

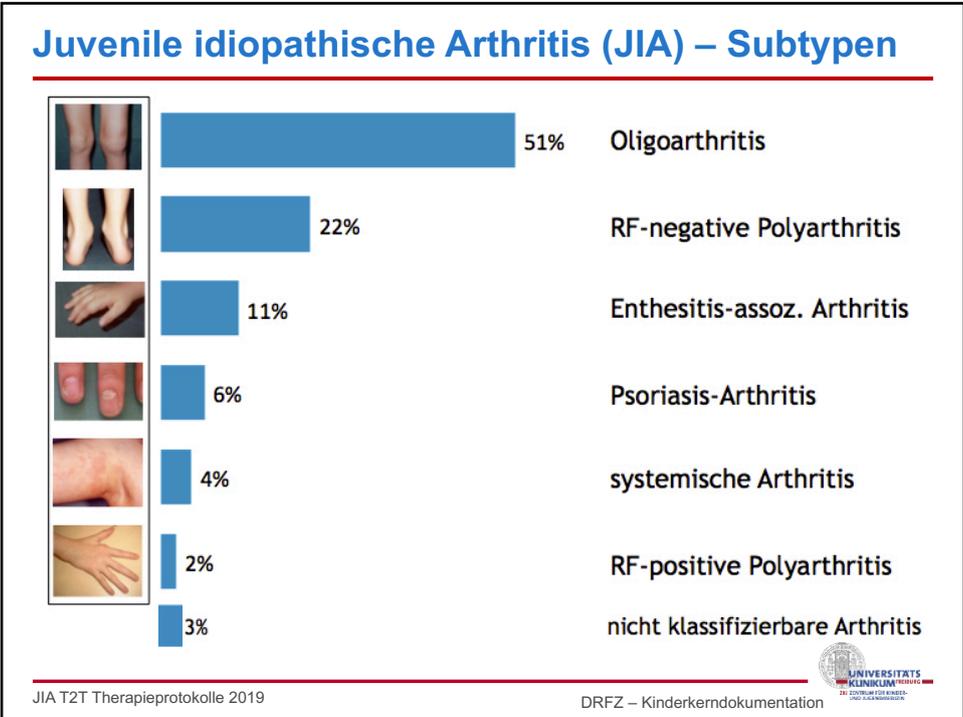


"Treat-to-target" Protokolle zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis – neu mit Behandlungszielen

Prof. Dr. med. Markus Hufnagel, DTM&H

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie

1



2

Juvenile idiopathische Arthritis

➤ Medikamentöse Therapie – Stufe 1: NSAID / NSAR (Nicht-steroidale antiinflammatorische „drugs“ / Antirheumatika)

Medikament	Dosierung	Anzahl Gaben	Applikation	Evidenz
Ibuprofen (ab 6 Mo zugelassen)	(20) – 30 – 45 mg/kg/d	3	Saft / Tabletten	IA
Naproxen (ab 1 J zugelassen)	10 – 20 mg/kg/d	2	Saft / Tabletten	IA
Indomethacin (ab 2 J zugelassen)	2 – 3 mg/kg/d	2 - 3	Saft / Tabletten	IIA
Diclofenac (ab 6 J zugelassen)	2 – 3 mg/kg/d	2 - 3	Tabletten	IA

JIA T2T Therapieprotokolle 2019

S2 Leitlinie, *Klin Pädiatr* 2011;223:386-494



3

JIA Therapie – Stufe 1 - Ergänzung

➤ Lokalthherapie: intraartikuläre Steroidinstillation (IAST)



JIA T2T Therapieprotokolle 2019



4

Juvenile idiopathische Arthritis – Therapie

➤ Medikamentöse Therapie – Stufe 2: DMARD („disease-modifying antirheumatic drugs“)

Medikament	Dosierung	Anzahl der Gaben	Applikation	Evidenz
Methotrexat (ab 2 J zugelassen)	10 – 15 – (20) mg/m ² KO/Wo	1x/Wo	Tabletten / s.c.	IA
Sulfasalazin (ab 6 J zugelassen)	30 – 50 mg/kg/d	2 - 3	Tabletten	IIB für EAA
Leflunomid (keine Zulassung)	100 mg/d initial, 10 – 20 mg/d	1	Tabletten	IIB
Azathioprin (keine Zulassung)	2 – 3 mg/kg/d; je nach TPMT- Polymorphismus	1 - 2	Tabletten	IIB

