

Συνήθη ερωτήματα στη διάγνωση και αντιμετώπιση παιδιών με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Λάμπρος Φώτης MD PhD

Παιδίατρος – Παιδορευματολόγος

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής, Γ΄ Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Πόσο συχνό πρόβλημα είναι η Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα;

Η ΝΙΑ είναι ένα από τα πιο συχνά χρόνια νοσήματα της παιδικής ηλικίας. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 15-160:100000 παιδιά. Αυτό ισχύει σε όλο τον κόσμο. Αδρά υπολογίζεται ότι προσβάλλει 1 στα 1000 παιδιά. Υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη πάσχουν περίπου 60000 παιδιά [1].

Είναι κληρονομική πάθηση;

Η αιτία της ΝΙΑ παραμένει άγνωστη και για αυτό το λόγο ονομάζεται και ιδιοπαθής. Η εκδήλωση ΝΙΑ είναι συνδυασμός γενετικής και περιβαλλοντικής επίδρασης. Η επίπτωση σε μονοζυγωτικούς διδύμους έχει υπολογιστεί σε 25 – 40% [2].

Θα εκδηλωθεί ΝΙΑ και στον αδερφό/ή;

Η εμφάνιση ΝΙΑ και σε ένα από τα αδέρφια είναι σπάνια. Στις ΗΠΑ σε πληθυσμό 250 εκατομμυρίων είχε παρατηρηθεί η ύπαρξη 300 οικογενειών στις οποίες είχαν προσβληθεί από ΝΙΑ 2 ή περισσότερα αδέρφια, ενώ σε αντίστοιχη μελέτη στην Ευρώπη σε ένα πληθυσμό 3000 ασθενών διαπιστώθηκε η ύπαρξη 12 ζευγών αδερφών [3].

Είναι πιθανό όλες οι εξετάσεις αίματος να είναι φυσιολογικές και να τεθεί η διάγνωση της ΝΙΑ;

Είναι πιθανό όλες οι εξετάσεις αίματος να είναι φυσιολογικές και να τεθεί η διάγνωση της ΝΙΑ. Η διάγνωση τίθεται κλινικά και η χαρακτηριστική συμπτωματολογία είναι η διόγκωση, ο πόνος, η θερμότητα της άρθρωσης και η πρωινή δυσκαμψία. Οι δείκτες φλεγμονής (Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών – ΤΚΕ, CRP) και η γενική αίματος μπορεί να είναι εντός φυσιολογικών ορίων. Δείκτες όπως τα ANA, ο RF, τα αντι-CCP και ο HLA-B27 μπορεί να είναι αρνητικοί. Οι δείκτες αυτοί έχουν προγνωστική αξία και η διάγνωση της ΝΙΑ μπορεί να τεθεί ακόμα και όταν αυτοί είναι αρνητικοί. Πολύ συχνά βασιζόμαστε στον απεικονιστικό έλεγχο για βάλουμε διάγνωση με όλες τις υπόλοιπες εξετάσεις να είναι φυσιολογικές.

Μπορεί ένα παιδί να έχει αυτό-αντισώματα και να μην έχει ΝΙΑ;

Τα ANA είναι θετικά σε χαμηλό τίτλο στο 5-15% του γενικού πληθυσμού. Ο ρευματοειδής παράγοντας μπορεί να είναι προσωρινά θετικός στα παιδιά, ειδικά μετά από λοιμώξεις, και για αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση του θετικού αποτελέσματος 3 μήνες μετά. Το HLA-B27 υπολογίζεται ότι είναι θετικό σε

υψηλό ποσοστό του γενικού πληθυσμού (8-10%), χωρίς αυτός ο πληθυσμός να πάσχει από ΝΙΑ ή άλλο αυτοάνοσο νόσημα.

