

JIA en meer...

Doorwerth 11 en 12 mei 2023

Danielle Brinkman en Petra Hissink Muller

Kinderreumatologie

WAKZ LEIDEN



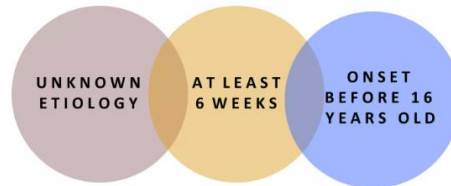
(potentiële) belangenverstrengeling	Geen/zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Pfizer
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	• Sponsor had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing of abstract, or decision to submit an abstract for presentation • • •



Wat is Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)?

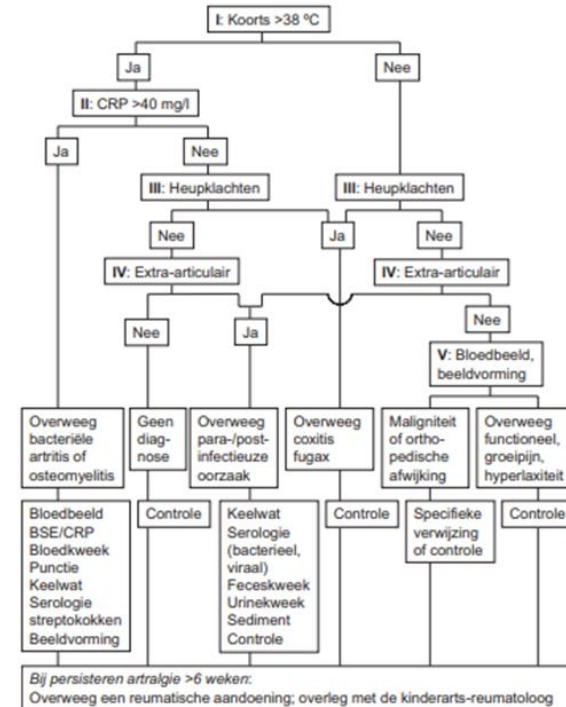
Definitie:

- Artritis van 1 of meer gewrichten
- Symptomen voor lft <16 jaar
- **Langer dan 6 weken** bestaand
- **Andere oorzaken** uitgesloten



Artritis, wanneer heb je haast?

- Koorts
- hoge CRP
- heup
- nachtelijke pijn
- niet goed gedijen



Figuur 1-1. Stroomschema voor de diagnostiek van niet-traumatische gewrichtsklachten. *Werkboek kinderreumatologie*



Oorzaken gewrichtsklachten

JIA diagnose per exclusionem

Artritis vs artralgie

Traumatische/Orthopedische aandoeningen

Fysiologisch (groeipijn, RPC/ Lifestyle / overbelasting etc)

Inflammatoir

Juvenile idiopathische artritis (JIA)

Infectieuze artritis / osteomyelitis

Reactieve artritis

Artritis bij auto-immuunziekten

Autoinflammatoire ziektes

Overig:

Hematologische aandoeningen

Maligne aandoeningen

Gewrichtsklachten bij metabole afwijkingen

Pijnsyndromen

Box 3

Differential diagnoses in patients presenting with monoarthritis

Monoarthritis Differential

Rheumatic disease

- JIA (oligoarthritis, enthesitis related, psoriatic)
- Inflammatory bowel disease—related arthropathy
- Systemic lupus erythematosus
- Sarcoidosis
- Sjögren syndrome
- Vasculitis (including Henoch-Schönlein purpura)

Malignancy

- Leukemia
- Sarcoma
- Pigmented villonodular synovitis

Trauma

Infection

- Septic arthritis
- Tuberculosis
- Osteomyelitis

Infection associated

- Reactive arthritis

Blood disorders

- Sickle cell disease
- Hemophilia

Fever syndromes

- Neonatal onset multisystem inflammatory disease
- Familial Mediterranean fever



Stellen van diagnose: Anamnese

Duur van de klachten
Ochtendstijfheid, patroon vd klachten
Verandering motoriek, functieverlies
Zwelling, warmte
(Nachtelijke) pijn

Koorts, tekenbeet

Trauma

Huiduitslag

Buikklachten

Oogontsteking

Aften, Raynaud, sicca, haaruitval

Malaise, nachtzweeten, afvallen

FA



Table 3
Clinical highlights of oligoarthritis and polyarthritis

Common Features	Uncommon Features
Joint stiffness • Most pronounced in mornings • Worse with prolonged inactivity • Improves throughout the day	Joint erythema
Joint swelling	Significant pain at rest
Joint warmth	Rash
Decreased range of motion	Systemic features (eg, fever, weight loss)
Pain with range of motion	Bone pain
	Acute onset

Stellen van diagnose : Lichamelijk onderzoek

Onderzoek alle gewrichten!

Zwelling en beperking

Afwijkingen kunnen subtiel zijn

Gewrichten (bijna) nooit rood

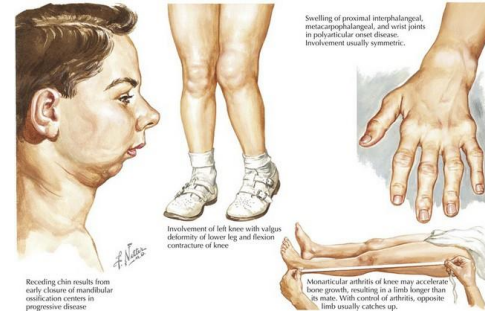
Links-rechts verschil

Zoek naar positieve aanknopingspunten voor JIA;
tendinitis, psoriasis, rash, nagelafwijkingen

Beenlengteverschil

Standsafwijking

Spieratrofie



Stellen van de diagnose: aanvullend onderzoek

JIA is een klinische diagnose,
lab en beeldvorming kunnen ondersteunen
Normaal lab sluit JIA niet uit!

laboratorium

- VBB, diff, CRP en BSE , II18
- ANA, Rf en anti CCP
- Evt HLA B-27

Op indicatie:

AST, antiDNase B (keelontsteking vooraf)

Lyme serologie (monoartritis knie)

Beeldvorming

- Echo, Röntgen, MRI, Botscan



Stellen van de diagnose: beeldvorming

	Weke delen	Botstructuren	Stralenbelasting
Röntgen	4	2	++
Echografie	2	4	-
CT	3	1	+++++
MRI	1	3	-
Skelet Scintigrafie	-	-	+++++

1 meest geschikt, 4 minst geschikt

Werkboek kinderreumatologie



Beeldvorming

Rontgenfoto:

Bij diagnose

Altijd links en rechts!

Verschil in botrijping/groei

Periarticulaire osteopenie

Gewrichtsspleetversmalling

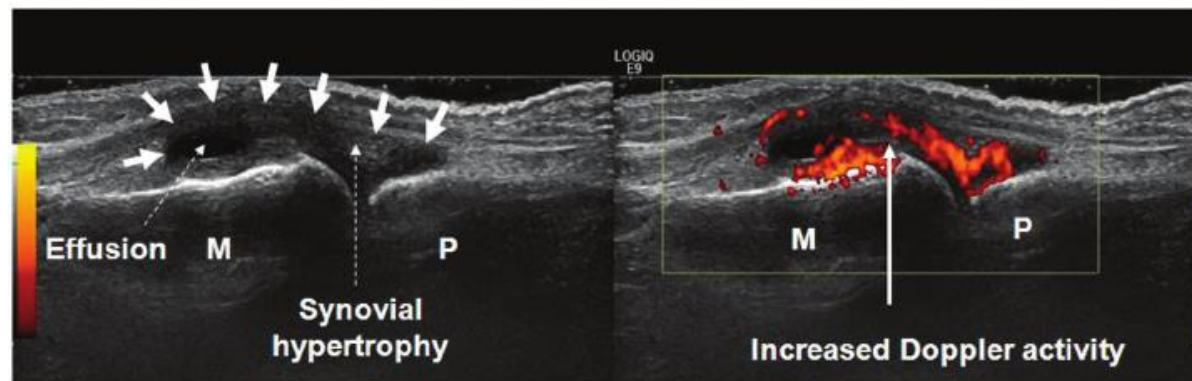
Erosies



Overige beeldvorming

Echo:

Actieve synovitis?



MRI

MRI (met contrast!):

Bevestiging diagnose (DD monoartritis)

Evaluatie ziekteactiviteit en behandeling remissie/flare

AMC :onderzoek MRI/beeldvorming bij JIA



Juvenile Arthritis MRI Scoring (JAMRIS) system for the knee

Synovial hypertrophy score (maximal synovial thickness)				Bone marrow change score (involvement of bone volume)				
Location	0-2mm	≥2-4mm	>4mm	Location	None	<10%	10-25%	>25%
Patellofemoral	☐	☐	☐	Patella, medial	☐	☐	☐	☐
Suprapatellar recesses	☐	☐	☐	Patella, lateral	☐	☐	☐	☐
Infrapatellar fat pad	☐	☐	☐	Femur, medial condyle	☐	☐	☐	☐
Cruciate ligaments	☐	☐	☐	Femur, lateral condyle	☐	☐	☐	☐
Medial posterior condyle	☐	☐	☐	Femur, medial weight-bearing region	☐	☐	☐	☐
Lateral posterior condyle	☐	☐	☐	Femur, lateral weight-bearing region	☐	☐	☐	☐
				Tibia, medial tibia plateau	☐	☐	☐	☐
				Tibia, lateral tibia plateau	☐	☐	☐	☐

Cartilage lesion score (involvement of cartilage surface area)				Bone erosion score (involvement of bone volume)					
Location	None	<10%	10-25%	>25%	Location	None	<10%	10-25%	>25%
Patella, medial	☐	☐	☐	☐	Patella, medial	☐	☐	☐	☐
Patella, lateral	☐	☐	☐	☐	Patella, lateral	☐	☐	☐	☐
Femur, medial condyle	☐	☐	☐	☐	Femur, medial condyle	☐	☐	☐	☐
Femur, lateral condyle	☐	☐	☐	☐	Femur, lateral condyle	☐	☐	☐	☐
Femur, medial weight-bearing region	☐	☐	☐	☐	Femur, medial weight-bearing region	☐	☐	☐	☐
Femur, lateral weight-bearing region	☐	☐	☐	☐	Femur, lateral weight-bearing region	☐	☐	☐	☐
Tibia, medial tibia plateau	☐	☐	☐	☐	Tibia, medial tibia plateau	☐	☐	☐	☐
Tibia, lateral tibia plateau	☐	☐	☐	☐	Tibia, lateral tibia plateau	☐	☐	☐	☐

Fig. 1 Juvenile Arthritis MRI Scoring (JAMRIS) system score form for the knee, comprising synovial hypertrophy, bone marrow changes, cartilage lesions and bone erosions



% girls > boys, afh van leeftijd

Incidentie 1.6-23/100.000

Prevalentie 16-150 / 100 000 kinderen

In Nederland circa 2500 kinderen met JIA

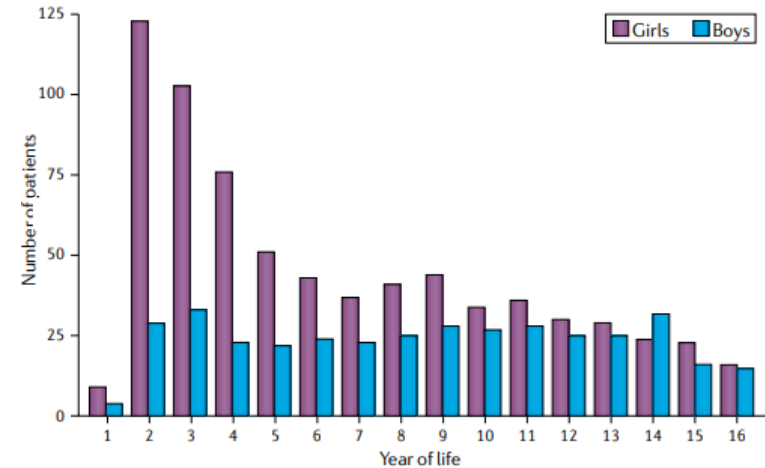


Fig. 1 | **The epidemiology of juvenile idiopathic arthritis.** Age at onset in 1,081 children with arthritis was evaluated in the Paediatric Rheumatology Clinic at The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada. Note the paucity of juvenile idiopathic arthritis onset in the first year of life, the incidence peak in girls between the ages of 1 and 4, and the relatively balanced sex ratio of arthritis that begins in adolescence. Adapted with permission from Saurenmann et al.¹³³, Wiley. Copyright © 2010 by the American College of Rheumatology.

