

Т.М. Бзарова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, А.М. Чомахидзе¹, Т.В. Слепцова¹, А.Н. Фетисова¹, О.Л. Ломакина¹, М.А. Солошенко¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 01.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

В настоящее время актуальным является поиск путей преодоления неэффективности и непереносимости терапии метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Перспективным является применение ингибиторов ФНО α в виде монотерапии. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность монотерапии этанерцептом и лечения этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. **Методы:** проведено обсервационное исследование с ретроспективной оценкой результатов лечения пациентов, получавших этанерцепт — основная группа ($n = 55$) и комбинацию этанерцепта с метотрексатом — группа сравнения ($n = 136$). Оценку эффективности терапии проводили в течение 3 лет с использованием критериев Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}), критериев ремиссии С. Wallace и индекса JADAS71. **Результаты:** всего в исследование были включены 191 пациент с ЮИА без системных проявлений. Уже через 1 мес после первой инъекции этанерцепта клинические и лабораторные показатели активности болезни значимо снизились у 83 и 77%, функциональная способность суставов повысилась у 87 и 74% больных, получавших ингибитор ФНО α и его комбинацию с метотрексатом. Через 6 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 зарегистрировали у 98/98/96 и 96/95/86%; стадию неактивной болезни/ремиссию — у 44 и 24% больных, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом. Через 1 год 30/50/70% улучшение было достигнуто у 100 и 100/98/93% пациентов в основной и группе сравнения, стадия неактивной болезни/ремиссия — у 65 и 43% больных. На фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексатом чаще регистрировали инфекционные нежелательные явления. В течение первых 6 мес из исследования выбыли 12,7 и 7,3%, в течение первого года — 18 и 10% больных, получавших этанерцепт и метотрексат; в течение второго года наблюдения — 8,4% пациентов, получавших комбинацию этанерцепта с метотрексатом. **Заключение:** монотерапия этанерцептом эффективна наравне с комбинированной терапией, но обладает более высоким профилем безопасности и более низкой «выживаемостью» терапии.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, ранний артрит, поздний артрит, этанерцепт, метотрексат, монотерапия этанерцептом.

(Для цитирования: Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Ломакина О.Л., Солошенко М.А. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (6): 652–660. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1473)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это хроническое иммуноагрессивное деструктивно-воспалительное заболевание суставов, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет, нередко приводящее к ранней инвалидизации больных [1]. ЮИА без системных проявлений может протекать по типу олиго-, поли- и энтезитного артрита. Он составляет 80% в структуре ЮИА [1]. Часто развивается в раннем возрасте и характеризуется деформацией суставов, амиотрофией, дистрофией, развитием контрактур и поражением глаз.

ЮИА — это иммуноагрессивное заболевание. Центральную роль в развитии событий при ЮИА играет фактор

некроза опухоли (ФНО) α . С его эффектами связывают развитие синовита и формирование паннуса, активацию хондроцитов и остеокластов, что приводит к деградации хряща, резорбции костной ткани, сужению суставных щелей и формированию костных эрозий [2]. Учитывая результаты действия ФНО α , он является одной из мишеней для терапевтического воздействия. Стандартные иммунодепрессанты, в частности метотрексат, не всегда блокируют активность ФНО α и не позволяют добиться ответа более чем у 50% пациентов [3].

Терапия ингибиторами ФНО α высокоэффективна у пациентов с ЮИА [4]. Однако в ряде случаев возможно подавление действия препарата и развитие инфузион-

ных реакций. Этому может способствовать формирование нейтрализующих антител, которые вырабатываются на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами [5]. Для снижения интенсивности их выработки лечение блокаторами ФНО α проводится в комбинации с метотрексатом. Однако у части пациентов отмечают непереносимость терапии метотрексатом, что не позволяет продолжить его применение.

Учитывая, что антитела к этанерцепту не являются нейтрализующими, т.к. блокируют другие участки молекулы, а активные центры связывания ФНО α остаются свободными, нами было инициировано исследование монотерапии рецептором к ФНО α в сравнении с его комбинацией с метотрексатом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное исследование с ретроспективной оценкой результатов лечения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR [1], включая активное хроническое поли- или олигоартрикулярное заболевание;
- наличие более 1 опухшего сустава и/или более 1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес;
- получение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом;

- отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки);
- отрицательный тест на беременность (в случаях где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии невключения:

- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могли повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя;
- любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению использованных препаратов;
- застойная сердечная недостаточность;
- иммунодефицитные состояния;
- текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
- неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;
- нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;
- социальные или иные причины, которые могли воспрепятствовать проведению регулярных медицинских обследований.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии;
- отсутствие 30% улучшения в течение 3 мес лечения (первичная неэффективность);

T.M. Bzarova¹, Ye.I. Alekseeva^{1, 2}, S.I. Valieva¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, Ye.G. Chistyakova^{1, 2}, A.M. Chomakhidze¹, T.V. Sleptsova¹, A.N. Fetisova¹, O.L. Lomakina¹, M.A. Soloshenko¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Evaluation of Efficacy and Safety of Etanercept and Etanercept + Methotrexate Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations

Background: At present, it is urgent to find ways to overcome the inefficiency of and intolerance to the methotrexate therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). A promising method is the use of TNF- α inhibitors as monotherapy. **Objective:** Our aim was to evaluate the efficacy and safety of etanercept monotherapy and treatment with etanercept and methotrexate in patients with JIA without systemic manifestations. **Methods:** Observational study with retrospective assessment of the treatment of patients who received etanercept — the treatment group ($n = 55$) and the combination of etanercept and methotrexate — the control group ($n = 136$). The efficacy was evaluated for 3 years using the pediatric criteria of the American College of Rheumatology (ACR), remission criteria by C. Wallace and index JADAS71. **Results:** Total amount of patients with JIA without systemic manifestations under study is 191. As early as 1 month after the first etanercept injection, clinical and laboratory parameters of disease activity significantly decreased in 83 and 77% and functional ability of joints improved in 87 and 74% of patients treated with TNF- α inhibitor and its combination with methotrexate. After 6 months, the improvement according to the ACR pediatric criteria 30/50/70 was recorded in 98/98/96 and 96/95/86%; inactive stage of the disease/remission was recorded in 44 and 24% of patients who received etanercept and etanercept + methotrexate. After 1 year, the improvement was recorded in 100 and 100/98/93% of patients in the treatment group and the control group and inactive stage of the disease/remission — in 65 and 43% of patients. In the course of etanercept + methotrexate therapy, infectious adverse events were more common. 12.7 and 7.3% of patients treated with etanercept and methotrexate discontinued their participation in the study during the first 6 months and 18 and 10% — during the first year. 8.4% of patients treated with the combination of etanercept and methotrexate discontinued their participation in the study during the second year. **Conclusion:** Etanercept monotherapy is effective on a par with the combination therapy, but it has a higher safety profile and a lower therapy «survival».

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, early arthritis, late arthritis, etanercept, methotrexate, etanercept monotherapy.

(For citation: Bzarova T.M., Alekseeva Ye.I., Valieva S.I., Denisova R.V., Isaeva K.B., Chistyakova Ye.G., Chomakhidze A.M., Sleptsova T.V., Fetisova A.N., Lomakina O.L., Soloshenko M.A. Evaluation of Efficacy and Safety of Etanercept and Etanercept + Methotrexate Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (6): 652–660. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1473)

- нарастание активности заболевания после достижения стадии неактивной болезни/ремиссии (вторичная неэффективность);
- длительная стойкая ремиссия (более 2 лет) при отсутствии прогностически неблагоприятных факторов;
- парциальная неэффективность (обострение увеита при ремиссии суставного синдрома);
- отказ родителей от участия;
- организационные проблемы.

Условия проведения

Исследование проведено в период с декабря 2009 по август 2014 г. на базе специализированного ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва).

Медицинское вмешательство

Исследование не подразумевало экспериментально-го медицинского вмешательства, и все лечение осуществлялось в соответствии со стандартами/рекомендациями по лечению детей с ЮИА [6].

Методы регистрации исходов

Всем пациентам выполнялось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование по рекомендациям, утвержденным в Российской Федерации [6].

Индивидуальную эффективность лечения оценивали по следующим критериям.

Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}):

- общая оценка пациентом (родителями) состояния здоровья;
- глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ, баллы);
- функциональная способность по вопроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire); выделяли 4 варианта функциональной недостаточности: отсутствие функциональных нарушений (индекс CHAQ 0–0,13), минимальные (0,13–0,64), умеренные (0,64–1,6), тяжелые нарушения (> 1,6);
- число суставов с активным артритом;
- число суставов с нарушением функции;
- показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или концентрация в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ).

АКР_{педи} 30/50/70 означает как минимум 30/50/70% улучшение не менее 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя по сравнению с исходным значением [7].

Критерии ремиссии заболевания по С. Wallace (2011):

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии, нормальные значения СОЭ и СРБ;
- отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ);
- длительность утренней скованности менее 15 мин [7].

Целевым показателем лечения считали достижение стадии неактивной болезни/ремиссии. Эффективность лечения оценивали у всех пациентов, которые получали исследуемые препараты на протяжении не менее 3 последовательных месяцев через 1, 3, 6, 9 мес, 1 год, далее 1 раз в год.

Оценку безопасности терапии проводили путем регистрации числа нежелательных явлений (НЯ) — любых неблагоприятных изменений в медицинском состоянии пациента, получавшего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением. Число НЯ рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{Число НЯ/пациенто-год} \times 100}{\text{Число НЯ на 100 пациенто-лет}}$$

Под пациенто-годом понимали суммарный срок наблюдения за пациентами в годах.

Также эффективность лечения оценивали по показателю «выживаемости» терапии. Выживаемость рассчитывали от введения препарата до любой неудачи лечения или до даты последней явки больного, если неудача не констатирована. Под неудачей лечения понимали прогрессирование заболевания, отсутствие полной ремиссии через 6 мес терапии, обострение, нежелательные явления, требующие отмены терапии или невозможность продолжить лечение по другим причинам (организационные, отказ родителей).

