

## Obiektywna ocena skuteczności leczenia etanerceptem pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

*Objective assessment of the effectiveness of etanercept treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis*

Urszula Bauerfeind, Renata Wójcik

Katedra Pielęgniarstwa Pediatricznego, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry dr hab. med. Andrzej Kędzia

**Słowa kluczowe:** młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, rezultaty leczenia, etanercept.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, treatment effects, etanercept.

### Streszczenie

**Cel pracy:** Celem pracy była obiektywna ocena skuteczności leczenia etanerceptem u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS).

**Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono w grupie 33 dzieci przed i po zastosowaniu leczenia etanerceptem: po 6 mies. (33 dzieci), po roku (24 dzieci), po 1,5 roku (18 dzieci) i po 2 latach (13 dzieci). Do badania wykorzystano *Index Disease Activity Score* DAS28, metodę sondażu diagnostycznego i systematyczną analizę dokumentacji medycznej pacjentów zakwalifikowanych do programu leczenia biologicznego.

**Wyniki:** Z analizy wynika, że przed rozpoczęciem terapii dzieci chore na MIZS wykazywały znamienne statystycznie wyższy średni poziom aktywności choroby ( $X = 5,82 \pm 0,77$ ) niż w 6. mies. trwania leczenia ( $X = 2,65 \pm 1,03$ ) ( $t = 2,48, p < 0,001$ ). Ponadto wykazano, że aktywność choroby u dzieci z MIZS po 6 mies. leczenia biologicznego ( $X = 3,33 \pm 0,77$ ) była znamienne statystycznie niższa niż po roku leczenia ( $X = 3,74 \pm 0,67$ ) ( $t = 2,50; p < 0,05$ ). Różnica średniego poziomu zmiany aktywności choroby po 1,5 roku leczenia biologicznego ( $X = 3,86 \pm 0,80$ ) okazała się natomiast znamienne wyższa niż po 6 mies. leczenia ( $X = 3,46 \pm 0,81$ ) ( $t = 2,28; p < 0,05$ ). Statystycznie nieznamienne okazały się różnice średniego poziomu zmiany aktywności choroby po 6 mies. leczenia ( $X = 3,67 \pm 0,81$ ) i po 2 latach leczenia ( $X = 3,98 \pm 0,64$ ) ( $t = 1,61; p > 0,05$ ).

**Wnioski:** Leczenie biologiczne u dzieci z MIZS powoduje znaczną zmianę aktywności choroby w ocenie obiektywnej, przynosząc korzystne efekty terapeutyczne.

### Summary

**Objective:** Objective assessment the effectiveness of treatment with etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the aim of this study.

**Material and methods:** The study was conducted on 33 children before and after switching to etanercept treatment in periods: after 6 months (33 children), after 1 year (24 children), after 1.5 years (18 children) and after 2 years (13 children). Index Disease Activity Score DAS28, a method of diagnostic survey and a systematic analysis of medical records of patients who were enrolled in the biological treatment program were used to examine.

**Results:** The analysis showed that prior to treatment the children suffering from JIA revealed a significantly higher average level of disease activity ( $X = 5.82 \pm 0.77$ ) than in the 6 month period of treatment ( $X = 2.65 \pm 1.03$ ) ( $t = 22.48, p < 0.001$ ). In addition, it has been demonstrated that disease activity of children with JIA after six months of biological treatment ( $X = 3.33 \pm 0.77$ ), was significantly lower than after 1 year treatment ( $X = 3.74 \pm 0.67$ ) ( $t = 2.50, p < 0.05$ ). While the difference of the average level of change in disease activity after one and a half years biological treatment ( $X = 3.86 \pm 0.80$ ) was significantly higher than after six months of treatment ( $M = 3.46 \pm 0.81$ ) ( $t = 2.28, p < 0.05$ ). The differences between the average level of disease activity after six months of treatment ( $X = 3.67 \pm 0.81$ ) and after two years of treatment ( $X = 3.98 \pm 0.64$ ) ( $t = 1.61, p > 0.05$ ) were insignificant.

**Conclusions:** Biological treatment of children with JIA causes a significant change in disease activity in the objective assessment, bringing beneficial therapeutic effects.

