# Richtlijn medicamenteuze behandeling van kinderen met juveniele idiopathische artritis

Versie 2
Datum 27 december 2017

Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

# Inhoudsopgave


1. Samenvatting 7
2. Algemene inleiding 35
2.1. Samenstelling werkgroep 35
2.2. Inleiding 36
2.3. Doelstelling 38
2.4. Doelgroep 38
2.5. Definities 39
2.5.1. Definities verschillende JIA categorieën volgens ILAR criteria 39
2.5.2. Indeling in behandelgroepen JIA in ACR aanbevelingen JIA behandeling 41
2.5.3. Schematische overzichten JIA behandeling Nederlandse Richtlijn 42
2.6. Uitkomstmaten 42
2.6.1. Ziekteactiviteit 42
2.6.2. Ziekte-opvlamming ("flare") 44
2.6.3. Klinisch inactieve ziekte met of zonder medicatie 45
2.6.4. Psychosociale gevolgen en kwaliteit van leven bij JIA 46
2.7. Gebruikte afkortingen 47
2.8. Uitgangsvragen 49
2.9. Werkwijze van de werkgroep 51
2.9.1. Totstandkoming werkgroep 51
2.9.2. Knelpunteninventarisatie 51
2.9.3. Methode richtlijnontwikkeling 51
2.9.4. SHARE richtlijn voor JIA 52
2.9.5. Andere internationale JIA behandelrichtlijnen 52
2.9.6. Aanvullend literatuuronderzoek 53
2.9.7. Beoordeling literatuur en formulering van de aanbevelingen 53
2.9.8. Commentaar- en autorisatiefase 55
2.10. Patiëntenperspectief 55
2.11. Kostenimplicaties 55
2.12. Implementatie en indicatorontwikkeling 56
2.13. Juridische betekenis van richtlijnen 56
2.14. Herziening van richtlijn 56
2.15. Onafhankelijkheid werkgroepleden 56
2.16. Leeswijzer 57
3. Resultaten 58
3.1. Uitgangsvraag 1: effectiviteit en veiligheid conventionele DMARDs 58
3.1.1. Achtergrond 58
3.1.2. Methode 59

3.1.3. Aanbevelingen SHARE (Genua, 2014) 59
3.1.4. Beschrijving geïncludeerde studies aanvullend op SHARE en conclusies 61
3.1.5. Van bewijs naar aanbeveling 68
3.1.6. Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid conventionele DMARDs 72
3.2. Uitgangsvraag 2: effectiviteit en veiligheid biologische DMARDs 74
3.2.1. Achtergrond 74
3.2.2. Methode 74
3.2.3. Aanbevelingen SHARE (Genua, 2014) 75
3.2.4. Beschrijving geïncludeerde studies aanvullend op SHARE en 77
conclusies 77
3.2.5. Van bewijs naar aanbeveling 102
3.2.6. Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid biologische DMARDs 105
3.3. Uitgangsvraag 3: startindicatie biologische DMARDs 107
3.3.1. Achtergrond 107
3.3.2. Methode 108
3.3.3. Aanbevelingen SHARE (Genua, 2014) 108
3.3.4. Beschrijving geïncludeerde studies 109
3.3.5. Conclusies 110
3.3.6. Van bewijs naar aanbeveling 110
3.3.7. Aanbevelingen startindicatie biologische DMARDs en stroomdiagrammen JIA behandeling 114
3.4. Uitgangsvraag 4: afbouwstrategie MTX en biologische DMARDs 120
3.4.1. Achtergrond 120
3.4.2. Methode 120
3.4.3. Aanbevelingen SHARE (Genua, 2014) 120
3.4.4. Beschrijving geïncludeerde studies 121
3.4.5. Conclusies 122
3.4.6. Van bewijs naar aanbeveling 122
3.4.7. Aanbevelingen afbouwstrategie MTX en biologische DMARDs 124
3.5. Uitgangsvraag 5: effectiviteit en veiligheid MTX bij JIA en sacroiliitis 125
3.5.1. Achtergrond 125
3.5.2. Methode 125
3.5.3. Conclusies 125
3.5.4. Van bewijs naar aanbeveling 125
3.5.5. Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid van MTX bij JIA en sacroiliitis 126
3.6. Uitgangsvraag 6: vaccinaties bij DMARDs 126
3.6.1. Achtergrond 126
3.6.2. Methode 127
3.6.3. Aanbevelingen SHARE (Barcelona, 2015) 127
3.6.4. Beschrijving geïncludeerde studies 127

3.6.5. Conclusies 128
3.6.6. Van bewijs naar aanbeveling 128
3.6.7. Aanbevelingen vaccinaties bij DMARDs 129
3.7. Uitgangsvraag 7: effectiviteit en veiligheid maagbescherming en Coxibs 132
3.7.1. Achtergrond 132
3.7.2. Methode 133
3.7.3. Beschrijving geïncludeerde studies 133
3.7.4. Conclusies 135
3.7.5. Van bewijs naar aanbeveling 137
3.7.6. Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid maagbescherming en Coxibs 138
3.8. Uitgangsvraag 8: effectiviteit (toedieningswijze) specifieke medicatie 139
3.8.1. Achtergrond 139
3.8.2. Methode 139
3.8.3. Resultaten 140
3.8.4. Conclusies 144
3.8.5. Van bewijs naar aanbeveling 145
3.8.6. Aanbevelingen effectiviteit (toedieningswijze) specifieke medicatie 146
3.9. Uitgangsvraag 9: Screening bij conventionele synthetische DMARDs en biologische DMARDs (biologicals) 147
3.9.1. Achtergrond 147
3.9.2. Methode 147
3.9.3. Resultaten, inclusief overige overwegingen 147
3.9.4. Aanbevelingen screening bij csDMARDs en bDMARDs 152
3.10. Uitgangsvraag 10: antistofvorming bij biologicals 155
3.10.1. Achtergrond 155
3.10.2. Methode 155
3.10.3. Resultaten, inclusief overige overwegingen 155
3.10.4. Aanbevelingen: antistoffen bij biologicals 157
3.11. Uitgangsvraag 11: Aandachtspunten eerste lijn 157
3.11.1. Achtergrond 157
3.11.2. Methode 158
3.11.3. Resultaten 158
3.11.4. Aanbevelingen: aandachtspunten eerste lijn 161
3.12. Uitgangsvraag 12: beleid rondom operaties 163
3.12.1. Achtergrond 163
3.12.2. Methode 163
3.12.3. Resultaten en overige overwegingen 163
3.12.4. Aanbevelingen beleid rondom operaties 164
3.13. Uitgangsvraag 13: MTX-intolerantie 165
3.13.1. Achtergrond 165

