

Kristiina Aalto, Sanna Leinonen, Kaija-Leena Kolho ja Pekka Lahdenne

Tulehdussairauksien biologisen lääkehoidon erityispiirteet lapsilla

Lasten tulehduksellisten sairauksien, kuten lastenreuman, siihen liittyvän kroonisen värikalvotulehduksen ja tulehduksellisten suolistotautien hoitoon on viime vuosina saatu useita biologisia lääkkeitä, joista eniten käytetään tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjiä. Erityisindikaatioihin lapsille on käytössä myös muihin sytokiineihin vaikuttavia lääkkeitä, esimerkiksi interleukiini 1:n (IL-1) ja IL-6:n estäjät. Käyttöaiheet lasten tulehdussairauksissa ovat suppeammat kuin aikuisilla, mutta tehokkaiksi ja turvallisiksi aikuispotilailla osoittautuneita biologisia lääkkeitä käytetään lapsilla erityistilanteissa myyntiluvasta poiketen. Hoidon räätälöinti on nykyisin mahdollista lääkeaineen pitoisuusmittausten ja vasta-ainemääritysten avulla. Biologisten lääkkeiden avulla remission saavuttaminen on mahdollista aiempaa nopeammin ja myös entistä useammalle lapsipotilaalle. Lapsilla biologiseen lääkehoitoon liittyvät vakavat turvallisuusriskit ovat erittäin harvinaisia.

TNF-alfan estäjät tulivat 1990-luvun lopussa lastenreuman ja 2000-luvun alkupuolella lasten tulehduksellisten suolistotautien hoitoarsenaaliin (1, 2). Myöhemmin on saatu käyttöön muidenkin sytokiinien, esimerkiksi IL-1:n ja IL-6:n, vaikutusta sääteleviä lääkemolekyylejä. Kansalliset ja kansainväliset hoitosuosituksen tukevat biologisten lääkkeiden käyttöä lasten vakavien tulehdussairauksien hoidossa aiempaa varhaisemmassa vaiheessa – mutta eivät vielä ensihoitona (3, 4, 5). Biologisten lääkkeiden viralliset käyttöaiheet lasten tulehdussairauksissa ovat suppeammat kuin aikuisilla. Tämä johtuu ennen kaikkea siitä, että uusien lääkkeiden laajamittainen testaus ja käyttöönotto toteutuvat yleensä ensin aikuisväestössä. Tehokkaiksi ja turvallisiksi aikuispotilailla osoittautuneita biologisia lääkkeitä on lapsilla kuitenkin Suomessa voitu käyttää erityistilanteissa myyntiluvasta poiketen (off-label).

Lasten tulehdussairauksissa hoito aloitetaan yleensä aina glukokortikoideilla ja immunosuppressiivisesti vaikuttavilla tavanomaisilla

lääkkeillä. Jos näiden teho ei riitä, siirrytään biologisiin lääkkeisiin, useimmiten yhdistettynä tavanomaisiin immunosuppressiivisiin lääkkeisiin. Noin 25–30 % kaikista lastenreumaa sairastavista potilaista hoidetaan nykyään biologisilla lääkkeillä (4). Lastenreumaan liittyvää uveittia sairastavista potilaista noin 60 % saa biologisia lääkkeitä (Sanna Leinonen, henkilökohtainen tiedonanto). Myös lasten vakavissa tulehduksellisissa suolistotauksissa biologisella lääkehoidolla on tärkeä rooli leikkaushoidon rinnalla. Psoriaasiin liittyvät lasten ihomuutokset ovat yleensä lieviä, ja biologisen lääkehoidon tarve rajoittuu lähinnä hankalan nivelpsoriaasin hoitoon (6).