Этическая экспертиза

Выполнение исследования было одобрено на совместном заседании Ученого совета и Локального этического комитета Научного центра здоровья детей (протокол от 09.10.2009 г.). Перед началом лечения от родителей всех детей, а также от детей в возрасте 14 лет и старше получали письменное информированное согласие на его проведение.

Статистический анализ

Статистический анализ данных производили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных данных представлено в виде медианы (95% доверительный интервал, ДИ). Сравнение количественных показателей основной группы и группы сравнения выполнено с использованием критерия Манна–Уитни, качественных — с помощью критерия Пирсона χ^2 . Сравнение парных значений (до-после лечения) выполнено с помощью критерия Вилкоксона. Для исследования выживаемости пациентов после лечения применяли статистический метод множительных оценок Каплана–Мейера. Сравнение обеих наблюдаемых по выживаемости терапии выполнено с помощью log-rank критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для коррекции различий между группами был применен метод подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score). Расчет индекса соответствия производили при помощи логистической регрессии. Для анализа по методу подбора пар к каждому пациенту из основной группы был подобран пациент из группы сравнения, имевший аналогичный индекс соответствия. Подбор пар осуществляли на основе алгоритма greedy matching, реализованного в макропрограмме на языке системы SAS специалистами отдела биостатистики и информатики клиники Мэйо (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Под наблюдением находился 191 пациент с ЮИА без системных проявлений, из них 136 (71%) девочек и 55

Таблица 1. Характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

Показатель	Основная группа Этанерцепт (n = 55)	Группа сравнения Этанерцепт + метотрексат (n = 136)	p
Девочки, абс. (%)	40 (73)	96 (71)	0,642
Возраст на момент включения в исследование, лет	5,1 (6,2–9,0)	7,8 (7,7–9,2)	0,097
Возраст дебюта заболевания, лет	2,8 (4,0–6,4)	3,0 (3,9–5,1)	0,975
Длительность болезни на момент включения в исследование, лет	1,0 (1,5–3,1)	3,0 (3,5–4,5)	0,001
Олигоартикулярный ЮИА, абс. (%)	31 (56)	52 (38)	0,022
Полиартикулярный ЮИА, абс. (%)	14 (26)	72 (53)	0,001
Энтезитный ЮИА, абс. (%)	10 (18)	12 (9)	0,067

(29%) мальчиков в возрасте от 1 года до 17 лет, медиана 7,5 года (95% ДИ 7,5–8,8). В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на основную группу (n = 55) — получали этанерцепт, и группу сравнения (n = 136) — лечились этанерцептом с метотрексатом. Медиана возраста больных составила 5,1 и 7,8 года, средняя длительность болезни — 1,0 и 3,0 года, соответственно (табл. 1).

У большинства пациентов сравниваемых групп суставной синдром носил полиартикулярный характер. Наряду с высокой клинической активностью болезни у всех больных, включенных в исследование, наблюдались высокие значения лабораторных показателей активности ЮИА — СОЭ и сывороточной концентрации СРБ. Выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ > 1,6) отмечена у 16/55 (29%) и 55/136 (40%), умеренная (индекс CHAQ 0,64–1,6) — у 21/55 (38%) и 47/136 (35%) пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом, соответственно. Пациенты обеих групп или их родители оценивали самочувствие и состояние здоровья по ВАШ как плохое. Оценка активности болезни по ВАШ врачом свидетельствовала о ее высокой степени.

Статистически значимых различий групп по показателям активности болезни обнаружено не было (табл. 2).

Схема введения препаратов и длительность наблюдения

Этанерцепт назначали по стандартной схеме: 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг) 2 раза/нед с интервалами 3–4 сут между инъекциями в виде подкожных инъекций. Во время всего исследования доза корректировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов. Метотрексат вводили подкожно или внутримышечно в дозе 10–15 мг/м² поверхности тела в нед.

Всем детям проведено не менее 24 инъекций этанерцепта. В течение 3 мес наблюдали 55 и 136, 6 мес — 45 и 126, 1 года — 33 и 107, 2 лет — 20 и 81, 3 лет — 7 и 45 пациентов. Средняя длительность наблюдения составила 1,4 (1,1; 1,6) и 2,0 (1,8; 2,2) года (минимальная 3 мес, максимальная 4,5 года). Из исследования были исключены 11/55 (20%) и 28/136 (21%) пациентов (p = 0,498). Трое пациентов основной группы не достигли точки «6 мес», 12 и 15 — точки «1 год», 25 и 32 — точки

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и этанерцептом/метотрексатом

Показатель	Основная группа Этанерцепт (n = 55)	Группа сравнения Этанерцепт + метотрексат (n = 136)	p
Число болезненных суставов, абс.	4,0 (4,7–9,1)	4,0 (6,6–10,0)	0,387
Число припухших суставов, абс.	4,0 (4,9–9,0)	4,0 (6,1–9,0)	0,899
Число суставов с ограничением функции, абс.	4,0 (5,3–9,8)	5,0 (7,4–10,9)	0,399
Число суставов с активным артритом, абс.	4,0 (5,5–10,0)	4,5 (7,2–10,7)	0,461
Длительность утренней скованности, мин	30,0 (38,6–80,3)	40,0 (45,2–69,1)	0,972
СОЭ, мм/ч (норма 2–15)	20,0 (20,8–31,8)	21,0 (23,8–31,1)	0,680
СРБ, мг/л (норма 0–5)	4,6 (9,0–24,7)	6,4 (13,9–25,1)	0,218
Оценка врачом активности болезни по ВАШ, баллы	67,5 (60,4–71,5)	68,0 (64,2–70,6)	0,754
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по ВАШ, баллы	58,0 (56,0–64,9)	64,0 (59,7–67,0)	0,300
Оценка функциональной способности с помощью вопросника CHAQ, баллы	1,2 (1,0–1,4)	1,3 (1,2–1,5)	0,309

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire.