Nigrovic et al, Nat Rev Rheum 2021

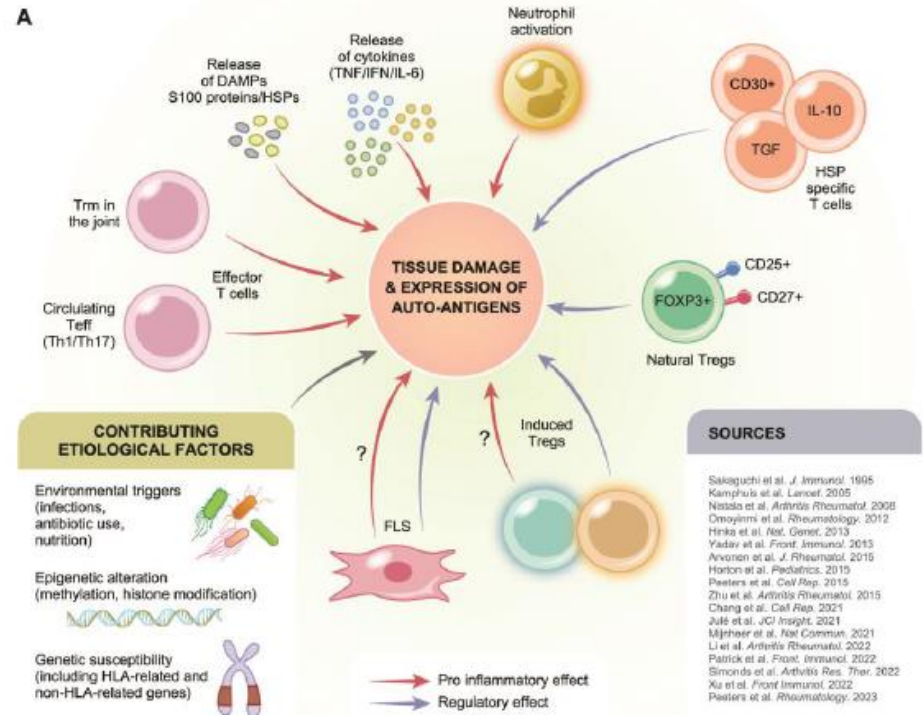


Pathofysiologie

Multifactorieel

- Genetische factoren (HLA en non HLA)
- Epigenetische factoren
- Omgevingsfactoren (oa infecties)

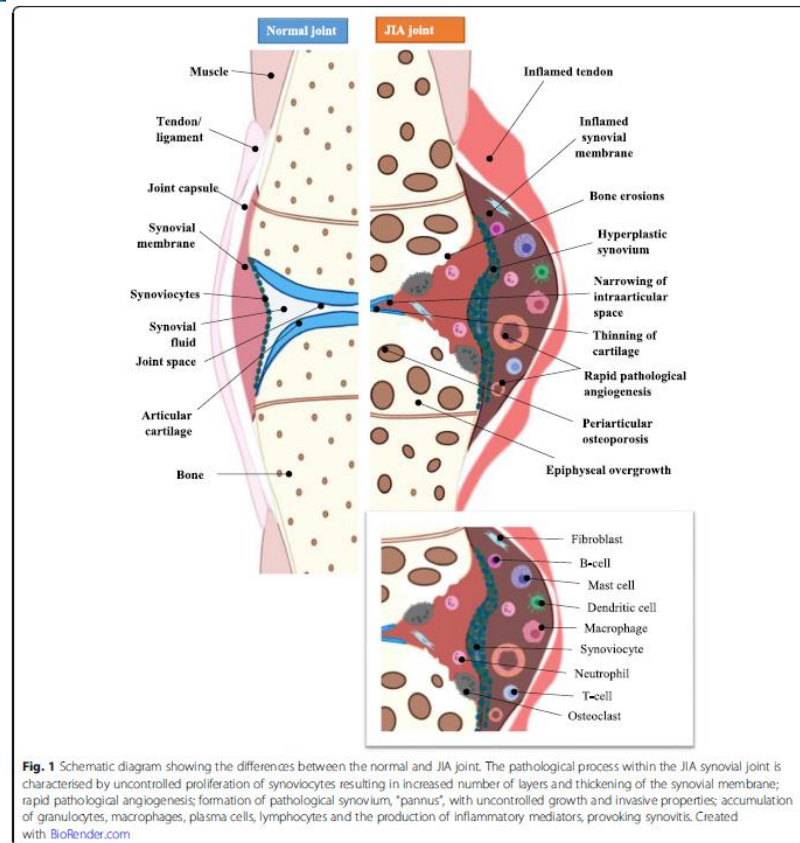
Immuundysregulatie



Nijhuis et al Clin Exp Immunol 2023 Apr 19



Synovitis



Zaripova et al 2021



Spectrum arthritis biologie

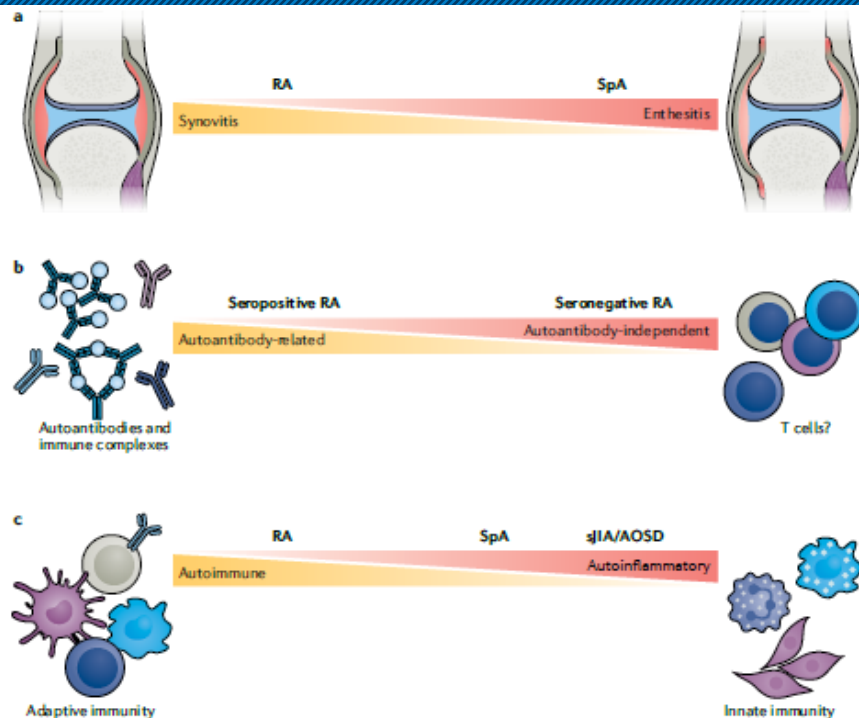


Fig. 4 | Biological fault lines in arthritis. Studies in murine models of arthritis and in humans have revealed three central dichotomies in arthritis biology: synovitis versus enthesitis (a), autoantibody-related versus autoantibody-independent (b), and autoimmune versus autoinflammatory (c). Distinct forms of arthritis can be characterized by understanding where they reside on each spectrum. AOSD, adult-onset Still's disease; RA, rheumatoid arthritis; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis; SpA, spondyloarthritis.

Nigrovic 2021



JIA='umbrella term', ILAR : 7 categories

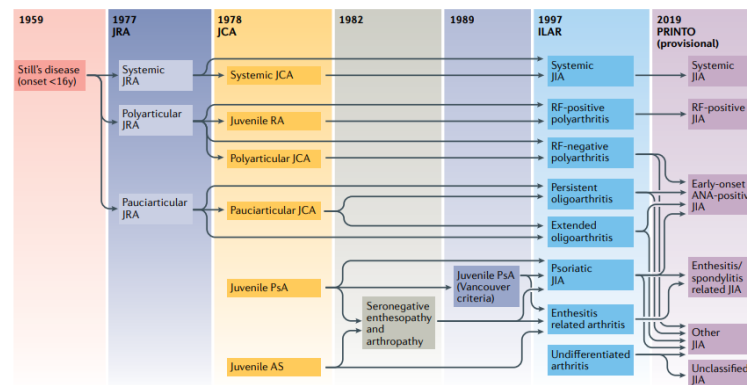
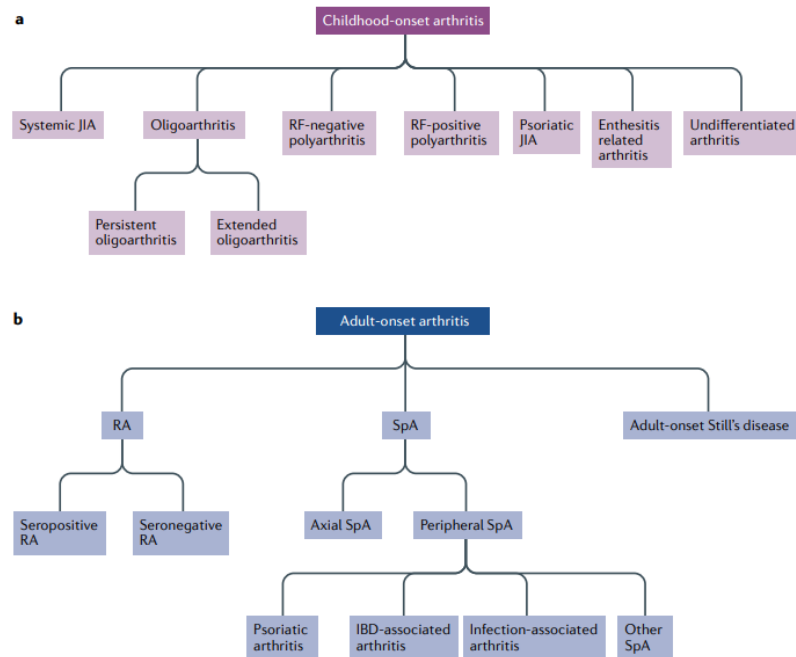
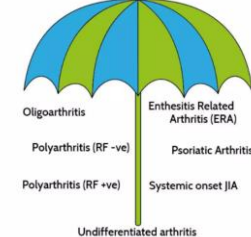
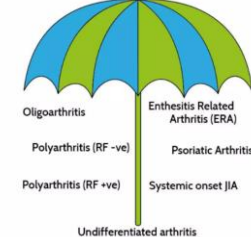


Fig. 2 | The evolution of classification criteria for childhood-onset arthritis. Since 1959, juvenile-onset and adult-onset arthritis have been distinguished by an age cut-off at the sixteenth birthday. Nomenclature has evolved from the American Rheumatism Association criteria for 'juvenile rheumatoid arthritis' (JRA) and the EULAR criteria for 'juvenile chronic arthritis' (JCA) to the current International League of Associations for Rheumatology (ILAR) juvenile idiopathic arthritis (JIA) system, for which a provisional revision has been proposed by the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). ANA, antinuclear antibody; AS, ankylosing spondylitis; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor.