KO = Körperoberfläche

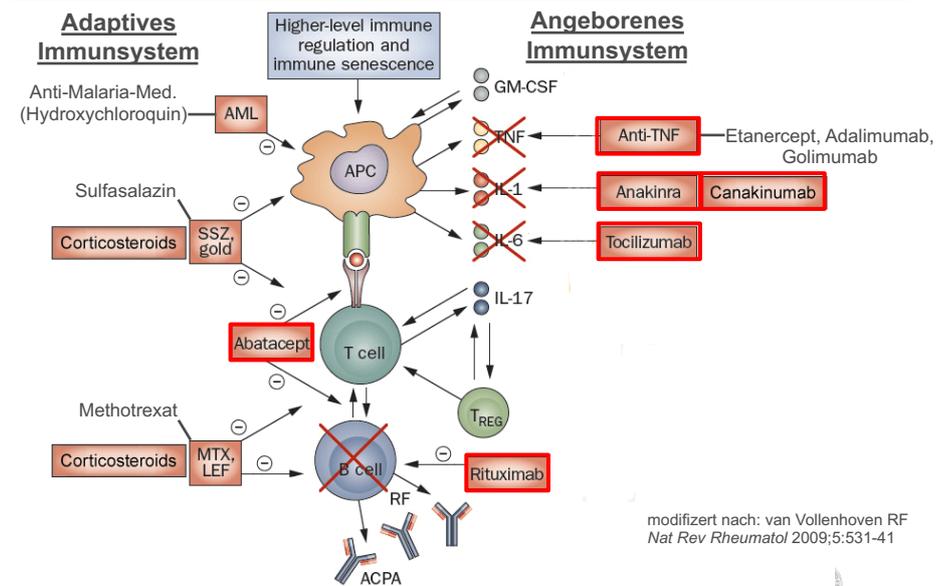
JIA T2T Therapieprotokolle 2019

S2 Leitlinie, *Klin Pädiatr* 2011;223:386-494



5

JIA – Medikamentöse Therapie: Stufe 3 = Biologika



JIA T2T Therapieprotokolle 2019



6

Therapie-Algorithmus nach Leitlinie

➤ **Oligoartikuläre JIA:**

NSAR *

→

NSAR *
+ IATH **

→

NSAR *
+ DMARD *** (MTX)
→ IATH **

PHYSIOTHERAPIE

Abb. 2 Behandlungsschema Oligoarthritis.
 Oligoarthritis
 1. Arthritis, die innerhalb der ersten 6 Monate bis zu 4 Gelenke betrifft
 2. Subkategorien:
 A) Persistierende Oligoarthritis: andauernd nicht mehr als 4 Gelenke betreffend.
 B) Erweiterte („extended“) Oligoarthritis: im Anschluss an die ersten 6 Monate kumulativ mehr als 4 Gelenke betreffend -> **Behandlungsschema.**
Polyarthritis
 *NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)
 ** IATH (Intraartikulär Triamcinolonhexacetonid)
 *** DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), MTX (Methotrexat).

S2 Leitlinie, *Klin Pädiatr* 2011;223:386-494

JIA T2T Therapieprotokolle 2019

7

Therapie-Algorithmus nach Leitlinie

➤ **Polyartikuläre JIA:**

NSAR *
Bei hoher Aktivität
+/- GC lokal**
oder systemisch***

→

NSAR *
+ DMARD **** (MTX)
Bei hoher Aktivität
+/- GC lokal**
oder systemisch ***

→

Bei hoher Aktivität:

DMARD **** (MTX)
+ TNF alpha Blocker
+ NSAR *
+/- GC lokal ** oder
systemisch ***

Bei niedriger Aktivität:

TNF alpha Blocker
+ NSAR *
+/- GC lokal ** oder
systemisch ***

PHYSIOTHERAPIE

Abb. 3 Behandlungsschema Polyarthritis.
 RF-negative Polyarthritis/RF-positive Polyarthritis
 Einschlusskriterien:
 1. Arthritis, die in den ersten 6 Monaten mindestens 5 Gelenke betrifft
 2. RF-Testergebnis negativ/Mindestens 2 positive RF-Tests mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten
 *NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)
 ** GC (Glucocorticoide) bevorzugt lokal bei Eskalation
 *** GC (Glucocorticoide) systemisch: so niedrig wie möglich
 **** DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), MTX (Methotrexat).

S2 Leitlinie, *Klin Pädiatr* 2011;223:386-494

JIA T2T Therapieprotokolle 2019

8

Therapie-Algorithmus nach Leitlinie

➤ **Systemische JIA:**

Abb. 4 Behandlungsschema systemische JIA.
Systemische Arthritis
Einschlusskriterien:
Arthritis innerhalb der ersten 6 Monate nach Auftreten von bzw. begleitend bei täglich rekurrendem (quotidianem) Fieber von mindestens 2-wöchiger Dauer und außerdem eines oder mehrerer der folgenden Kriterien:

1. flüchtiger flächig-erythematöser Ausschlag
2. generalisierte Lymphknotenvergrößerung
3. Hepato- und/oder Splenomegalie
4. Serositis

bei fehlender systemischer Manifestation Behandlungsschema wie Polyarthritis
*NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)
**GC (Glucocorticoide) hochdosiert nach Puls oder systemisch bei Arthritis
***DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), MTX (Methotrexat).