«2 года», 37 (67%) и 64 (47%) больных основной и группы сравнения — точки «3 года».

Основные результаты исследования Оценка эффективности лечения по критериям АКР_{педи}

Через 1 мес после начала лечения уровень ответа по критериям АКР_{педи} 30/50/70 у больных, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, не отличался и составил 83/67/36 и 77/60/33% ($p = 0,310$), соответственно.

Через 3 мес уровень ответа по критериям АКР_{педи} 30/50/70 вырос и составил 96/95/80 и 96/89/70% ($p = 0,218$), через 6 мес — 98/98/96 и 96/95/86% в основной и группе сравнения ($p = 0,678$).

Через 9 мес 70% улучшение было достигнуто у всех больных основной группы и у 93% пациентов группы сравнения, достоверной разницы между группами не было ($p = 0,097$).

Через 1 год лечения уровень ответа по АКР_{педи} 30/50/70 составил 100 и 100/98/93%, через 2 и 3 года — 100 и 98/97/95%; 100 и 97/97/95% у больных, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом.

Оценка эффективности лечения по критериям С. Wallace

Сроки и частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии и ее длительность в сравниваемых группах значимо отличались весь период наблюдения. Так, через 1 мес от начала лечения стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 2 (3,6%) и 3 (2,2%) больных основной и группы сравнения ($p = 0,675$).

Через 3 мес стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 18 (33%) и 20 (15%) больных, через 6 мес — у 22 (49%) и 30 (22%) пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт в сочетании с метотрексатом, однако достоверной разницы не было получено.

Спустя 9 мес, 1 и 2 года разница между группами сохранялась. В основной группе стадия неактивной болезни/ремиссия у пациентов, лечившихся этанерцептом, регистрировалась чаще, чем в группе сравнения: у 24 (61,5%) и 35 (32,7%), 24 (72,7%) и 43 (40%), 18 (90%) и 40 (49%), соответственно. Через 3 года наблюдения разница между группами нивелировалась, частота достижения стадии неактивной болезни/ремиссии составила 6 (85,7%) и 29 (64,4%) в обеих группах, соответственно.

Оценка эффективности терапии по индексу JADAS71

Через 1 мес активность болезни по индексу JADAS71 значимо снижалась в основной группе и группе сравнения (табл. 3). Через 3 мес индекс JADAS71 продолжал снижаться в обеих группах. У больных, лечившихся этанерцептом, показатель был достоверно ниже, чем у пациентов, получавших этанерцепт с метотрексатом. Через 6 мес активность болезни по индексу JADAS71 была низкой в обеих группах, но достоверно ниже в основной группе. В дальнейшем активность болезни по индексу JADAS71 оставалась низкой как у пациентов, получавших этанерцепт, так и у больных, использовавших в схеме лечения этанерцепт в сочетании с метотрексатом (см. табл. 3).

При использовании метода подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия¹ (propensity score) отмечено, что до начала исследования средняя разность значений индекса JADAS71 в сравниваемых группах не отличалась от нуля, что демонстрировало хороший подбор пар и их сопоставимость по этому показателю в момент начала исследования (табл. 4).

Через 1 мес после начала терапии различия внутри пар составили -0,35 балла по индексу JADAS71, к 3-му мес терапии усредненные внутригрупповые различия достигли -0,86 балла ($p = 0,746$). В дальнейшем число пар, доступных для анализа, стало резко уменьшаться, и статистически значимых различий по индексу JADAS71 между группами по-прежнему не было. Для срока наблюдения 1 год для анализа были доступны результаты оценки активности болезни только 8 пар, поэтому анализ значимости различий в данном случае был малоинформативным, и различия демонстрировали сопоставимость групп. То же самое можно было сказать и про периоды вплоть до 2 лет наблюдения (см. табл. 4).