Fig. 3 | Current arthritis classification in children and adults. **a** | The major diagnostic categories of idiopathic inflammatory arthritis beginning in childhood (before the sixteenth birthday) according to the International League of Associations for Rheumatology nomenclature¹⁷. **b** | The major diagnostic categories of idiopathic inflammatory arthritis beginning in adulthood (age 16 and onward). IBD, inflammatory bowel disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; SpA, spondyloarthritis.



ILAR classificatie criteria JIA

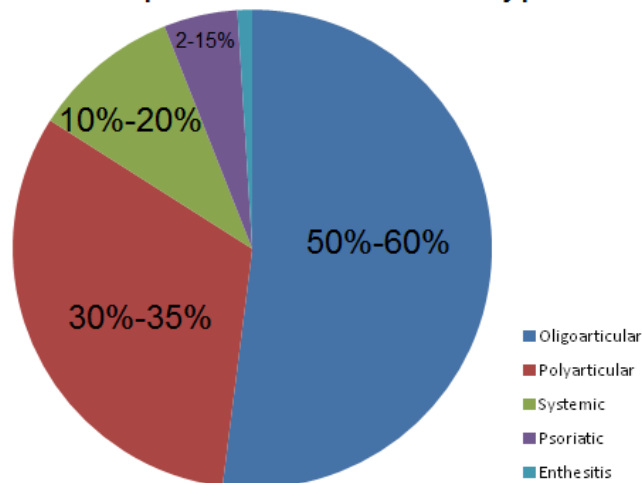


	Frequency	Age of onset
Systemic arthritis	5-15%	Any paediatric age
Oligoarthritis	30-60%	Early childhood
Rheumatoid factor-positive polyarthritits	3-7%	Late childhood or adolescence
Rheumatoid factor-negative polyarthritits	10-25%	Biphasic distribution (early [<6 years] and late [>6 years] peak)
Enthesitis-related arthritis	5-10%	Late childhood or adolescence
Psoriatic arthritis	3-10%	Biphasic distribution (early [<6 years] and late [>6 years] peak)
Undifferentiated arthritis*	10-20%	No firm data available

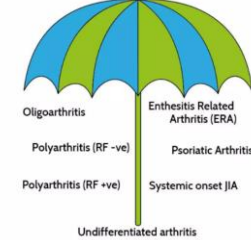
Adapted from Petty et al.⁴⁵ *Does not represent a definite subset but includes patients who do not fit any other category or fit more than one category.

Table 1: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis

Juvenile Idiopathic Arthritis Subtypes



Oligoarticulaire JIA



Oligoarthritis

Arthritis affecting fewer than five joints in the six months following disease onset

Split into two subcategories:

Persistent oligoarthritis:

- Fewer than five joints are affected throughout the course of the disease

Extended oligoarthritis:

- At least five joints are affected after 6 months of disease duration

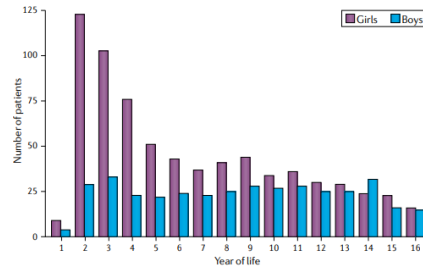


Fig. 1 | The epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. Age at onset in 1,081 children with arthritis was evaluated in the Paediatric Rheumatology Clinic at The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada. Note the paucity of juvenile idiopathic arthritis onset in the first year of life, the incidence peak in girls between the ages of 1 and 4, and the relatively balanced sex ratio of arthritis that begins in adolescence. Adapted with permission from Saurenmann et al.¹⁰; Wiley. Copyright © 2010 by the American College of Rheumatology.

Grote gewrichten, asymm

Persistent/extended

Vaker meisjes (4:1)

Jonge leeftijd, piek 3 jaar

60% ANA positief (RF niet positief!)

ANA +: 30% chronische uveitis

Oligoarticular JIA	
Type of disease	Autoimmune
Immune system mainly involved in pathogenesis	Adaptive immune system
Gene association	MHC class II
Antibodies	ANA
Predominant effector cells	CD4 ⁺ , CD8 ⁺ T-cells, neutrophils
Key moment in pathogenesis	Imbalance between inflammatory Th1/Th17 and Treg cells
Main pro-inflammatory cytokines	TNFα, IL17, IFNγ
Main treatment targets	Inhibition of T-cell proliferation, rarely anti-TNFα therapy is needed

Subtype	Oligoarticular JIA
Characteristic of arthritis	• ≤4 joints affected • Mainly large joints • Asymmetric, often only a single joint (knee)
Systemic manifestation	30% uveitis
Sex predominance	Female
HLA genetic pre-disposition	Associated with: A2, DRB1*11, DRB1*08, DPB1*0201, DRB1*15*01, DQA1*04, DQB1*04, DRB1*13 for persistent, DRB1*01 for extended variant
Biomarkers	60% ANA+
Adult equivalent	–



Zaripova et al 2021

Uveïtis bij JIA

Chronische uveïtis anterior

ANA positief : 71-93%

Bilateraal: 70-90%, ♀: ♂ = 4 : 1

50% <3 mndn na JIA diagnose, 90% <4 jr

6% tot 29% voor de artritis

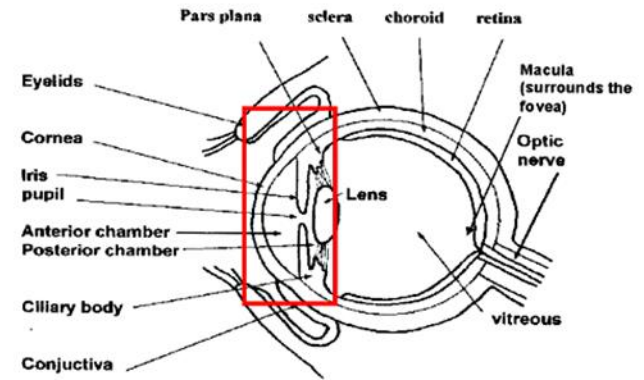
“silent uveitis”

Diagnose dmv spleetlamponderzoek

Acute uveïtis anterior

JIA met enthesitis, HLA-B27

Pijnlijk, rood oog



Eye Structures Involved in "Anterior Uveitis"



Behandeling van JIA

Algemene principes

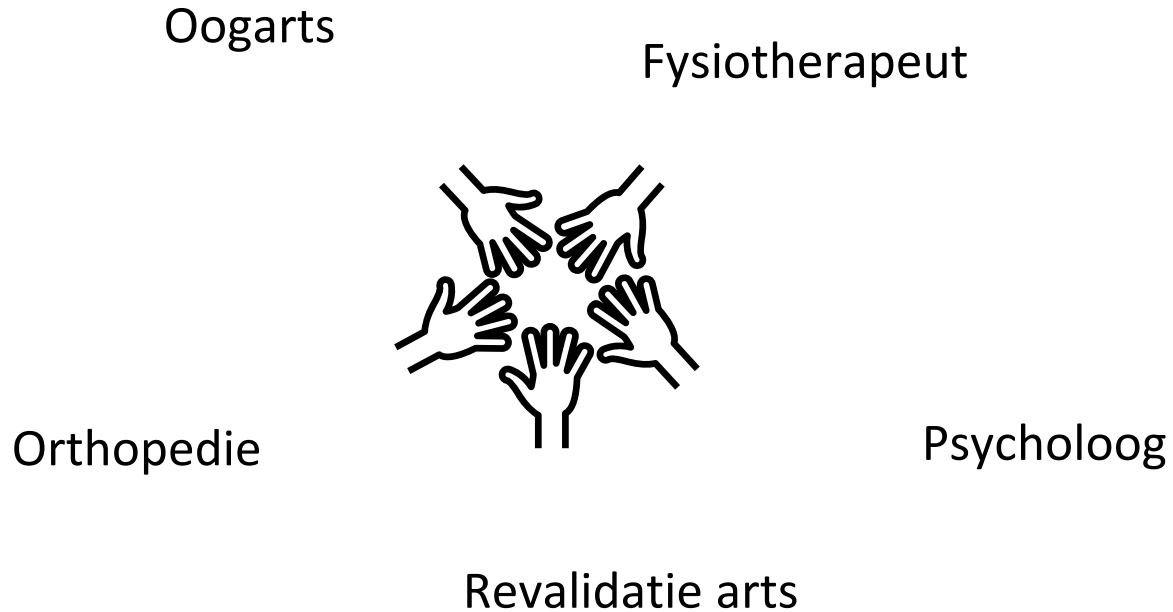
Landelijke Behandelrichtlijn NVK

Doelgericht behandelen T2T

Toekomst



Teambehandeling



Doel van de behandeling?

Bereiken van inactieve ziekte

Schade voorkomen

Kwaliteit van leven



Therapie bij JIA

- NSAIDs
- Intra-articulaire steroiden: Lederspan®
- DMARDS: methotrexaat, leflunomide
- Biologicals:
 - Anti-TNF (etanercept, adalimumab, golimumab)
 - Anti-IL-6 (tocilizumab)
 - CTLA4 fusie eiwit (abatacept)
 - Anti-IL-1 (anakinra, canakinumab) (systemische JIA)



Geen plaats meer voor onderhoudsbehandeling steroiden!