S2 Leitlinie, *Klin Pädiatr* 2011;223:386-494

JIA T2T Therapieprotokolle 2019

9

Outcome bei JIA: medikamentenfreie Remission

➤ **Daten aus nationalen Kohortenstudien:**

	Anzahl	Alter zum Follow-up, mean (Jahre)	Patienten in therapiefreier Remission (%)
Oen (2002, <i>Kanada</i>)	392	16	39%
Minden (2002, <i>Deutschland</i>)	215	23	40%
Flato (2003, <i>Norwegen</i>)	254	22	56%
Arkela-Kautianen (2005, <i>Finnland</i>)	123	23	35%
Lurati (2009, <i>Italien</i>)	761	16	35%
Nordal (2011, <i>Skandinavien</i>)	440	14	42%
Bertilsson (2013, <i>Schweden</i>)	86	25	40%
Summe	2.271	17,6	40,0%

JIA T2T Therapieprotokolle 2019

10

"Window of Opportunity"-Konzept

➤ Daws and Symmons, *Baillière's Clin Rheumatol* 1992, 6:117-140



"...es gibt ein **Zeitfenster** von etwa **2 Jahren**, um die **Rheumatoide Arthritis** vor dem Eintritt irreversibler Schäden in **Remission** zu bringen ..."

Foto von: www.northatlanticcc.org

JIA T2T Therapieprotokolle 2019 

11

Pathogenese / Verlauf der Autoimmun-Arthritis

	Vor Erkrankung	„Window of opportunity“	Fortgeschrittene Erkrankung
Zeit			
Pathogenese	Beginn Autoimmunität <ul style="list-style-type: none"> • potentiell pathogene Faktoren (z.B. Auto-Antikörper) 	Reversible Autoimmunität. <ul style="list-style-type: none"> • Produktion proinflammatorischer Zytokine • Synovialitis 	Irrevers. Autoimmunität <ul style="list-style-type: none"> • andauernde Zytokin-imbalance • chron. Synovialitis
Klinik	Prälinik <ul style="list-style-type: none"> • keine oder milde Symptome 	Frühe Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> • besserer Therapieeffekt • gutes Potenzial für therapiefreie Remission 	Etablierte Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> • moderater Therapieeffekt • geringe Chance auf dauerhafte Remission
Prognose	Prädiktoren <ul style="list-style-type: none"> • genetische Faktoren • Umgebungsfaktoren 	Potenziell vorteilhaft <ul style="list-style-type: none"> • frühe effektive Therapie → bessere Prognose 	Ungünstig <ul style="list-style-type: none"> • hohes Risiko für Folgeschäden

JIA T2T Therapieprotokolle 2019 adaptiert nach: Nagy et al., *Arthritis Res Ther* 2015;17:181 

12

Outcome-Analysen bei JIA – Beobachtungsstudien

				
Land	N, DK, S, Fin ¹	UK ²	CAN ³	D ⁴
Beginn	1997	2001	2005	2009
Patienten (n)	423	851	1.074	695
Polyarthritis in %	41	35	30	39
Zeit bis Diagnose in Monaten (Median)	1,6	5,3	4,5	3
Zeit bis Diagnose: Einfluss auf Remission	nein		ja (p=0,016)	ja (OR 0,97)
Zeit bis Diagnose: Einfluss auf Schmerz		ja		

¹ Rydal et al., *Arthritis Res Ther* 2018;20:91; ² Rashid et al. *Arch Dis Child* 2018;103:437-43; ³ Guzman et al. *J Rheumatol* 2019;46:628-35; ⁴ Sengler et al. *RMD Open* 2015;1:e000074