Влияние лечения этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом на фоновую терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нестероидные противовоспалительные средства

До включения в исследование нестероидные противовоспалительные средства получали 38/55 (69%) и 78/136 (57%) пациентов, пролеченных этанерцеп-

Таблица 3. Динамика активности болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

Визит	Основная группа Этанерцепт (n = 55)	Группа сравнения Этанерцепт + метотрексат (n = 136)	p
Исходно	21,4 (18,6–24,3)	23,3 (21,1–25,4)	0,308
1 мес	10,8 (8,2–13,5)	11,5 (9,8–13,2)	0,532
3 мес	4,8 (2,9–6,7)	5,9 (4,6–7,1)	0,049
6 мес	2,3 (0,9–3,8)	3,9 (2,9–5,0)	0,005
9 мес	1,4 (0,6–2,2)	2,8 (1,8–3,9)	0,055
1 год	1,4 (0,6–2,2)	2,9 (1,8–3,9)	0,092
1,5 года	0,9 (0,3–1,5)	2,5 (1,5–3,4)	0,003
2 года	0,7 (0,1–1,3)	2,7 (1,6–3,7)	0,004
2,5 года	0,8 (0,0–1,7)	2,1 (1,3–2,8)	0,050
3 года	0,9 (0,5–2,4)	1,8 (1,0–2,6)	0,125

¹ Пары подбирали по значениям активности болезни по индексу JADAS71.

Таблица 4. Динамика индекса JADAS71 у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом (анализ подбора пар)

Время наблюдения	Число пар	Среднее	Медиана [95% ДИ]	min-max	p
0	19	2,50	3,40 [-2,30–10,10]	-35,80–35,60	0,312
1 мес	19	-0,35	-0,40 [-8,30–8,80]	-32,10–29,40	0,993
3 мес	19	-0,86	-0,90 [-5,00–5,00]	-36,00–25,80	0,746
6 мес	15	1,55	0,50 [-1,50–4,50]	-19,50–32,00	0,447
9 мес	9	-1,36	0,40 [-2,90–2,00]	-16,40–2,30	0,820
1 год	8	-0,79	0,95 [-3,30–6,50]	-16,00–6,50	0,641
1,5 года	7	-0,73	-0,40 [-7,20–5,20]	-7,20–5,20	0,688
2 года	5	0,62	0,20 [-1,90–5,20]	-1,90–5,20	1,000
2,5 года	3	1,13	-0,20 [-1,20–4,80]	-1,20–4,80	1,000
3 года	1	0,30	0,30	-	1,000

том и этанерцептом с метотрексатом, соответственно ($p = 0,133$). Через 1 мес нестероидные противовоспалительные средства продолжали получать 21/55 (38%) и 32/136 (23%; $p = 0,799$), через 3 мес — 4/55 (7%) и 12/136 (8%; $p = 0,727$) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. Через 6 мес нестероидные противовоспалительные средства получали 1/45 (2%) и 5/126 (4%) пациентов, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно ($p = 0,580$).

Глюкокортикоиды

До начала исследования преднизолон *per os* получали 1/55 (1,8%) и 9/136 (6,6%), внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов проводились 19/55 (34,5%) и 64/136 (47%) детям основной и группы сравнения, соответственно, пульс-терапия метилпреднизолоном — 5/136 (3,7%) больным, получавшим этанерцепт с метотрексатом. Через 6 мес преднизолон для перорального приема был отменен пациенту в основной группе и 1 из 9 больных в группе сравнения; через 12 мес — еще 2 пациентам, лечившимся этанерцептом в сочетании с метотрексатом. У 60 (48%) пациентов, которым проводилась терапия этанерцептом с метотрексатом, доза преднизолона была снижена до 0,2 (0,05; 0,3) и 0,07 (0,04; 0,1) мг/кг в сут через 12 мес лечения.

За весь период наблюдения внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов и пульс-терапия метилпреднизолоном не проводились ни одному ребенку.

«Выживаемость» монотерапии этанерцептом и терапии этанерцептом/метотрексатом

Кумулятивный эффект «выживаемости» терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом составил 87 и 92% — через 6 мес; 79 и 89% — через 1 год; 80 и 79% — через 2 года; 59 и 74% — 3 года, соответственно. Сравнение кривых выживаемости в группах значимых различий не показало (рис.).

В течение первых 6 мес из исследования выбыли 7/55 (12,7%) и 10/136 (7,3%), в течение первого года — 10/55 (18,2%) и 14/136 (10,3%) больных, получавших этанерцепт и метотрексат; в течение второго года наблюдения — 9/107 (8,4%) пациентов, получавших комбинацию этанерцепта с метотрексатом (табл. 5). Основные причины отмены: этанерцепта — нежелательные явления; этанерцепта с метотрексатом — вторичная и парциальная неэффективность.

Нежелательные явления

Лечение в обеих группах переносилось хорошо. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 18 (33%) и 53 (39%) пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом, соответственно ($p = 0,683$). Большинство НЯ не потребовали прекращения терапии, т.к. были легкими или средними по степени тяжести и обратимыми. Лечение было прекращено по причине развития НЯ у 11 и 3,7% больных, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно.

На фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексатом чаще регистрировали инфекционные НЯ; инфекции ЛОР-органов перенесли 15/55 (27%) и 55/136 (40%) детей ($p < 0,001$); инфекции дыхательных путей, включая острый бронхит и острую пневмонию, — 1/55 (1,8%) и 17/136 (12,5%) ($p < 0,001$); тяжелую герпетическую инфекцию — 2/55 (3,6%) и 1/136 (0,7%) пациентов основной и группы сравнения ($p = 0,052$), соответственно.

