

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V09210739

Biologisk terapi ved juvenil idiopatisk arthritis

Amalie Neve-Græsbøll, Mia Glerup & Troels Herlin

Center for Pædiatrisk Reumatologi, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V09210739

HOVEDBUDSKABER

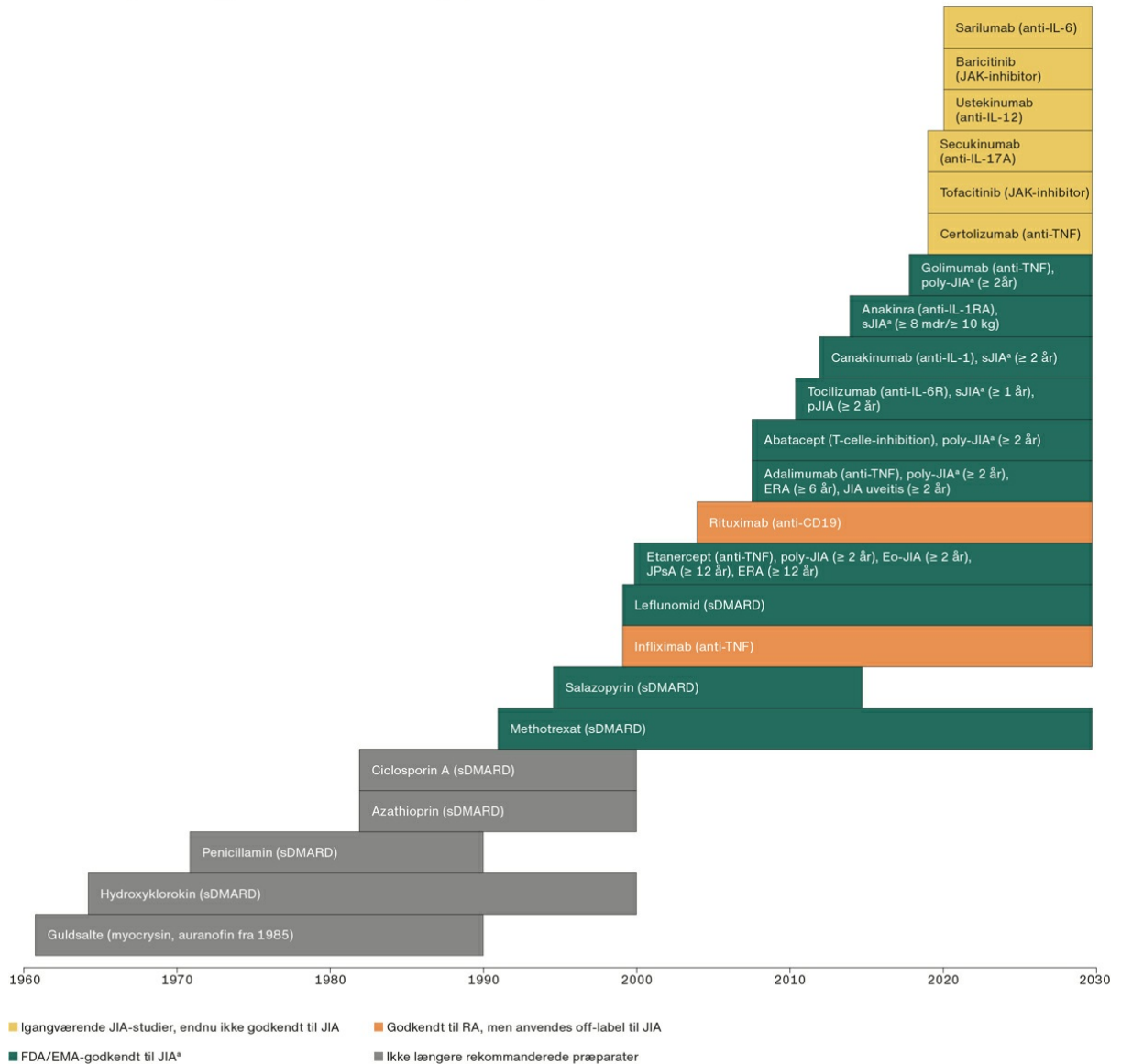
- Treat-to-target-strategi og biologisk medicin til juvenil idiopatisk arthritis (JIA) har gjort remission opnåelig.
- Langtidsstudier af biologisk medicin til JIA har vist god, vedvarende effekt.
- Langtidssikkerheden med biologisk medicin har vist god tolerabilitet, men øget risiko for hospitalskrævende infektioner forekommer.