Biologiset lääkkeet lastenreuman hoidossa

Lastenreuma on heterogeeninen ryhmä pitkityneitä niveltulehdustauteja, joiden etiologia ei ole tiedossa ja jotka alkavat alle 16-vuotiaana (4). Noin puolet lastenreumapotilaista sairastuu oligoartriittiin, tavallisimmin ennen kou-

TAULUKKO. Biologisten lääkkeiden osoitettu teho lasten vakavissa tulehdussairauksissa ja potilailla todetut neutraloivat lääkevasta-aineet. Arvio perustuu 31.12.2015 mennessä julkaistuihin tutkimuksiin ja kliiniseen kokemukseen.

Biologinen lääke	Osoitettu teho			Neutraloivat lääkevasta-aineet
	Lastenreuma	Tulehduksellinen suolistotauti (IBD)	Uveitti ⁵	
Etanersepti ^{1,3}	+	-	-	-
Infliksimabi ²	+	+	(+)	+
Adalimumabi ^{1,2,3}	+	+	(+)	+
Abatasepti ¹	+	-	-	-
Tosilitsumabi ^{1,4}	+	-	(+)	-
Golimumabi	(+)	(+)	(+)	-
Sertolitsumabipegoli	(+)	(+)	(+)	-
Rituksimabi	(+)	-	(+)	-
Anakinra ⁴	+	-	-	-
Kanakinumabi ⁴	+	-	-	-

Teho: + = satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa havaittu, (+) = kontrolloimattomassa potilassarjassa tai kliinisen kokemuksen perusteella yksittäisillä potilailla, – = ei tehoa tai julkaistua tietoa

¹Virallinen indikaatio lastenreumassa

²Virallinen indikaatio lasten tulehduksellisissa suolistotauoissa

³Virallinen indikaatio myös lasten vaikean tai kroonisen läiskäpsoriaasin hoidossa

⁴Teho osoitettu yleisoireisessa lastenreumassa

⁵Yhdelläkään biologisista lääkkeistä ei virallista indikaatiota uveitin hoidossa

luikää. Näiden potilaiden hoidossa tarvitaan biologista lääkehoitoa esimerkiksi silloin, kun oligoartriitti leviää polyartriitiksi eli moninivel-tulehdukseksi tai kun niveltulehdus osoittautuu erosiiviseksi (4). Seronegatiivista (reumatekijä-negatiivista) polyartriittia sairastaa noin kolmasosa lastenreumapotilaista, joista vähintään kolmasosan tulehdusta ei saada hallintaan tavanomaisilla reumalääkkeillä.

Harvinaisempia lastenreuman alatyyppejä ovat seropositiivinen polyartriitti ja entesiitteihin liittyvät niveltulehdukset, jotka muistuttavat eniten aikuisten reumatulehdustauteja. Näitä sairauksia potevien lasten lääkehoitosuosituksukset ovat pääosin yhteneviä aikuispotilaiden hoitosuositusten kanssa (3). Nykykäsityksen mukaan entesiitteihin liittyvät niveltulehdukset ovat biologiselta luonteeltaan samaa tautikokonaisuutta kuin aikuisten spondylartriitit, joiden hoidossa tavanomaisten reumalääkkeiden tiedetään olevan teholtaan vaatimattomia (7). Yleisoirein alkavaa lastenreumaa, Stillin tautia, sairastaa vain muutama prosentti lastenreuma-

potilaista. Stillin tautiin voidaan tarvita aggressiivista hoitoa biologisilla lääkkeillä, erityisesti silloin, kun yleisoireinen tulehdustila ei rauhoitu suuriannoksisella glukokortikoidihoidolla (8, 9).

Tärkeimmät lastenreuman hoidossa käytössä olevista biologisista lääkkeistä kohdistuvat tulehdusreaktiossa keskeisten sytokiinien, TNF-alfan, IL-1:n ja IL-6:n, toiminnan kontrolloimiseen (**TAULUKKO**). Näiden lääkkeiden teho on osoitettu satunnaistetuissa lumekontrolloidussa tutkimuksissa.