3.13.2. Methode 166
3.13.3. Beschrijving geïncludeerde studies 166
3.13.4. Conclusies 168
3.13.5. Overige overwegingen 169
3.13.6. Aanbevelingen MTX-intolerantie 170
4. Voorstel voor verder wetenschappelijk onderzoek 171
5. Indicatoren 174
6. Informatie over de richtlijn voor patiënten 177
7. Referenties 180
BIJLAGE 1: Zoektermen 192
BIJLAGE 1A: Levels of evidence SHARE Richtlijn 198
BIJLAGE 1B: GRADE methodiek en gebruik daarvan in deze richtlijn 201
BIJLAGE 2: Evidence tabellen 204
Evidence tabel uitgangsvraag 1 204
Evidence tabel uitgangsvraag 2 212
Evidence tabel uitgangsvraag 4 242
Evidence tabel uitgangsvraag 6 244
Evidence tabel uitgangsvraag 7 246
BIJLAGE 3: GRADE evidence profiles 251
Uitgangsvraag 1: triamcinolone-hexacetonide 251
Uitgangsvraag 1: methotrexate 252
Uitgangsvraag 1: leflunomide 254
Uitgangsvraag 2: algemeen 257
Uitgangsvraag 2: adalimumab 258
Uitgangsvraag 2: etanercept 260
Uitgangsvraag 2: abatacept 278
Uitgangsvraag 2: anakinra 279
Uitgangsvraag 2: tocilizumab 280
Uitgangsvraag 4: medication withdrawal 282
Uitgangsvraag 6: vaccination 283
Uitgangsvraag 7: effectiviteit en veiligheid coxibs en NSAIDs 284
BIJLAGE 4: Summary of findings 289
Uitgangsvraag 1: triamcinolone-hexacetonide 289
Uitgangsvraag 1: methotrexate 290
Uitgangsvraag 1: leflunomide 292
Uitgangsvraag 2: algemeen 295
Uitgangsvraag 2: adalimumab 296
Uitgangsvraag 2: etanercept 298
Uitgangsvraag 2: abatacept 314
Uitgangsvraag 2: anakinra 316

Uitgangsvraag 2: tocilizumab 317
Uitgangsvraag 4: medication withdrawal 320
Uitgangsvraag 6: vaccination 321
Uitgangsvraag 7: effectiviteit en veiligheid coxibs en NSAIDs 322
BIJLAGE 5: MISS vragenlijst 328
BIJLAGE 6: Leidraad doseringen medicijnen 331

# 1. SAMENVATTING

**Samenvatting en stroomdiagrammen behandeling JIA**

**Inleiding**

Juveniele idiopathische artritis (JIA) is een heterogene ziekte die alle vormen van artritis omvat, ontstaat voor het 16e levensjaar, meer dan 6 weken aanhoudt en geen bekende oorzaak kent. Het is de meest voorkomende reumatische aandoening bij kinderen; prevalentie cijfers wereldwijd liggen tussen de 0,07 en 4,01 per 1000 kinderen. JIA wordt gekarakteriseerd door een chronische inflammatie van de gewrichten, die kan leiden tot gewrichtsschade met als gevolg chronische pijn en verlies van gewrichtsfunctie. Om de verschillende vormen van JIA te groeperen voor onderzoek en therapie, is er door de International League of Associations for Rheumatology (ILAR) in 2004 een indeling gemaakt in 7 JIA categorieën (zie ook paragraaf 2.5. Definities).

| **JIA categorie** | **Karakteristieken** | **% van totaal** | **Begin leeftijd** | **Sexe ratio (♀:♂)** |
|---|---|---|---|---|
| 1. Systemische juveniele idio-patische artritis | Artritis en dagelijks koorts ≥3 dagen, samen met tenminste een van de volgende kenmerken: voorbijgaande erythemateuze rash, gegeneraliseerde lymfeklier vergroting, hepatomegalie of splenomegalie (of beiden), serositis | 4-17% | Gedurende de kindertijd (0-16 jaar) | 1:1 |
| 2. Oligo-articulaire JIA | Artritis in 1-4 gewrichten gedurende de eerste 6 maanden van de ziekte | 27-60% | Vroeg in de kindertijd (piek 2-4 jaar) | 5:1 |
| - Persisterend | Artritis in ≤4 gewrichten gedurende het gehele ziekteverloop | 40% | | |
| - Uitgebreid (extended) | Artritis in >4 gewrichten na de eerste 6 maanden van de ziekte | 20% | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3. Polyarticulaire JIA Reumafactor positief | Artritis in ≥5 gewrichten gedurende de eerste 6 maanden van de ziekte met twee of meer positieve reumafactor testen die tenminste 3 maanden na elkaar getest zijn | 2-7% | Laat in de kindertijd of adolescentie | 3:1 |
| 4. Polyarticulaire JIA Reumafactor negatief | Artritis in ≥5 gewrichten gedurende de eerste 6 maanden van de ziekte met negatieve reumafactor testen | 11-30% | Vroege piek 2-4 jaar en late piek 6-12 jaar | 3:1 |
| 5. Artritis psoriatica | Artritis en psoriasis, of artritis met tenminste twee van de volgende kenmerken: dactylitis, onychia punctata of onycholyse, een eerstegraads familielid met psoriasis | 2-11% | Laat in de kindertijd of adolescentie | 1:1 |
| 6. Enthesitis gerelateerde artritis | Artritis en enthesitis, of artritis of enthesitis met tenminste twee van de volgende kenmerken: gevoeligheid van het sacroiliacale gewricht of inflammatoire lumbosacrale pijn (of beiden), HLA-B27 antigeen positief, begin ziekte bij een jongen ouder dan 6 jaar, acute anterior uveitis, een eerstegraads familielid met een HLA-B27 geassocieerde ziekte* | 1-11% | Laat in de kindertijd of adolescentie | 1:7 |
| 7. Ongedifferentieerde artritis | Artritis die niet voldoet aan de criteria van een van de specifieke JIA categorieën of voldoet aan de criteria van meerdere JIA categorieën. | 11-21% | | |

*Ankylosing spondylitis, enthesitis gerelateerde artritis, sacroiliitis met inflammatory bowel disease (IBD), urethro-oculosynoviaal syndroom (trias: uretritis, artritis, conjunctivitis/iriditis), of acute anterior uveitis.