Juvenil idiopatisk arthritis (JIA) er en af de hyppigste kroniske sygdomme i barnealderen, prævalens ca. 1 ud af 1.000 børn [1], hvilket betyder ca. 5.000 med JIA i Danmark, herunder ca. 1.200 under 15 år. JIA er en heterogen inflammatorisk ledsygdom medførende ledsmerter, ledskaede, uveitis, påvirket mobilitet og nedsat helbredsrelateret livskvalitet. Internationalt klassificeres JIA i syv kategorier: systemisk JIA (SJIA), oligoartikulær JIA, reumafaktor positiv (RF-pos)-polyartikulær, RF-negativ (RF-neg) polyartikulær JIA, juvenil psoriasisarthritis, entesitisrelateret arthritis (ERA), udifferentieret JIA [2]. Langtidsstudier viser, at sygdomsaktiviteten kan fortsætte i voksenalderen og medføre signifikant morbiditet [3].

Klassifikationskriterierne har været anvendt til inddeling af homogene grupper til forskningsbaseret brug, men anvendes ikke til behandlingsregimer, da kategorierne ikke reflekterer den underliggende genetiske og kliniske heterogenitet. I flere studier adresseres denne kontrovers, og i igangværende studier bestræber man sig på via immungenetiske biomarkører at identificere en tydeligere homogenisering inden for kategorisering af JIA [4]. Behandlingen af JIA er derfor baseret på gruppering af kliniske fænotyper, hvor NSAID, intraartikulær injektion af glukokortikoider, syntetiske disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs) og biologiske lægemidler udgør fundamentet [5, 6].

En mere aggressiv behandlingstilgang i de seneste to årtier samtidig med påbegyndelsen af den biologiske æra (**Figur 1**) har gjort det muligt at opnå remission som behandlingsmål for JIA [4, 7]. Ifølge American College of Rheumatology (ACR) anbefales biologisk behandling til børn, der har JIA, som ikke responderer på standardbehandling med sDMARDs [6]. Omtrent 60% af alle med JIA behandles med sDMARDs og en tredjedel med biologisk medicin [3]. I nye anbefalinger bør tidlig biologisk behandling overvejes ved forekomst af højrisikofaktorer [5] (positiv anticyklisk citrullineret peptid eller ledskaede), involvering af højrisikoled (nakkehvirvler, håndled, sacroiliacaed eller hoftelæd) og generel høj sygdomsaktivitet. I denne artikel har vi forsøgt at give en status for behandlingsstrategien og langtidssikkerheden af de biologiske præparater til behandling af JIA, nu 20 år efter indførelsen.

FIGUR 1 Udvikling i anvendt og godkendt medicinsk behandling til juvenil idiopatisk arthritis.



anti-TNF = antitumornekrosefaktor; Eo-JIA = extended oligoartikulær JIA; ERA = entesitisrelateret arthritis; IL = interleukin; JAK-inhibitor = januskinase-inhibitor; JIA = juvenil idiopatisk arthritis; JPsA = juvenil psoriasisarthritis; Poly-JIA = polyartikulær JIA; RA = reumatoid arthritis; sDMARD = syntetisk disease modifying anti-rheumatic drug; sJIA = systemisk JIA.
a) Subtypegodkendt.

ANTITUMORNEKROSEFAKTOR-ALFA-BEHANDLING

Etanercept

Den første TNF-hæmmer, som blev godkendt til behandling af JIA, er etanercept (ETN). Et todelt randomiseret kontrolleret forsøg (RCT) i 2000 viste signifikant effekt af ETN (mindre sygdomsaktivitet og bedre sygdomskontrol hos børn med svær polyartikulær JIA), refraktære eller intolerante over for methotrexat (MTX) [8] (Tabel 1). Et nyligt publiceret RCT-studie viste effekten af tidlig behandling med ETN + MTX vs. MTX + placebo med efterfølgende tillæg af ETN ved manglende effekt ved poly-JIA [9]. Effekten er udtrykt som et ACRped30-respons, med mindst 30% forbedring i tre af seks målparametre og evt. forværring i højst ét af målparametrene (Tabel 2). Studiet viste, at flere børn opnåede ACRped30-respons med ETN + MTX [10] i uge 12 (94,3%) end med MTX + placebo (60,6%), $p = 0,001$. I uge 48 sås ingen forskel med hensyn til opnåelse af

remission, men inaktiv sygdom blev opnået hurtigere i gruppen behandlet med ETN + MTX fra start [9].

