi se unazad 20 godina (32). Međutim, iskustvo u liječenju teškog JIA-U-a na IMT-u se prikuplja polako zbog općenito niske prevalencije JIA-U-a, a samo dio od njih razvije teški uveitis s indikacijama za IMT (12, 107, 125). Naše istraživanje je

longitudinalno, uz dugoročno praćenje u medijanu od 4 godine, što je među najdužim provedenim istraživanjima iz ovog područja. Za razliku od mnogih drugih studija o liječenju neinfekcijskih uveitisa, koje su uključivale heterogene skupine uveitisa, često uz manje od 10 bolesnika po studiji (133-142), naša studija je orijentirana samo na jednu bolest, JIA-U i uključuje 38 bolesnika (69 očiju), pa su i izvedeni zaključci specifični.

Nadalje, svaka studija na sličan, ali ipak na drugačiji način prikazuje svoje rezultate, pa je u ovoj disertaciji dan kritički osvrt na načine dizajna prethodnih studija, s navedenim nedostacima. Naime, u prethodnim studijama o liječenju JIA-U-a rezultati su se najčešće prikazivali presječno, tj. samo u određenim vremenskim točkama. JIA-U je vrlo dinamična bolest s brzom promjenom nalaza upale i čestim kontrolama. Rezultati prikazivani samo u unaprijed određenim vremenskim točkama su u slučaju JIA-U-a pristrani, jer ne uključuju moguće promjene na ostalim kontrolama između onih zadanih. Ovo istraživanje važno je i metodološki jer je jedino koje uzima u obzir podatke sa svih pregleda kroz cijelo vrijeme praćenja zbog uveitisa u našoj klinici u dugoročnom praćenju u medijanu od 4 godine i prikazuje ih kao trend smanjenja stupnja upale u POS-u i potrebe za LKS-om tijekom vremena primjene sistemskog IMT-a. Ovo je prema našem mišljenju najobjektivniji način prikaza stvarne učinkovitosti IMT-a u JIA-U-u. U tom se načinu prikaza rezultata gube i velike razlike u mogućnostima dizajna studija o liječenju JIA-U-a, raznolike i nedorečene definicije kontrole bolesti i različit način praćenja, što čini usporedbe rezultata dosadašnjih studija gotovo nemogućima.

U našem istraživanju po prvi put je na primjeru prikazano kako rezultati ishoda liječenja tijekom praćenja uvelike ovise o odabranim mjerama ishoda, tj. kriterijima za učinkovitost terapije. Naime, prikazali smo iste podatke o tijeku JIA-U-a naših bolesnika na razne načine, prema prikazanim ishodima iz raznih relevantnih studija o liječenju bolesnika JIA-U-a na IMT-u. Na taj način jasno smo prikazali kako se u istoj kohorti ispitanika dobiveni rezultati mogu znatno razlikovati ovisno o postavljenim kriterijima. Ovo će biti osobito važno za buduća istraživanja o usporedbama učinkovitosti raznih nadolazećih novih vrsta bioloških lijekova s postojećima, jer ukazuje na oprez kako se u želji za boljim rezultatima postavljanjem raznih granica može utjecati na dobivanje povoljnijeg rezultata. S druge strane, uniformni dizajn studija i način prikaza rezultata i mjera ishoda omogućuje kvalitetne usporedbe raznih studija i metaanalize. Ova razmatranja i zaključke bilo bi važno uzeti u obzir pri dizajnu budućih studija o JIA-U-u, ali i u studijama o drugim bolestima s varijabilnim tijekom bolesti te pri izradi novih, detaljnijih preporuka o načinu bilježenja i prikazivanja mjera ishoda u praćenju JIA-U-a jer



postojeće iz 2012. g. nisu dovoljno jasne, precizne niti klinički praktične, što je prikazano u ovom radu.

Nekoliko istraživanja ukazuje na manju potrebu za LKS-om uz primjenu IMT-a, ali su opservacijska i bez zaleđa statistike. Naše istraživanje jedno je od rijetkih koja traže direktnu združenost primjene IMT-a i LKS-a. Ovi rezultati ukazuju na to da je primjena biološkog IMT-a statistički značajno nezavisno združena sa smanjenjem potrebe za LKS-om, dok liječenje samo MTX-om pokazuje tendenciju manje potrebe za LKS-om, ali nije doseglo statističku značajnost. Također, činjenica liječenja biološkim lijekovima nezavisno je združena s nižim stupnjem upale u POS-u, dok za sDMARD lijekove nije uočena takva združenost. Ovo istraživanje dakle pokazuje da biološka terapija ima povoljniji utjecaj na tijek JIA-U-a od MTX-a te može poslužiti u pripremi novih smjernica za liječenje JIA-U-a.