---

### Adres do korespondencji:

mgr piel. Urszula Bauerfeind, os. Lotnictwa Polskiego 14c/21, 60-406 Poznań, tel. 663 57 86 51, e-mail: urszula.bauerfeind@gmail.com

Praca wpłynęła: 2.06.2010 r.

## Wstęp

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną o nieznanym etiologii. Proces chorobowy uszkadza układ kostno-stawowy, ograniczając możliwości ruchowe dzieci i młodzieży. W następstwie tych zmian dochodzi do postępującego upośledzenia wydolności funkcjonalnej, niepełnosprawności i kalectwa. U dzieci proces chorobowy ma często tendencję do uogólnienia, powodując groźne powikłania narządowe. Ponadto destrukcyjne zmiany w stawach i narządach w wieku rozwojowym postępują bardzo szybko, konieczne więc staje się dążenie do ustalenia w możliwie krótkim czasie rozpoznania i zastosowania skutecznego leczenia. W ciągu ostatnich lat nastąpił największy postęp w dziedzinie reumatologii dziecięcej, dotyczący klasyfikacji, znajomości powikłań, ale w szczególności sposobu leczenia [1]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała lata 2001–2010 za „Dekadę kości i stawów”, co spowodowało zwiększenie zainteresowania zaburzeniami związanymi z chorobami reumatycznymi, ale także skłoniło do jeszcze intensywniejszego poszukiwania najskuteczniejszych metod leczenia.

Nowoczesna terapia, polegająca na neutralizacji cytokin prozapalnych, m.in. głównego czynnika martwicy nowotworów (TNF – *tumor necrosis factor*), okazała się skuteczna [2]. Ogromnym postępem w leczeniu MIZS stało się wprowadzenie terapii biologicznej.

Celem pracy była ocena obiektywna skuteczności terapii biologicznej u pacjentów w wieku rozwojowym z MIZS objętych programem leczenia etanerceptem.

## Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w Klinice Diabetologii i Endokrynologii Wzrostu i Rozwoju z Oddziałem Reumatologii oraz w przyszpitalnej Reumatologicznej Poradni Specjalistycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera w Poznaniu. Po uzyskaniu zgody rodziców badaniem objęto grupę 33 dzieci z MIZS, które w latach 2005–2008 zostały zakwalifikowane do leczenia etanerceptem.

Badanie prowadzono w sposób podłużny, powtarzając pomiary przez 2 lata. Ostatecznie przed leczeniem i po 6 mies. leczenia biologicznego ocenie poddano 33 dzieci. Po roku badanie objęło 24, po 1,5 roku – 18, a po 2 latach – 13 dzieci. Z badanej grupy 33 dzieci po 6 mies. leczenia wyeliminowano 3 – dwoje z powodu częstych infekcji dróg oddechowych, jedno wskutek znacznego powiększenia węzła chłonno-pachowego wymagającego diagnostyki różnicowej. Po roku leczenia przebadano 24 pacjentów, wykluczając 6, którzy nie

osiągnęli jeszcze pełnego roku terapii. Kolejny etap badań – po 1,5 roku – odbył się z udziałem 18 pacjentów, ponieważ wyeliminowano: jedno dziecko z powodu łysienia plackowatego skóry głowy, jedno z powodu ukończenia 18. roku życia i czworo będących w trakcie leczenia, gdyż nie osiągnęły jeszcze pełnego okresu badawczego. W badaniu po 2 latach udział wzięło 13 dzieci. Z programu wykluczono: jedno dziecko z uwagi na liczne zakażenia dróg oddechowych, jedno, które osiągnęło pełnoletność oraz remisję choroby, oraz troje, które nie podlegały jeszcze ocenie w momencie zakończenia procesu badawczego.

Do oceny skuteczności leczenia etanerceptem wykorzystano współczynnik aktywności choroby (*Disease Activity Score – DAS*) [3]. Analizy statystyczne wykonano z wykorzystaniem programu statystycznego SPSS 14,00 PL. W statystyce opisowej do wnioskowania statystycznego zastosowano test  $\chi^2$ . W celu weryfikacji problemów badawczych wykorzystano test *t*-Studenta dla prób zależnych i test nieparametryczny *U* Manna-Whitneya.