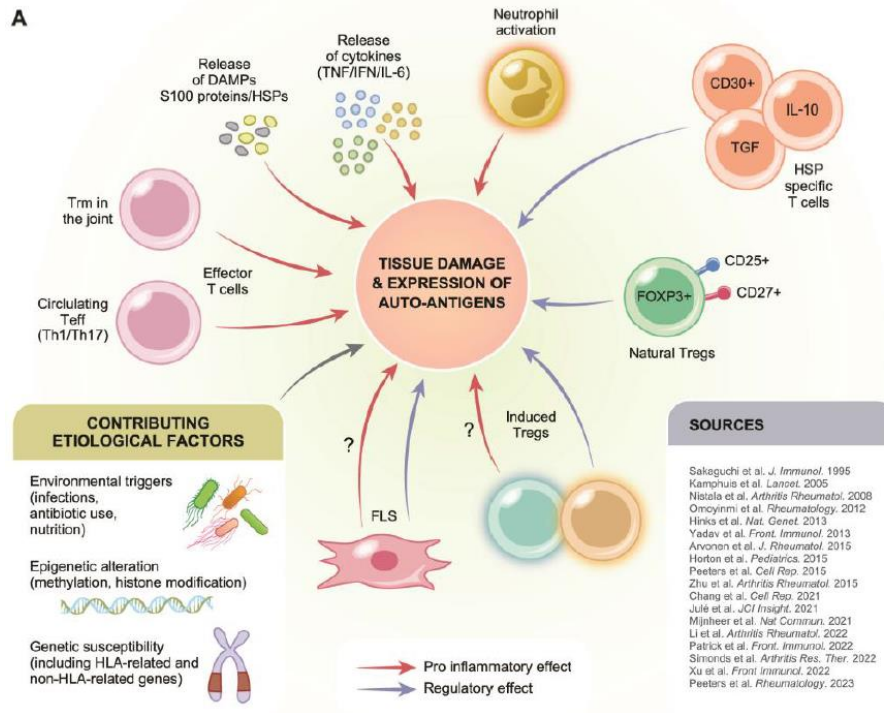
Doelgericht behandelen, streven naar inactieve ziekte binnen 1 jaar na diagnose



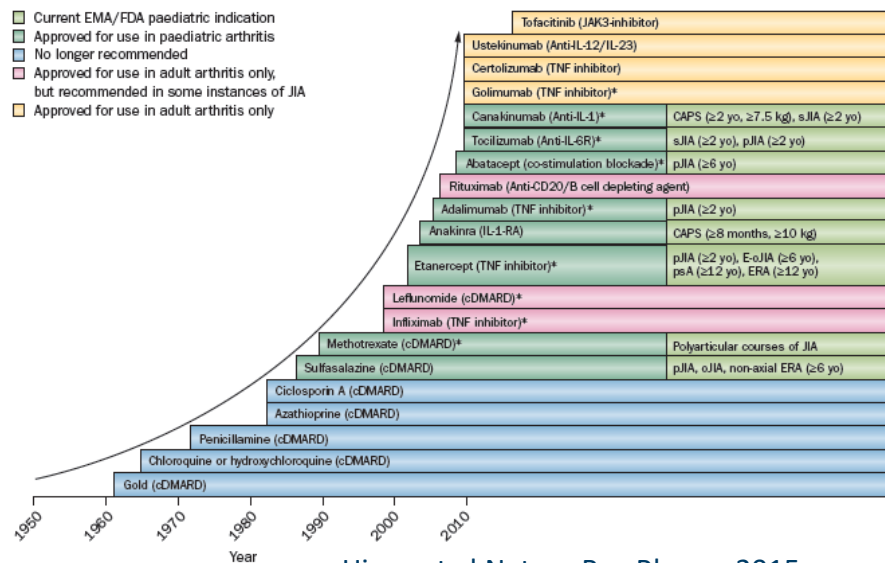
Hoe behandelen?

Nijhuis et al-Clin Exp Imm 2023

Figure 1



Armamentarium drugs in JIA: revolution!



Hinze et al Nature Rev Rheum 2015

	Mechanism	Status for juvenile idiopathic arthritis treatment
TNF inhibitors		
Adalimumab ^{1,12}	TNF antibody	EMA and FDA approved
Etanercept ^{13,15}	TNF receptor 2 fusion protein	EMA and FDA approved
Golimumab ¹⁶	TNF antibody	EMA and FDA approved
Infliximab ^{17,18}	TNF antibody	EMA and FDA approved
Costimulation blockade		
Abatacept ^{19,21}	Recombinant CTLA-4, blocking costimulatory signal for T-cell activation	EMA and FDA approved
JAK inhibitors		
Baricitinib (NCT03773965)	JAK1, JAK2 inhibitor	Ongoing clinical trials
Tofacitinib ^{22,23}	JAK1, JAK3 inhibitor	EMA and FDA approved
Targeting interleukins		
Anakinra ²⁴	Recombinant IL-1 receptor antagonist	EMA approved
Canakinumab ^{25,26}	IL-1β antibody	EMA and FDA approved
Secukinumab ²⁷	IL-17A antibody	Ongoing clinical trials
Sarilumab (NCT02776735)	IL-6 receptor antibody	Ongoing clinical trials
Tocilizumab ^{28,29}	IL-6 receptor antibody	EMA and FDA approved

EMA=European Medicines Agency. FDA=US Food and Drug Administration. JAK=Janus kinase. TNF=tumour necrosis factor.

Table 1: Biological medications for oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis and systemic juvenile idiopathic arthritis

Leiff, Stoll, Cron, Lancet Rheum, 2021



What's new in JIA treatment?

Secukinumab voor JIA met psoriasis/ERA

Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial

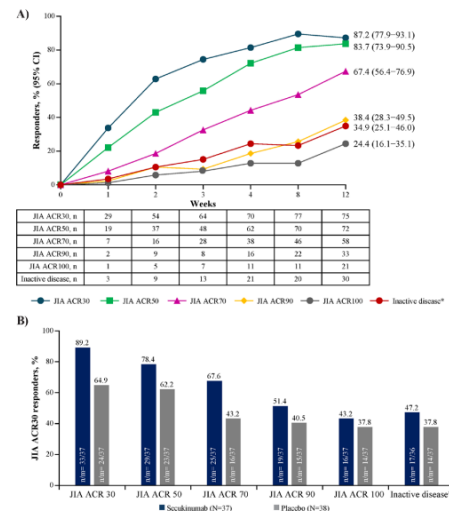
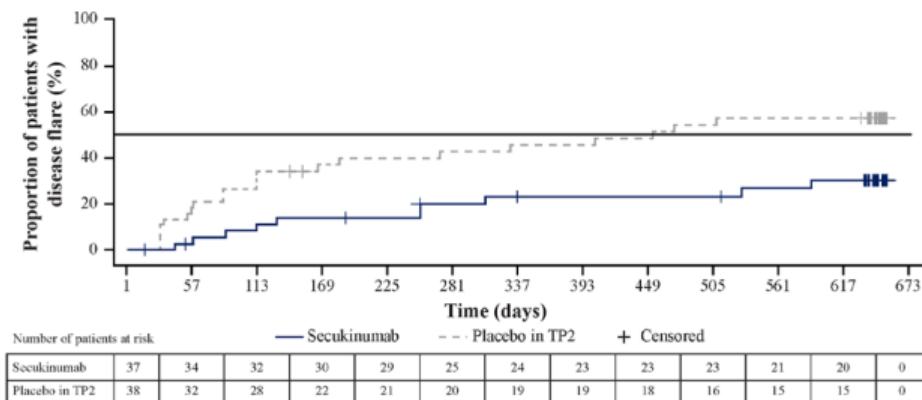


Figure 2 Improvement in ACR responses from baseline with open-label secukinumab in TP1 (A), and improvement from baseline at the end of TP2 (B). *Inactive disease status. 95% CI are from NRI analysis of ACR response derived relative to baseline. N=86 N, number of patients in the full analysis set; n, number of patients with response (B). *Inactive disease status. NRI analysis. ACR, American College of Rheumatology; JIA, juvenile idiopathic arthritis; m, total number of patients with an assessment at the end of TP2; N, total number of patients in the treatment group; n, number of patients who satisfy the criteria; NRI, non-responder imputation; TP, treatment period.



What's new in JIA treatment?

Tofacitinib in polyarticular JIA

Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial

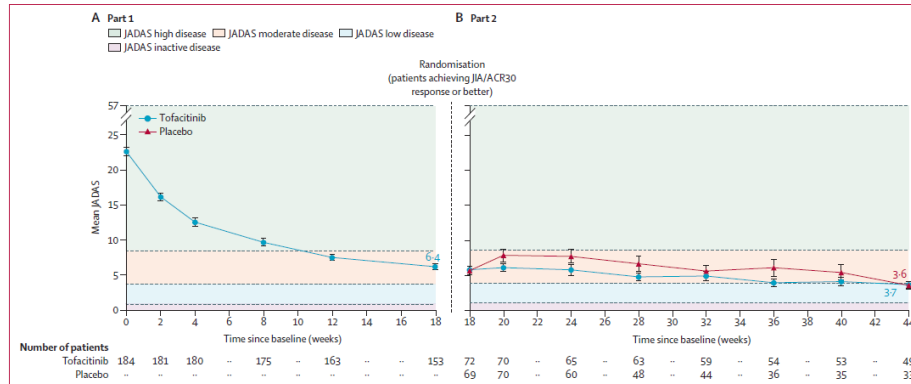


Figure 3: Mean JADAS during part 1 (A) and 2 (B) of the study in patients with polyarticular course JIA
 Scores could range from 0 to 57, with higher scores indicating more disease activity.* Error bars indicate standard error. Dashed lines indicate thresholds for different JADAS disease activity level cutoffs.
 ACR= American College of Rheumatology, JADAS=Juvenile Arthritis Disease Activity Score in 27 joints, based on C-reactive protein, JIA=juvenile idiopathic arthritis.

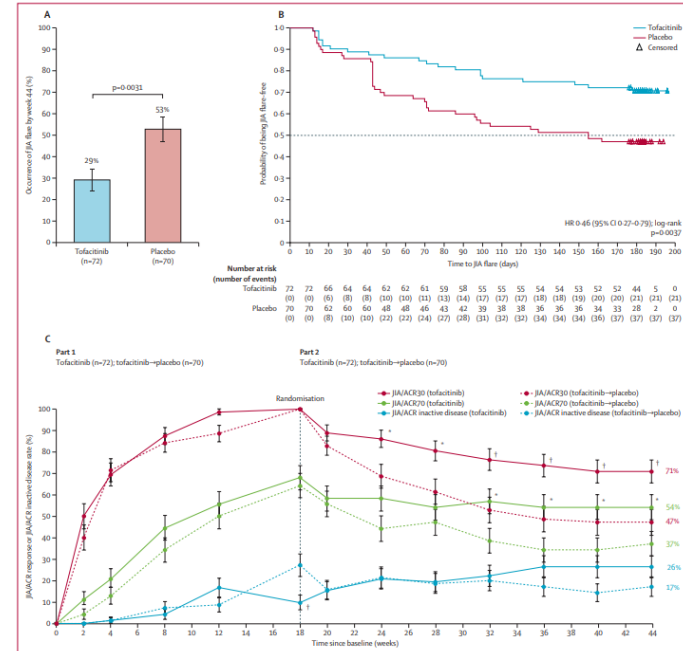
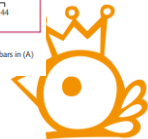


Figure 2: Efficacy of tofacitinib versus placebo in patients with polyarticular course JIA who were randomly assigned in part 2 of the study
 (A) JIA flare rate by week 44 (primary endpoint) in part 2. (B) Time to JIA flare in part 2. (C) JIA/ACR30/70 response and JIA/ACR inactive disease rates during parts 1 and 2 of the study. Error bars in (A) and (C) represent standard error. ACR=American College of Rheumatology, JIA=juvenile idiopathic arthritis, HR=hazard ratio. *p<0.05, †p<0.01.