De behandeling van JIA is multidiciplinair en gericht op het volledig onderdrukken van ziekte-activiteit en het doormaken van normale groei en ontwikkeling opdat patiënten kunnen deelnemen aan sporten van hun keuze en bij de leeftijd passende schoolse, opleiding gerelateerde, en sociale activiteiten (zie ook paragraaf 2.6 Uitkomstmaten). Hoewel

paramedische behandeling en psychosociale ondersteuning essentiëel zijn bij de behandeling van kinderen met JIA valt een systematische overzicht van indicaties en uitvoeringswijze van deze behandelingen buiten het focus van deze richtlijn. In deze richtlijn worden de verschillende medicamenteuze behandelstrategieën voor JIA uitgewerkt.

Ook de behandeling van JIA gerelateerde uveitis, een veelvoorkomende complicatie bij JIA, wordt in deze richtlijn niet expliciet besproken omdat de behandeling van uveitis buiten de scope van deze richtlijn valt. Bij de besluitvorming over de behandeling van JIA speelt de aan/afwezigheid van uveitis wel een rol, en kan de aanwezigheid van uveitis leidend zijn in de therapie keus. Wanneer uveitis een rol speelt in de JIA behandeling wordt in deze richtlijn verwezen naar de Richtlijn Uveitis van het Nederlands Oogheelkundig Genootschap (NOG) (www.oogheelkunde.org/richtlijn/uveitis).

Dit is de eerste Nederlandse richtlijn voor de indicatiestelling van het starten en stoppen van antireumatische medicatie bij patiënten met JIA. Als uitgangspositie voor deze richtlijn heeft de werkgroep gebruik gemaakt van de lijst van aanbevelingen van de eerste Europese richtlijn, ontwikkeld door SHARE (acronym voor “Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe" project). Er was behoefte aan de ontwikkeling van een landelijke richtlijn omdat niet alle knelpunten in de behandeling in Nederland in de Europese SHARE richtlijn werden besproken. En tevens werden er soms aanpassingen gedaan zodat de adviezen aansloten bij de Nederlandse situatie. Daarnaast is de inbreng van de Jeugdreuma Vereniging Nederland (JVN), de Nederlandse patiëntenvereniging, meegenomen.

**Doelstelling**

Het doel van deze richtlijn is te komen tot aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk om de behandeling van kinderen met JIA door kinderarts-reumatologen en door reumatologen of kinderartsen met aandachtsgebied kinderreumatologie, in Nederland te stroomlijnen en ondersteunen. De richtlijn kan dienen als ondersteuning in het besluitvormingsproces, moet leiden tot een verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid van het medisch handelen en moet meer uniformiteit in de praktijkvoering teweegbrengen. De aanbevelingen die in de richtlijn staan vermeld, zijn te vertalen naar lokale protocollen die zijn toegespitst op de plaatselijke situatie. De behandelaar heeft de autonomie om, wanneer hij/zij dat nodig acht, beargumenteerd van de geformuleerde richtlijn af te wijken.

**Samenvatting van de aanbevelingen**

**Uitgangsvraag 1: effectiviteit en veiligheid conventionele systemische DMARDs (csDMARDs)**

Wat is de effectiviteit en veiligheid van corticosteroïden (intra-articulair en systemisch) en conventionele systemische DMARDS (csDMARDs) ten aanzien van het bereiken van inactieve ziekte en vermindering van ziekteactiviteit bij kinderen met (verschillende categorieën) JIA van 0 tot 18 jaar?

a) Lokale behandeling glucocorticoïden: intra-articulair: triamcinolone-hexacetonide, triamcinolon-acetonide, methylprednison
b) Systemische behandeling glucocorticoïden: prednison oraal, intraveneus, triamcinolon / methylprednison intramusculair
c) Methotrexaat
d) Sulfasalazine
e) Leflunomide
f) Ciclosporine

**Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid csDMARDs**

| | | |
|---|---|---|
| **Intra-articulaire injecties met glucocorticoïden** | **sterk** | Intra-articulaire injecties met glucocorticoïden worden aanbevolen voor de verbetering van lokale inflammatie, zwelling en bewegingsbeperking in de grote gewrichten. |
| | **sterk** | Triamcinolon hexacetonide heeft de voorkeur boven triamcinolon acetonide voor de grote gewrichten. |
| | **zwak** | Voor de kleine gewrichten (vingers en tenen) wordt, i.v.m. het volume, methylprednisolon of triamcinolon acetonide aanbevolen. |
| **Systemische glucocorticoïden *** | **sterk** | Langdurig gebruik (> 3maanden) van systemische glucocorticoïden in een dosis > 0.2 mg prednison equivalent/kg/dag wordt afgeraden in verband met het hoge risico op bijwerkingen. |