Рис. Кривая «выживаемости» терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

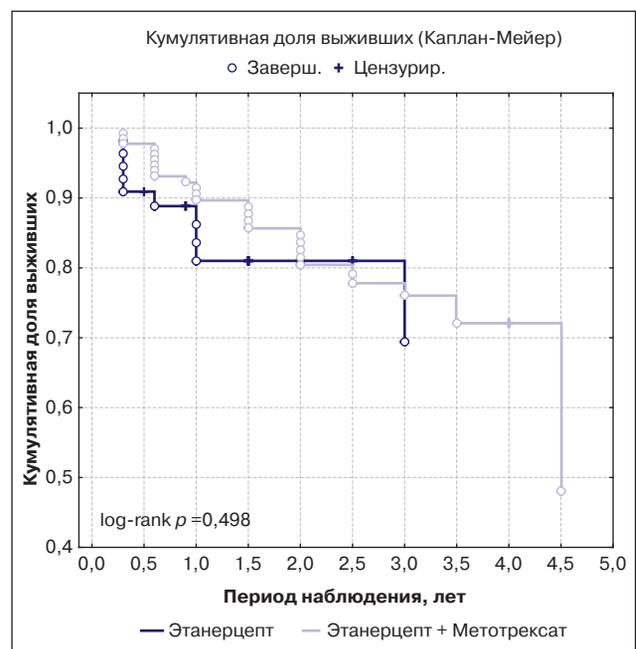


Таблица 5. Причины отмены терапии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Причина отмены	Основная группа Этанерцепт (n = 55), абс. (%)	Группа сравнения Этанерцепт + метотрексат (n = 136), абс. (%)
Первичная неэффективность*	2 (3,6)	3 (2,2)
Вторичная неэффективность**	0	7 (5,1)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	1 (1,8)	1 (0,7)
Нежелательные явления	6 (11)	5 (3,7)
Парциальная неэффективность (развитие увеита <i>de novo</i>)	1 (1,8)	7 (5,1)
Организационные проблемы	0	5 (3,7)
Отказ родителей	1 (1,8)	0
Всего	11 (20,0)	28 (20,6)

Примечание. * — отсутствие 30% улучшения в течение 3 мес лечения; ** — нарастание активности заболевания после достижения стадии неактивной болезни/ремиссии.

Вираз туберкулиновых проб достоверно чаще фиксировали на фоне комбинированного применения этанерцепта с метотрексатом — у 5/136 (3,7%) больных в сравнении с 1/55 (1,8%) в группе монотерапии этанерцептом; частота 1,3 и 1,8 на 100 пациенто-лет ($p < 0,001$). Все дети ($n = 6$) были проконсультированы фтизиатром, всем выполнен Диаскин- и квантифероновый тесты, проведена компьютерная томография органов грудной клетки. После обследования назначали специфическую химиотерапию двумя противотуберкулезными препаратами на срок от 3 до 6 мес. Этанерцепт по причине виража туберкулиновых проб не был отменен ни одному ребенку.

ОБСУЖДЕНИЕ

Этанерцепт — это генно-инженерный растворимый белок, который состоит из 2 идентичных цепей рекомбинантного экстрацеллюлярного человеческого ФНО-рецептора р75, соединенного с Fc-доменом человеческого IgG₁, которые эффективно связывают ФНО α и ФНО β (лимфотоксин-α), подавляя их активность [8–10]. Он стал первым ингибитором ФНО, эффективность и безопасность которого была изучена у детей с ЮИА. Этанерцепт одобрен и лицензирован для лечения активного, резистентного к терапии полиартикулярного ювенильного артрита у пациентов в возрасте старше 4 лет [11], а также наряду с анакинрой (антагонист рецептора интерлейкина 1) рекомендован АКР для лечения больных с ЮИА с системным началом и активным артритом [6]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для лечения ЮИА у детей с четырехлетнего возраста в 2009 и с возраста 2 лет — в 2012 г. [12]. По данным большого числа исследований, проведенных за последние несколько лет, ответ на лечение этанерцептом составляет около 70% [8]. Некоторые наблюдательные исследования, включая исследование, проведенное в рамках нидерландского регистра по артриту и биологическим препаратам у детей, отметили эффективность препарата в ежедневной практике [13–15].

В 2000 г. было опубликовано первое двойное слепое рандомизированное исследование этанерцепта при полиартикулярном ЮИА, рефрактерном к лечению метотрексатом [11]. Обострение заболевания зарегистрировано в первые 28 сут у 81% пациентов группы плацебо и у 28% пациентов, получавших этанерцепт. Улучшение по критериям АКР_{педи}30 было достигнуто у 80% пациентов

на фоне терапии этанерцептом, у 35% больных, получавших плацебо [11].

Наибольшее число пациентов с ЮИА, получающих этанерцепт, в настоящее время включены в немецкий регистр ВIKER (Биопрепараты в педиатрической ревматологии) [16]. В течение 14-летнего периода (с 2000 по 2014 г.) в регистр были включены 2062 пациента с ЮИА, лечившихся этанерцептом [16]. Наиболее распространенной категорией были больные серонегативным полиартритом [17]. Средняя продолжительность заболевания перед началом терапии составила 6,1 года (медиана 4,5), а у пациентов, недавно включенных в исследование, — 3,4 года (медиана 1,9). Данные ВIKER демонстрируют терапевтическую эффективность этанерцепта с 1-го мес его введения [13, 18].