Eniten lastenreuman hoitoon käytetään TNF-alfan estäjiä, joko monoklonaalisia vastaaineita (adalimumabi, infliksimabi, golimumabi ja sertolitsumabipegoli) tai liukoisia TNF- α -reseptorimolekyylejä (etanersepti). Näistä vain adalimumabilla ja etanerseptillä on virallinen käyttöaihe lastenreumassa. Teholtaan TNF- α :n estäjien arvioidaan olevan varsin samanlaisia niveltulehduksen hoidossa, tosin keskinäiset vertailututkimukset lastenreuman hoidosta puuttuvat (10). Lapsilla lääkkeen harvempi an-

nosteluväli lisää hoitomyöntyvyyttä. Mahdollisuus hoitaa sairautta itse ihon alle annettavina ruiskeina käytettävillä valmisteilla on joillekin potilaille selkeä etu.

Jos TNF-alfan estäjät eivät tehoa niveltulehdukseen, otetaan käyttöön muita biologisia lääkkeitä (4, 10). Näistä lääkkeistä käyttöaihe lastenreumassa on pisimpään ollut T-lymfosyyttien estäjä abataseptilla (11). Tosilitsumabia, joka on IL-6-reseptorin salpaava monoklonaalinen vasta-aine, käytetään varsinkin yleisoireisen lastenreuman hoitoon (8, 12). Sillä on osoitettu teho ja hyväksyty käyttöaihe myös lasten polyartriitin hoidossa (13). Rituksimabi on B-lymfosyyttien CD20-vasta-aine, jota käytetään lähinnä systeemisissä sidekudostaudeissa, mutta yksittäistapauksissa siitä on ollut hyötyä myös reumatikijäpositiivisessa tai muussa vaikeassa polyartriitissa, jos muut hoidot eivät ole auttaneet riittävästi (10). IL-1-reseptorin antagonistin anakinra on tehokas yleisoirein alkavan lastenreuman hoidossa (3, 14). Sen käyttöä kuitenkin rajoittavat tiheä annosväli (kerran päivässä) ja ihon alle annettavien ruiskeiden aiheuttama mahdollinen ärsytys. Anakinraa suositellaan myös yleisoireiseen lastenreumaan liittyvän harvinaisen mutta erittäin vakavan komplikaation, makrofagiaktivaatio-oireyhtymän hoitoon (15). Pitkävaikutteinen IL-1 β :n vasta-aine, kanakinumabi, on alun perin rekisteröity perinnöllisen CAPS-oireyhtymän (kryopyriiniin liittyvä jaksoittainen kuumeilu) hoitoon, mutta hiljattain sen on osoitettu tehoavan myös yleisoireiseen lastenreumaan (16).

Lastenreumaan liittyvä värikalvotulehdus

Lastenreumaan liittyy noin viidesosalla potilaista oireeton, krooninen silmän etuosuveiitti eli värikalvotulehdus. Sairastumisen riski on suurin 2–4-vuotiailla oligoartriittia sairastavilla lapsilla, joilla havaitaan tumavasta-aineita. Suurta osaa lastenreumaan liittyvistä värikalvotulehduksista voidaan hallita tavanomaisilla lääkkeillä, joita ovat glukokortikoidi- ja laajen-

nustipat silmiin sekä systeeminen hoito metotreksaatilla tai jollakin muulla tavanomaisella reumalääkkeellä (17). Jopa puolella potilaista silmätulehdus kuitenkin jatkuu tai uusiutuu, ja tulehtuneisiin silmiin voi kehittyä komplikaatioita, kuten kaihia, glaukoomaa ja värikalvon kiinnikkeitä (17, 18).

Jos silmätulehdus ei rauhoitu tavanomaisella lääkehoidolla, liitetään mukaan biologinen lääke (4, 17). Hoitosuositukset perustuvat kliiniseen kokemukseen. Millään biologisella lääkkeellä ei ole virallista käyttöaihetta uveiitin hoitoon. Kelan lääkekorvauksen voi kuitenkin saada, koska uveiitti luokitellaan hajapesäkkeeseen sidekudossairauteen verrattavaksi tilaksi.