| | | |
|---|---|---|
| | **zwak** | Systemische glucocorticoïden kunnen worden gebruikt als snelwerkend middel bij hoge ziekteactiviteit om de periode te overbruggen die DMARDs nodig hebben om te effectief te worden. |
| | **zwak** | Daarnaast kan er een indicatie zijn voor systemische glucocorticoïden voor patiënten met systemische JIA bij betrokkenheid van organen (bv. pericardiale effusie of MAS) bij moeilijk behandelbare polyarticulaire JIA, opvlamming bij enthesitis related artritis (ERA) of JIA met uveitis. |
| | **zwak** | Hoge dosering systemische glucocorticoïden (methylprednisolon pulsen) is een behandeloptie voor patiënten met systemische JIA en hoge systemische ziekteactiviteit. |
| **Methotrexaat** | **sterk** | MTX wordt aanbevolen voor de behandeling van oligo- en polyarticulaire JIA bij onvoldoende effect van NSAIDs en/of intra-articulaire steroïden en/of hoge ziekteactiviteit. |
| | **sterk** | MTX kan gebruikt worden voor de behandeling van artritis bij patiënten met systemische JIA, maar is niet geïndiceerd ter behandeling van de systemische symptomen. |
| | **sterk** | Het verdient aanbeveling MTX vroeg in het ziektebeloop te starten omdat het een gunstig effect heeft op de ziekte-uitkomst. |
| **Sulfasalazine** | **sterk** | SSZ is een behandeloptie voor JIA patiënten met enthesitis. |
| | **zwak** | SSZ is een behandeloptie voor JIA patiënten met een oligo- en polyarticulair beloop. |
| | **sterk** | Het gebruik van SSZ wordt ontraden bij kinderen met systemische JIA in verband met mogelijke kans op het ontstaan van ernstige bijwerkingen. |

| | | |
|---|---|---|
| **Leflunomide** | **zwak** | Leflunomide is een behandeloptie als MTX effectief is, maar niet goed verdragen wordt. |
| | **sterk** | Men moet bedacht zijn op een lange wash-out periode bij actieve kinderwens. |
| **Ciclosporine** | **sterk** | Volgens de werkgroep is er geen plaats voor Ciclosporine A bij behandeling van oligo- en polyatriculaire JIA omdat het minder effectief is dan MTX of anti-TNF met vergelijkbare bijwerkingen. |
| | **zwak** | Bij uitzonderlijke situaties zoals bij een therapie resistent macrofagen activatie sysndroom (MAS) bij systemische JIA kan Ciclosporine A gebruikt worden in de behandeling. |

**Uitgangsvraag 2: effectiviteit en veiligheid biologische DMARDs (bDMARDs)**

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande anti-reumatische medicatie ten aanzien van het bereiken van inactieve ziekte en vermindering van ziekteactiviteit bij kinderen met (verschillende categorieën van) JIA van 0 tot 18 jaar?

a) Anti-TNF-alfa; adalimumab, etanercept, infliximab
b) T-lymfocyt activatie remmer; abatacept
c) Anti-IL-1; anakinra, canakinumab
d) Anti-IL-6; tocilizumab
e) Anti-B-lymfocyt; rituximab

**Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid bDMARDs**

In geval van bijkomende uveitis en behandeling met bDMARDs, zie Richtlijn Uveitis (NOG) (www.oogheelkunde.org/richtlijn/uveitis).

| | | |
|---|---|---|
| **Anti-TNF-alfa; adalimumab, etanercept, infliximab** | **sterk** | Adalimumab en etanercept worden aanbevolen voor patiënten met oligo- en polyarticulaire JIA die niet reageren op behandeling met minstens 1 csDMARD (bij voorkeur MTX). |
| | **zwak** | Infliximab kan overwogen worden indien intraveneuze behandeling de voorkeur heeft. |

| | | |
|---|---|---|
| | **sterk** | Bij voorkeur wordt MTX bij anti-TNF-alfa als co-medicatie gegeven, zowel voor het synergistisch effect als om immunogeniciteit te voorkomen. |
| | **sterk** | Etanercept of adalimumab worden aanbevolen voor artritis psoriatica wanneer behandeling met tenminste 1 csDMARD niet succesvol was. |
| | **sterk** | Etanercept of adalimumab worden aanbevolen voor ERA met axiale betrokkenheid wanneer behandeling met tenminste 1 NSAID niet succesvol was. (zie ook uitgangsvraag 5) |
| | **sterk** | Etanercept of adalimumab worden aanbevolen voor ERA bij patienten met perifere artritis (en zonder axiale betrokkenheid) behandeling met 1 NSAID en 1 csDMARD niet succesvol was. |
| | **zwak** | Anti-TNF-alfa is een behandeloptie voor patiënten met polyarticulaire systemische JIA zonder actieve systemische kenmerken. Maar het is niet eerste keus vanwege het verwachte verminderde effect t.o.v. andere bDMARDs. |
| | **zwak** | Switchen naar een tweede soort anti-TNF-alfa als een eerste gefaald heeft is een behandeloptie. |
| **T-lymfocyt activatie remmer; Abatacept** | **zwak** | Abatacept is een behandeloptie voor patiënten met polyarticulaire JIA die niet reageren op tenminste 1 csDMARD. |
| **Anti-IL-1; anakinra, canakinumab** | **sterk** | Anakinra en canakinumab zijn behandelopties voor patiënten met systemische JIA. |
| | **sterk** | Gezien de ervaring en de korte halfwaardetijd en kosten is anakinra eerste keus bij nieuwe systemische JIA, die niet reageert op NSAIDs. |

| | | |
|---|---|---|
| | **sterk** | Canakinumab is een behandeloptie bij systemische JIA als therapie met anakinra gefaald heeft of niet afgebouwd kan worden. |
| **Anti-IL-6; tocilizumab** | **zwak** | Tocilizumab is een behandeloptie voor polyarticulaire JIA patiënten die niet reageerden op therapie met minstens 1 csDMARD. |
| | **zwak** | Tocilizumab is een behandeloptie bij systemische JIA als therapie met anakinra gefaald heeft of niet afgebouwd kan worden. |
| **Anti-B-lymfocyt; Rituximab** | **zwak** | Rituximab wordt slechts incidenteel als behandeloptie ingezet bij patiënten met polyarticulaire JIA als therapie met een csDMARDs, anti-TNF-alfa, abatacept en tocilizumab gefaald hebben. |

**Uitgangsvraag 3: startindicatie bDMARDs**

In welke fase van behandeling en mate van ziekteactiviteit is er een indicatie om te starten met een bDMARD bij kinderen met (verschillende categorieën van) JIA van 0 tot 18 jaar?