Prognose JIA

Verbeterend

Oligo-articulaire JIA: $\pm 50\%$ remissie

Poly-articulaire JIA:

- ook remissie mogelijk
- significant % schade
- vaak chronische behandeling vereist

Systemisch JIA: variabel

EXTENDED REPORT

Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review

E H Pieter van Dijkhuizen,^{1,2} Nico M Wulffraat² **ARD 2014**

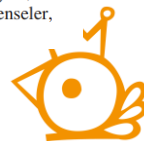
Predicting unfavorable long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis: results from the Nordic cohort study



Veronika Rypdal^{1,2*}, Ellen Dalen Arnstad^{3,4}, Kristiina Aalto⁵, Lillemor Berntson⁶, Maria Ekelund^{6,7}, Anders Fasth⁸, Mia Glerup⁹, Troels Herlin⁹, Susan Nielsen¹⁰, Suvi Peltoniemi⁵, Marek Zak¹⁰, Marite Rygg^{3,11}, Martin Rypdal¹², Ellen Nordal^{1,2} For the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR)

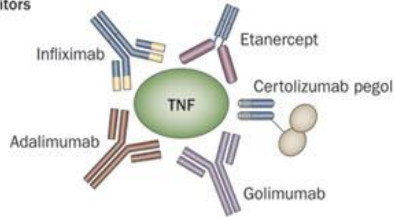
Predicting Which Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Will Not Attain Early Remission with Conventional Treatment: Results from the ReACCh-Out Cohort

Jaime Guzman, Andrew Henrey, Thomas Loughin, Roberta A. Berard, Natalie J. Shiff, Roman Jurencak, Adam M. Huber, Kiem Oen, Kerstin Gerhold, Brian M. Feldman, Rosie Scuccimarri, Kristin Houghton, Gaëlle Chédeville, Kimberly Morishita, Bianca Lang, Paul Dancy¹, Alan M. Rosenberg, Julie Barsalou, Alessandra Bruns, Karen Watanabe Duffy, Susanne Benseler, Ciaran M. Duffy, and Lori B. Tucker, and the ReACCh-Out Investigators

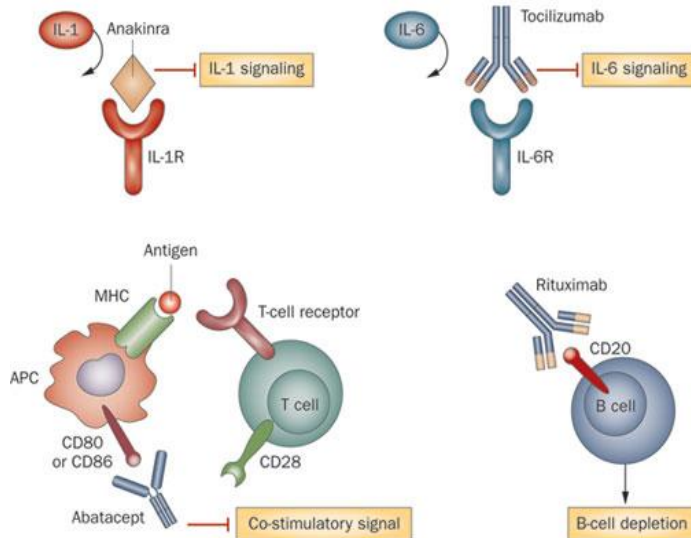


Biologicals

TNF inhibitors



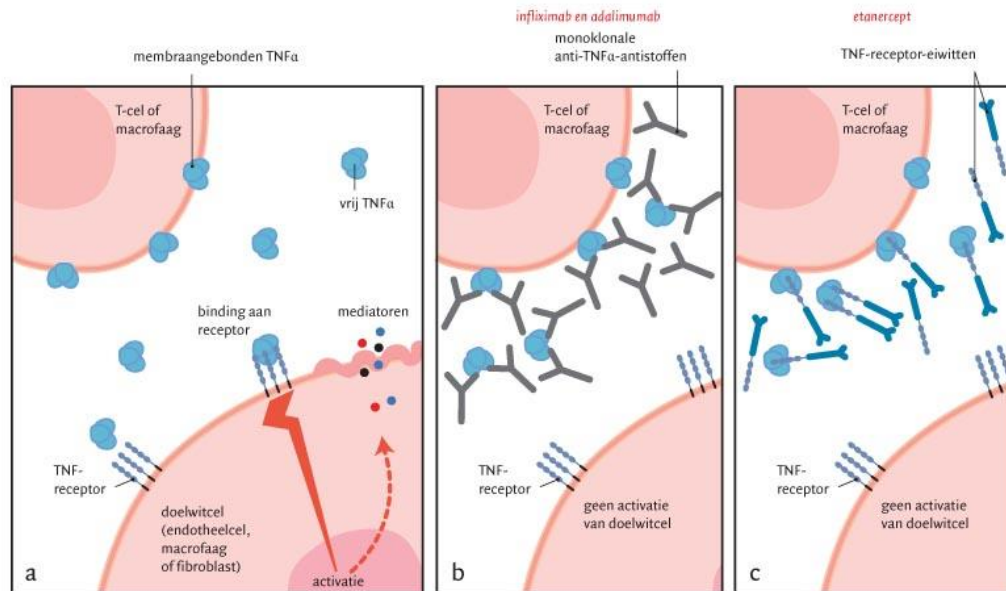
Other biologic agents



Woodbrick&Ruderman
Nature Review Rheumatology 2011



TNF blocker; werkingsmechanisme



Werkingsmechanisme van anti-tumornecrosisfactor(TNF)-therapie. (a) Bij stimulatie van immuuncellen wordt TNF α aan de cel-membraan gevormd. Een deel van dit celgebonden TNF wordt door 'TNF α converting enzyme' losgemaakt, waarbij vrij TNF α ontstaat, dat zich aan TNF-receptoren op het oppervlak van diverse doelwitcellen kan binden. Hierbij treedt activatie van de doelwitcel op en komen ontstekingsmediatoren vrij. (b) Infliximab en adalimumab zijn anti-TNF α -antistoffen, die door het binden van celgebonden TNF α de activiteit van de betreffende immuuncel remmen. Daarnaast inactiveren ze vrij TNF α , waardoor minder activatie van doelwitcellen optreedt. (c) Etanercept is een vrij circulerend TNF α -receptorcomplex, dat ook celgebonden en vrij TNF α bindt, met de beschreven effecten.

Jacobs et al, ntvg
2007

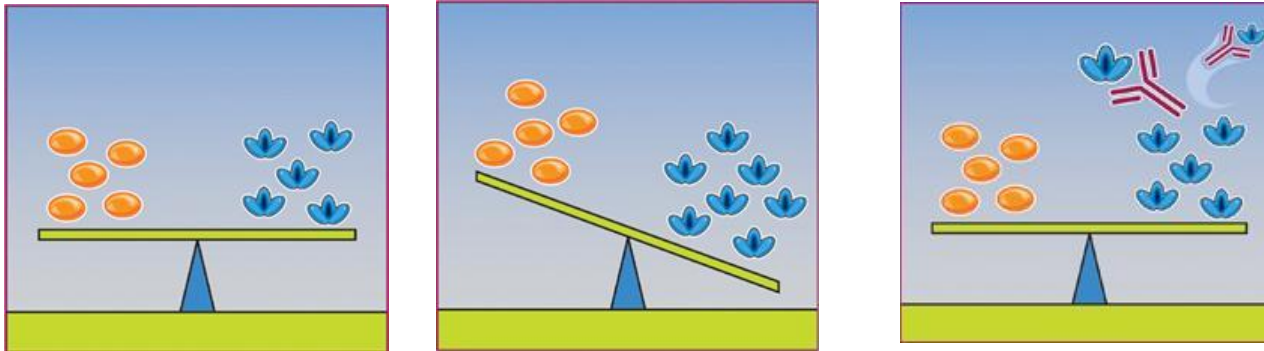


Pathophysiology JIA: Loss in immune homeostasis

Balance between regulatory and effector cells

Complex interaction Th1/Th17 and Tregs

Restore the balance with TNF blocker



Veiligheid

Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries

Joost Swart^{1†}, Gabriella Giancane^{2†}, Gerd Horneff^{3,4}, Bo Magnusson⁵, Michael Hofer^{6,7}, Ekaterina Alexeeva^{8,9}, Violeta Panavienė¹⁰, Brigitte Bader-Meunier¹¹, Jordi Anton¹², Susan Nielsen¹³, Fabrizio De Benedetti¹⁴, Sylvia Kamphuis^{15,16}, Valda Stanjević¹⁷, Maria Tracahana¹⁸, Laura Marinela Ailioaie¹⁹, Elena Tsitsami²⁰, Ariane Klein³, Kirsten Minden^{21,22}, Ivan Foeldvari²³, Johannes Peter Haas²⁴, Jens Klotzsche^{21,22}, Anna Carin Horne⁵, Alessandro Consolaro^{25,26}, Francesca Bovis², Francesca Bagnasco², Angela Pistorio²⁷, Alberto Martini²⁸, Nico Wulffraat¹, Nicolino Ruperto^{2†} and for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), BiKeR and the board of the Swedish Registry



Arthritis research & therapy

2018

15284 pt

Mn RF neg poly JIA

Mn MTX en etanercept

Table 3 Total number of adverse events by MedDRA system organ class ordered by decreasing frequencies

	Pharmachild N = 5173	BiKeR N = 5013
Infections and infestations	1523 (29.4%)	1509 (30.1%)
Gastrointestinal disorders	595 (11.5%)	984 (19.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	325 (6.3%)	152 (3.1%)
Blood and lymphatic system disorders	291 (5.6%)	99 (2%)
Investigations	285 (5.5%)	377 (7.5%)
Eye disorders	270 (5.2%)	309 (6.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	256 (4.9%)	217 (4.3%)
General disorders and administration site conditions	245 (4.7%)	410 (8.2%)
Hepatobiliary disorders	233 (4.5%)	24 (0.5%)
Surgical and medical procedures	209 (4.1%)	98 (2%)
Nervous system disorders	151 (2.9%)	227 (4.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	147 (2.8%)	138 (2.7%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	112 (2.2%)	50 (1%)
Psychiatric disorders	105 (2.1%)	157 (3.1%)
Endocrine disorders	104 (2.0%)	6 (0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	77 (1.5%)	34 (0.7%)
Renal and urinary disorders	66 (1.3%)	21 (0.4%)
Immune system disorders	33 (0.6%)	77 (1.5%)
Vascular disorders	30 (0.6%)	46 (0.9%)
Reproductive system and breast disorders	26 (0.5%)	13 (0.3%)
Congenital, familial, and genetic disorders	22 (0.4%)	9 (0.2%)
Cardiac disorders	19 (0.4%)	13 (0.3%)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	16 (0.3%)	29 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	13 (0.3%)	7 (0.1%)
Social circumstances	11 (0.2%)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	9 (0.2%)	7 (0.1%)

Data are absolute numbers and frequencies (percentage)

Abbreviation: BiKeR Biologics in Pediatric Rheumatology Registry, MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities

Table 4 Total number of events of special interest ordered by decreasing frequencies