Lastenreumaan liittyvän uveiitin hoidossa käytännössä tehokkaimmiksi ovat osoittautuneet TNF-alfan estäjät adalimumabi ja infliksimabi (19, 20). Satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia tästä indikaatiosta ei ole julkaistu, mutta ainakin adalimumabista on parhaillaan käynnissä etenevä vertaileva

Sycamore-tutkimus (21). Uveiitin hoidossa parhaat infliksimabivasteet on saatu säännöllisillä 4–6 viikon välein annetuilla laskimoinfuusioilla. Tarvittavat annokset ovat yleensä suurempia kuin niveltulehduksen hoidossa (20). Etanersepti ei näytä tehoavan uveiitin hoidossa. Jopa uveiitin ensi-ilmaantumista on kuvattu etanerseptihoidon aikana (20). Näyttö muiden biologisten lääkkeiden, esimerkiksi golimumabin, rituksimabin tai tosilitsumabin hyödyllisyydestä lastenreumaan liittyvän uveiitin hoidossa perustuu tapauselostuksiin.

Biologiset lääkkeet tulehduksellisissa suolistotaudeissa

Tulehduksellisten suolistotautien (IBD), haa-vaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin, ilmaantuvuus on tuntemattomasta syystä viime vuosiin saakka jatkuvasti lisääntynyt myös lapsilla ja nuorilla. IBD:n taudinkuva on lapsilla keskimäärin aggressiivisempi kuin aikuisilla ja vaatii usein lääkehoidon lisäksi leikkaushoitoa (2). Vakavien tulehdusten lääkehoidossa noudatetaan samoja periaatteita kuin ai-

IBD:n taudinkuva on lapsilla keskimäärin aggressiivisempi kuin aikuisilla.

Ydinasiat

- ▶ Biologista lääkettä käytetään lasten vakavien tulehdussairauksien hoidossa silloin, kun glukokortikoideilla ja muilla tavanomaisilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä ei saada riittävää vaikutusta.
- ▶ Lasten vakavien tulehdussairauksien hoidossa TNF-alfan estäjät ovat nykyisin eniten käytettyjä biologisia lääkkeitä.
- ▶ Pitkäaikashoidon ongelmana on biologisen lääkkeen tehon hiipuminen, joka näyttää suurelta osin johtuvan vastaainemuodostuksesta lääkemolekyyleille.
- ▶ Tulevaisuuden haasteena on nykyistä yksilöllisemmin suunnattu biologinen lääkehoito.

kuisilla: glukokortikoidit, aminosalisyylihapot ja immunosuppressiiviset lääkkeet, biologiset lääkkeet ja ravintoliuoshoido (vakavan Crohnin taudin hoidossa). Lasten kasvun turvaaminen on tärkeää, ja siksi pyritään välttämään suurten glukokortikoidiannosten pitkäaikaista käyttämistä. Kasvun turvaamiseksi voidaan tarvita kirurgiaa jo taudin varhaisvaiheessa.

Lasten IBD:n erityispiirteitä ja biologisten lääkkeiden käyttöä IBD:n hoidossa on äskettäin kuvattu tässä lehdessä (2, 22). TNF-alfan estäjät infliksimabi ja adalimumabi tehoavat kohtalaisen hyvin IBD:hen, ja ne on hyväksytty yli kuusivuotiaiden keskivaikean ja vaikean IBD:n hoitoon, adalimumabi tosin vain Crohnin taudin hoitoon (23). Hoito aloitetaan useimmiten infliksimabilla, sillä oman kliinisen kokemuksemme mukaan se tehoaa hoidon aloituksen jälkeen adalimumabia nopeammin.