TABEL 1 Oversigt over kontrollerede studier for biologisk behandling til patienter med juvenil idiopatisk arthritis.

Biologisk præparat	Mekanisme	Studiedesign, størrelse (type)	Behandling		Observations-tid	Effektmål
			metode og hyppighed	dosis		
<i>TNF-hæmmer</i>						
Etanercept	Solubelt TNFα-receptor-IgG-fusionsprotein Binder frit TNFα	Åbent, n = 69 (poly-JIA) [8]	Subkutant 1-2 x ugtl.	0,4 mg/kg	3 mdr.	ACR Ped30: n = 51 (74%)
		RCT, n = 58 (poly-JIA) [8]		0,4 mg/kg vs. placebo	4 mdr.	Opblussen: 28% vs. 81%
		RCT-DB, n = 67 (poly-JIA) [9]		0,4 mg/kg + MTX vs. placebo + MTX	11 mdr.	ACR Ped30: 94,3% vs. 60,6% Inaktiv sygdom: 31,4% vs. 33,3% Remission: 31,4% vs. 24,2%
		Åbent udvidet, n = 109 (ERA, JPsA + EoJIA) [11]		0,8 mg/kg 1 x ugtl.	6 år	JIA ACR Ped90/100 og JADAS inaktiv sygdom: 46%/35% og 24%
Adalimumab	Fuldt humaniseret monoklonalt TNFα-antistof som binder solubelt og membranbundet TNFα	Åbent, n = 171 (poly-JIA) [13]	Subkutant hver 2. uge	24 mg/m ² + MTX vs. 24 mg/m ²	4 mdr.	ACR Ped30: 94% vs. 74%
		RCT-DB, n = 133 (poly-JIA) [13]		24 mg/m ² vs. placebo vs. 24 mg/m ² + MTX vs. placebo + MTX	7 mdr.	ACR Ped30/50/70/90: 57%/53%/47%/30% vs. 32%/32%/29%/18% vs. 63%/63%/63%/42% vs. 38%/38%/27%/27%
		Åbent udvidet, n = 128 (poly-JIA) [14]		1. del: 24 mg/m ² 2. del: 20/40 mg	6 år	JADAS27 lav sygdomsaktivitet: 73% (uge 104) JADAS27 inaktiv sygdom: 43% (uge 104)
Infliximab	Kimærisk monoklonalt antistof som binder og neutraliserer solubelt og membranbundet TNFα	RCT-DB, n = 122 (poly-JIA) [15]	Intravenøst hver 4.-8. uge	3 mg/kg + MTX vs. placebo + MTX	3 mdr.	ACR Ped30: 63,8% vs. 49,5% (p = 0,12)
		Åbent, n = 122 (poly-JIA) [15]		3 mg/kg + MTX vs. 6 mg/kg + MTX	9 mdr.	ACR Ped50/70: 69,6%/51,8%
		Åbent udvidet, n = 78 (poly-JIA) [16]		3 mg/kg + MTX vs. 6 mg/kg + MTX	3 år	ACR Ped30/50/70/90 og inaktiv sygdom: 44%/40%/33%/24% og 13%
Golimumab	Rekombinant human monoklonalt antistof mod TNF som binder både solubelt og membranbundet TNFα	Åbent, n = 173 (poly-JIA) [18]	Subkutant hver 4. uge	30 mg/m ²	4 mdr.	ACR Ped30/50/70/90: 89%/79%/66%/36%
		RCT-DB, n = 154 (poly-JIA) [18]		30 mg/m ² vs. placebo	7 mdr.	Sygdomsopblussen: 41% vs. 47% (p = 0,41)
<i>Anti-IL-1</i>						
Anakinra	Rekombinant IL-1-receptor-antagonist som hæmmer virkningen af det proinflammatoriske cytokin IL-1β	Prospektivt studie, n = 20 (sJIA) [19]	Subkutant dgl.	2 mg/kg	3 år	Remission: 91%
Canakinumab		RCT-DB, n = 84 (sJIA) [20]	Subkutant hver 4. uge	4 mg/kg vs. placebo	29 dage	ACR Ped30: 84% vs. 10% (dag 15)
		1. del: Åbent, n = 177 2. del: RCT-DB, n = 100 (sJIA) [20]		1. del: 4 mg/kg 2. del: 4 mg/kg vs. placebo	1. del: median 113 dage 2. del: > 52 uger	1. del: ACR Ped50 og inaktiv sygdom: 73% og 31% 2. del: Sygdomsopblussen: 26% vs. 75%
		Åbent udvidet, n = 14,4 [21]		4 mg/kg*	5 år	ACR Ped50/70/90: 63%/61%/54% (2 år) JADAS inaktiv sygdom: 49% (2 år)
<i>Anti-IL-6</i>						
Tocilizumab	Rekombinant humaniseret antistof rettet mod både den soluble og membranbundne IL-6-receptor	RCT-DB, n = 112 (sJIA) [22]	Intravenøst hver 2. uge	8/12 mg/kg vs. placebo	12 uger	ACR Ped30: 85% vs. 24% (p < 0,001)
		Åbent, n = 110 (sJIA) [22]		8/12 mg/kg	1 år	ACR Ped70/90: 80%/59%
		Åbent, n = 188 (poly-JIA) [23]		8/10 mg/kg	16 uger	ACR Ped30: 89,4%
		RCT-DB, n = 163 (poly-JIA) [23]		8/10 mg/kg vs. placebo	24 uger	Sygdomsopblussen: 25,6% vs. 48,1%
<i>T-celleinhibition</i>						
Abatacept (CTLA-4g)	Selektiv kostimulator-mediator som hæmmer immunresponset ved nedregulering og hæmning af T-celle-aktivering	Åbent, n = 190 (poly-JIA) [24]	Subkutant eller intravenøst hver 4. uge	10 mg/kg	4 mdr.	ACR Ped30: 65%
		RCT-DB, n = 122 (poly-JIA) [24]		10 mg/kg vs. placebo	6 mdr.	Sygdomsopblussen: 20% vs. 53% (p = 0,0003)
		Åbent udvidet, n = 15,3 [25]		10 mg/kg	7 år	Efter 4,8 år: ACR Ped30/50/70/90 og inaktiv sygdom: 35,5%/33,7%/27,4%/20,5% og 16,3%