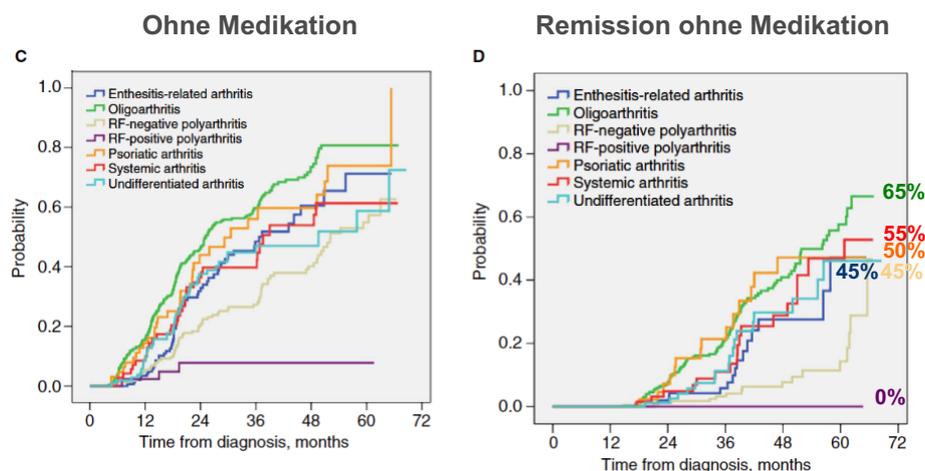
JIA T2T Therapieprotokolle 2019



13

Outcome bei JIA: medikamentenfreie Remission

➤ ReACCh-Out Kohorte aus **Canada**: n=1.104, 2005-2010



JIA T2T Therapieprotokolle 2019

Guzman J et al., *Ann Rheum Dis* 2015;74:1854-60



14

ReACCh-Out Kohorte in Canada



- **Patienten mit neu diagnostizierter JIA (n=1.352), Krankheitsdauer bei Erstdokumentation 6 Monate**
 - Ermittlung der Effektivität von first-line-Therapie hinsichtlich des Erreichens einer Inaktivität bzw. wenigstens minimal aktiven Erkrankung bei pJIA (42% der Patienten in der Kohorte)
 - **54%** mit NSAID
 - **65%** mit NASID plus intraartikuläre Steroidinstillationen
 - **61%** mit Methotrexat

➔ mit **jedem Jahr bis zum Therapiebeginn reduziert sich die Chance auf einen Therapieerfolg um 17%** (OR 0,83; 95%-KI 0,72-0,95)

JIA T2T Therapieprotokolle 2019 Chhabra A. et al., *Arthritis Care Res* 2019;May 10



15

RCT bei früher pJIA mit intensiver Therapie

- **Ergebnisse:**

<div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; border: 1px solid black;"> Methotrexat 0,5 mg/kg/Wo Etanercept 0,8 mg/kg/Wo Prednison 0,5 mg/kg/d </div> <p style="font-size: x-small;">n=42</p>	<p>n=30/40</p> <div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; border: 1px solid black; width: 40px; margin: 0 auto;">75%</div>	<p>n=17/38</p> <div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; border: 1px solid black; width: 40px; margin: 0 auto;">45%*</div>	<p>n=9/38</p> <div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; border: 1px solid black; width: 40px; margin: 0 auto;">24%**</div>
Therapieziele	Ped-ACR 70 <small>Monat 4</small>	inaktiv <small>Monat 6</small>	Remission <small>Monat 12</small>
<div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; border: 1px solid black;"> Methotrexat 0,5 mg/kg/Wo Plazebo für Etanercept Plazebo für Prednison </div> <p style="font-size: x-small;">n=43</p>	<p>n=19/40</p> <div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; border: 1px solid black; width: 40px; margin: 0 auto;">48%</div>	<p>n=10/39</p> <div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; border: 1px solid black; width: 40px; margin: 0 auto;">26%*</div>	<p>n=3/35</p> <div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; border: 1px solid black; width: 40px; margin: 0 auto;">9%**</div>
		<p>↓</p> <p>stat. signifikanter Unterschied (*p=0,088)</p>	<p>↓</p> <p><u>kein</u> stat. signifikanter Unterschied (**p=0,053)</p>

JIA T2T Therapieprotokolle 2019 Wallace CA et al., *Arthritis Rheumatol* 2012;64:2012-21

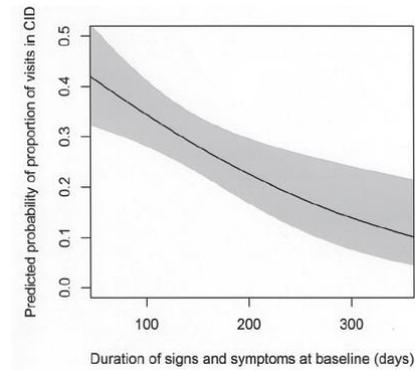


16

TREAT-Studie

➤ Schlussfolgerungen

- mit **jedem Monat** einer **früheren Therapie** erhöht sich die **Chance für inaktive Erkrankung** bis **Monat 6** um **Faktor 1,324**
 - **initial** mit **Etanercept** behandelte Patienten **sprachen besser** an als **sekundär gewechselte** Patienten
- ➔ Hinweis auf "window of opportunity"



Wallace CA et al., *Arthritis Rheumatol* 2012;64:2012-21
Wallace CA et al., *J Rheumatol* 2014;41:2459-65