**Aanbevelingen startindicatie bDMARDs en stroomdiagrammen JIA behandeling**

De startindicaties van de verschillende bDMARDs wordt in de stroomdiagrammen voor de verschillende ziekte groepen aangegeven:

1. Oligo-articulaire JIA, hieronder vallen alle patiënten met niet-systemische JIA en betrokkenheid van 4 gewrichten of minder;
2. Polyarticulaire JIA, hieronder vallen alle patiënten met niet-systemische JIA en betrokkenheid van 5 gewrichten of meer;
3. Enthesitis gerelateerde artritis (ERA), hieronder vallen alle patiënten met enthesitis gerelateerde artritis en JIA patiënten van andere ILAR categorieën met sacro-iliïtis, of sacro-iliïtis in combinatie met perifere artritis;
4. Systemische JIA.

Aanvullende opmerkingen bij de stroomdiagrammen:

- In het algemeen wordt er naar gestreefd inactieve ziekte te bereiken binnen 1 jaar na diagnose. Hiermee dient rekening te worden gehouden met de snelheid van de te nemen stappen.
- Aangezien met anti-TNF-alfa de meeste ervaring in JIA behandeling is opgedaan, wordt geadviseerd om een anti-TNF-alfa als eerste keus biological toe te voegen aan de behandeling. Op individuele basis kunnen er echter indicaties zijn om te kiezen voor een andere biological bijvoorbeeld: intra-veneuze toediening, monotherapie mogelijk, prikangst, etcetera.
- Bij falen van een biological is niet wetenschappelijk aangetoond wat de beste volgorde is van inzet van de verschillende middelen. Bij patiënten blijkt dat een tweede anti-TNF-alfa (en eventueel een derde) effectief kan zijn na het falen van een eerste.
- Het optreden van uveitis kan van invloed zijn op de keuze van het instellen van biological behandeling.
- JIA is een chronische aandoening met een verloop van episodes met exacerbaties en inactieve ziekte. Het stroomdiagram beschrijft het opstarten van de behandeling in stappen bij de eerste episode van aanhoudende ziekteactiviteit nadat de diagnose JIA gesteld is.
- In het stroomdiagram is rituximab als behandeloptie niet opgenomen. De werkgroep raadt rituximab aan als een behandelingsoptie voor patiënten met polyarticulaire JIA als therapie met anti-TNF abatacept, en tocilizumab gefaald heeft.
- Toelichting toedieningsvormen en doseringen medicatie zie Bijlage 6.

**Stroomdiagrammen behandeling verschillende typen JIA**

## 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 uveitis zal de ernst van de uveitis het beleid bepalen. Zie Richtlijn Uveitis (www. Oogheelkunde.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 / contiueer NSAID's. Overweeg ia depots[1] in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking. |
| Stap 2<br>Evaluatie na 2-3 mnd | Evalueer ziekte activiteit;<br>Bij inactieve ziekte patiënt poliklinisch volgen<br>Bij relapse of persisterende ziekte activiteit; overweeg ia depots in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking **én** start MTX 10-15mg/m2/week (wk) po/sc[2] |
| Stap 3<br>Evaluatie na 3-6 mnd | Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie[3];<br>Bij afnemende ziekte activiteit **én** afwezigheid röntgenologische afwijkingen bij diagnose **én** afwezige contracturen kan 6 mnd het effect van de MTX afgewacht worden. Voor overige gevallen medicatie intensiveren (zie onder). Bij MTX intolerantie zie Ad[3]<br><br>Bij klinisch inactieve ziekte; overweeg MTX af te bouwen naar 10mg/m2/wk, indien met 15mg/m2/wk is gestart **én/ of** te switchen van sc naar po |
| | Intensiveren:<br>Ophogen naar MTX 15mg/m2/wk po/sc, indien bij start 10mg/m2/wk[4]<br>Toevoegen biological[5] indien gestart is met 15mg/m2/wk |
| Stap 4<br>Evaluatie na 3-6 mnd | Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie[3]; bij afnemende ziekte activiteit **én** afwezigheid röntgenologische afwijkingen bij diagnose **én** afwezige contracturen kan 6 mnd het effect van de MTX en/of biological afgewacht worden. Voor overige gevallen medicatie intensiveren (zie onder). Bij MTX intolerantie zie Ad[3]<br>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 **én/of** te switchen van sc naar po indien van toepassing. |
| | Intensiveren:<br>Toevoegen biological[4]<br>Switch biological[6] |

Bij DMARD en biological gebruik zijn bloedcontroles geïndiceerd (Uitgangsvraag (UV) 9)

Bij biologicals waarbij de vorming van neutraliserende antistoffen kan voorkomen wordt geadviseerd de MTX in lage dosering te continueren

Ad 1 ia = intra-articulaire injectie met glucocorticoïden
Ad 2 Sulfasalazine is een mogelijke keus bij JIA met enthesitis (zonder Sacroiliitis) bij persisterende ziekte switch naar MTX, Leflunomide is een tweede keus voor MTX.
Ad 3 Intolerantie gemeten met de MISS vragenlijst ≥ 6. In overleg met de patiënt wordt gekeken naar de mogelijke opties: switch van oraal naar sc of andersom, veranderen van toedieningsvorm, toevoegen anti-emetica, start psychologische begeleiding bij anticipatoire klachten. Indien mogelijk MTX verlagen (van 15 naar 10mg/m2/wk). In de literatuur is vooralsnog geen bewijs voor deze opties. Een andere optie bij intolerantie is switchen naar een andere DMARD of biological. Zie UV13
Ad 4 Er wordt gestreefd naar vlot bereiken van inactieve ziekte. Aangezien het effect van de MTX pas na weken (>8) zichtbaar is wordt geadviseerd de MTX snel op te hogen naar 15mg/m2/wk indien voor een start dosis van 10 mg/m2/wk is gekozen.

Ad 5 Aangezien met anti-TNF de meeste ervaring is wordt geadviseerd om een anti-TNF als eerste keus biological toe te voegen. Er kunnen echter indicaties zijn om te kiezen voor een andere biological bijvoorbeeld; iv toediening, monotherapie mogelijk, prikangst etc.
Ad 6 Bij falen biological is niet wetenschappelijk bewezen wat de beste volgorde is van inzet van de verschillende middelen. Bij patiënten blijkt dat een tweede anti-TNF effectief kan zijn na falen van een eerste anti-TNF.