В исследовании, проведенном М.Н. Otten и соавт., была сделана попытка определить факторы, влияющие на уровень ответа на лечение этанерцептом у детей в зависимости от возраста, пола и длительности болезни. Через 15 мес от начала терапии у 32% пациентов был зарегистрирован отличный, у 36% — средний, у 32% — недостаточный ответ [19]. Более выраженный эффект наблюдали у пациентов с меньшим числом предшествующих болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов, дебютом заболевания в раннем возрасте и более низким фоновым значением функциональной недостаточности. Низкий ответ регистрировали у девочек и при системном ЮИА [19]. Наличие антинуклеарного фактора, длительность заболевания, глобальная оценка активности болезни врачом, значение СОЭ до начала лечения этанерцептом не влияли на уровень ответа [19].

В исследовании CLIPPER изучали эффективность и безопасность этанерцепта при лечении детей с распространенным олигоартикулярным вариантом ЮИА, энтезитассоциированным артритом и псориатическим артритом [20]. Через 12 нед терапии была продемонстрирована хорошая эффективность и переносимость препарата у пациентов всех групп [20]. При этом частота достижения улучшения по критериям АКР_{педи} 50/70 при применении этанерцепта в дозе 0,8 мг/кг 1 раз/нед была значимо больше, чем в дозе 0,4 мг/кг 2 раза/нед без сопутствующих болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов. Авторы связывают такую разницу с сопутствующей терапией (в основном мето-

трексом) и открытостью проведенного исследования [20].

Данные литературы о монотерапии препаратом рецептора к ФНО α в сравнении с его комбинацией с метотрексоматом скудны. P.L. van Riel и соавт. было проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности монотерапии этанерцептом в сравнении с комбинированной терапией этанерцептом с метотрексоматом при ревматоидном артрите у взрослых [21]. Исследование проводилось в 60 европейских ревматологических центрах. В нем оценивали эффективность этанерцепта и этанерцепта с метотрексоматом у 315 пациентов с ревматоидным артритом, резистентным к терапии метотрексоматом через 16 нед лечения. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия этанерцептом с метотрексоматом эффективнее и способствовала снижению активности болезни, уменьшению выраженности болевого синдрома, а также утренней скованности, инвалидизации, улучшению общего состояния здоровья и трудоспособности [21].

Рандомизированных исследований по сравнению ингибиторов ФНО α в качестве монотерапии с комбинированной терапией с метотрексоматом при юношеском артрите не проводилось.

В 2012 г. H. Schmeling и G. Horneff были представлены данные немецкого регистра больных ЮИА, получающих этанерцепт [22]. Оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии этанерцептом с метотрексоматом и монотерапии этанерцептом у 1190 больных с различными вариантами ЮИА. Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по демографическим и клиническим показателям (пол, длительность болезни, вариант ЮИА, скорость оседания эритроцитов, возраст начала терапии, предшествующая ГК-терапия). Эффективность терапии оценивали по критериям АКР_{педи} 30/50/70 через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 мес от начала лечения. Оценку безопасности осуществляли методом подсчета числа НЯ. Результаты исследования показали, что на фоне лечения этанерцептом разницы в ответе на препарат по критериям АКР_{педи} между пациентами, получающими ингибитор ФНО α и комбинацию этанерцепта с метотрексоматом, не было: через 1 мес уровень ответа по критериям АКР_{педи} составил 73/61/33 и 70/61/33%, через 3 мес — 73/69/51 и 65/59/41%; через 6 мес — 82/77/59 и 83/72/59%; через 12 мес — 85/78/63 и 89/80/67%; через 18 мес — 77/73/69 и 89/81/77%; через 24 мес — 63/56/50 и 56/34/34%. Однако частота достижения ремиссии в группе детей, получавших комбинацию этанерцепта с метотрексоматом, оказалась выше, чем на фоне монотерапии этанерцептом (29 против 14%) [22].

В нашем исследовании также показано, что скорость развития и выраженность противовоспалительного эффекта этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений не зависела от сопутствующего лечения метотрексоматом.

Е. Н. Giannini и соавт. провели трехлетнее открытое исследование долгосрочной эффективности метотрексата, этанерцепта и комбинации метотрексат–этанерцепт [23]. Во всех 3 группах пациентов продемонстрировано улучшение по показателям глобальной оценки врача и числу суставов с активным артритом в течение всего периода наблюдения. Несмотря на то, что значительной разницы обнаружено не было, равнозначный эффект

авторы связали с тем, что у большинства пациентов, получавших этанерцепт и ранее не ответивших на терапию метотрексоматом, наблюдалось более тяжелое течение заболевания. В нашем исследовании отмечена та же тенденция.

Наиболее интересным в исследовании является изучение безопасности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексоматом. В нашем исследовании на фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексоматом чаще регистрировали инфекционные НЯ: инфекции ЛОР-органов, инфекции дыхательных путей, туберкулезную инфекцию.