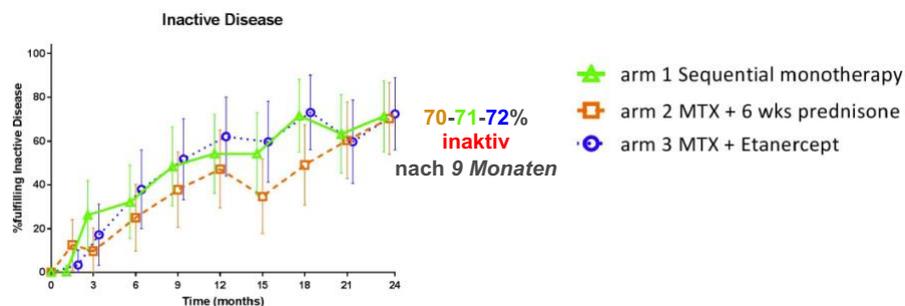
JIA T2T Therapieprotokolle 2019



17

Single-center, single-blinded frühe Therapie bei JIA

- **BeSt for Kids-Studie:** 94 JIA-Patienten (6 Wochen [Median] nach Diagnosestellung), DMARD-naiv (*Niederlande*, 2009-2014)
- **Etanercept + MTX vs. MTX + 6 Wo Prednison vs. MTX o. SSZ**



Hissink Muller P et al., *Ann Rheum Dis* 2019;78:51-9

JIA T2T Therapieprotokolle 2019



18

Systemische Form der JIA (sJIA – M. Still)

➤ akute system. Erkrankung (sJIA^{syst}) vs. Polyarthrits (sJIA^{poly})

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Autoinflammation: • Fieber-Syndrom mit <ul style="list-style-type: none"> - Exanthem - Hepatosplenomegalie - Lymphknotenschwellung | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Autoimmunität: • Polyarthrits |
|---|--|

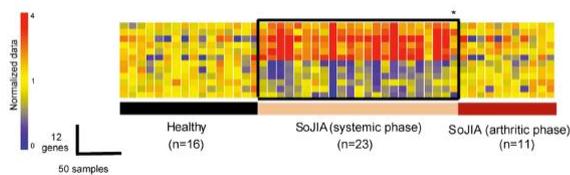
JIA T2T Therapieprotokolle 2019



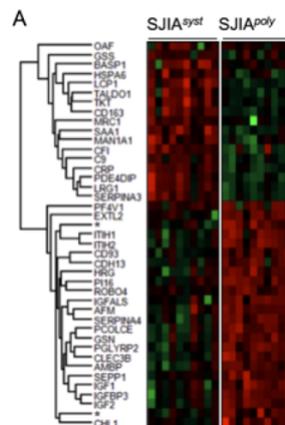
19

sJIA – unterschiedliche molekulare Signaturen

- **Genexpression:**
- **Proteomexpression:**



Allantaz F et al., *J Exp Med* 2007;204:2131-44



Gohar F et al., *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1107-13

JIA T2T Therapieprotokolle 2019



20

Zytokin-Blockade in verschiedenen Phasen der sJIA

	Doppelt-blinde, randomisierte, placebokontrollierte Multicenterstudie		Single center, open label, Fallserie
Studie	de Benedetti F et al. ¹	Ruperto N et al. ²	Vastert SJ et al. ³
Medikament	Tocilizumab	Canakinumab	Anakinra
Patienten	fortgeschrittene sJIA	fortgeschrittene sJIA	frühe sJIA
Erkrankungsdauer	5,1 Jahre (mean)	2,3 Jahre (mean)	>6 Wochen
Vortherapie	NSAID, Steroide, Anakinra	NSAID, Steroide, Anakinra	NSAID
% Ansprechrate Monat 1		47%	80%
% Ansprechrate Monat 3	37%		

¹ de Benedetti F et al., *N Engl J Med* 2012;367:2385-95; ² Ruperto N et al. *N Engl J Med* 2012;367:2396-406, ³ Vastert SJ et al. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1034-43;