Pojedine studije prikazuju smanjenje djelovanja IMT-a na JIA-U odmah nakon napunjene prve godine primjene. Kako bismo to istražili, u ovoj disertaciji provedena je analiza broja doza LKS-a periodično u odnosu na početak praćenja. Ovo je jedina studija koja kod JIA-U-a uz IMT prikazuje smanjenje potrebe za LKS-om prilikom primjene IMT-a kao statistički značajnu razliku u broju doza u odnosu na početak praćenja u medijanu od 4 godine, i to kao konstantno smanjenje doza nakon prve godine praćenja, bez značajnog smanjenja učinkovitosti s vremenom. Ovi rezultati važni su za primjer dizajna drugim studijama o ovoj temi koje imaju prekratko vrijeme praćenja za adekvatne zaključke.

Nadalje, ovo je prema našim saznanjima o dosadašnjoj literaturi jedino istraživanje koje je direktno pokazalo statistički značajan povoljan utjecaj biološke terapije (ali ne i MTX-a) na smanjenje nastanka katarakte, koja je najčešća komplikacija JIA-U-a. Prema dosadašnjim istraživanjima, prekasno uvođenje druge (MTX) i treće (biološke terapije) linije liječenja ne može spriječiti razarajuće komplikacije koje su dotad već nastupile. Rezultati našeg istraživanja su važni jer pokazuju da biološka terapija ima povoljniji utjecaj na tijek JIA-U-a od MTX-a te može ohrabriti kliničare na ranije uvođenje biološke terapije, u teškim slučajevima i bez prethodnog uvođenja MTX-a, kako bi uštedjeli vrijeme prije nastupa trajnih komplikacija.

## **6.9 Nedostaci istraživanja**

Najveći nedostatak ovog istraživanja je njegova opservacijska priroda. Zbog odsutnosti jedinstvenog studijskog protokola, među ispitanicima se razlikovao raspored kontrolnih pregleda, smanjivanja doze LKS-a, vrijeme uključenja u studiju u odnosu na početak uveitisa i početak primjene IMT-a. Također, nije bilo kontrolne skupine u kojoj se primjenjivao placebo.

Nekoliko studija je kao nedostatak istraživanja navelo uzimanje SUN kriterija za određivanje razine upale u POS-u, s obzirom na to da nisu validirani na djeci i da su prema nekim mišljenjima prestrogi. Međutim, ovi su kriteriji validirani na odraslima i već godinama su u širokoj kliničkoj i znanstvenoj upotrebi za gradaciju stanica u POS-u u uveitisu.

## 7 ZAKLJUČAK

Na temelju ovog istraživanja donose se sljedeći zaključci:

1. Uvođenje biološke sistemske terapije pogoduje smanjenju intenziteta upale u oku i posljedično je nezavisno združeno sa smanjenom potrebom za lokalnim kortikosteroidima (LKS), čime pokazuje svoj kortikosteroid-štedeći potencijal.
2. Liječenje sDMARD lijekovima (prvenstveno MTX-om) pokazuje tendenciju manje potrebe za LKS-om, ali ne na način koji bi bio praktično važan.
3. Liječenje biološkim lijekovima nezavisno je združeno s nižim stupnjem upale u POS-u, dok za sDMARD lijekove nije uočena takva združenost.
4. Korištenje bioloških lijekova nezavisno je združeno s nižim izgledima za nalaz katarakte. Biološka terapija, suprimirajući upalu u oku, omogućuje manje intenzivnu LKS terapiju, čime se smanjuje i rizik katarakte.
5. U našem istraživanju broj dnevnih doza (po oku) LKS pripravaka (kapi + mast kumulativno) izrazito je varirao tijekom vremena opservacije ovisno o stanju bolesti (egzacerbacije / smirivanje upale), međutim jasno je pokazan trend smanjenja broja aplikacija LKS-a tijekom vremena, kako je uveden IMT i što je duže korišten. Ovakav način analize je prema našem mišljenju najobjektivniji način prikaza podataka o stvarnoj učinkovitosti IMT-a na JIA-U tijekom vremena.
6. U našem istraživanju vrijednosti upale u POS-u prema SUN stupnjevima (po oku) izrazito su varirali tijekom vremena opservacije ovisno o stanju bolesti (egzacerbacije/smirivanje upale), međutim jasno je pokazan trend sniženja SUN stupnja tijekom vremena opservacije, kako je uveden IMT i što je duže korišten.
7. Rezultati ishoda liječenja u pojedinim vremenskim točkama tijekom praćenja uvelike ovise o odabranim mjerama ishoda, što je prikazano u našem istraživanju. Ovo istraživanje ističe važnost uniformnog odabira mjera ishoda u budućim studijama.
8. Dobra kontrola bolesti postignuta je u 60 – 90 % bolesnika u 12. mjesecu praćenja ovisno o strogosti definicije, tj. odabranim kriterijima kontrole bolesti (stupanj upale u POS-u 0 i 0 LKS-a u 60 %, stupanj 0 i  $\leq 2$  doze LKS-a u 75 %, stupanj  $\leq 0.5+$  i  $\leq 2$  doze LKS-a u 90 %)
9. Dobra kontrola bolesti postignuta je u 50 – 100 % u dugoročnom praćenju (u 48. mj.) ovisno o strogosti definicije, tj. odabranim kriterijima kontrole bolesti (stupanj upale u POS-u 0 i 0 LKS-a u 50 %, stupanj 0 i  $\leq 2$  doze LKS-a u 61,1 %, stupanj  $\leq 0.5+$  i  $\leq 2$  doze LKS-a u 100 %).