Muitakin TNF-alfan estäjiä on kokeiltu lasten IBD:n hoidossa. Vaste sertolitsumabipegoliin on ollut riittävä vain yksittäisillä potilailla. Golimumabia on käytetty kokeellisesti erittäin vaikeaa Crohnin tautia sairastavilla potilailla, joilla muut TNF-alfan estäjät ovat menettäneet tehonsa. Psoriaasin hoidossa käytettävä ustekinumabilääkitys (IL-12/23:n estäjä) on juuri aloitettu muutamalle vaikeaa IBD:tä sairasta-

valle lapsipotilaallemme. Integriinivasta-aine vedolitsumabi estää valkosolujen kiinnittymistä suolen epiteelin verisuoniin, ja sitä on testattu myös nuorten vaikean IBD:n hoidossa (23). Etanersepti, rituksimabi ja abatasepti eivät tehoa tulehduksellisiin suolistotauteihin (24).

Lääkehoidon räätälöinti

Suurin osa hoitamistamme potilaista reagoi TNF-alfan estäjiin, mutta lääkityksen teho voi hiipua. Osa erityisesti IBD- ja uveittipotilaista tarvitsee annosvälin tihentämistä ja annosten suurentamista. TNF-alfan estäjiä käytettäessä pulmaksi saattaa muodostua lääkevasta-aineiden muodostuminen. Julkaistuissa tutkimuksissa lastenreumaa tai IBD:tä sairastavista lapsista jopa 40 %:lla on todettu näihin lääkkeisiin kohdistuvien vasta-aineiden muodostumista (25). Vuoden 2014 aikana 28 %:lla HUS-alueella adalimumabilla hoidetuista lastenreumaa sairastavista uveittipotilaista todettiin positiiviset adalimumabivasta-ainemääritykset. Crohnin tautia sairastavilla lapsilla vastaava osuus oli 90 %, jos lääkeainepitoisuus oli mitaamattoman pieni (Sanna Leinonen ja Laura Merras-Salmio, henkilökohtaiset tiedonannot). Etanerseptihoitoon ei nykykäsityksen mukaan liity neutraloivien vasta-aineiden muodostumista. Sen sijaan kaikkia mabi-rakenteisia biologisia reumalääkkeitä kohtaan ilmeisesti muodostuu vasta-aineita, mutta ainakaan toistaiseksi lapsipotilailla ei ole raportoitu kaikkien näiden osalta sellaisia neutraloivia vasta-aineita, joiden vuoksi teho hiipuisi.

Vasta-aineita muodostuu vähemmän, jos metotreksaatti tai atsatiopriini on käytössä samaan aikaan biologisen lääkkeen kanssa (26, 27). Muiden tavanomaisten reumalääkkeiden, kuten leflunomidin tai salatsosulfapyridiin, lääkevasta-aineiden muodostumista estävästä tehosta lapsipotilailla tiedetään varsin vähän. IBD:ssä yhdistelmähoito lisää vakavien komplikaatioiden riskiä merkittävästi, minkä takia biologisia lääkkeitä pyritään käyttämään yksilälääkehoitona. Lapsilla erityisenä haasteena on se, että infektioiden aikana on harkittava biologisen lääkkeen tauottamista, mikä lisää lääkevasta-aineiden muodostumisen riskiä.

Adalimumabi- ja infliksimabihoidon rutiiniseurantaan kuuluu lääkepitoisuuksien mittaaminen (28, 29). Pieni pitoisuus korreloi yleensä huonompaan tehoon sekä suurempaan lääkevasta-ainepitoisuuteen. Lievästi suurentunut vasta-ainepitoisuus ei osassa tutkimuksista ole välttämättä korreloinut merkittävästi lääkkeen tehon menetykseen tai vakaviin haittoihin. Biologisten lääkkeiden pitoisuusmäärittämisestä näyttää joka tapauksessa olevan hyötyä, kun tulehduksellisten tautien lääkitystä optimoidaan. Ainakin infliksimabiannoksen suurentaminen vähentää mahdollisesti lääkevasta-ainetuotantoa ja lisää myös tehoa lapsipotilailla (30). Jos potilas on remissiossa pitkän ylläpitolääkityksen aikana ja todetaan pieni lääkeainepitoisuus, on mahdollista, että lääkitys voidaan lopettaa, sillä remissio on saavutettu todennäköisesti lääkityksestä riippumatta. Kun lapsille ja nuorille suunnitellaan biologisen lääkkeen tauotusta pitkän, rauhallisen tautivaiheen jälkeen, on tärkeää huomioida potilaan elämäntilanne ja koulunkäynnin vaihe, sillä kokemuksemme mukaan suurella osalla potilaista tauti aktivoituu puolen vuoden kuluessa lääkityksen tauottamisesta.