## 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 uveitis zal de ernst van de uveitis het beleid bepalen. Zie Richtlijn Uveitis (www. Oogheelkunde.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 / contiueer NSAID's. Overweeg ia depots[1] in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking. |
| Stap 2<br>Evaluatie na max 1 mnd | Evalueer ziekte activiteit;<br>Bij relapse of persisterende ziekte activiteit;<br>Start MTX 15mg/m2/wk po/sc[2]. In individuele gevallen kan gekozen worden om te starten met 10mg/m2/wk.<br>Overweeg ia depots[1] in aangedane gewrichten met contracturen en functionele beperking.<br>Overweeg orale prednison (0,25-0,50 mg/kg/dag) voor 6-10 weken, ter overbrugging van het effect van MTX. |
| Stap 3<br>Evaluatie na 3 mnd | Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie[3]; 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 verbetert dan kan overwogen worden max 6 mnd af te wachten.<br>Bij MTX intolerantie zie Ad[3].<br>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:<br>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 dient de MTX vlot opgehoogd te worden.<br>Toevoegen biological[4] indien gestart is met 15mg/m2. |
| Stap 4<br>Evaluatie na 3 mnd | Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie[3]; bij toenemende **en/of** persisterende ziekte activiteit of wanneer de prednison niet gestaakt kan worden, medicatie intensiveren (zie onder).<br>Bij MTX intolerantie zie Ad[3].<br>Overweeg MTX te staken bij inactieve ziekte gedurende 9 maanden zonder steroiden, 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:<br>Toevoegen biological[4]<br>Switch biological[5] |
| Stap 5 en volgend<br>Evaluatie na 3 mnd | Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie[3]. Bij toenemende **en/of** persisterende ziekte activiteit of wanneer de prednison niet gestaakt kan worden, medicatie intensiveren (zie onder).<br>Bij MTX intolerantie zie Ad[3].<br>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. |
| | Intensiveren:<br>Toevoegen biological[4]<br>Switch biological[5] |

Bij DMARD en biological gebruik zijn bloedcontroles geïndiceerd (UV9)

Bij biologicals waarbij de vorming van neutraliserende antistoffen kan voorkomen wordt geadviseerd de MTX in lage dosering te continueren

Ad 1 ia = intra articulaire injectie met glucocorticoïden
Ad 2 Sulfasalazine is een mogelijke keus bij JIA met enthesitis (zonder Sacroiliitis) bij persisterende ziekte switch naar MTX, Leflunomide is een tweede keus voor MTX
Ad 3 Intolerantie gemeten met de MISS vragenlijst ≥ 6. In overleg met de patiënt wordt gekeken naar de volgende opties: switch van oraal naar sc of andersom, veranderen van toedieningsvorm, toevoegen anti-emetica, start psychologische begeleiding bij anticipatoire klachten. Indien mogelijk MTX verlagen (van 15 naar 10mg/m2/wk). In de literatuur is vooralsnog geen bewijs voor deze opties. Een andere optie bij intolerantie is switchen naar een andere DMARD of biological. Zie UV13
Ad 4 Aangezien met anti-TNF de meeste ervaring is wordt geadviseerd om een anti-TNF als eerste keus biological toe te voegen. Er kunnen echter indicaties zijn om te kiezen voor een andere biological bijvoorbeeld; iv toediening, monotherapie mogelijk, prikangst etc.
Ad 5 Bij falen biological is niet wetenschappelijk bewezen wat de beste volgorde is van inzet van de verschillende middelen. Bij patiënten blijkt dat een tweede anti-TNF effectief kan zijn na falen van een eerste anti-TNF.

## Enthesitis gerelateerde JIA

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 uveitis zal de ernst van de uveitis het beleid bepalen. Zie Richtlijn Uveitis (www. Oogheelkunde.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.

| | Geïsoleerde sacroiliitis | Sacroiliitis + perifere artritis | Perifere artritis zonder sacroiliitis |
|---|---|---|---|
| Stap 1 | Start NSAID's[3]. | Start NSAID's[3]. Overweeg ia depots[1] | Start NSAID's[3]. Overweeg ia depots[1] |
| Stap 2<br>Evaluatie<br>2-3 mnd | Evalueer ziekte activiteit;<br>Bij persisterende ziekte activiteit, overweeg switch NSAID's.<br><br>Bij toenemende ziekte activiteit anti-TNF toevoegen, na 3 mnd | Evalueer ziekte activiteit;<br>Bij persisterende **en/of** toenemende ziekte activiteit, toevoegen anti- TNF.<br><br>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].<br>Bij actieve geïsoleerde sacroiliitis die verbeterd is, effect NSAID's afwachten (max 3mnd), evt switch NSAID. | Evalueer ziekte activiteit;<br>Bij persisterende **en/of** toenemende ziekte activiteit, toevoegen DMARD[2] of anti-TNF.<br><br>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<br>Evaluatie<br>na 3 mnd | Evalueer ziekte activiteit;<br>persisterende ziekte activiteit **en/of** toenemende ziekte activiteit<br>-bij alleen NSAID: toevoegen anti-TNF<br>-bij reeds anti-TNF, medicatie continueren; overweeg bij toenemende ziekte activiteit switch anti-TNF<br><br>Bij inactieve ziekte anti-TNF minimaal 9 mnd continueren[3] | Evalueer ziekte activiteit;<br>persisterende ziekte activiteit **en/of** toenemende ziekte activiteit **en/of** onmogelijkheid afbouw prednison<br>-bij DMARD en/of NSAID: toevoegen anti-TNF[5]<br>-bij reeds anti-TNF medicatie continueren; overweeg bij toenemende ziekte activiteit switch anti-TNF<br><br>Bij inactieve ziekte anti-TNF minimaal 9 mnd continueren[3] | Evalueer ziekte activiteit;<br>persisterende ziekte activiteit **en/of** toenemende ziekte activiteit **en/of** onmogelijkheid afbouw prednison<br>-bij DMARD en NSAID: toevoegen anti-TNF<br>-bij reeds anti-TNF medicatie continueren; overweeg bij toenemende ziekte activiteit switch anti-TNF<br>Evalueer MTX intolerantie[4]<br><br>Bij inactieve ziekte anti-TNF minimaal 9 mnd continueren[3] |

Bij DMARD en biological gebruik zijn bloedcontroles geïndiceerd (UV9)

Bij biologicals waarbij de vorming van neutraliserende antistoffen kan voorkomen wordt geadviseerd de MTX in lage dosering te continueren

Ad 1 ia = intra-articulaire injectie met glucocorticoïden

Ad 2 Mogelijke DMARD keuzes Sulfasalazine of MTX 10-15mg/m2/wk . Bij start 10mg/m2/wk wordt geadviseerd snel op te hogen.