	Pharmachild N = 2022	BiKeR N = 1697
Infections:	1523 (75.3%)	1509 (89%)
Serious/targeted infections (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, papilloma virus, herpes zoster primary and reactivation, and opportunistic infections)	674 (33.3%)	171 (10.1%)
Tuberculosis	27 (1.3%)	0
Other infections	822 (40.6%)	1338 (78.8%)
Infusion/injection related reactions:	218 (10.8%)	24 (1.4%)
Infusion related reaction	144 (7.1%)	11 (0.6%)
Injection related reaction	74 (3.7%)	13 (0.8%)
Blood cell-related events of special interest (ESI):	188 (9.3%)	90 (5.3%)
Pancytopenia	6 (0.3%)	65 (3.8%)
Neutropenia	107 (5.3%)	14 (0.8%)
Macrophage activation syndrome	75 (3.7%)	11 (0.6%)
Aplastic anemia	0	0
Autoimmune ESI:	50 (2.5%)	50 (2.9%)
Inflammatory bowel disease (IBD)	21 (1.1%)	23 (1.3)
Other autoimmune diseases excluding IBD, uveitis, and demyelination disorders	18 (0.9%)	24 (1.4%)
Lupus erythematosus systemic/lupus-like syndrome	4 (0.2%)	1 (0.1%)
Optic neuritis	4 (0.2%)	0
Multiple sclerosis	2 (0.1%)	0
Demyelination	1 (0.05%)	2 (0.2%)
Malignancies:	16 (0.8%)	13 (0.8%)
Leukemias	3 (0.1%)	2 (0.2%)
Lymphomas	2 (0.1%)	5 (0.3%)
Hematopoietic neoplasms (excluding leukemias and lymphomas)	1 (0.05%)	2 (0.2%)
Neoplasm (other)	10 (0.5%)	4 (0.2%)
Others ESI:	27 (1.3%)	11 (0.6%)
Gastrointestinal (GI) ulcer/GI bleed/GI perforation	17 (0.8%)	4 (0.2%)
Pregnancy	9 (0.4%)	7 (0.4%)
Congestive heart failure	1 (0.05%)	0

Data are absolute numbers and frequencies (percentage)

Treating Juvenile Idiopathic arthritis to target: recommendations of an international taskforce

Ravelli et al, ARD 2018

'Treat to target should be applied in JIA'



Define the target, clinical remission



Shared decision
making



Abrogation of inflammation



Ongoing monitoring

Angelo Ravelli,¹ Alessandro Consolaro,¹ Gerd Horneff,^{2,3} Ronald M Laxer,⁴
Daniel J Lovell,⁵ Nico M Wulfraat,⁶ Jonathan D Akikusa,⁷ Sulaiman M Al-Mayouf,⁸
Jordi Antón,⁹ Tadej Avcin,¹⁰ Roberta A Berard,¹¹ Michael W Beresford,¹²
Ruben Burgos-Vargas,¹³ Rolando Cimaz,¹⁴ Fabrizio De Benedetti,¹⁵ Erkan Demirkaya,¹¹
Dirk Foell,¹⁶ Yasuhiko Itoh,¹⁷ Pekka Lahdenne,¹⁸ Esi M Morgan,⁵ Pierre Quartier,¹⁹
Nicolino Ruperto,²⁰ Ricardo Russo,²¹ Claudia Saad-Magalhães,²² Sujata Sawhney,²³
Christiaan Scott,²⁴ Susan Shenoj,²⁵ Joost F Swart,⁶ Yosef Uziel,^{26,27}
Sebastiaan J Vastert,⁶ Josef S Smolen²⁸



BeSt for Kids study, ARD 2019

'T2T is potentially more powerful than initial therapy'



Multicenter, RCT, single-blinded, 2-year FU, 2010-2016



Oligo JIA, RF-negative poly JIA or juvenile psoriatic arthritis



Treatment-to-target (T2T)

Randomized to 1 of 3 arms: initial....

1 Monotherapy

2 MTX/prednisolone bridging

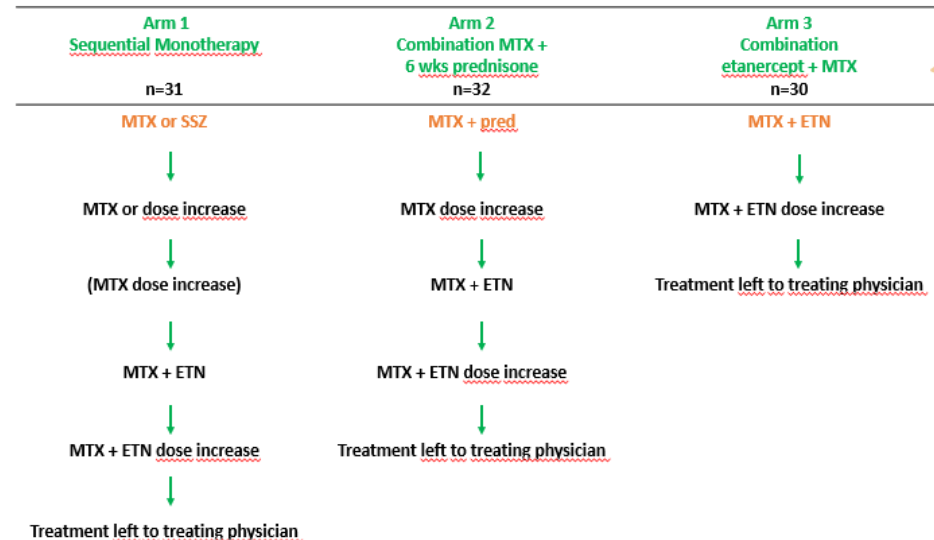
3 Etanercept/MTX



ACRPedi50% 3 months,
ID from 6 months & onwards



Time to ID

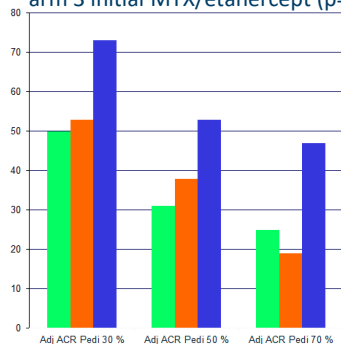


After 2 years of treatment to target: Inactive disease & JADAS-10 still improving

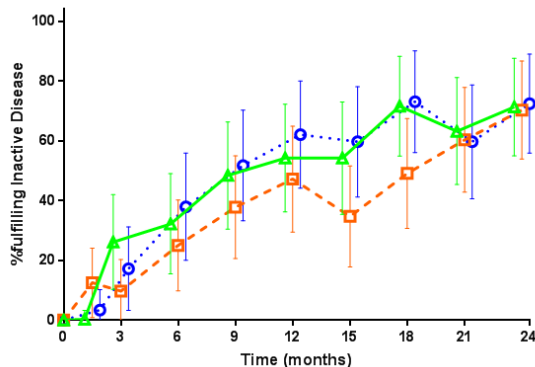


After 3 months

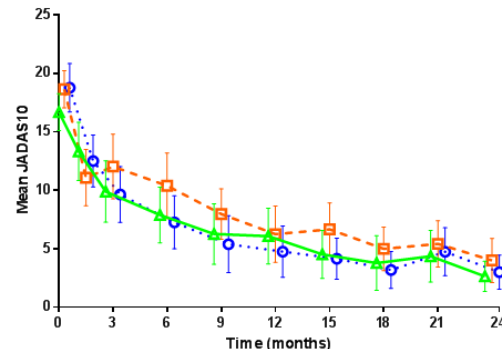
more ACRpedi70% in
arm 3 initial MTX/etanercept (p=0.04)



Inactive disease



JADAS-10

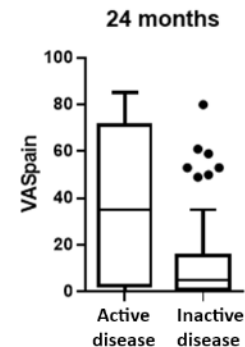


Arm 1 initial sequential monotherapy

Arm 2 initial MTX/prednisolone

Arm 3 initial MTX/etanercept

Overall pain reduction: 55.3 mm $\xrightarrow{24 \text{ months}}$ 19.5 mm



Treat to target study for improved outcome in polyarticular Juvenile idiopathic arthritis; Klein et al ARD 2020

'Step-up regimen is justified, biologicals were not necessary in every case'



Open label multicenter intervention study,
single arm, non-blinded



Early and active pJIA,
control cohort unguided therapy 2005-2011, n=63



Initial MTX

Escalation to biological if predefined target
not reached



JADAS ADA,
JADAS MDA,
JADAS remission



Results: T2T superior to unguided treatment, 50% did not need a biological

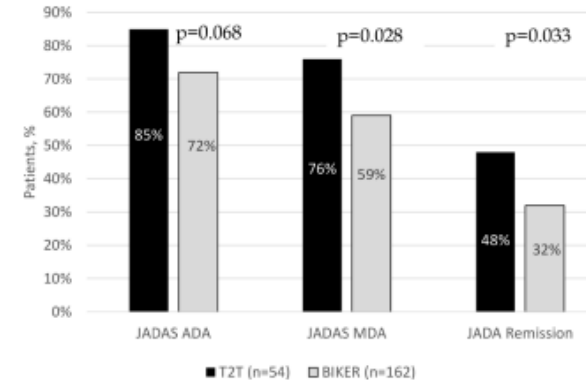


Figure 3 JADAS ADA, MDA and remission rates after 12 months of treatment compared between T2T study cohort and matched controls. ADA, acceptable disease activity; JADAS, Juvenile Arthritis Disease Activity Score; MDA, minimal disease activity; T2T, treat-to-target.



[Startpagina - Juvenile idiopatische artritis \(JIA\) - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)
2018

Initiatief NVK

Gefinancierd door SKMS Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten



NVK richtlijn JIA Oligo en polyartritis

Oligo articulaire JIA; 4 gewrichten of minder

In het algemeen geldt dat er **gestreefd wordt naar inactieve ziekte binnen 1 jaar na diagnose**. Hiermee dient rekening gehouden te worden met de snelheid van de te nemen stappen. Bij de aanwezigheid van een JIA geassocieerde uveïtis zal de ernst van de uveïtis het beleid bepalen. Zie Richtlijn Uveïtis (www.Oogheekunde.org).
Bij alle stappen overwegen om een NSAID toe te voegen. Overweeg bij alle stappen intra-articulaire (ia) depots in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking.

Stap 1 Bij diagnose start / continueer NSAID's. Overweeg ia depots¹ in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking.

Stap 2
Evaluatie na 2-3 mnd
Evalueer ziekte activiteit;
Bij inactieve ziekte patiënt poliklinisch volgen
Bij relapse of persisterende ziekte activiteit: overweeg ia depots¹ in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking **en** start MTX 10-15mg/week (wk) po/sc²

Stap 3
Evaluatie na 3-6 mnd
Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie³;
Bij afnemende ziekte activiteit **en** afwezigheid röntgenologische afwijkingen bij diagnose **en** afwezige contracturen kan 6 mnd het effect van de MTX afgewacht worden. Voor overige gevallen medicatie intensiveren (zie onder). Bij MTX intolerantie zie Ad¹
Bij klinisch inactieve ziekte; overweeg MTX af te bouwen naar 10mg/m²/wk, indien met 15mg/m²/wk is gestart **en/of** te switchen van sc naar po

Intensiveren:
Ophogen naar MTX 15mg/m²/wk po/sc, indien bij start 10mg/m²/wk⁴
Toevoegen biologisch⁵ indien gestart is met 15mg/m²/wk

Stap 4
Evaluatie na 3-6 mnd
Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie³; bij afnemende ziekte activiteit **en** afwezigheid röntgenologische afwijkingen bij diagnose **en** afwezige contracturen kan 6 mnd het effect van de MTX en/of biologisch afgewacht worden. Voor overige gevallen medicatie intensiveren (zie onder). Bij MTX intolerantie zie Ad¹
Overweeg MTX te staken bij inactieve ziekte gedurende 9 maanden, of overweeg MTX af te bouwen naar 10mg/m²/wk bij inactieve ziekte, indien met 15mg/m²/wk is gestart **en/of** te switchen van sc naar po indien van toepassing.