Πως σχετίζεται η Νεανική Αρθρίτιδα με τη φλεγμονή στα μάτια;

Περίπου 20% των παιδιών με ΝΙΑ αναπτύσσουν ραγοειδίτιδα, η οποία συνήθως είναι ασυμπτωματική. Η παθοφυσιολογική συσχέτιση ΝΙΑ και ραγοειδίτιδας παραμένει άγνωστη. Η πιθανότητα εμφάνισης ραγοειδίτιδας είναι μεγαλύτερη στα κορίτσια, σε παιδιά που έχουν διαγνωσθεί σε ηλικία κάτω των 7 ετών και έχουν θετικά ANA. Επίσης, εμφανίζεται πιο συχνά σε συγκεκριμένους τύπους αρθρίτιδας: Ψωριασική, ολιγοαρθρική και Πολυαρθρική με αρνητικό RF παράγοντα.

Ποιοι είναι οι τύποι της ΝΙΑ και ποια η σημασία αυτής της πληροφορίας;

Η ταξινόμηση των τύπων της ΝΙΑ είναι αυτή τη στιγμή υπό αναθεώρηση. Ωστόσο, με βάση την τρέχουσα ταξινόμηση της International League of Associations for Rheumatology (ILAR) η ΝΙΑ διαχωρίζεται σε ολιγοαρθρική (προσβολή < 4 αρθρώσεων), Πολυαρθρική (προσβολή >5 αρθρώσεων), Πολυαρθρική με θετικό Ρευματοειδή Παράγοντα, Ψωριασική αρθρίτιδα, Αρθρίτιδα με ενθεσίτιδα, Συστηματική ΝΙΑ (αρθρίτιδα με συστηματικά συμπτώματα πυρετός, εξάνθημα, περικαρδίτιδα, λεμφαδενοπάθεια, αυξημένοι δείκτες φλεγμονής) και αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα. Η ταξινόμηση είναι σημαντική τόσο για τη θεραπευτική προσέγγιση όσο και την πρόγνωση των ασθενών, όπως θα συζητηθεί παρακάτω.

Είναι η συστηματική ΝΙΑ επικίνδυνη για τη ζωή του παιδιού;

Με τις νέες διαθέσιμες θεραπείες (Anakinra, Tocilizumab, Canacinumab) επιτυγχάνεται γρήγορος και αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Σε λίγες περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία νόσου μπορούν να προκύψουν επιπλοκές όπως το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων. Τα τελευταία χρόνια περιγράφεται συμμετοχή οργάνων όπως οι πνεύμονες και το ήπαρ (ανθεκτικές μορφές)

Μπορεί ένα παιδί που έχει κάποια μορφή αρθρίτιδας πέραν της συστηματικής ΝΙΑ να αναπτύξει συστηματική ΝΙΑ και της επιπλοκές της;

Δεν περιγράφεται στη βιβλιογραφία

Οι ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών είναι ασφαλείς;

Οι ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών είναι συχνά η θεραπεία πρώτης εκλογής και επιτυγχάνουν ένα γρήγορο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Πλεονέκτημα, η αποφυγή χορήγησης συστηματικών κορτικοστεροειδών, συνέπεια της μη συστηματικής απορρόφησης του φαρμάκου. Σε περιπτώσεις προσβολής λίγων αρθρώσεων μπορεί να είναι και η μόνη θεραπεία που θα εφαρμοστεί, έστω και προσωρινά. Είναι μια ασφαλής και γρήγορη διαδικασία. Ο σημαντικότερος κίνδυνος είναι η πρόκληση σηπτικής αρθρίτιδας από τον ενδοφθάλμιμο μικροβίον στην κοιλότητα της άρθρωσης. Εφόσον η πράξη πραγματοποιηθεί κάτω από συνθήκες αντισηψίας, η πιθανότητα εκδήλωσης σηπτικής αρθρίτιδας υπολογίζεται σε 1:50000. Άλλη επιπλοκή εκτός από τον πόνο, συνέπεια της ένεσης, είναι αποχρωματισμός του

δέρματος και η ατροφία του δέρματος και του υποκείμενου λιπώδους ιστού, κάτι το οποίο ωστόσο αποκαθίσταται σε βάθος χρόνου.