## Wyniki

Skuteczność leczenia na podstawie zmiany wartości DAS28 w wyniku zastosowania terapii etanerceptem przedstawiono w tabeli I.

W omawianym badaniu analizie poddano problem „Czy leczenie biologiczne u dzieci z MIZS wykazuje wysoką skuteczność terapeutyczną w ocenie obiektywnej?”. Wyniki analiz przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Z analiz wynika, że przed rozpoczęciem terapii dzieci chore na MIZS miały znamienne statystycznie wyższy średni poziom aktywności choroby ( $X = 5,82 \pm 0,77$ ) niż w 6. mies. trwania leczenia ( $X = 2,65 \pm 1,03$ ) ( $t = 22,48$ ,  $p < 0,001$ ). Po roku od rozpoczęcia leczenia etanerceptem dzieci chore na MIZS wykazywały znamienne statystycznie niższy poziom aktywności choroby ( $X = 2,02 \pm 0,50$ ) ( $t = 27,08$ ,  $p < 0,001$ ) niż przed jej rozpoczęciem ( $X = 5,76 \pm 0,72$ ). Przed rozpoczęciem leczenia dzieci chore cechował również znamienne statystycznie wyższy średni poziom aktywności choroby ( $X = 5,73 \pm 0,81$ ) niż w 1,5 roku po leczeniu ( $X = 1,87 \pm 0,48$ ) ( $t = 20,31$ ;  $p < 0,001$ ). Podobnie znamienne statystycznie wyższy poziom aktywności choroby u dzieci z MIZS wykazano przed rozpoczęciem leczenia biologicznego ( $X = 5,78 \pm 0,68$ ) niż w 2 lata po jego rozpoczęciu ( $X = 1,80 \pm 0,55$ ) ( $t = 23,05$ ;  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic średniego poziomu aktywności choroby u dzieci z MIZS po roku leczenia biologicznego ( $X = 1,96 \pm 0,50$ ) i po 1,5 roku leczenia ( $X = 1,87 \pm 0,48$ ) ( $t = 0,56$ ;  $p > 0,05$ ). Średni poziom aktywności choroby u dzieci z MIZS po roku leczenia biologicznego ( $X = 1,92 \pm 0,54$ ) okazał się nieznamiennie

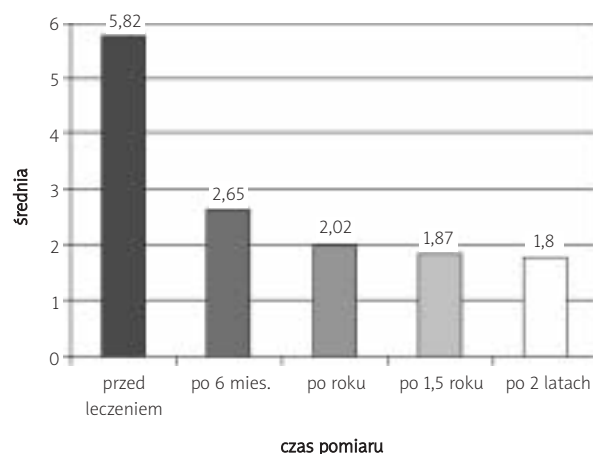
**Tabela I.** Skuteczność leczenia na podstawie zmiany wartości DAS28**Table I.** Effects of treatment on the basis of changes in the value of DAS28

Czas leczenia		Wynik leczenia			$\chi^2$	Istotność
		średni	dobry	ogółem		
6 mies.	liczebność	11	22	33	3,667	0,056
	%	33,3	66,7	100		
rok	liczebność	1	23	24	20,167	0,000
	%	4,2	95,8	100		
1,5 roku	liczebność	–	18	18	–	–
	%	–	100	100		
2 lata	liczebność	–	13	13	–	–
	%	–	100	100		

statystycznie wyższy niż po 2 latach leczenia ( $X = 1,80 \pm 0,55$ ) ( $t = 0,69$ ,  $p > 0,05$ ).