10. U dugoročnom praćenju, u 48. mjesecu praćenja, 50 % očiju s JIA-U-om na biološkoj terapiji nema potrebu za LKS-om, a drugih 50 % zahtjeva 1-2 doze LKS-a za održavanje niske razine intraokularne upale (stupanj  $\leq 0.5+$ ), što je najbolji rezultat tijekom cijelog vremena praćenja.

11. Naše istraživanje jedino je pokazalo smanjenje doza LKS-a u medijanu praćenja od 4 godine kod JIA-U-a uz IMT kao statistički značajnu razliku u broju doza u odnosu na početak praćenja, i to kao konstantno smanjenje nakon 1. godine praćenja u odnosu na početne vrijednosti.

12. U 48. mjesecu praćenja 38,9 % očiju s JIA-U-om na biološkoj terapiji ima prema SUN stupnju upale u POS-u 0.5+, dok svi ostali imaju potpuno inaktivnu bolest, s upotrebom LKS-a ili bez njega.

13. U našem istraživanju udio očiju sa svim komplikacijama, ukupno ili pojedinim specifičnim, postupno se povećavao tijekom promatranog razdoblja, s 50 na 80 %. Od pojedinačnih komplikacija, najviše je rastao postotak katarakte (s 25 % na početku do 55 % očiju na kraju praćenja) te glaukoma ili očne hipertenzije (s 4 % na početku do 32 % očiju na kraju praćenja).

14. Unatoč IMT-u, ranijem postavljanju dijagnoze zbog boljih strategija probira na JIA-U-u u svih JIA bolesnika, strožim kontrolama i potentnim kapima, značajna je i zabrinjavajuća učestalost novih komplikacija tijekom praćenja, u čak 30 % bolesnika.

15. Unatoč porastu broja komplikacija u dugoročnom praćenju, bile su blažeg tijeka ili operativno zbrinute te je zabilježeno statistički značajno poboljšanje NKVO-a na kraju u odnosu na početak praćenja.

16. Na kraju praćenja NKVO  $\geq 0,4$  logMAR bilo je prisutno u 4/69 očiju (7,54 %), a 3,77 % očiju bilo je legalno slijepo.

17. Iako IMT često ne dovodi do izlječenja refrakternog JIA-U-a, jer u dugoročnom praćenju i dalje 40 % očiju s refrakternim JIA-U-om nema potpuno inaktivnu bolest i u 50 % slučajeva moraju koristiti 1-2 doze LKS-a dnevno za održavanje dobre kontrole intraokularne upale, postojeća biološka terapija uz MTX te uz male doze LKS-a za sada je najbolja postojeća terapijska opcija za ove bolesnike.

## 8 SAŽETAK

### **Lokalna kortikosteroidna terapija u bolesnika s uveitisom u sklopu juvenilnoga idiopatskoga artritisa na sistemskoj imunomodularnoj terapiji**

Marija Barišić Kutija, 2020.

**Uvod i cilj.** Unatoč napredcima u strategijama skrbi bolesnika s uveitisom u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA-U), zbog komplikacija kronične intraokularne upale i primjene lokalnih kortikosteroida (LKS), JIA-U je još uvijek jedan od vodećih uzroka oštećenja vida pa čak i sljepoće u dječjoj dobi. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti učinkovitost imunomodularne terapije (IMT) u kontroli intraokularne upale u bolesnika s JIA-U-om i njen potencijal smanjenja potrebe za primjenom LKS-a te nastanka komplikacija.

**Ispitanici i metode.** Iz baze podataka Klinike za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb prikupljeni su podaci o tijeku liječenja 38 bolesnika (69 očiju) s JIA-U od 2 do 15 godina, koji su primali i IMT i LKS. Medijan praćenja bio je 4,4 god. Analizirani su podaci o kretanju dnevnih doza LKS-a i stupnja upale u prednjoj očnoj sobici (POS) sa svih kontrolnih pregleda te presječno u određenim odabranim vremenskim točkama prema različitim kriterijima ishoda. Također je analizirana združenost upotrebe IMT-a s potrebnom dozom LKS-a, kretanje i učestalost komplikacija JIA-U-a i oštećenje vidne oštrine tijekom praćenja.