ACR Pedx = American College of Rheumatology-vurdering med forbedring af x% i 3-6 kernekriterier; DB = dobbeltblindet; Eo = extended oligoartikulær; ERA = entesitisrelateret arthritis; Ig = immunglobulin; IL = interleukin; JADAS = juvenile arthritis disease activity score; JIA = juvenil idiopatisk arthritis; JPsA = juvenil psoriasisarthritis; MTX = methotrexat.
a) Patienter uden behov for glukokortikoid blev nedtrappet til en dosis på 2 mg/kg hver 4. uge i det udvidede langtidsstudie.

TABEL 2 Definitionerne på målparametrene for behandling (ACR Ped30) og sygdomsaktivitet (JADAS).

Målparameter	Definition
<i>Behandlingsrespons</i>	
ACR Ped30 [10]	> 30% forbedring i ≥ 3 ud af de 6 kernekriterier: Lægelig vurdering af sygdomsaktivitet på en 10-cm VAS Forældres/patientes vurdering af generel trivsel på en 10-cm VAS The Childhood Health Assessment Questionnaire Antal led med aktivitet, defineret ved hævelse og/eller bevægeindskrænkning ledsaget af smerte og/eller ømhed Antal af led med bevægeindskrænkning Forhøjet SR Og En evt. forværring på > 30% i ≤ 1 af kriterierne
ACR-Ped50, 70 og 90	Forbedring af hhv. 50, 70 og 90% i ≥ 3 ud af de 6 kernekriterier og en evt. forværring på > 30% i ≤ 1 af kriterierne
JADAS: inaktiv sygdom	Ingen aktiv uveitis eller arthritis, ingen feber, udslæt, splenomegali, serositis, generaliseret lymfadenopati eller forhøjet SR/CRP, bedst mulige lægelig evurdering af sygdomsaktivitet på en 10-cm VAS og morgenstivhed varende < 15 min

ACR = American College of Rheumatology; JADAS = juvenile arthritis disease activity score; SR = sænkingsreaktion; VAS = visuel analog skala.