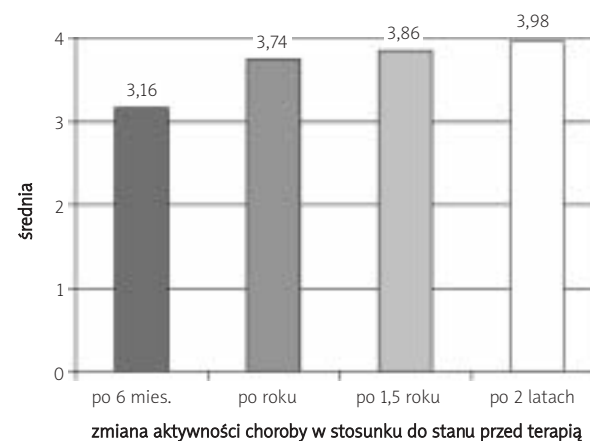
Z dalszej analizy wynika, że zmiana aktywności choroby u dzieci z MIZS po 6 mies. leczenia biologicznego ( $X = 3,33 \pm 0,77$ ) okazała się znamienne statystycznie niższa niż po roku leczenia ( $X = 3,74 \pm 0,67$ ) ( $t = 2,50$ ,  $p < 0,05$ ). Różnica średniego poziomu zmiany aktywności choroby u dzieci z MIZS po 1,5 roku leczenia biologicznego ( $X = 3,86 \pm 0,80$ ) była znamienne statystycznie

wyższa niż po 6 mies. leczenia ( $X = 3,46 \pm 0,81$ ) ( $t = 2,28$ ,  $p < 0,05$ ). Nieznamienne statystycznie okazały się natomiast różnice średniego poziomu zmiany aktywności choroby po 6 mies. ( $X = 3,67 \pm 0,81$ ) i po 2 latach leczenia ( $X = 3,98 \pm 0,64$ ) ( $t = 1,61$ ,  $p > 0,05$ ). Średni poziom zmiany aktywności choroby między pomiarem po 1,5 roku ( $X = 3,86 \pm 0,80$ ) a pomiarem po roku leczenia biologicznego ( $X = 3,77 \pm 0,69$ ) różnił się nieznamienne statystycznie ( $t = 0,56$ ,  $p > 0,05$ ).



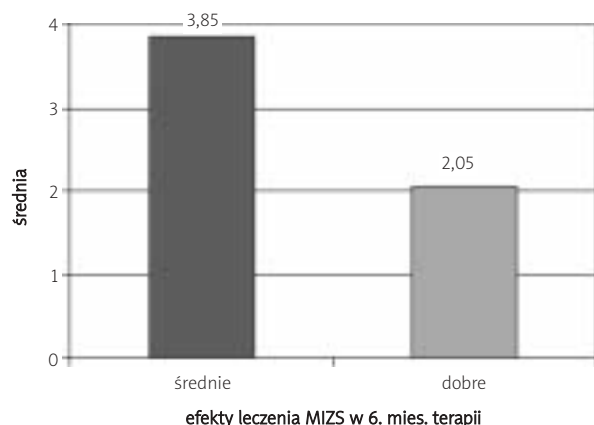
**Ryc. 1.** Średni poziom aktywności choroby (DAS28) przed rozpoczęciem leczenia biologicznego i w kolejnych okresach terapii dzieci z MIZS.

**Fig. 1.** The average level of disease activity (DAS28) before the beginning of a biological treatment and in subsequent periods of children with JIA therapy.



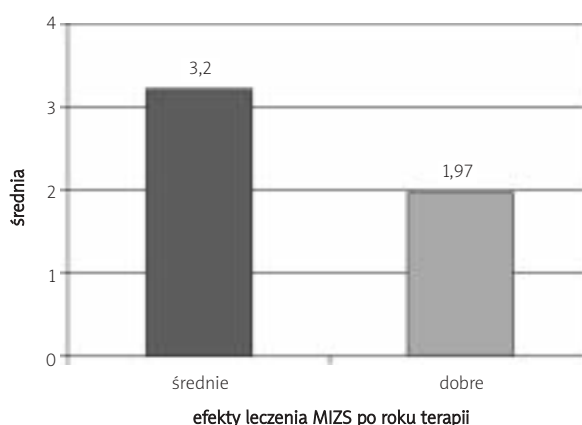
**Ryc. 2.** Średni poziom zmiany aktywności choroby w kolejnych okresach leczenia w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia biologicznego dzieci z MIZS.