Εκτός από τη Μεθοτρεξάτη υπάρχουν άλλα διαθέσιμα συμβατικά ανοσοτροποποιητικά;

Η μεθοτρεξάτη είναι συχνά το φάρμακο πρώτης εκλογής στην πλειοψηφία των ασθενών που θα διαγνωσθούν με ΝΙΑ και θα χρειαστούν συστηματική αγωγή. Σε ασθενείς στους οποίους η μεθοτρεξάτη δεν είναι αποτελεσματική ή προκαλεί σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες θα προστεθούν ή θα χορηγηθούν ως μονοθεραπεία τα λεγόμενα βιολογικά ανοσοτροποποιητικά. Ωστόσο, εναλλακτικά της μεθοτρεξάτης στην ίδια κατηγορία των συμβατικών ανοσοτροποποιητικών υπάρχουν δύο από τους στόματος χορηγούμενα φάρμακα. Το ένα είναι η λεφλουνομίδη, ένα φάρμακο με αντίστοιχο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με τη μεθοτρεξάτη. Η λεφλουνομίδη αντίθετα με τη μεθοτρεξάτη δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπεία ή την πρόληψη εμφάνισης ραγοειδίτιδας. Το δεύτερο είναι σουλφασαλαζίνη, ένα φάρμακο το οποίο ανήκει στην κατηγορία των σαλικυλικών και το οποίο μπορεί να συγχωρηγηθεί με τη μεθοτρεξάτη.

Γιατί συγχωρηούμε τη Μεθοτρεξάτη με τα βιολογικά φάρμακα;

Αποδεδειγμένα η μεθοτρεξάτη δρα συνεργικά με τα βιολογικά ανοσοτροποποιητικά αυξάνοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος χωρίς να προκύπτει ζήτημα ασφάλειας. Αυτό δεν ισχύει για όλα τα βιολογικά ανοσοτροποποιητικά, αλλά κατά βάση για την κατηγορία των anti-TNF-α. Επιπλέον, η συγχωρήγηση μεθοτρεξάτης μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων έναντι των βιολογικών ανοσοτροποποιητικών, αυξάνοντας κατά αυτό τον τρόπο την πιθανότητα αποτυχίας επίτευξης ύφεσης, την πιθανότητα έξαρσης της νόσου καθώς και την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Η εμφάνιση των αντισωμάτων κατά των βιολογικών ανοσοτροποποιητικών φαίνεται ότι οδηγεί σε δέσμευση των περιοχών του βιολογικού φαρμάκου με συνέπεια την αποτυχία δέσμευσης της κυτταροκίνης στόχου. Ένας άλλος μηχανισμός είναι ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων που τελικά οδηγεί σε αυξημένο ρυθμό νεφρικής κάθαρσης του φαρμάκου και μείωση των επιπέδων του στον ορό [4, 5].

Επηρεάζεται η ανάπτυξη του παιδιού από τη Νεανική Αρθρίτιδα και την αγωγή;

Στην προ των βιολογικών ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων εποχή όπου για τη θεραπεία των ασθενών, εκτός της μεθοτρεξάτης, ήταν αναγκαία η χορήγηση κορτικοστεροειδών για μεγάλο χρονικό διάστημα, η ανάπτυξη των ασθενών επηρεαζόταν σημαντικά. Η χρήση των βιολογικών ανοσοτροποποιητικών έχει μειώσει σημαντικά την ανάγκη χορήγησης κορτικοστεροειδών. Με εξαίρεση τις περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτική στη θεραπεία συστηματική ΝΙΑ, που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα, η ανάπτυξη των ασθενών που λαμβάνουν συμβατικά ή/και βιολογικά ανοσοτροποποιητικά δεν επηρεάζεται [6][7].