Effekten af ETN til børn med extended oligoartikulær JIA (EoJIA), ERA og juvenil psoriasis artrit (JPsA) er beskrevet i et igangværende langtidsstudie, hvoraf de første seks års forløb for nylig er beskrevet [11]. For 109 ud af 127 fortsatte behandlingen efter to år, heraf kunne 90 bedømmes seks år efter start (48 behandlet med ETN, 42 uden behandling). Opnåelse af ACRPed90, ACRPed100 og juvenile arthritis disease activity score (JADAS) (Tabel 2), inaktiv sygdom efter de første to år var hhv. 58%, 48% og 32% og efter seks års behandling 46%, 35% og 24% [12]. De registrerede bivirkninger var generelt sammenlignelige grupperne imellem bortset fra antallet af infektioner, som var hyppigst ved EoJIA (143/100 patientår (PÅ)) vs. 59/100 PÅ (ERA) og 98/100 PÅ (JPsA)). Bivirkninger sås med en faldende frekvens over den seksårige periode [11].

Det tyske JIA-register for biologisk behandling, BiKeR [12], har over en 18-årig periode undersøgt sikkerheden ved brug af ETN sammenlignet med MTX. Tilfælde af bivirkninger i ETN-gruppen og MTX-gruppen var ens, men alvorlige, formodede, bivirkninger (herpes zoster, IBD) var størst i ETN-gruppen (3,8/100 PÅ vs. 1,4/100 PÅ, $p = 0,0001$). Samlet set opstod ingen nyttilkomne bivirkninger ved længerevarende behandling med ETN.

Adalimumab

Effekten af adalimumab (ADA) er påvist i et RCT, hvor en åben indledningsfase med ADA viste et godt respons med ACRPed30 hos 84%, og efterfølgende viste det sig, at kombinationsbehandling (ADA + MTX) havde signifikant større ACRPed70-respons end ADA som monoterapi [13]. Dette har ledt til anbefalingen om at anvende ADA i kombination med MTX. Et langtidsstudie fra 2020 viste god evidens for, at børn med poly-JIA kunne tåle ADA såvel med som uden adjuverende MTX over en periode på mere end seks år [14]. Behandlingseffekten blev opgjort efter to år, hvor lav sygdomsaktivitet målt ved 27 led (JADAS27) var opnået hos 73%, og JADAS27 inaktiv sygdom ved 43%. Responsraterne blev opretholdt i seks år, men behandlingen blev kun gennemført af 36%. Over en periode på 592,8 PÅ med ADA-behandling blev 12 alvorlige bivirkninger (hyppigst infektioner) (2,0 pr. 100 PÅ) registreret som værende relateret til behandlingen [14].

Infliximab

Infliximab (IFX) har været på markedet siden sidst i 1990'erne, men er endnu ikke godkendt til JIA, eftersom et internationalt RCT ikke kunne opfylde de primære delmål for studiet [15]. På trods heraf fortsatte 78 af de 122 oprindeligt inkluderede patienter til en udvidet fase 3-del, hvor effektiviteten og sikkerheden i fire år ved anvendelse af 3 mg/kg + MTX blev sammenlignet med 6 mg/kg + MTX [16]. Bivirkninger var primært infusionsreaktioner og infektioner (heraf alvorlige: candidiasis, herpes zoster og asymptomatisk tuberkulose) [16]. Selvom IFX ikke er godkendt til JIA, bruges det off label især ved JIA-relateret uveitis, hvor effekten er markant [17].

Golimumab

I et dobbeltblindet RCT [18] blev effekten af golimumab (GOL) evalueret hos 173 børn med poly-JIA. I studiets første del oplevede 89% ACRPed30 respons efter 16 uger, hvorefter respondenterne blev randomiseret til GOL eller placebo i et år. De primære endemål blev ikke opfyldt, idet der ikke var forskel på antallet af sygdomsflares (GOL vs. placebo: 41% vs. 47%, $p = 0,41$) eller andelen med opnået sygdomsremission (GOL vs. placebo: 12,8% vs. 11,8%). Sidste åbne del af studiet afsluttedes før tid efter tre år, hvor sygdomsremission stadig var insignifikant blandt de to grupper. Antallet af bivirkninger (inklusive alvorlige bivirkninger) fordeltes dog ligeligt mellem GOL og placebogruppen. Studiets første del påviste en hurtigtvirkende effekt på poly-JIA i GOL-gruppen, hvorfor GOL trods manglende opnåelse af langtidsendemålene i dag er godkendt til JIA [18].