**Rezultati.** U našem istraživanju jasno je pokazan trend smanjenja broja doza LKS-a i smanjenje stupnja upale u POS-u tijekom vremena, kako je uvođen IMT i što je duže korišten. Rezultati kontrole JIA-U-a u odabranim vremenskim točkama bili su povoljni, ali su se razlikovali ovisno o odabranim kriterijima ishoda. U dugoročnom praćenju (u 48. mjesecu), u 50 % očiju s JIA-U-om na biološkoj terapiji nije bio potreban LKS, a drugih 50 % zahtijevalo je 1-2 doze LKS-a za održavanje niske razine intraokularne upale u POS-u ( $\leq 0,5+$ ). Broj dnevnih doza LKS-a kod JIA-U uz IMT na kraju praćenja je statistički značajno manji u odnosu na broj doza na početku praćenja. Statistički je značajno i poboljšanje vidne oštrine na kraju u odnosu na početak praćenja. Liječenje biološkim lijekovima, ali ne i metotreksatom (MTX), nezavisno je združeno sa smanjenom potrebom za LKS-om, nižim stupnjem upale u POS-u i smanjenjem rizika nastanka katarakte.

**Zaključak.** Uvođenje biološke sistemne IMT za liječenje JIA-U-a pokazuje kortikosteroid-štedeći potencijal, utjecaj na smanjenje intraokularne upale, komplikacija JIA-U-a i poboljšanje vidne oštrine u odnosu na početak praćenja. Ovo istraživanje ističe važnost uniformnog odabira mjera ishoda u budućim studijama, jer pokazuje da rezultati ishoda liječenja prikazani na istoj

bazi podataka uvelike ovise o odabranim kriterijima ishoda. Naši rezultati pokazuju da je biološka terapija uz MTX i u dugoročnom praćenju učinkovita i korisna opcija za bolesnike s JIA-U-om.

**Ključne riječi:** juvenilni idiopatski artritis, JIA, uveitis u sklopu JIA-e, JIA-U, lokalna kortikosteroidna terapija, komplikacije, prognoza, vidna oštrina

## 9 SUMMARY

### **Local corticosteroid treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis on systemic immunomodulatory therapy**

Marija Barišić Kutija, 2020.

**Introduction and aim.** Despite advances in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (JIA-U) management, due to the chronic intraocular inflammation and topical corticosteroid (TCS) use, JIA-U is still one of the leading causes of vision impairment and even blindness in childhood. The aim of this study is to evaluate the efficacy of immunomodulatory treatment (IMT) in controlling intraocular inflammation in JIA-U patients and its potential to reduce the need for TCS and occurrence of complications.

**Patients and methods.** 38 children (69 eyes) aged 2 to 15 years who fulfilled inclusion criteria of having active JIA-U and taking IMT and TCS treatment for JIA-U were included. Patient disease data from Department of Children Ophthalmology, University Hospital Centre Zagreb were collected. The average follow-up time was 4,4 years. Trend analysis of daily TCS doses and the state of anterior chamber (AC) inflammation from all control examinations was performed. Separately, specific time points analysis according to different outcome criteria was performed. Association of IMT use with the applied daily TCS dose, JIA-U complications and visual acuity impairment during follow-up were also analysed.

**Results.** Our study clearly showed the decreasing trend of TCS dose and degree of intraocular inflammation during IMT use. The results of good JIA-U control at specific time points were favorable, but different depending on outcome criteria selected. In longterm follow-up (in 48th month), 50 % JIA-U eyes on biologic treatment did not need TCS, and the other 50 % required 1-2 daily TCS doses to maintain low intraocular inflammation levels (stage  $\leq 0.5$  + in AC). The number of daily TCS doses in JIA-U on IMT at the end of follow-up was statistically significantly lower than at baseline. Visual acuity improvement during follow-up was also statistically significant. Biological treatment use but not with methotrexate (MTX), was independently associated with reduced need for TCS, a lower inflammation grade in CA and reduced risk of cataract.

**Conclusion.** Introduction of biological systemic therapy for JIA-U shows corticosteroid-sparing potential, and the impact on reducing intraocular inflammation, JIA-U complication rate and visual acuity improvement. This study highlights the importance of uniform selection and reporting outcome measures in future studies, because treatment outcomes presented

largely depend on selected outcome criteria and time frames. Our results show that biologic therapy along with MTX is an effective and useful option for JIA-U patients.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, JIA, Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, JIA-U, topical corticosteroid treatment, complication, prognosis, visual acuity



## 10 POPIS LITERATURE

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369(9563):767-778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
2. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377(9783):2138-49. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4.
3. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology* 2010;117(7):1436–1441.
4. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS*. 2008;12(6):539-45. doi: 10.1016/j.jaapos.2008.03.007.
5. Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, Dunn JP, Jabs DA. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007;143(5):840–6.
6. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids. *Ophthalmology* 2020;127(4S):S21-S26. doi: 10.1016/j.opthta.2020.01.036.
7. Lee F, Foster CS. Pharmacotherapy of uveitis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(7):1135-46.
8. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P i sur. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):339-44. doi: 10.1093/rheumatology/kem356.
9. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(6):92-100. doi: 10.3238/arztebl.2015.0092.
10. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T i sur. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(6):703-716. doi: 10.1002/acr.23871.
11. Foeldvari I, Walscheid K, Heiligenhaus A. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol*. 2017;76(8):664-672. doi: 10.1007/s00393-017-0360-y.
12. Siddique SS, Shah R, Suelves AM, Foster CS. Road to remission: a comprehensive review of therapy in uveitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20(11):1497-515.

13. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(5):825-31. doi: 10.1093/rheumatology/kes186.
14. Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Current evidence of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment efficacy in childhood chronic uveitis: A systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(7):1073–84.
15. Petty RE, Southwood TR, Manners P i sur. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–392.
16. Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J i sur. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum* 1977;20Suppl 2:195-9.
17. Wood PHN. Diagnosis, criteria, nomenclature, classification. U: Munthe E, ur. The care of rheumatic children. Basel: EULASR Publishers; 1978, str. 42-50.
18. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995;22(8):1566-9.
19. Petty RE, Southwood TR, Baum J i sur. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25(10):1991-4.
20. Petty RE. Growing pains: the ILAR classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(5):927-8.
21. McMahan R, Balfe LM, Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Manag Care Pharm* 2012;18Suppl 1:1-16.
22. Hofer M, Southwood TR. Classification of childhood arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002 Jul;16(3):379-96.
23. Berntson L, Fasth A, Andersson-Gäre B i sur. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. *J Rheumatol* 2001;28(12):2737-43.
24. Rauz S, Murray PI, Southwood TR. Juvenile idiopathic arthritis and uveitis: the classification conundrum. *Eye (Lond)* 2000;14(6):817-20.
25. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB i sur. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2013;40(12):2088-96. doi: 10.3899/jrheum.130302.

26. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014;81(2):112-7.
27. Yu HH, Chen PC, Wang LC i sur. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One* 2013;8(8):e70625. doi: 10.1371/journal.pone.0070625.
28. Clarke SL, Sen ES, Ramanan. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online* 2016;14(1):27. doi: 10.1186/s12969-016-0088-2.
29. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29(7):1520-30.
30. Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2012;59(2):301-27. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.014.
31. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(3):281-90.
32. Tappeiner C, Klotsche J, Schenck S, Niewerth M, Minden K, Heiligenhaus A. Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(6):936-44.
33. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM i sur. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):647-57.
34. Consolaro A, Ruperto N, Filocamo G i sur. Seeking insights into the Epidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis through a multinational collaborative effort: Introduction of the EPOCA study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10(1):39. doi: 10.1186/1546-0096-10-39.
35. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C i sur. Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. Register Nr. 045/012 Klasse: S2k, aktueller Stand: 01/2018.
36. Kalinina Ayuso V, Makhotkina N, van Tent-Hoeve M i sur. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown. *Surv Ophthalmol* 2014;59(5):517-31. doi: 10.1016/j.survophthal.2014.03.002.
37. Krause ML, Crowson CS, Michet CJ, Mason T, Muskardin TW, Matteson EL. Juvenile Idiopathic Arthritis in Olmsted County 1960-2013. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):247-54.

38. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther* 2016;3(2):187-207. doi:10.1007/s40744-016-0040-4.
39. Allaire SH, DeNardo BS, Szer IS, Meenan RF, Schaller JG. The economic impacts of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(6):952-55.
40. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP i sur. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a RCT. *Health Technol Assess* 2019;23(15):1-140. doi: 10.3310/hta23150.
41. Bernatzky S, Duffy C, Malleson P, Feldman DE, St Pierre Y, Clarke AE. Economic impact of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57(1):44-8.
42. Haapasaari J, Kautiainen HJ, Isomäki HA, Hakala M. Etanercept does not essentially increase the total costs of the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(11):2286-9.
43. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002; 29(9):1989-99.
44. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Schöntube M, Zink A. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):836–842.
45. Vastert SJ, Bhat P, Goldstein DA. Pathophysiology of JIA-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22(5):414-23.
46. Thompson SD, Marion MC, Sudman M i sur. Genomewide association analysis of juvenile idiopathic arthritis identifies a new susceptibility locus at chromosomal region 3q13. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2781–2791.
47. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S i sur. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2092–2102. doi: 10.1002/art.21119.
48. Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2014;34(11):1483-8. doi: 10.1007/s00296-014-3022-2.
49. Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(6):338-48.
50. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(1):1-17. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.07.001.

51. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. 2004;111:491–500; discussion 500
52. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:844–8.
53. Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM: Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:84–8.
54. Edelsten C, Reddy A, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with paediatric uveitis in english primary and referral centers. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:676–80.
55. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(3):180–91. doi: 10.3109/09273948.2013.791701.
56. 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.
57. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB; International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008 Jan-Feb;16(1):1-2. doi: 10.1080/09273940801899822.
58. Trusko B, Thorne J, Jabs D i sur. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. *Methods Inf Med*. 2013;52(3):259-65. doi: 10.3414/ME12-01-0063.
59. Gupta A, Ramanan AV. Uveitis in Children: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr*. 2016;83(1):71-7. doi: 10.1007/s12098-015-1889-x.
60. Schüler A, Coupland SE, Krause L, Bornfeld N. Maligne und nichtmaligne Uveitis Maskierungs-Syndrome im Kindesalter. *Klin Monatsbl Augenheilk* 2007;224(6):477-482.
61. Cunningham ET Jr. Uveitis in children. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2009;8(4):251-261. doi: 10.1076/ocii.8.4.251.6459.
62. Smith JA, Mackensen F, Sen HN i sur. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1544-51, 1551.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.002.
- 63 . Kempen JH, Ganesh SK, Sangwan VS, Rathinam SR. Interobserver agreement in grading activity and site of inflammation in eyes of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2008 Dec;146(6):813-8.

64. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K, German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):1015-9.
65. Zannin ME, Buscain I, Vittadello F i sur. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(1):91–5.
66. Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, Heiligenhaus A, Minden K, Klotsche J. Impact of Antiinflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):46-54. doi: 10.1002/acr.22649.
67. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. A prospective study. *Ophthalmology* 2001;108:2071–5.
68. Tappeiner C, Klotsche J, Sengler C i sur. Risk factors and biomarkers for the occurrence of uveitis in JIA: Data from the Inception Cohort of Newly diagnosed patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1685-1694. doi: 10.1002/art.40544.
69. Calandra S, Gallo MC, Consolaro A i sur. Female sex and oligoarthritis category are not risk factors for uveitis in Italian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1416-25. doi: 10.3899/jrheum.131494.
70. Sim KT, Venning HE, Barrett S, Gregson RM, Amoaku WM. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA-associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006;14(6):353-7.
71. Pelegrín L, Casaroli-Marano R, Antón J i sur. Predictive value of selected biomarkers, polymorphisms, and clinical features for oligoarticular juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22(3):208–12. doi: 10.3109/09273948.2013.
72. Haasnoot AJ, van Tent-Hoeve M, Wulffraat NM i sur. Erythrocyte sedimentation rate as baseline predictor for the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2015 Feb;159(2):372-7.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.11.007
73. Zeggini E, Packham J, Donn R i sur. Association of HLADRB1\*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(8):972-4.

74. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S i sur. HLA Associations in a Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(10):6043-8. doi: 10.1167/iovs.15-17168.
75. Grassi A, Corona F, Casellato A, Carnelli V, Bardare M. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1139-45.
76. Haas JP, Truckenbrodt H, Paul C, Hoza J, Scholz S, Albert ED. Subtypes of HLA-DRB1\*03, \*08, \*11, \*12, \*13 and \*14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12Suppl 10:7-14.
77. Melin-Aldana H, Giannini EH, Taylor J i sur. Human leukocyte antigen-DRB1\*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1992;121(1):56–60.
78. Kalinina Ayuso VK, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(2):217-22. doi: 10.1016/j.ajo.2010.08.021.
79. Constantin T, Foeldvari I, Anton J i sur. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1107-1117.
80. Rosenberg AM, Oen KG. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. *Arthritis Rheum.* 1986;29:797–800.
81. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006;117(5):1843–5.
82. Gregory AC, Kempen JH, Daniel E i sur. Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Research Group. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology.* 2013;120(1):186-92. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.052
83. Haasnoot AJ, Vernie LA, Rothova A i sur. Impact of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis in Early Adulthood. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164312. doi: 10.1371/journal.pone.0164312.
84. De Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87: 879–84.

85. Skarin A, Elborgh R, Edlund E, Bengtsson-Stigmar E. Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a cohort study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17(2):104–8.
86. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology.* 2004;111:2299–2304.
87. Linssen A, Rothova A, Valkenburg HA i sur. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(9):2568-78.
88. Braakenburg AM, de Valk HW, de Boer J, Rothova A. Human leukocyte antigen-B27-associated uveitis: long-term follow-up and gender differences. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(3):472-9. doi: 10.1016/j.ajo.2007.11.009.
89. Zak M, Fledelius H, Pedersen FK. Ocular complications and visual outcome in juvenile chronic arthritis: a 25-year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81(3):211-5.
90. Heiligenhaus A, Foeldvari I, Edelsten C i sur. Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(9):1365-72. doi: 10.1002/acr.21674.
91. Chia A, Lee V, Graham EM, Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):757-62.
92. Paroli Mp, Abbouda A, Restivo L, Sapia A, Abicca I, Pivetti Pezzi P. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis at an Italian tertiary referral center: clinical features and complications. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(1):74-81. doi: 10.3109/09273948.2013.855798.
93. Haasnoot AJW, Sint Jago NFM, Tekstra J, de Boer JH. Impact of Uveitis on Quality of Life in Adult Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(12):1895-1902. doi: 10.1002/acr.23224.
94. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22: 271–5.
95. Yu En, Meniconi ME, tufail F, et al. Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy in patients with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic arthritis-associated chronic iridocyclitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005;13:353–60.