Θα έχει ένα παιδί αρθρίτιδα για το υπόλοιπο της ζωής του;

Μελέτες έχουν δείξει ότι σημαντικό ποσοστό παιδιών αφού λάβουν αγωγή για κάποιο χρονικό διάστημα, διακόπτοντας τα φάρμακα δεν υποτροπιάζουν. Αυτό

γίνεται αφού έχει επιτευχθεί πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων και αυτή συντηρηθεί για κάποιο χρονικό διάστημα. Η πιθανότητα επίτευξης ανενεργού νόσου και κλινικής ύφεσης με ταυτόχρονη πλήρη αποδέσμευση από τη φαρμακευτική αγωγή, καθορίζεται σημαντικά από τον τύπο της αρθρίτιδας. Μέσα από μελέτες έχει προκύψει ότι μόλις στο 0-5% των ασθενών με πολυαρθρική ΝΙΑ και θετικό RF θα επιτευχθεί κλινική ύφεση και αποδέσμευση από τα φάρμακα, αντιπροσωπεύοντας τον τύπο αρθρίτιδας με το χαμηλότερο ποσοστό ύφεσης και κλινικά ανενεργού νόσου. Επίσης, σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και αρθρίτιδα με ενθεσίτιδα, αναμένεται να επιτευχθεί κλινική ύφεση σε πολλούς, ωστόσο πολλοί ασθενείς τελικώς δε θα διακόψουν την αγωγή. Για τους υπόλοιπους τύπους αρθρίτιδας τα δεδομένα από τις υπάρχουσες μελέτες υποδεικνύουν ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν υποτροπιάζουν μετά τη διακοπή της αγωγής. Η μελέτη Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing Outcomes study Διακοπή αγωγής έδειξε ότι η **πιθανότητα έξαρσης** σοβαρής έξαρσης 12 μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής είναι 31.7% και 25% αντίστοιχα. Ειδικά για τη συστηματική ΝΙΑ η πιθανότητα έξαρσης μετά τη διακοπή της νόσου είναι 1 στα 33 παιδιά [8]. Σε άλλη μελέτη στην Ολλανδία το 59% των ασθενών διέκοπτε τα φάρμακα μετά 12-18 μήνες, έχοντας πρώτα επιτύχει έλεγχο της νόσου για τουλάχιστον 6 μήνες, με σημαντικό ποσοστό αυτών (1/3) να υποτροπιάζει, αλλά 39% των ασθενών στους 24 μήνες διάρκειας της μελέτης να βρίσκονται εκτός αγωγής [9].

Η χρήση βιολογικών φαρμάκων σχετίζεται με την ανάπτυξη κακοήθειας;

Το 2008 το FDA έθεσε το ερώτημα κατά πόσο η χρήση των βιολογικών φαρμάκων και συγκεκριμένα των anti-TNF-α αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων κακοηθειών και συγκεκριμένα λευχαιμίας και λεμφώματος, λόγω της εμφάνισης κάποιων σποραδικών περιστατικών. Η απάντηση μέχρι και σήμερα δεν είναι ξεκάθαρη. Φαίνεται ότι τα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα έχουν από μόνα τους αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών. Αυτό έχει προκύψει από μελέτες στις ΗΠΑ, όπου και προέκυψε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης κακοηθειών σε ασθενείς με ΝΙΑ, ψωρίαση και Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό χωρίς αυτός να επηρεάζεται από τη χρήση anti-TNF-α. Σε μια άλλη μελέτη στη Σουηδία (δεδομένα από το 2001 – 2017) προέκυψε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας στους ασθενείς με ΝΙΑ είναι 1 στους 11000 ασθενείς ανά έτος χωρίς αυτός να αυξάνεται περισσότερο σε εκείνους τους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικά φάρμακα. Σε κάθε περίπτωση με τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι ξεκάθαρο αν η χρήση των βιολογικών φαρμάκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών [10–13].

Η χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων;

Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος λοιμώξεων αυξάνεται με τη χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. Πρόκειται για γνώση η οποία αναδείχθηκε ήδη από τις μελέτες δοκιμών των φαρμάκων. Ωστόσο, μέσα από επιδημιολογικές μελέτες έχει προκύψει οι ασθενείς με ΝΙΑ ανεξαρτήτως φαρμακευτικής αγωγής έχουν αυξημένο κίνδυνο