Intensiveren:
Toevoegen biologisch⁵
Switch biologisch⁵

Poly articulaire JIA; 5 gewrichten of meer

In het algemeen geldt dat er **gestreefd wordt naar inactieve ziekte binnen 1 jaar na diagnose**. Hiermee dient rekening gehouden te worden met de snelheid van de te nemen stappen. Bij de aanwezigheid van een JIA geassocieerde uveïtis zal de ernst van de uveïtis het beleid bepalen. Zie Richtlijn Uveïtis (www.Oogheekunde.org).
Bij alle stappen overwegen om een NSAID toe te voegen. Overweeg bij alle stappen intra-articulaire (ia) depots in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking.

Stap 1 Bij diagnose start / continueer NSAID's. Overweeg ia depots¹ in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking.

Stap 2
Evaluatie na max 1 mnd
Evalueer ziekte activiteit;
Bij relapse of persisterende ziekte activiteit;
Start MTX 15mg/m²/wk po/sc². In individuele gevallen kan gekozen worden om te starten met 10mg/m²/wk.
Overweeg ia depots¹ in aangedane gewrichten met contracturen en functionele beperking.
Overweeg orale prednison (0,25-0,50 mg/kg/dag) voor 6-10 weken, ter overbrugging van het effect van MTX.

Stap 3
Evaluatie na 3 mnd
Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie³; bij toenemende **en/of** persisterende ziekte activiteit **en/of** wanneer de prednison niet gestaakt kan worden, medicatie intensiveren (zie onder). Indien gestart is met MTX 15mg/m²/wk en de ziekte verbeterd dan kan overwogen worden max 6 mnd af te wachten.
Bij MTX intolerantie zie Ad¹.
Bij inactieve ziekte overweeg MTX af te bouwen naar 10mg/m²/wk, indien met 15mg/m²/wk is gestart, bij gebruik prednison deze eerst staken alvorens de MTX wordt afgebouwd.

Intensiveren:
Ophogen naar MTX 15mg/m²/wk po/sc, op bij start 10mg/m²/wk, omdat het effect van de MTX weken op zich laat wachten totdat de MTX vlot opgehoogd te worden.
Toevoegen biologisch⁵ indien gestart is met 15mg/m².

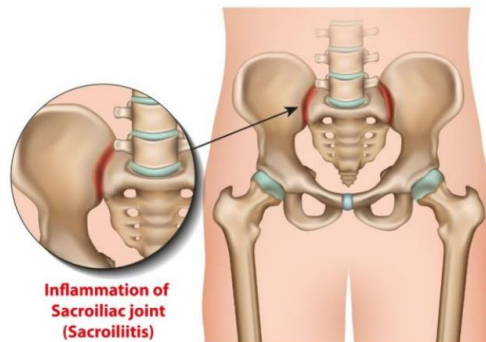
Stap 4
Evaluatie na 3 mnd
Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie³; bij toenemende **en/of** persisterende ziekte activiteit of wanneer de prednison niet gestaakt kan worden, medicatie intensiveren (zie onder).
Bij MTX intolerantie zie Ad¹.
Overweeg MTX te staken bij inactieve ziekte gedurende 9 maanden zonder steroïden, of overweeg MTX af te bouwen naar 10mg/m²/wk bij inactieve ziekte, indien met 15mg/m²/wk is gestart **en/of** te switchen van sc naar po indien van toepassing.

Intensiveren:
Toevoegen biologisch⁵
Switch biologisch⁵

Stap 5 en
volgend
Evaluatie na 3 mnd
Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie³. Bij toenemende **en/of** persisterende ziekte activiteit of wanneer de prednison niet gestaakt kan worden, medicatie intensiveren (zie onder).
Bij MTX intolerantie zie Ad¹.
Overweeg medicatie af te bouwen bij inactieve ziekte gedurende 9 maanden zonder steroïden; voor de volgorde en vorm van afbouw van de medicatie bestaat geen evidence.



NVK Richtlijn Enthesitis gerelateerde Artritis ERA



In het algemeen geldt dat er **gestreefd wordt naar inactieve ziekte binnen 1 jaar na diagnose**. Hiermee dient rekening gehouden te worden met de snelheid van de te nemen stappen. Bij de aanwezigheid van een JIA geassocieerde uveïtis zal de ernst van de uveïtis het beleid bepalen. Zie Richtlijn Uveïtis (www.Oogheelkunde.org).
Bij alle stappen overwegen om een NSAID toe te voegen. Overweeg bij alle stappen intra-articulare (ia) depots in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking.

	Geïsoleerde sacroiliitis	Sacroiliitis + perifere artritis	Perifere artritis zonder sacroiliitis
Stap 1	Start NSAID's ¹ .	Start NSAID's ¹ . Overweeg ia depots ¹	Start NSAID's ¹ . Overweeg ia depots ¹
Stap 2 Evaluatie 2-3 mnd	Evalueer ziekte activiteit; Bij persistente ziekte activiteit, overweeg switch NSAID's. Bij toenemende ziekte activiteit anti-TNF toevoegen, na 3 mnd	Evalueer ziekte activiteit; Bij persistente en/of toenemende ziekte activiteit, toevoegen anti- TNF. Overweeg orale prednison (max 0,25-0,50 mg/kg/dag) voor 8-10 weken, ter overbrugging van het effect van anti-TNF. Overweeg ia depots ¹ . Bij actieve geïsoleerde sacroiliitis die verbeterd is, effect NSAID's afwachten (max 3mnd), evt switch NSAID.	Evalueer ziekte activiteit; Bij persistente en/of toenemende ziekte activiteit, toevoegen DMARD ² of anti-TNF. Overweeg orale prednison (max 0,25-0,50 mg/kg/dag) voor 6-10 weken, ter overbrugging van het effect van DMARD/anti-TNF. Overweeg ia depots ¹ .
Stap 3 Evaluatie na 3 mnd	Evalueer ziekte activiteit; persistente ziekte activiteit en/of toenemende ziekte activiteit -bij alleen NSAID: toevoegen anti-TNF -bij reeds anti-TNF, medicatie continueren; overweeg bij toenemende ziekte activiteit switch anti-TNF Bij inactieve ziekte anti-TNF minimaal 9 mnd continueren ³	Evalueer ziekte activiteit; persistente ziekte activiteit en/of toenemende ziekte activiteit en/of onmogelijkheid afbouw prednison -bij DMARD en/of NSAID: toevoegen anti-TNF ⁵ -bij reeds anti-TNF medicatie continueren; overweeg bij toenemende ziekte activiteit switch anti-TNF Bij inactieve ziekte anti-TNF minimaal 9 mnd continueren ³	Evalueer ziekte activiteit; persistente ziekte activiteit en/of toenemende ziekte activiteit en/of onmogelijkheid afbouw prednison -bij DMARD en NSAID: toevoegen anti-TNF -bij reeds anti-TNF medicatie continueren; overweeg bij toenemende ziekte activiteit switch anti-TNF Evalueer MTX intolerantie ⁴ Bij inactieve ziekte anti-TNF minimaal 9 mnd continueren ³



NVK richtlijn JIA systemische

Systemische JIA

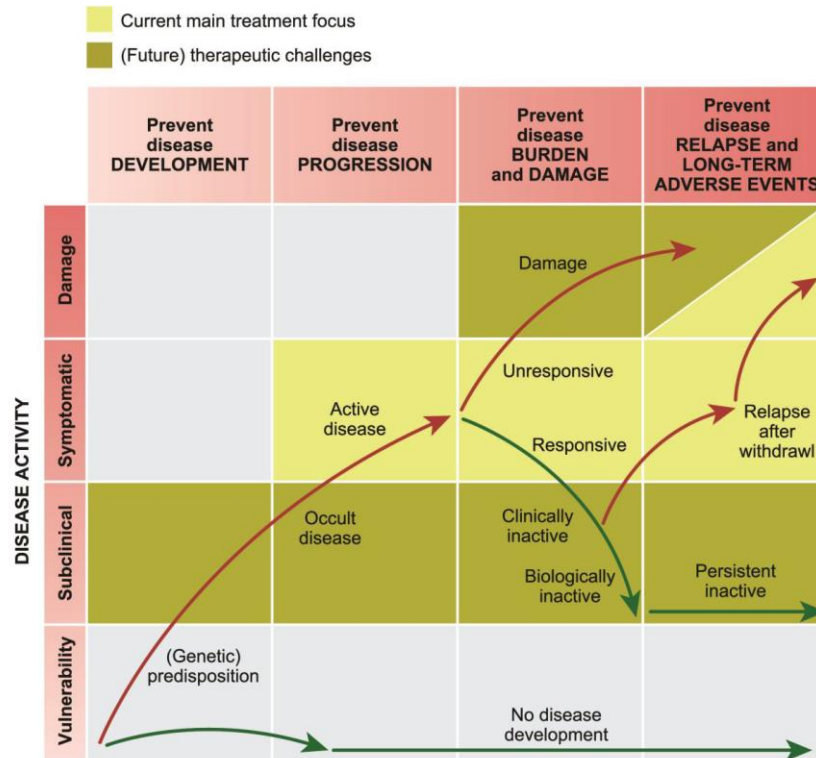
In het algemeen geldt dat er gestreefd wordt naar klinisch inactieve ziekte (koortsvrij, geen artritis en normalisatie inflammatoire parameters binnen 3 maanden na diagnose. Hiermee dient rekening gehouden te worden met de snelheid van de te nemen stappen.

Cave ontwikkeling Macrofaag Activatie Syndroom (MAS) bij actieve ziekte (en met name bij ziekte onset). Voor criteria MAS in (verdenking) sJIA: 2016 Classification criteria for MAS in (suspected) sJIA, Ravelli et al, ARD 2016.

Voorafgaand aan diagnose	Start NSAID's, zo mogelijk al bij telefonische consultatie in diagnostische fase. Voorkeur indometacine; ander NSAID is ook mogelijk Effect is maximaal na 1-2 weken (wacht dus niet te lang voor stap 1).
Stap1	- Indien voldoende zekerheid over diagnose: start anakinra 2 mg/kg in 1dd sc. - Ook bij waarschijnlijkheidsdiagnose sJIA (bv zonder evidente artritis, maar bij suspecte biomarkers¹): overweeg een proefbehandeling anakinra 2 mg/kg/dag. - Bespreek lokale reacties injectieplaatsen (treden >50% kinderen op, vrijwel altijd tijdelijk)
Stap 2 3-7 dagen	Evalueer ziekte activiteit op dag 3 aan hand van koorts; doel koortsvrij op dag 7, artritis; doel sterke verbetering artritis op dag 7 en inflammatoire parameters; doel sterke verbetering CRP, ferritine en leukocytose. Monitor lokale reacties injectieplaatsen en monitor ook bijwerkingen van anakinra (leverenzymen, granulocyten)². Bij persisteren koorts op dag 3: verdubbel dosis anakinra naar 4 mg/kg/dag (in 1 of 2 injecties, eventueel iv) Cave ontwikkeling MAS, met name bij patiënten met slechte initiële respons.
Stap 3 Week 2-13	Bij goede respons op anakinra monotherapie gedurende eerste 3 maanden: overweeg afbouwen anakinra als klinisch inactieve ziekte op dag 90 (om de dag regimen gedurende 1 maand) en stop als na 1 maand om de dag regimen nog steeds klinisch inactieve ziekte. Bij onvoldoende respons op anakinra monotherapie in eerste inflammatoire fase: Overweeg bijstarten 0,25-0,50 mg/kg/dag orale prednison gedurende max 3 maanden, en/of switchen naar Tocilizumab of Canakinumab als zo biologisch³. Cave ontwikkeling MAS, met name bij patiënten met slechte initiële respons



Doel Nijhuis et al, Clin Exp Imm 2023



Afbouwen?