**Fig. 2.** The average level of disease activity changes in different periods of treatment compared to the situation before the biological treatment of children with JIA.



**Ryc. 3.** Średni poziom aktywności choroby u dzieci z MIZS w 6. mies. leczenia biologicznego w zależności od efektów leczenia (zmiana wartości DAS28).

**Fig. 3.** The average level of children with JIA in the 6<sup>th</sup> month of biological treatment, depending on the effects of treatment (change in value of the DAS28).



**Ryc. 4.** Średni poziom aktywności choroby dzieci z MIZS po roku leczenia biologicznego w zależności od efektów leczenia (zmiana wartości DAS28).

**Fig. 4.** The average level of children with JIA after 1 year of biological treatment, depending on the effects of treatment (change in value of the DAS28).

W badaniu przeanalizowano także problem „Czy zmiana aktywności choroby w trakcie leczenia biologicznego koreluje z efektami leczenia na podstawie zmiany wartości DAS28?”. Wyniki analizy przedstawiono na rycinach 3 i 4.

Analiza wykazała, że dzieci ze średnim efektem leczenia MIZS ( $X = 3,85 \pm 0,67$ ) uzyskały statystycznie wyższy średni poziom aktywności choroby niż dzieci z dobrym rezultatem leczenia MIZS ( $X = 2,05 \pm 0,52$ ) ( $t = 8,38$ ;  $p < 0,001$ ). Różnice średniego poziomu aktywności choroby po roku leczenia biologicznego u dzieci z MIZS ze średnim efektem ( $X = 3,2 \pm 0$ ) są natomiast nieznamiennie statystycznie wyższe niż u dzieci z dobrym wynikiem leczenia ( $X = 1,97 \pm 0,43$ ) ( $U = 0,00$ ;  $p > 0,05$ ).

## Dyskusja

Zastosowanie etanerceptu, który jest rozpuszczalnym receptorem dla TNF- $\alpha$ , było przełomem w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u dorosłych i MIZS u dzieci. Warunkiem zastosowania leków biologicznych jest spełnienie przez pacjenta ściśle określonych kryteriów. Z uwagi na wysokie koszty leczenia oraz brak wystarczających badań w zakresie skuteczności działania i odległych skutków działania niepożądanego terapią biologiczną obejmuje się ściśle określoną grupę pacjentów. Do programów klinicznych kwalifikuje się dzieci, które najpierw są leczone tradycyjnymi lekami,

natomiast dopiero w przypadku braku właściwej odpowiedzi na leczenie stosuje się terapię biologiczną. Niestety, leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) spowalniają destrukcję stawów, ale jej nie hamują. W obliczu wyzwań, jakie stawia obecna wiedza medyczna, celowe jest poszukiwanie takich terapii, które skutecznie hamowałyby ostry proces chorobowy, prowadząc do jego remisji.

W ośrodku, w którym przeprowadzono badanie, program leczenia etanerceptem jest prowadzony od 2003 r. i początkowo obejmował kilkoro dzieci. Po 2 latach oceny skuteczności terapii biologicznej tylko 13 pacjentów ukończyło badanie. W badanej grupie najwięcej było dzieci z postacią wielostawową MIZS, która w swoim agresywnym przebiegu szybko prowadzi do znacznych destrukcji w układzie kostno-stawowym. W badaniach klinicznych nad skutecznością leczenia biologicznego przeprowadzonych w innych ośrodkach dzieci takie także stanowiły najliczniejszą grupę i obserwowano u nich najlepsze rezultaty leczenia [4-7]. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami z Portugalii i Ameryki. Grupa lekarzy pediatrów z Portugalii rekomenduje leczenie biologiczne etanerceptem u dzieci z wielostawowym przebiegiem MIZS opornym na tradycyjną terapię [4]. Amerykańscy badacze, Lovell i wsp., w 2000 r. w otwartej wielośrodkowej próbie klinicznej przebadali 69 dzieci z postacią wielostawową, uzyskując wysoką odpowiedź kliniczną u 51 pacjentów (74%) oraz poprawę ACR Paediatric 30% według kryterium Gianinnis [5]. Badanie

to było kontynuowane przez kolejne 2 lata i wykazało wysoką skuteczność terapii biologicznej (81%), uzyskując poprawę na poziomie 30% ACR Paediatric. Ponadto, u 81% pacjentów otrzymujących równocześnie steroidy udało się obniżyć ich dzienną dawkę [7].