εκδήλωσης λοιμώξεων που καταλήγουν σε νοσηλεία, χωρίς όμως αυτός να αυξάνεται από τη χρήση anti-TNF-α ή μεθοτρεξάτης. Αντίθετα, ο κίνδυνος λοιμώξεων φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή σε δόση > 10 mg/ημέρα. Αυτό το οποίο είναι ασαφές είναι κατά πόσο η προσθήκη βιολογικών φαρμάκων στους ασθενείς που λαμβάνουν ήδη μεθοτρεξάτη αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες ο κίνδυνος λοιμώξεων από τη χρήση των βιολογικών είναι αυξημένος συγκριτικά με τη Μεθοτρεξάτη. Σύμφωνα με τη German Biologics JIA Registry (BIKER) ο κίνδυνος λοιμώξεων κατά τη θεραπεία με βιολογικά φάρμακα με ή χωρίς την ταυτόχρονη συγχορήγηση μεθοτρεξάτης είναι αυξημένος σε σχέση με τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, στον αυξημένο αυτό κίνδυνο σημαντικές παράμετροι είναι η δραστηριότητα της νόσου στη διάγνωση και κατά την πορεία της νόσου, η διάρκεια της νόσου προ της έναρξης αγωγής καθώς και η χρήση κορτικοστεροειδών. Στην ίδια βάση δεδομένων από τη σύγκριση των χρησιμοποιούμενων βιολογικών φαρμάκων φαίνεται ότι κίνδυνος λοιμώξεων είναι παρόμοιος για φάρμακα όπως το Etanercept, το Adalimumab, το Infliximab, το Tocilizumab και το Abatacept, είναι αρκετά αυξημένος για το Golimumab και στατιστικά σημαντικά μειωμένος για τους ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με Μεθοτρεξάτη. Αντίστοιχα, τα αποτελέσματα μια συστηματικής ανασκόπησης έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων δε διαφέρει μεταξύ των διαφόρων βιολογικών, αν και το abatacept και το Tocilizumab φαίνεται να έχουν καλύτερο προφίλ ασφαλείας για λοιμώξεις σε σχέση με τα anti-TNF-α [10, 12, 14–18].

Βιβλιογραφία

1. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Jt. bone spine.* 2014;81:112–7.
2. Funauchi M, Yoo BS, Sugiyama M, Ikoma S, Ohno M, Kinoshita K et al. Magnitude of the genetic component in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2000;59:1001–2.
3. Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1962–6.
4. Thiele F, Klein A, Klotsche J, Windschall D, Dressler F, Kuemmerle-Deschner J et al. Biologics with or without methotrexate in treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis: effectiveness, safety and drug survival. *Rheumatology (Oxford).* 2022. doi:10.1093/rheumatology/keac587.
5. Doeleman MJH, Van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:1839–49.
6. Padeh S, Pinhas-Hamiel O, Zimmermann-Sloutskis D, Berkun Y. Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis are at considerable risk for growth retardation. *J. Pediatr.* 2011;159:832-837.e2.
7. Guzman J, Kerr T, Ward LM, Ma J, Oen K, Rosenberg AM et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2017. doi:10.1186/S12969-017-0196-7.
8. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G et al. The outcomes of

- juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:1854–60.
9. Muller PH, Brinkman DMC, Schonenberg-Meinema D, Van Den Bosch WB, Koopman-Keemink Y, Brederije ICJ et al. Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naive juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78:51–9.
 10. Shiff NJ, Beukelman T. Pharmacosurveillance in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2021;47:643–53.
 11. Beukelman T, Xie F, Chen L, Horton DB, Lewis JD, Mamtani R et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:1012–6.
 12. Klein A, Becker I, Minden K, Hospach A, Schwarz T, Foeldvari I et al. Biologic Therapies in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Comparison of Long-Term Safety Data from the German BIKER Registry. *ACR open Rheumatol.* 2020;2:37–47.
 13. Horne AC, Delcoigne B, Palmblad K, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer before and after the introduction of biological therapies. *RMD open.* 2019;5:AR.
 14. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2773–80.
 15. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75:855–61.
 16. 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;69:552–60.
 17. Lee WJ, Lee TA, Suda KJ, Calip GS, Briars L, Schumock GT. Risk of serious bacterial infection associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:273–82.
 18. Diener C, Horneff G. Comparison of adverse events of biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2019;18:719–32.