REVIEW

Open Access



Discontinuation of biologic DMARDs in non-systemic JIA patients: a scoping review of relapse rates and associated factors

Job Gieling^{1*}, Bart van den Bernt², Esther Hoppenreijs³ and Ellen Schatorjé³

N=456

50% relapse rate (40-80%)

Time to relapse TTR

40–48% at 6 m

37–45% at 8 m

60–78% at 12 m

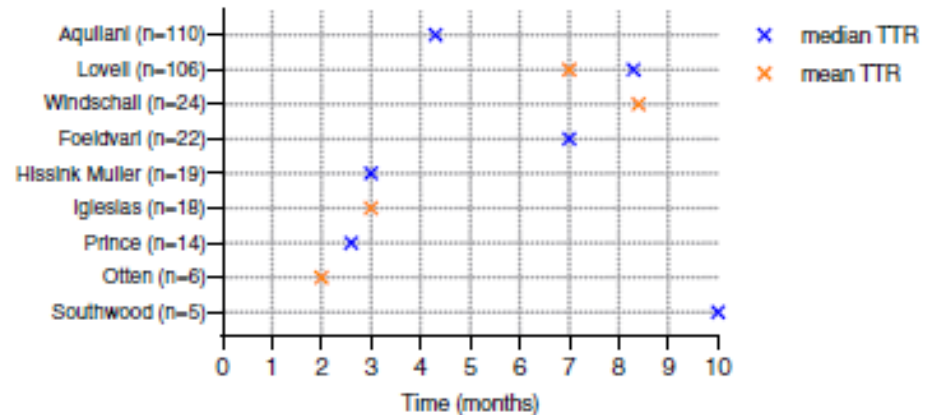
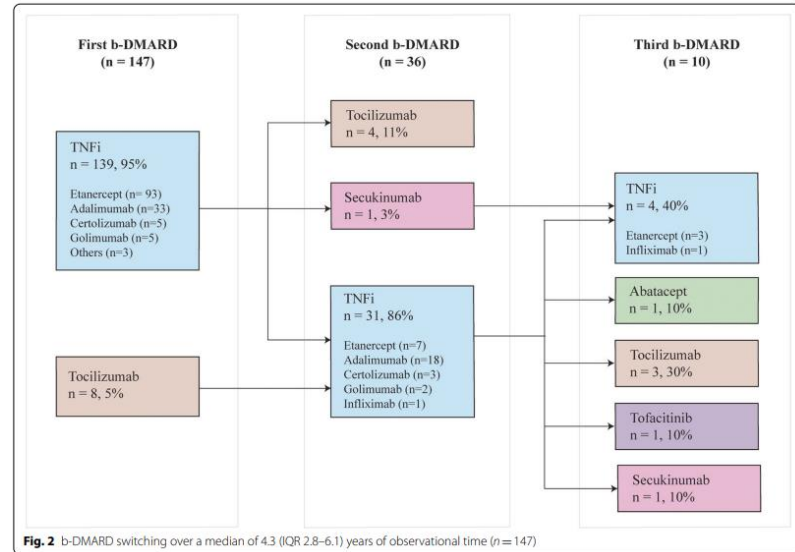
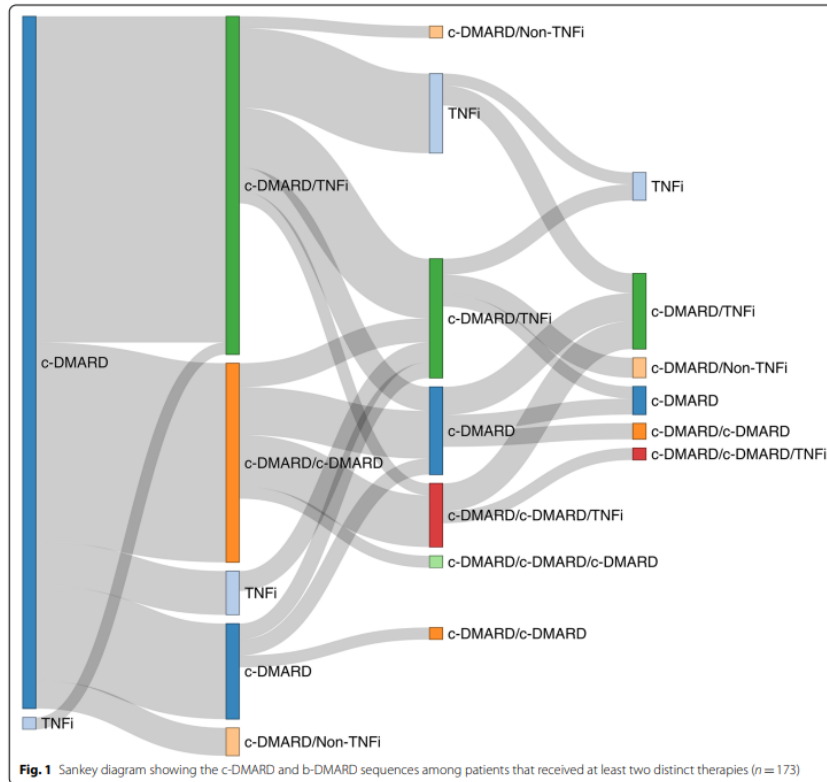


Fig. 3 Time to relapse (TTR) in non systemic JIA patients after withdrawal of bDMARDs

Gielsing et al Ped Rheum 2022



Trial and error?

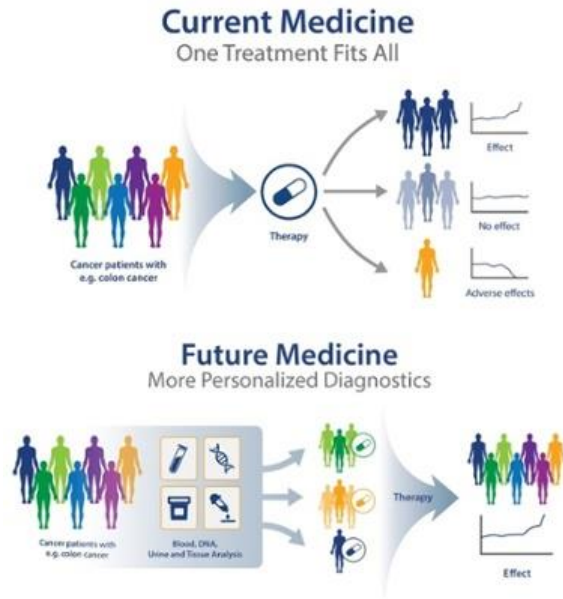


Grazziotin et al Ped Rheum 2022

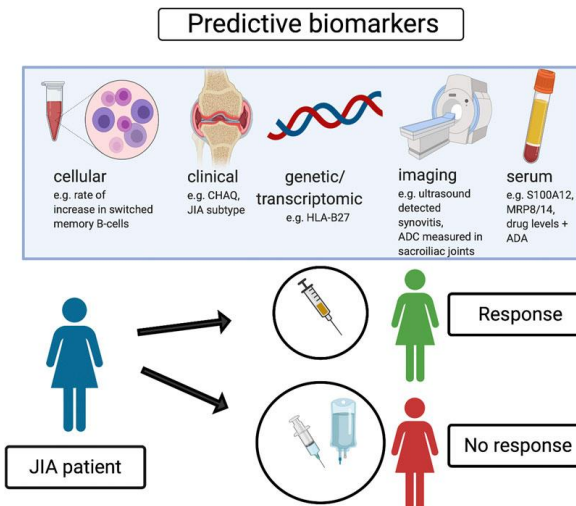


The Future is personalized medicine

Current medicine



Personalized medicine



UCAN CAN DU

Doel

Personalized medicine

Internationaal cohort onderzoek

Nederland Canada

Inclusie grote aantallen JIA patienten



Pijn bij JIA

Veel voorkomend

Vermindert QoL

School, slaap

Niet alleen samenhangend met ziekteactiviteit

Biologicals: verbetering?

Sensitisatie

Schanberg 2003

Palman 2018

Weiss 2014

Giancane 2017

Tolissen 2018

Malleson 2004

Prince 2010

Lomholt 2013

Bromberg 2014

Anink 2015



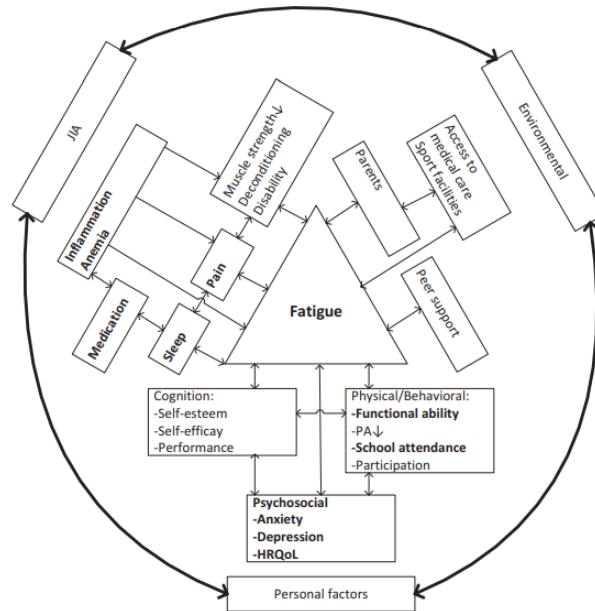
Vermoeidheid bij JIA

Systematic review by Armbrust et al 2016

Armbrust 2016

Arnstad 2021

Tarakci 2019



Hoe is het om jeugdreuma te hebben?

(What it's like to have JIA)

Max – niet leuk aan reuma

Elke week prik

Soms misselijk na inname MTX

Op latere leeftijd A-diploma

Geen prof-voetballer

Soms niet mee kunnen doen (trapeze; zwemmen op vakantie),
maar meestal wel.

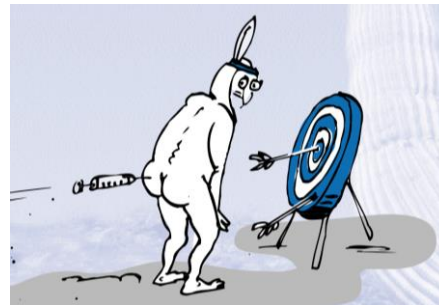
Wanneer ophouden medicatie?

Wanneer ben ik weer echt beter?

Wanneer ga ik groeien?

*“Mazzel” dat ik medicatie vervelender vind dan de
reuma.*

(door medicatie kan ik wel alles doen!)



Take home messages



JIA is een klinische diagnose, lab en beeldvorming kunnen ondersteunen
Normaal lab sluit JIA niet uit



DDx uitgebreid, patroonherkenning, uitsluiten infectie/maligniteit

Bij verdenking JIA verwijzen naar 3e lijns centrum



JIA: modern behandelen T2T & doelgericht



Sterk verbeterende prognose voor JIA

Nieuw geregistreerd:

-tofacitinib voor pJIA en JIA met psoriasis
-secukinumab voor JIA met psoriasis/ERA





Dank voor uw aandacht!