По данным немецкого регистра BIKER, в декабре 2012 г. был проведен анализ безопасности лечения этанерцептом у 1678 больных с ЮИА, из них 238 с энтезитным артритом, 315 с распространенным олигоартритом и 127 с псориатическим артритом. По частоте развития серьезных НЯ [относительный риск 1,39 (0,95–2,03; $p = 0,080$)] достоверной разницы не было. Несерьезные НЯ [1,18 (1,02–1,35; $p = 0,030$)] на фоне терапии этанерцептом выявлялись чаще при ЮИА, чем при ревматоидном артрите у взрослых. Частота выявления увеита была значимо выше при псориатическом, распространенном олигоартрите и энтезитном артрите (3,3; 2,8 и 2,7 на 100 пациенто-лет), чем при серонегативном и серопозитивном ЮИА (1,3 и 0,27 на 100 пациенто-лет) [22].

Наше исследование продемонстрировало, что монотерапия этанерцептом не только эффективна наравне с комбинированной терапией, но и обладает более высоким профилем безопасности.

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие рандомизации при разделении на группы, что позволило бы свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость исследователей. Малая выборка больных, получающих монотерапию этанерцептом, могла повлиять на разницу результатов исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что сопутствующее лечение метотрексоматом не влияло на скорость развития и выраженность противовоспалительного эффекта этанерцепта у больных ЮИА без системных проявлений. Стадию неактивной болезни в течение первого года наблюдения чаще регистрировали у больных, получавших этанерцепт. Это, вероятно, связано с меньшей продолжительностью болезни у пациентов на фоне монотерапии антиФНО препаратами. Активность болезни по индексу JADAS71 через 1 мес лечения снизилась в обеих группах, в дальнейшем активность болезни по индексу JADAS71 была также низкой. Лечение хорошо переносили пациенты обеих групп. НЯ чаще встречались на фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексоматом. Сопутствующее лечение метотрексоматом достоверно повышает кумулятивный эффект «выживаемости» терапии этанерцептом. Таким образом, монотерапия этанерцептом имеет равную эффективность с комбинированной терапией, но обладает более высоким профилем безопасности и более низкой «выживаемостью» терапии. Монотерапия этанерцептом является перспективным методом лечения при неэффективности и непереносимости метотрексата, а также у пациентов с высоким риском развития инфекционных осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Pfizer.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Abbott, Pfizer.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Abbott, Roche, Bristol-Myers Squibb.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, Е. Г. Чистякова, А. М. Чомахидзе, А. Н. Фетисова — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classifications of juvenile idiopathic arthritis: second revision. *J Rheumatol*. 2004;31:390–392.
2. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Exp Opin Biol Ther*. 2013;13(3):361–376.
3. Kuemmerle-Deschner JB, Horneff G. Safety and efficacy of once weekly application of Etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2007;28(2):153–156.
4. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):337–346.
5. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(Suppl 5):19–22.
6. Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):78–94.
7. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ. 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):465–482.
8. Ilowite NT, Laxer RM. Pharmacology and Drug Therapy. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. JT Cassidy, RE Petty, RM Laxer, CB Lindsley (eds.). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011. P. 71–126.
9. Mohler KM, Sleath PR, Fitzner JN, Cerretti DP, Alderson M, Kerwar SS, Torrance DS, Otten-Evans C, Greenstreet T, Weerawarna K. Protection against a lethal dose of endotoxin by an inhibitor of tumour necrosis factor processing. *Nature*. 1994;370:218–220.
10. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol*. 1993;151:1548–1561.
11. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763–769.
12. Алексеева ЕИ, Баранов АА. Руководство по биологической терапии. М. 2011.
13. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Kuster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A. The German etanercept registry for treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1638–1644.
14. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1496–1504.
15. Prince FHM, Twilt M, Cate R, van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, van Santen-Hoeufft M, Koopman-Keemink Y, Wulffraat NM, van Suijlekom-Smit LW. Long term follow up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):635–641.
16. Windschall D, Muller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(1):61–69. Doi: 10.1007/s10067-014-2744-6.
17. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Thon A. 10 years experience in the German JIA Etanercept Registry — lessons from changing patient populations. *Arthritis Rheum (Munich)*. 2011;31:334–342.
18. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, Schmeling H. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA registry. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):519–525.
19. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijns EP, Twilt M, Koopman-Keemink Y, Gorter SL, Dolman KM, Swart JF, van den Berg JM, Wulffraat NM, van Rossum MA, van Suijlekom-Smit LW. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011;306:2340–2347.
20. Horneff G, Ruperto N, Burgos-Vargas R, Constantin T. Effectiveness and safety of etanercept in paediatric subjects with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: the clipper study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl):424.
21. van Riel PL, Freundlich B, MacPeck D, Pedersen R, Foehl JR, Singh A. Patient reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1104–1110.
22. Schmeling H, Horneff G. No benefit of the combination therapy etanercept and methotrexate compared to etanercept mono therapy in juvenile idiopathic arthritis — a matched pair analysis. *Pediatr Rheumatol*. 2012;10(Suppl 1):A59.
23. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, Higgins G, Gottlieb B, Singer NG, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW. Long term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2794–2804.