96. Sestan M, Grguric D, Sedmak M i sur. Quality of life in children suffering from juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Rheumatol Int.* 2020. 40(7):1117-1121.  
DOI: 10.1007/s00296-020-04536-1
97. Vukojević N. Oftalmološke manifestacije u reumatskim bolestima. U: Marija Jelušić, Ivan Malčić, ur. *Pedijatrijska reumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013, str. 316-27.
98. Barišić Kutija M, Perić S, Knežević J, Juratovac Z, Vukojević N. Complication and prognosis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the era of modern immunomodulatory treatment. *Psychiatr Danub.* 2019;31Suppl 1:44-49.
99. Tambić Bukovac L, Vidović M, Lamot L, Perica M, Harjaček M. Guidelines on biologic drugs for the treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Reumatizam.* 2013;60(1):57-66.
100. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulfraat NM. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):819-828.
101. Kostik MM, Gaidar EV, Hynnes AY i sur. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(4):714-8.
102. Papadopoulou C, Kostik M, Böhm M i sur. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2013;163(3):879-84. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.047.
103. Amin RM, Miserocchi E, Thorne JE, Hornbeak D, Jabs DA, Zierhut M. Treatment Options for Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Associated Uveitis, *Ocular Immunology and Inflammation.* 2016;24(1):81-90. doi: 10.3109/09273948.2015.1077976.
104. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M i sur. Evidence and consensus based GJKR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Immunol.* 2012;142(2):176-93. doi: 10.1016/j.clim.2011.10.003.
105. Beukelman T, Kimura Y, Ilowite NT, Mieszkalski K, Natter MD, Burrell G i sur. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):30. doi: 10.1186/s12969-017-0160-6.
106. Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, Pontikaki I, Miserocchi E, Paroli MP i sur. Longterm Safety and Efficacy of Adalimumab and Infliximab for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45(8):1167-1172. doi: 10.3899/jrheum.171006.

107. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C i sur. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1121-33. doi: 10.1007/s00296-011-2126-1.
108. Ramanan AV, Dick DD, Benton D i sur. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials.* 2014;15:14. doi: 10.1186/1745-6215-15-14.
109. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA i sur. Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for UveitiS (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757-773. doi: 10.1016/j.optha.2017.11.017.
110. Wakefield D, McCluskey P, Wildner G, Thurau S. Unmet Needs and Future Directions in Inflammatory Eye Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(1):122-133. doi: 10.3109/09273948.2016.1151897.
111. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J i sur. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int.* 2015;35(5):777-85. doi: 10.1007/s00296-015-3231-3.
112. Kotaniemi K, Säilä H, Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1425–1429.
113. Ozerdem U, Levi L, Cheng L, Song MK, Scher C, Freeman WR. Systemic toxicity of topical and periocular corticosteroid therapy in an 11-year-old male with posterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:240–241.
114. Kroger L, Kotaniemi K, Jaaskelainen J. Topical treatment of uveitis resulting in adrenal insufficiency. *Acta Paediatr.* 2009;98:584–585.
115. Thurau SR, Frosch M, Zierhut M, Gumbel H, Heiligenhaus A. Topical and systemic corticosteroid therapy for uveitis in childhood. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2007;224:516–519.
116. Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye (Lond).* 2009;23(5):1192-8. doi: 10.1038/eye.2008.174.
117. Molina C, Modesto C, Martín-Begué n, Arnal C. Leflunomide, a valid and safe drug for the treatment of chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(11):1673-5. doi: 10.1007/s10067-013-2315-2.

118. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(2):362-5.
119. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology*. 2001;108:1134-1139.
120. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119(3):651–65.
121. Santos Lacomba M, Marcos Martin C, Gallardo Galera JMA i sur. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor- $\alpha$  in clinical uveitis. *Ophthalmic Research*. 2001;33(5):251–5.
122. Biester S, Deute C, Michels H i sur. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:319-24.
123. Felis-Giemza A, Moots RJ. Measurement of anti-drug antibodies to biologic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1941–1943.
124. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1914–1915.
125. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP i sur. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1637-1646. doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
126. Quartier P, Baptiste A, Despert V i sur. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1003-1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212089.
127. La Torre F, Cattalini M, Teruzzi B, Meini A, Moramarco F, Iannone F. Efficacy of adalimumab in young children with juvenile idiopathic arthritis and chronic uveitis: a case series. *BMC Res Notes*. 2014;7:316.
128. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2006;113(5):860-4.
129. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM i sur. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian registry. *J Rheumatol*. 2013; 40(1):74–9.
130. Ardoin SP, Kredich D, Rabinovich E, Schanberg LE, Jaffe GJ. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):844-849.

131. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2317-23.
132. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY i sur. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1987-94.
133. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gerloni V. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(2):90-5. doi: 10.3109/09273948.2013.844265.
134. William M, Faez S, Papaliadis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012;2(4):231-3.
135. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP i sur. A phase II trial protocol of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (the APTITUDE trial). *BMC Rheumatol*. 2018;2:4. doi: 10.1186/s41927-018-0010-2.
136. Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, Heiligenhaus A. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol*. 2012;39(6):1294-5.
137. Tsang AC, Roth J, Gottlieb C. Tocilizumab for severe chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in a pediatric patient. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(2):155-7.
138. Zulian F, Balzarin M, Falcini F i sur. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):821-5.
139. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, Beare N, Chandna A, Pearce I. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(2):297-300.
140. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B i sur. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(4):706-11.
141. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):782-6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306790.
142. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology*. 2011;50(8):1390-4.
143. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the

- German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2580-9. doi: 10.1002/art.38741.
144. Simonini G, Taddio A, Cattalini M i sur. Superior efficacy of adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: adalimumab as starting anti-TNF- $\alpha$  therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatric Rheumatol.* 2013;11:16.
145. Garcia-De-Vicuna, Diaz-Llopis M, Salom D i sur. Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:560632. doi: 10.1155/2013/560632.
146. Diaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuna C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortego N i sur. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1575-81. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.018
147. Shakoor A, Esterberg E, Acharya NR. Recurrence of uveitis after discontinuation of infliximab. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22:96–101.
148. Lovell DJ, Johnson AL, Huang B i sur. Risk, Timing and Predictors of Disease Flare after Discontinuation of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Therapy in Children with Polyarticular Forms of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in Clinical Inactive Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(9):1508-1518. doi: 10.1002/art.40509.
149. Lerman MA, Lewen MD, Kempen JH, Mills MD. Uveitis reactivation in children treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):193-200.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.016.
150. Simonini G, Zannin ME, Caputo R i sur. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(10):1510-4. doi: 10.1093/rheumatology/ken298.
151. Lerman MA, Burnham JM, Chang PY i sur. Response of pediatric uveitis to tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *J Rheumatol.* 2013;40(8):1394-403. doi: 10.3899/jrheum.121180.
152. Simonini G, Taddio A, Cattalini M i sur. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):612-8. doi: 10.1002/acr.20404.
153. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G i sur. Immunomodulatory therapy with tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors in children with antinuclear antibody-associated chronic anterior uveitis: long-term results. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(4):523-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303935.

154. Tugal-Tutkun I, Ayranci O, Kasapcopur O, Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J AAPOS*. 2008;12(6):611-3. doi: 10.1016/j.jaapos.2008.08.007.
155. Cann M, Ramanan AV, Crawford A i sur. Outcomes of non-infectious Paediatric uveitis in the era of biologic therapy. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):51. doi: 10.1186/s12969-018-0266-5.
156. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N i sur. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(16):1043-9.
157. Bolt JB, Cannizzaro E, Seger R, Saurenmann RK. Risk factors and long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in Switzerland. *J Rheumatol*. 2008;35(4):703-6.
158. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(11):1529-35.
159. Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG: Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology*. 1987;94:1242–8.
160. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA: Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:2031–4.
161. Vidqvist KL, Malin M, Varjolahti-Lehtinen T, Korpela MM. Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biologic therapies. *Rheumatology* 2013;52:1999–2003.
162. Kotaniemi K, Arkela-KautiainenM, Haapasaari, Leirisalo-Repo M. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):871-4.
163. McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf*. 2002;25(1):33-55.
164. Morrison PW, Khutoryanskiy VV. Advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv*. 2014;5(12):1297-315. doi: 10.4155/tde.14.75.
165. Satya DS, Suria KP, Muthu PP. Advanced approaches and evaluation of ocular drug delivery system. *Am J PharmTech Res*. 2011;1(4):72–92.
166. Sen ES, Sharma S, Hinchcliffe A, Dick AD, Ramanan AV. Use of adalimumab in refractory non-infectious childhood chronic uveitis: efficacy in ocular disease--a case cohort

interventional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(12):2199-203. doi:  
10.1093/rheumatology/kes212.

167. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J  
Pediatr*. 2006;149(4):572-5.

## 11 KRATKA BIOGRAFIJA

Marija Barišić Kutija, dr. med., rođena je 16. 9. 1983. god. u Mostaru, BiH. Osnovnu i srednju školu pohađala je u Zagrebu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 2008. godine. 2009. g. pohađa Pripravnički staž na KBC-u Zagreb. Specijalizaciju iz oftalmologije i optometrije započinje na KBC-u Zagreb 2010. g. Specijalistički poslijediplomski studij Oftalmologija i optometrija pohađala je 2011./2012. godine. Specijalistički ispit iz oftalmologije i optometrije položila je 2015. godine. Od tada je zaposlena na Odjelu za dječju oftalmologiju i strabizam KBC-a Zagreb. 2020. god. započinje subspecijalizaciju iz dječje oftalmologije i strabizma. Sudjelovala je na brojnim simpozijima i kongresima s međunarodnim sudjelovanjem te na nekoliko tečajeva trajnog medicinskog usavršavanja, kao predavač i organizator. Aktivno sudjeluje u održavanju studentskih vježbi iz predmeta Oftalmologija. Do sada je objavila 12 znanstvenih članaka u časopisima indeksiranim u Current Contentsu, 30 kongresnih sažetaka, te je sudjelovala kao autorica sveučilišnog udžbenika *Oftalmologija i optometrija* te sveučilišnog priručnika *Klinička optometrija*. Članica je Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva te Europskog udruženja strabologa. Udana je i majka dvoje djece.