Anti-interleukin-1-behandling

Interleukin-1-inhibitorer har de seneste ti år vundet stort indpas i behandlingen af sJIA og bruges i dag ofte som førstevalg [6].

Anakinra

Effekten af anakinra (ANR) ved sJIA er vist i et prospektivt studie med 20 børn. Efter 30 dages behandling blev ACRPed90-respons registreret ved 80% af patienterne. Inaktiv sygdom blev opnået hos 85% efter et års behandling, og majoriteten opnåede remission efter 2-3 års behandling med ANR (86% og 91%) [19].

Canakinumab

Effekten af canakinumab (CAN) er undersøgt ved sJIA i flere studier, først i to RCT [20] og senere i et udvidet åbent fase 3-studie (Tabel 1) [21]. I det første RCT blev der påvist et ACRPed30-respons hos 84% (36/43) af patienterne på CAN-behandling mod 10% (4/41) ($p < 0,0001$) på placebobehandling på dag 15. Det andet studie havde til formål at undersøge risikoen for sygdomsopblussen ved CAN-behandling, og den var signifikant lavere end i placebogruppen (26% vs. 75%, $n = 177$) [20]. Langtidseffekten over fem år blev undersøgt hos 144 ud af 177 patienter. Heraf fuldendte 75 patienter behandling i to år, hvor ACRPed50/70/90-responstrater udgjorde hhv. 62%, 61% og 54% [21].

ANTI-INTERLEUKIN-6-BEHANDLING

Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) er vist effektiv i et RCT med 112 børn med sJIA [22], hvor 12 ugers dobbeltblindet randomisering med TCZ vs. placebo blev efterfulgt af et åbent studie varende op mod fem år. Fravær af feber samt ACRPed30-respons var defineret som primære endemål og var efter første fase signifikant højere i TCZ-gruppen end i placebogruppen (85% vs. 24%, $p < 0,001$). Fravær af feber og ACRPed70/90-respons blev opnået for hhv. 59% og 48%. Flere i TCZ-gruppen end i placebogruppen oplevede alvorlige bivirkninger såsom infektion, neutropeni og forhøjet niveau af aminotransferase [22]. For børn med poly-JIA er der også påvist effekt af behandlingen i et RCT [23]. Efter 40 ugers behandling sås nedsat tendens til sygdomsopblussen i TCZ-gruppen vs. placebo- (25,6% vs. 48,1%) [23].

T-CELLEINHIBITION

Abatacept

I et tredelt RCT har man påvist effekt af behandling med abatacept (ABC) ved poly-JIA [24]. Den første åbne del af studiet viste et ACRPed30-respons hos 65% af patienterne. I den dobbeltblindede fase blev patienterne

randomiseret til ABC- eller placebobehandling i seks måneder. Frekvensen af sygdomsopblussen var lavere i ABC-gruppen (20% vs. 53%, $p = 0,0003$), og tiden til opblussen var også signifikant længere i ABC-behandling [24]. I sidste fase undersøgtes langtids effekten for ABC. Efter syv års followup i samme kohorte forblev behandlingen effektiv, og antallet af bivirkninger blev registreret med en faldende tendens, heraf også alvorlige bivirkninger [25].

LANGTIDSSIKKERHED

Den biologiske æra har bedret prognoserne for JIA, men har også rejst bekymring for den immunsuppressive virkning med deraf følgende bivirkninger, særligt risikoen for malignitet. Et retrospektivt studie af 28.005 JIA-patienter i perioden 2000-2014 fandt ingen signifikant øget risiko for malignitet blandt børn i TNF α -hæmmerbehandling vs. anden behandling, men en fordoblet risiko for malignitet ved JIA generelt sammenlignet med en alderssvarende ADHD-kohorte (standardiseret incidensrisiko (SIR): JIA + TNF-hæmmer: 3,1 (1,3-6,1), JIA uden TNF-hæmmer: 2,1 (1,1-5,5), ADHD: 0,97 (0,91-1,05) [26]. I det tyske BiKeR-register med 3.695 patienter med JIA (13.198 observationsår) er der registreret 12 formodede tilfælde med malign sygdom. Her drages ligeledes konklusionen, at patienter med JIA har en øget risiko for malignitet, end en alderssvarende kohorte har, men hvorvidt risikoen stammer fra deres JIA eller behandlingen heraf, er uklart [27].