Biologisen lääkehoidon turvallisuus lapsilla

Erilaiset haittavaikutukset ovat suhteellisen yleisiä kaikkien biologisten lääkkeiden käytön yhteydessä, mutta nämä haitat johtavat vain harvoin lääkityksen keskeyttämiseen. Infektiot ovat tavallisimpia haittavaikutuksia, ja niitä esiintyy enemmän kuin vertailuväestössä (31, 32). Toisaalta biologisilla lääkkeillä jo hoidettaviin sairauksiin, lastenreumaan ja IBD:hen, näyttää liittyvän jonkin verran suurentunut infektioriski. Nuorilla IBD-potilailla on kuvattu biologiseen hoitoon liittyviä vaikeita Epstein–Barrin viruksen aiheuttamia infektioita ja jopa vesirokon aiheuttamia kuolemantapauksia.

TNF-alfan estäjistä on pitkä, yli 15 vuoden käyttökokemus, ja erilaisissa seurantatutkimuksissa niiden käyttö on yleensä ollut turvallista. Lyhyemmän aikaa markkinoilla olleista eri sytokiineihin vaikuttavista lääkkeistä ei toistaiseksi ole olemassa riittävän pitkää seuranta. Lastenreuman takia biologista lääkehoitoa saa-

neilla lapsilla ei ole pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa todettu suurentunutta syöpäriskiä vertailuväestöön verrattuna. Harvinaisen hepatospleenisen T-solulymfooman riskin takia pitkäaikaista yhdistelmähoitoa atsatiopriinilla ja TNF-alfan estäjällä pyritään välttämään, vaikka lymfoomariskin on katsottu liittyneen enemmän atsatiopriinin pitkäaikaiskäyttöön.

Lopuksi

Biologiset lääkkeet ovat parantaneet lasten kroonisten tulehdustautien hoitotuloksia merkittävästi. Näiden uusien lääkkeiden avulla tulehduksen sammuttaminen ja remission saavuttaminen on mahdollista nopeammin ja entistä useammalle. Lapsilla biologiseen lääkehoitoon liittyvät vakavat turvallisuusriskit ovat harvinaisia.

Pitkäaikaisen biologisen lääkityksen ongelmana on lääkkeen tehon vähittäinen hiipuminen. Näihin tilanteisiin tarvitaan lisää lääk vaihtoehtoja, erityisesti vakavan IBD:n ja värikalvotulehduksen hoitoon. Tarvitaan myös lisää tutkimustietoa sytokiinien signaali- ja biomarkkereista, jotta voitaisiin paremmin ennustaa, mitä biologista lääkettä missäkin tilanteessa olisi hyödyllisintä käyttää sekä miten immunisoitumista lääkemolekyylejä kohtaan voitaisiin parhaiten estää. Nykyisin ei myöskään ole käytettävissä sellaisia biomarkkereita, joiden perusteella voitaisiin luotettavasti ennustaa tulehdussairauksien vaikeutta ja pitkäaikaisuutta. Tulevaisuuden tavoitteena on nykyistä yksilöllisemmin suunnattu biologinen lääkehoito. ■

KRISTIINA AALTO, lastenreumatologi,
lastenreumatautien dosentti
HUS Lasten- ja nuorten sairaudet

SANNA LEINONEN, silmätautien erikoislääkäri
HUS Silmätauditt

KAIIJA-LEENA KOLHO, lasten gastroenterologi, professori
PEKKA LAHDENNE, lastenreumatologi, lastentautien dosentti
HUS Lasten- ja nuorten sairaudet