Wszystkie dzieci z MIZS biorące udział w badaniu ( $N = 33$ ; 100%) przed rozpoczęciem terapii etanerceptem leczono: NLPZ, metotreksatem (Mtx), glikokortykosteroidami (GKS), preparatami Sandimmun Neoral lub Arechin oraz sulfasalazyną. Potrzeba stosowania takiej liczby i różnorodności leków w terapii badanych pacjentów potwierdza dużą aktywność choroby, stwierdzono też brak skuteczności dotychczas stosowanej terapii. W momencie rozpoczęcia leczenia biologicznego dzieci nadal otrzymywały Mtx, udało się natomiast zredukować GKS, dążąc do ich całkowitego odstawienia. Mając na względzie znane działania niepożądane GKS, było to korzystne dla pacjenta [1, 8]. Terapeutyczna skuteczność była mniejsza u dzieci z uogólnioną postacią zapalenia stawów. Wszystkie przeprowadzane przez klinicystów badania potwierdzały wysoką skuteczność leczenia biologicznego, szczególnie w odniesieniu do postaci wielostawowej [9]. Russo i wsp. w badaniu prowadzonym w grupie 15 pacjentów z uogólnioną postacią MIZS wykazali poprawę krótko po rozpoczęciu leczenia (średnio 2 mies.), ale u większości podczas dalszej terapii nastąpił nawrót choroby [8]. Quartier i wsp. w wielośrodkowych badaniach potwierdzili dobrą odpowiedź na leczenie w przypadkach wielostawowej postaci MIZS, natomiast znacznie niższą u dzieci z uogólnioną postacią choroby [10]. Z kolei amerykańscy badacze Kimura i wsp. [11], w wielośrodkowym badaniu 82 dzieci z uogólnioną postacią MIZS, oceniali efekty w aspekcie redukcji „czynn timerów ostrej fazy” (OB lub CRP), liczby zajętych stawów i fizycznej oceny aktywności choroby. Odpowiedź na leczenie była średnia i słaba w ponad połowie badanych przypadków, a nawrót aktywności choroby częsty [11].

W przeprowadzonym badaniu wysoką skuteczność terapii etanerceptem w grupie badanych dzieci ( $N = 33$ ) oceniano, wykorzystując skalę aktywności choroby DAS28 rekomendowaną przez EULAR. Takie zmienne, jak liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, wartość OB, niezbędne do obliczenia kryterium DAS28, pozyskiwano z analizy dokumentacji dzieci z MIZS. Analiza uzyskanych wyników potwierdza skuteczność leczenia w zakresie aktywności choroby na przetomie 2 lat w odniesieniu do aktywności choroby z okresu przed leczeniem etanerceptem. Uzyskane wyniki potwierdzają znaczące zmniejszenie się aktywności choroby, wykazując jednak, że bardziej nasilone zmniejszenie się aktywności nastąpiło po roku oraz po 1,5 roku od rozpoczęcia leczenia biologicznego w porównaniu z obniżeniem po

6 mies. Odnosząc się do końcowych wyników wykazujących nieznamiennie statystycznie różnice aktywności choroby, należy wziąć pod uwagę fakt, że w końcowej fazie badań brały udział bardzo małe grupy chorych, co mogło znacząco wpłynąć na uzyskane statystycznie wyniki.

W dalszym etapie badań dokonano analizy „zmiany” aktywności choroby w odniesieniu do kryteriów EULAR skuteczności leczenia biologicznego. Polegało ono na obliczeniu różnicy DAS28 aktywności choroby pomiędzy kolejnymi pomiarami i interpretacji wyniku wg określonych norm. Większy efekt leczenia był związany z wyższą „zmianą” aktywności choroby. Analiza wykazała, że „zmiana” aktywności choroby dzieci z MIZS po 6 mies. leczenia biologicznego okazała się znamienne statystycznie niższa niż po roku i po 1,5 roku leczenia. Nieznamiennie statystycznie okazały się różnice średniego poziomu „zmiany” aktywności choroby dzieci z MIZS po 6 mies. i po 2 latach leczenia oraz między pomiarem po 1,5 roku leczenia a pomiarem po roku leczenia biologicznego. Również różnice średniego poziomu „zmiany” aktywności choroby u dzieci z MIZS między pomiarem po 2 latach a pomiarem po roku leczenia oraz między pomiarem po 1,5 roku leczenia a po 2 latach terapii biologicznej nie są znamienne statystycznie. W przedstawionej analizie statystycznej wykazane nieznamiennie statystycznie pomiary mogą być wynikiem tzw. błędu drugiego rodzaju, związanego z porównywaniem w dalszej części badań zbyt małych liczebnie grup badawczych [12].