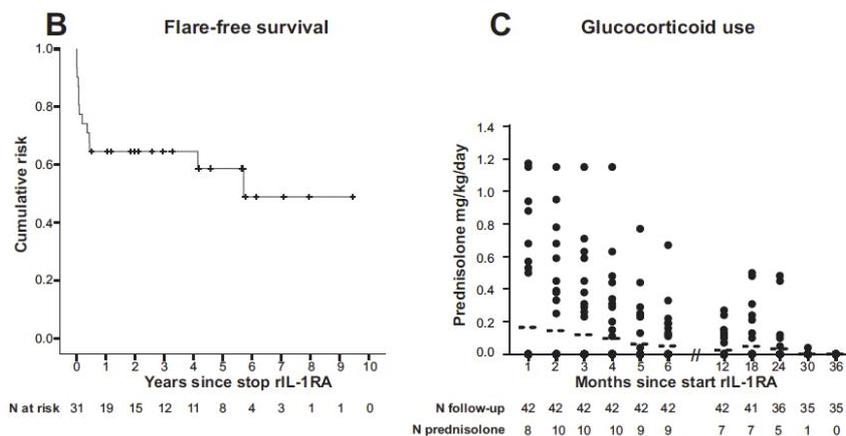
JIA T2T Therapieprotokolle 2019



21

Single-center, open-label frühe rIL-1RA bei sJIA

- frühe Anakinra-Therapie bei Neudiagnose sJIA (>6 Wochen, evtl. ohne Arthritis) ohne Ansprechen auf NSAID (NL, 2008-2017)



Vastert SJ et al., *Arthritis Rheum* 2014;66:1034-43; ter Haar NM et al. *Arthritis Rheum* 2019;71:1163-73

JIA T2T Therapieprotokolle 2019



22

"Window of Opportunity"-Konzept

- ✓ **Ja**, bei **polyartikulärer** und **systemischer JIA**
- Eine **frühe Therapie** scheint **besser** als eine späte Therapie zu **wirken** und das **Langzeit-Outcome** zu **verbessern**

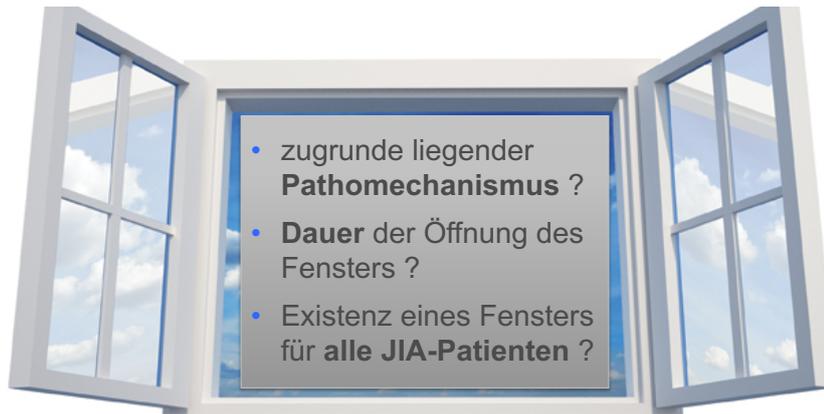


Foto von: www.northatlanticlcc.org

JIA T2T Therapieprotokolle 2019



23

"Treat-to-Target" nach den ACR-Kriterien

➤ Definition der inaktiven Erkrankung

- keine aktive Arthritis
- kein Fieber / Exanthem / Serositis / Splenomegalie / generalisierte Lymphknotenschwellung
- keine aktive Uveitis
- normale BSG bzw. normales CRP
- Globalurteil Arzt Krankheitsaktivität – VAS = 0
- Morgensteifigkeit ≤ 15 min.

Remission unter Therapie
inaktive Erkrankung ≥ 6 Monate

Remission ohne Therapie
inaktive Erkrankung ≥ 12 Monate

JIA T2T Therapieprotokolle 2019

Wallace C et al., *Arthritis Care Res* 2011;63:929-36



24

Messung der Krankheitsaktivität: JADAS

➤ aus 4 Parametern:

Globalurteil Arzt	VAS 0 – 10
Globalurteil Patient / Eltern	VAS 0 – 10
Anzahl aktiver Gelenke (schmerzhafte Bewegungseinschränkung)	0 – 10 oder 0 – 27 oder 0 – 71
Labor	BSG mm/h oder CRP mg/l

} Juvenile Arthritis Disease Activity Score

- JADAS-10
- JADAS-27
- JADAS-71

Consolaro A et al., *Arthritis Care Res* 2009;61:658-66

JIA T2T Therapieprotokolle 2019



25

Aktivitätskriterien bei pJIA

➤ Kalkulierte JADAS-Grenzwerte:

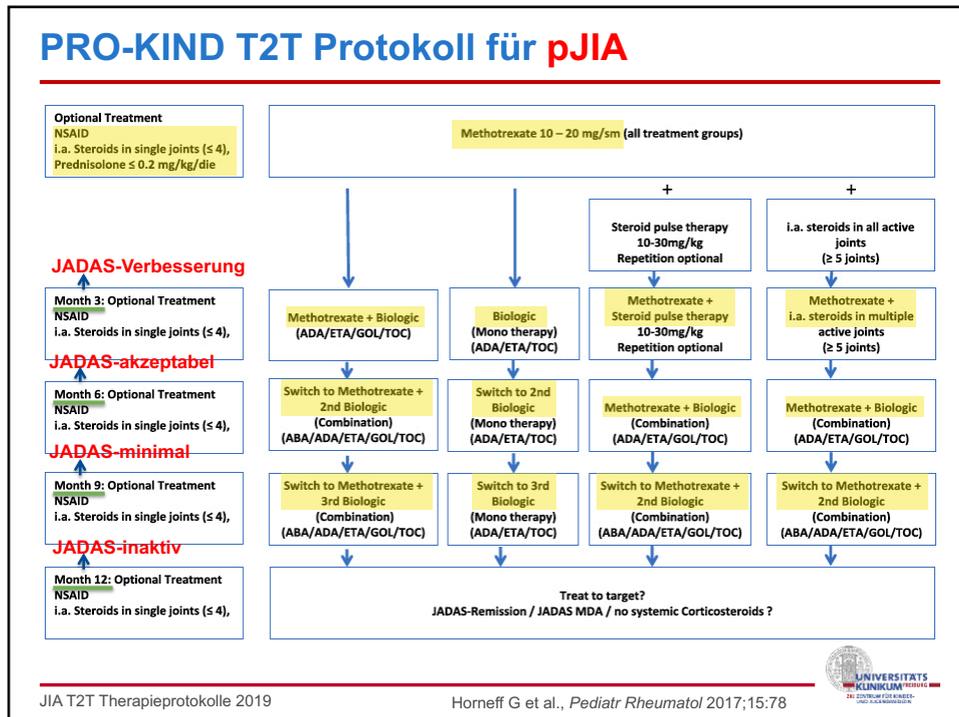
- **inaktive** Erkrankung: JADAS ≤ 1
- **minimale aktive** Erkrankung (MDA): JADAS $\leq 3,8$
- **akzeptables Symptomstadium**
 - aus **Patientensicht**: JADAS $\leq 4,5$
 - aus **Elternsicht**: JADAS $\leq 5,4$

Consolaro A et al., *Arthritis Rheumatol* 2012;64:2366-74;