Opportunistiske infektioner er også af særlig interesse i forhold til anvendelse af biologiske præparater. I et observationsstudie undersøgte man incidensen af hospitalskrævende infektioner (HI) blandt børn med og uden JIA, og der sås på effekten af forskellige behandlingsmuligheder [28]. Samlet set sås patienterne med JIA at have en øget risiko for HI (2,8 (95% konfidens-interval (KI): 2,5-3,1) pr. 100 PÅ vs. 1,0 (95% KI: 0,9-1,0) uanset behandling af JIA. Steroidbehandling (≥ 10 mg prednisolon dagligt) viste dog at være associeret med signifikant øget risiko for HI vs. ingen steroid (adjusted hazard ratio 3,1; 95% KI 2,0-4,7) [28]. I det tyske BiKeR-register har man ligeledes fundet en signifikant øget risiko for infektioner ved steroidbehandling vs. ingen steroidbehandling (RR = 2,8; 95% KI: 1,3-5,8) [29]. Yderligere fandtes en øget infektionsrisiko ved biologisk behandling med ETN og ADA (+/- MTX) vs. MTX-monoterapi: ETN/ADA/MTX hhv. 8,1/9,7/1,6 pr. 1.000 PÅ.

KONKLUSION

Biologisk medicin har været en vigtig komponent i behandlingen af JIA de seneste to årtier med acceptable sikkerhedsdata og har i vidt omfang forbedret prognosen markant for denne sygdomsgruppe. Der er stadig patienter, som ikke opnår remission (46%) [2]. I en nylig publikation sås skift af biologisk medicin hos 26% i løbet af en observationsperiode på 30 måneder [30], hvor 58% skyldes ineffektivitet. Det er derfor fortsat aktuelt at vurdere nye stoffer på markedet, som kan være med til at bedre prognosen for JIA.

Korrespondance Troels Herlin. E-mail: troeherl@rm.dk

Antaget 16. december 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 28. marts 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V09210739

SUMMARY

Biological therapy in juvenile idiopathic arthritis

Ugeskr Læger 2022;184:V09210739

Side 6 af 8

Amalie Neve-Græsbøll, Mia Glerup & Troels Herlin

Ugeskr Læger 2022;184:V09210739

During the past 20 years of the biologic era, remission has become a realistic goal when treating children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Studies describing long-term effects and safety are now available for several biologic agents, overall being well tolerated and with acceptable adverse events. No significant association between treatment with biologics and malignancy has been detected. This review finds that although biologics have been a success for most JIA patients, some fail to respond leaving the need for new treatment options and optimal switching between biologics most relevant.

REFERENCER

1. 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.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-2.
3. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M et al. Long-term outcomes in juvenile idiopathic arthritis: eighteen years of follow-up in the population-based nordic juvenile idiopathic arthritis cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):507-16.
4. Rosenberg AM. Do we need a new classification of juvenile idiopathic arthritis? *Clin Immunol*. 2020;211:108298.
5. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):717-34.
6. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart Sue et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465-82.
7. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):819-28.
8. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763-9.
9. Alexeeva E, Horneff G, Dvoryakovskaya T, Denisova R et al. Early combination therapy with etanercept and methotrexate in JIA patients shortens the time to reach an inactive disease state and remission: results of a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):5.
10. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1202-9.
11. Foeldvari I, Constantin T, Vojinovic J, Horneff G et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):125.
12. Armaroli G, Klein A, Ganser G, Ruehlmann M et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):258.
13. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810-20.
14. Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, Jung L et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. *RMD Open*. 2020;6(2):e001208.
15. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3096-106.
16. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Woo P et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis*.

- 2010;69(5):718-22.
17. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2006;113(5):860-4.
 18. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):21-9.
 19. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):1034-43.
 20. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(25):2396-406.
 21. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1710-9.
 22. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385-95.
 23. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110-7.
 24. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372(9636):383-91.
 25. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2759-70.
 26. Beukelman T, Xie F, Chen L, Horton DB et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1012-6.
 27. Horneff G, Klein A, Oommen PT, Hospach A et al. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6):1113-20.
 28. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2773-80.
 29. Becker I, Horneff G. Risk of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients associated with tumor necrosis factor inhibitors and disease activity in the german biologics in pediatric rheumatology registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):552-60.
 30. Mannion ML, Xie F, Horton DB, Ringold S et al. Biologic switching among nonsystemic juvenile idiopathic arthritis patients: A cohort study in the childhood arthritis and rheumatology research alliance registry. *J Rheumatol*. 2021;48(8):1322-9.