Przedstawiona analiza uzyskanych wyników badań dotyczących obiektywnych efektów leczenia etanerceptem potwierdza obserwacje innych badaczy. Kietz i wsp. w 2002 r. przebadali 22 pacjentów, którzy byli leczeni etanerceptem przez 2 lata. Wszyscy pacjenci wykazali znaczącą poprawę kliniczną ze zmniejszeniem się liczby obrzękniętych stawów – średnio o 10,1 stawu (49%), bolesnych stawów – średnio o 9,3 stawu (94%), a sztywność poranna zmniejszyła się do wartości poniżej 10 min. Wykazano kliniczną skuteczność leczenia i dobrą tolerancję u pacjentów z MIZS przez 2 lata [13]. Lovell i wsp. kontynuowali natomiast przytoczone wcześniej badania przez 4 lata [5, 7], poddając ocenie bezpieczeństwo i skuteczność etanerceptu u dzieci z wielostawową postacią choroby. W trzecim etapie badań w otwartej próbie klinicznej wzięło udział 34 dzieci, z czego 32 uzyskało ACR Paediatric 30 na poziomie 94%. Badacze potwierdzili skuteczność terapii biologicznej u dzieci po 4 latach leczenia [14].

## Wnioski

Leczenie biologiczne etanerceptem u dzieci z MIZS powoduje znaczącą zmianę aktywności choroby w ocenie

obiektywnej, przynosząc korzystne efekty terapeutyczne. Zastosowanie nowoczesnej terapii spowodowało znaczne ograniczenie liczby hospitalizacji, która wcześniej była wynikiem częstego zaostrzenia procesu chorobowego. Konieczne są dalsze wielośrodkowe badania nad skutecznością, bezpieczeństwem i odległymi skutkami niepożądanymi terapii lekami biologicznymi. Należy mieć nadzieję, że coraz więcej chorych będzie kwalifikowanych do takiego leczenia, zwłaszcza we wczesnych okresach choroby.

## Podziękowanie

Pragnę serdecznie podziękować kierownikowi Poradni Specjalistycznej, specjaliście z zakresu reumatologii dr n. med. Ewie Bornakowskiej-Zabel za pomoc i cenne wskazówki merytoryczne podczas powstawania tej pracy.

## Piśmiennictwo

1. Tuskiewicz-Misztal E, Olesińska E. Postępy w reumatologii dziecięcej w 2005 i 2006 roku. *Med Prakt Pediatr* 2007; 3.
2. Filipowicz-Sosnowska A. Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF – wyniki długotrwałych badań obserwacyjnych. *Reumatologia* 2007; 45: 32-39.
3. [http://www.reumatologia.org.pl/Reuma/ocena\\_rzs.htm](http://www.reumatologia.org.pl/Reuma/ocena_rzs.htm), dostępne 03.04.2007.
4. Santos MJ, Fonseca JE, Canhão H, et al.; Pelo Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Guidelines for prescribing and monitoring biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Reumatol Port* 2007; 32: 43-47.
5. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-769.
6. Hung JJ, Huang JL. Etanercept therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 444-446.
7. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Arthritis Rheum* 2003; 48: 218-226.
8. Russo RA, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 723-726.
9. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al.; Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Paediatric Rheumatology Collaborative Group. Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-1644.
10. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1093-1101.
11. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 935-942.
12. Petrie A, Sabin C. Błędy w testowaniu hipotez. W: *Statystyka medyczna w zarysie*. Moczko J (red. wyd. pol.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006; 46-47.
13. Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 171-173.
14. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-1994.