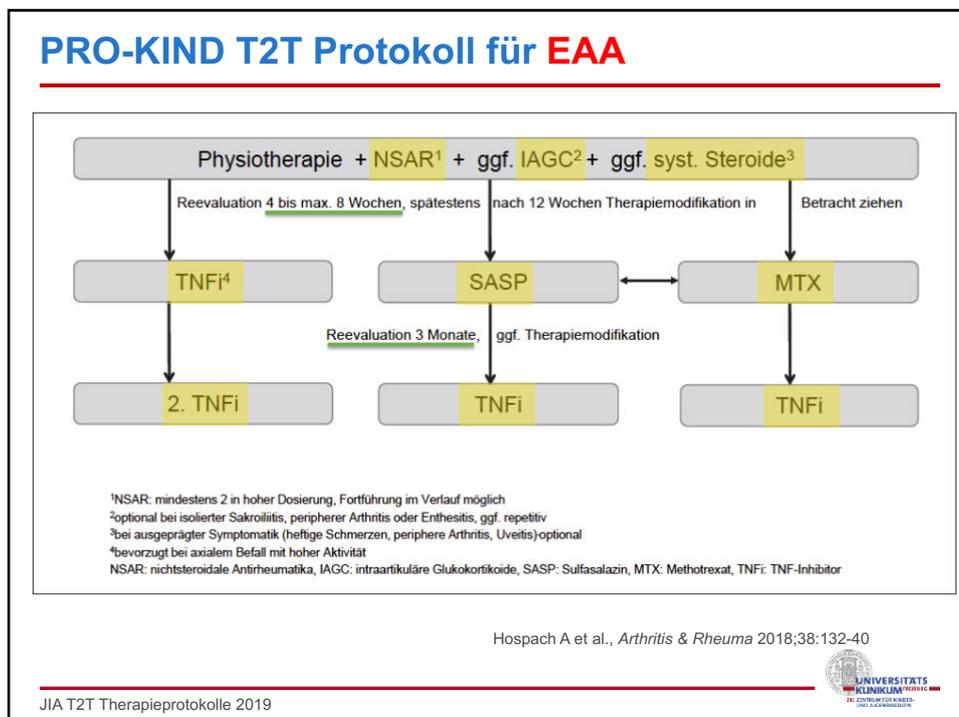
JIA T2T Therapieprotokolle 2019



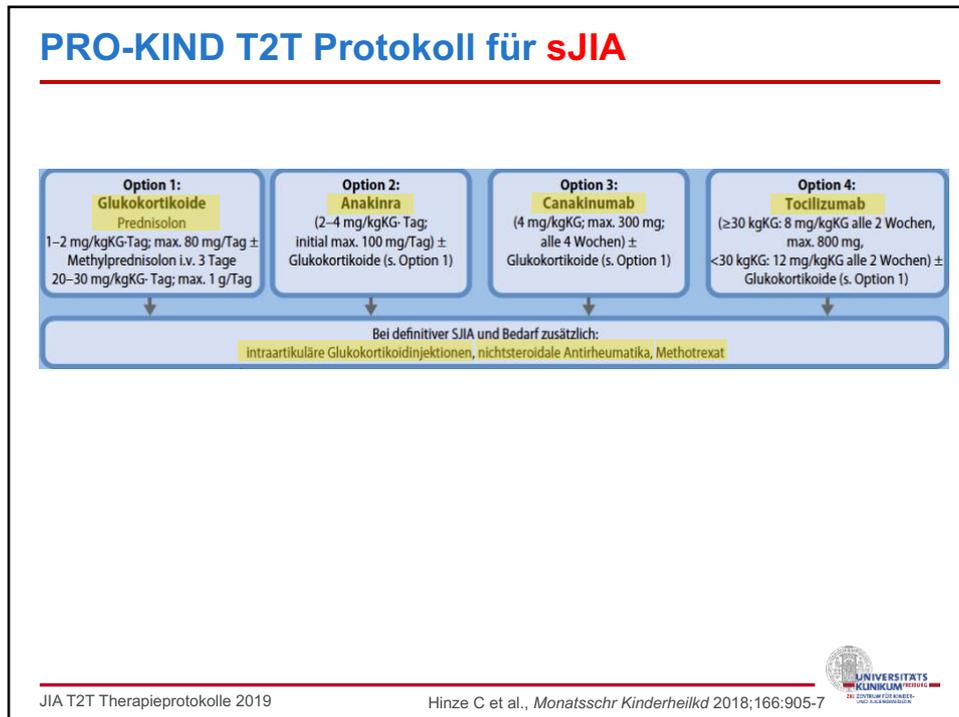
26



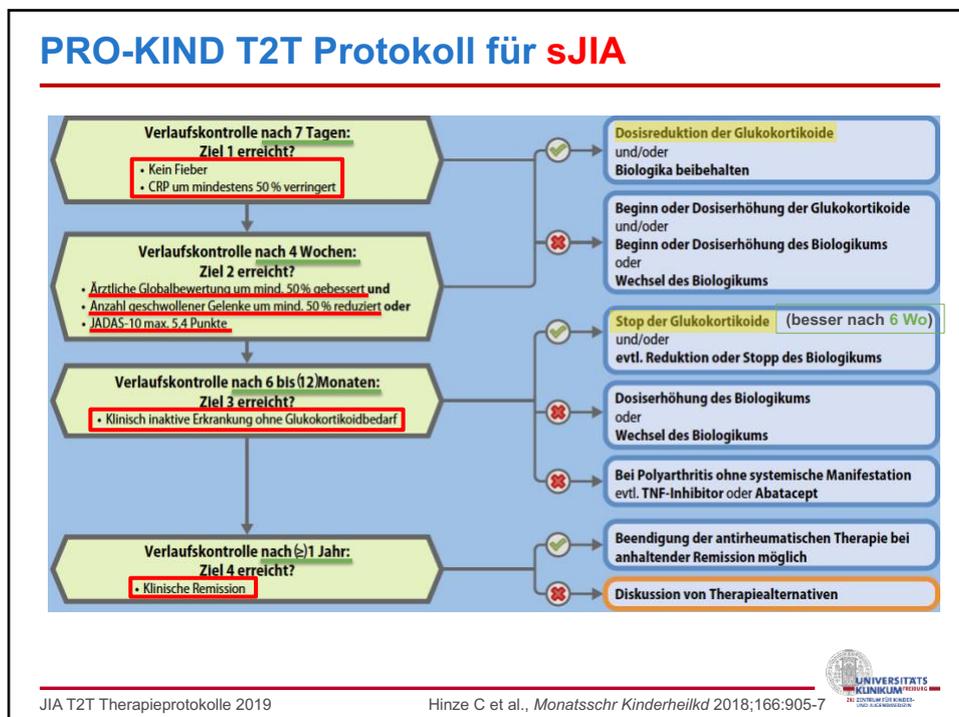
27



28



29



30

Zusammenfassung

- für die **Prognose** bei JIA ist die **frühzeitige Diagnosestellung** und **Therapieeinleitung** entscheidend
- für die pJIA und die sJIA gibt es ein **Zeitfenster** ("window of opportunity"), in dem ein besseres **Therapieansprechen erreichbar** ist
- ein **zielgerichtetes Therapiekonzept** („**treat-to-target**“) ist der ungesteuerten Therapie **überlegen**
- die **Auswahl der Medikamente** ist nur bedingt entscheidend für den Therapieerfolg