SIDONNAISUUDET

Kristiina Aalto: Asiantuntijapalkkio (Novartis, Pfizer, Roche, Sobi), luentopalkkio (Abbvie, Glaxo, Pfizer, Professio, Roche, Sobi)

Sanna Leinonen: Luentopalkkio (Metropolia)

Kaija-Leena Kolho: Ei sidonnaisuuksia

Pekka Lahdenne: Apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö), asiantuntijapalkkio (FIMEA, Novartis), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Pfizer, UCB-Pharma)

KIRJALLISUUTTA

1. Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245–7.
2. Ashorn M, Iltanen S, Kolho KL. Krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet lapsilla ja nuorilla. *Duodecim* 2009;125:1849–56.
3. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, ym. 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;63:465–82.
4. Kröger L, Vähäsalo P, Tynjälä P, ym. Lastenreuma hoito kehittyä. *Duodecim* 2012;128:477–86.
5. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, ym. Consensus guidelines of ECCO/ESPG-HAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:1179–207.
6. Mälkönen T. Uudet biologiset lääkkeet tulehduksellisten ihosairauksien hoidossa. *Duodecim* 2014;130:627–34.
7. Nordström D, Kauppi M. Mitä eroa on selkärankareumalla ja aksiaalisella spondyloartropatialla – ja onko sillä väliä? *Duodecim* 2010;126:1467–74.
8. Yokota S, Imagawa T, Mori M, ym. Long-term safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2014;41:759–67.
9. Kröger L, Putto-Laurila A, Vähäsalo P, Malin M, Aalto K. Stillin tauti – yleisoireinen lastenreuma. *Duodecim* 2014;130:1615–21.
10. Webb K, Wedderburn LR. Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:505–10.
11. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, ym. 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;67:2759–70.
12. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, ym. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385–95.
13. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, ym. 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;74:1110–7.
14. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, ym. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1034–43.
15. Boom V, Anton J, Lahdenne P, ym. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:55.
16. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, ym. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396–406.
17. Kotaniemi K, Savolainen A, Karma A, Aho K. Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis. *Surv Ophthalmol* 2003;48:489–502.
18. Gregory AC 2nd, Kempen JH, Daniel E, ym. 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;120:186–92.
19. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, ym. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:339–44.
20. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, ym. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:1121–33.
21. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, ym. 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.
22. Sipponen T, Färkkilä M, Kolho KL. Uusia vaihtoehtoja tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon. *Duodecim* 2014;130:1391–8.
23. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr* 2015;169:1053–60.
24. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:583–600.
25. Kosmač M, Avčin T, Toplak N, Simonini G, Cimaz R, Curin Šerbec V. Exploring the binding sites of anti-infliximab antibodies in pediatric patients with rheumatic diseases treated with infliximab. *Pediatr Res* 2011;69:243–8.
26. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, ym. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810–20.
27. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, ym. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2015;29:241–58.
28. Sipponen T, Kolho KL. TNF-alfan salpaajien pitoisuusmääritys tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa. *Duodecim* 2013;129:499–505.
29. Sipponen T, Isomäki P, Leinonen S, Mälkönen T, Jokiranta S. Esimerkitapauksia biologisen hoidon yksilöllistämisestä. *Duodecim* 2016 [julkaistu tässä numerossa].
30. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, ym. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096–106.
31. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:66.
32. Tarkkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1170–6.

SUMMARY

Special features of biological drug therapy in children

Several new biological drugs, of which TNFα blockers are being used most extensively, have in recent years been adopted for the treatment of pediatric inflammatory diseases such as juvenile arthritis and associated chronic iritis, and inflammatory bowel diseases. In special situations the children will be prescribed off-label also other drugs affecting cytokines, e.g. IL-1 and IL-6 blockers. Tailoring of the treatment is possible today with the help of drug level measurements and anti-drug antibody determinations. Severe safety hazards associated with biological drug therapy in children are very rare.