Ad 3 Bij ERA is geen bewijs voor de minimale duur van de behandeling met NSAIDs of anti-TNF.

Ad 4 Intolerantie gemeten met de MISS vragenlijst ≥ 6. In overleg met de patiënt wordt gekeken naar de volgende opties: switch van oraal naar sc of andersom, veranderen van toedieningsvorm, toevoegen anti-emetica, start psychologische begeleiding bij anticipatoire klachten. Indien mogelijk MTX verlagen (van 15 naar 10mg/m2/wk). In de literatuur is vooralsnog geen bewijs voor deze opties. Een andere optie bij intolerantie is switchen naar een andere DMARD of biological. Zie UV13
Ad 5 Bij sommige kinderen treedt soms een sacroiliitis op nadat is gestart met een DMARD.

## Systemische JIA

In het algemeen geldt dat er g**estreefd 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.<br>Voorkeur indometacine; ander NSAID is ook mogelijk<br>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.<br>- Ook bij waarschijnlijkheidsdiagnose sJIA (bv zonder evidente artritis, maar bij suspecte biomarkers[1]): overweeg een proefbehandeling anakinra 2 mg/kg/dag.<br>- Bespreek lokale reacties injectieplaatsen (treden >50% kinderen op, vrijwel altijd tijdelijk) | |
| Stap 2<br>3-7 dagen | Evalueer ziekte activiteit op dag 3 aan hand van<br>**koorts;** doel koortsvrij op dag 7, **artritis**; doel sterke verbetering artritis op dag 7 en **inflammatie parameters**; doel sterke verbetering CRP, ferritine en leukocytose.<br>Monitor lokale reacties injectieplaatsen en monitor ook bijwerkingen van anakinra (leverenzymen, granulocyten)[2].<br><br>Bij persisteren koorts op dag 3: verdubbel dosis anakinra naar 4 mg/kg/dag (in 1 of 2 injecties, eventueel iv)<br><br>Cave ontwikkeling MAS, met name bij patiënten met slechte initiële respons. | |
| Stap 3<br>Week 2-13 | Bij goede respons op anakinra monotherapie gedurende eerste 3 maanden:<br>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:<br>Overweeg bijstarten 0,25-0,50 mg/kg/dag orale prednison gedurende max 3 maanden, en/of switch naar Tocilizumab of Canakinumab als 2e biological[3].<br>Cave ontwikkeling MAS, met name bij patienten met slechte initiele respons |
| Stap 4<br>Maand 3-12 en verder | Bij recidief met systemische inflammatie na staken anakinra: herstart anakinra in laatst gegeven dosis.<br><br>Probeer aan eind 1e behandeljaar bij goede respons opnieuw afbouwen anakinra en stop; herstart anakinra bij relaps<br><br>Als stoppen niet lukt in het eerste jaar: overweeg overgang naar Canakinumab gezien belasting dagelijks prikken<br><br>Bij onvoldoende / verlies aan respons op anakinra: vervolg vanaf stap 3 rechter kolom | Bij onvoldoende respons op 2e biological (Tocilizumab of Canakinumab) na 3-6 maanden:<br>switch naar Tocilizumab of Canakinumab als 3e biological[3]<br><br>Bij persisterend klinisch actieve ziekte kan bridging met prednisolon 1 mg/kg/dag (of maandelijks pulsen) gedurende 3 maanden nuttig zijn om de vervolg biological een kans op respons te geven.<br><br>Bij geïsoleerde gewrichtsactiviteit (zonder koorts of systemische inflammatie) valt MTX en/of anti-TNF te overwegen.<br><br>Cave ontwikkeling MAS, met name bij patiënten met slechte initiële respons |

Ad 1 Biomarkers: overleg met een centrum naar de recent gebruikte biomarkers.
Ad 2 Persisterende verhoging van ALAT > 2x de normaalwaarden, persisterende leuko (<3,5) en of trombopenie (<150). Cave MAS, met name als ook stijgend ferritine! Als leverenzymafwijkingen komen door anakinra valt dosisverlaging te overwegen.
Ad 3 Vooralsnog is er geen bewijs hoe 2e of 3e lijns biologicals voor sJIA het meest veilig en effectief kunnen worden ingezet.

**Uitgangsvraag 4: afbouwstrategie MTX en bDMARDS**

Wanneer en met welke afbouwstrategie is er de minste kans op flare van ziekteactiviteit bij JIA bij het afbouwen van methotrexaat of de biologicals: anti-TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliximab), T-lymfocyt activatie remmer (abatacept), anti-IL-1 (anakinra) bij kinderen met (verschillende categorieën van) JIA van 0 tot 18 jaar?

**Aanbevelingen afbouwstrategie MTX en bDMARDs**

Bij JIA met uveitis dient de behandeling te worden afgestemd met de oogarts, zie ook Richtlijn Uveitis (www.oogheelkunde.org/richtlijn/uveitis).

| | | |
|---|---|---|
| **Methotrexaat** | **sterk** | Monotherapie MTX: na 9 maanden klinische inactieve ziekte moet overwogen worden om de behandeldosis met MTX af te bouwen en te stoppen. |
| **bDMARDs** | **zwak** | Combinatie therapie csDMARD met biological of monotherapie met bDMARD: er is momenteel onvoldoende bewijs om een advies te geven ten aanzien van de strategie van het afbouwen en stoppen van combinatie-therapie MTX en bDMARDs danwel monotherapie met bDMARDs. |

**Uitgangsvraag 5: effectiviteit en veiligheid van MTX bij JIA en sacroiliitis**

Wat is de effectiviteit en veiligheid van methotrexaat bij kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar als er sprake is van sacroiliïtis, zoals deze kan voorkomen bij artritis met enthesitis; artritis psoriatica, en ongedifferentieerde artritis?

**Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid van MTX bij JIA en sacroiliitis**

| | | |
|---|---|---|
| **Methotrexaat** | **sterk** | Behandeling met uitsluitend MTX bij JIA met aantoonbare sacroliliitis wordt afgeraden; bij falen van NSAID therapie (tenminste 1) wordt aangeraden anti-TNF-alfa erbij te starten. Aanvullende MTX behandeling dient overwogen te worden zowel voor het synergistisch effect ten aanzien van overige ziekte-manifestaties, met name perifere artritis, als ter voorkoming van immunogeniciteit (vorming van antilichamen). |

**Uitgangsvraag 6: vaccinaties bij DMARDs**

- Wanneer kunnen kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar met gebruik van csDMARDs of bDMARDs welke vaccinaties toegediend krijgen?
- Wat is het beleid rondom vaccinaties t.a.v. het voortzetten / stoppen van NSAIDs, csDMARDs en bDMARDs?

**Aanbevelingen vaccinaties bij DMARDs**

**Als immunosuppressief beschouwde doseringen glucocorticoïden/ DMARDs**

| **Medicament** | **Dosering** |
|---|---|
| prednison | > 0,2 mg/kg of ≥ 20 mg per dag |
| methylprednison | bij intraveneuze toediening |
| methotrexaat | >15 mg/m$^2$/week |
| sulfasalazine | >40 mg/kg/dag |
| leflunomide | >0,5 mg/kg/dag |
| alle biologicals (bDMARDs) | in alle doseringen |

**Soorten vaccins:**

**Niet-levende vaccins:** Difterie, Kinkhoest, Tetanus, Polio, Hemopilus Influenza, pneumococ, hepatitis A, hepatitis B, baarmoederhals kanker (Human Papilloma virus HPV), griepvaccinatie (influenza vaccinatie).

**Levend verzwakte vaccins**: bof, mazelen, rode hond, varicella zoster, gele koorts, BCG, oraal polio vaccin, oraal typhus vaccin.

| | | |
|---|---|---|
| **Vaccinaties bij DMARDS** | **sterk** | **Rijksvaccinatie programma (**www.rivm.nl**):**<br>Er wordt geadviseerd om alle kinderen met JIA, behoudens degene die bDMARDs of een hogere dosering prednison (> 0,2 mg/kg of ≥ 20 mg per dag) gebruiken, het reguliere Rijksvaccinatie programma aan te bieden. De door patiënt gebruikte medicatie hoeft hiervoor niet te worden onderbroken. |

| | | |
|---|---|---|
| | **zwak** | Ook kinderen met JIA die bDMARDs of een hogere dosering prednison (>0,2 mg/kg of ≥ 20 mg per dag) gebruiken kunnen het Rijksvaccinatie programma volgen, met uitzondering van de levend verzwakte vaccins (BMR). Deze moeten op individuele basis wel worden overwogen, maar dit dient dan in overleg met een kenniscentrum te gebeuren, zodat de respons op dergelijke vaccinaties vastgelegd kan worden. Bij patiënten met een hogere dosering prednison (>0,2 mg/kg of ≥ 20 mg per dag) bij voorkeur vaccinatie uitstellen totdat behandeldosis is gedaald. Indien mogelijk heeft boosteren met BMR vaccinatie minimaal 2 weken voor start van een bDMARDs de voorkeur. |
| | **zwak** | **Griepvaccinatie:**<br>De werkgroep acht influenzavaccinatie veilig bij kinderen met JIA. |
| | **zwak** | **Reizigersvaccinaties:**<br>Er wordt geadviseerd om alle kinderen met JIA en het gebruik van immunosuppressieve medicatie (csDMARDs, bDMARDs, prednison) de gebruikelijke reizigers vaccinaties (met uitzondering van de levende vaccins) aan te bieden en bij hepatitis A en hepatitis B* de respons titers te bepalen. Bij kinderen met JIA en immunosuppressieve medicatie wordt geadviseerd om geen levend verzwakte reisvaccinaties toe te dienen zoals het BCG vaccin, het gele koorts vaccin, het orale poliomyelitis vaccin en het orale typhus vaccin.<br>Bij alle kinderen met het gebruik van csDMARDs, bDMARDs, en prednison wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar een kenniscentrum voor reizigersvaccinaties. |
| | **zwak** | De werkgroep is van mening dat het bepalen en vervolgen van antistoftiters na vaccinaties en het geven van boostervaccinaties, met name bij kinderen met JIA die bDMARDs of een hogere dosering prednison (>0,2 mg/kg of ≥ 20 mg per dag) gebruiken overwogen moet worden. |

* alle kinderen geboren op of na 1 augustus 2011 krijgen in Nederland een hepatitis B vaccinatie aangeboden in het Rijksvaccinatie programma.

**Uitgangsvraag 7: effectiviteit en veiligheid maagbescherming en Coxibs**

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande medicatie bij kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar?

a) Maagbescherming (protonpompremmers esomeprazol en omeprazol) bij gebruik van NSAIDs en/ of systemische glucocorticoïden
   - Ibuprofen, naproxen, diclofenac, indomethacine, en preferentiëel niet-selectief NSAID meloxicam

b) Coxibs (celecoxib, etoricoxib)

NSAIDs worden vaak langdurig gegeven aan patiënten met JIA om pijn en andere symptomen van ontsteking te verminderen. De belangrijkste bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, misselijkheid en verminderde eetlust.

Op basis van hun selectiviteit voor COX-1 en COX-2 worden NSAIDs ingedeeld in:

1. Klassieke NSAIDs (waaronder acetylsalicylzuur, diclofenac, ibuprofen, indometacine, naproxen, piroxicam), deze remmen zowel COX-1 als COX-2 en worden ook wel niet-selectieve (ns)NSAIDs genoemd;
2. Preferentiële NSAIDs (waaronder meloxicam), deze vertonen een zekere mate van selectiviteit voor COX-2, maar verliezen dit bij hogere doseringen;
3. Coxibs (celecoxib, etoricoxib), dit zijn COX-2-selectieve NSAIDs die COX-1 over het gehele therapeutische doseringsgebied niet remmen.

**Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid maagbescherming en Coxibs**

| | | |
|---|---|---|
| **Maagbescherming** | **zwak** | Bij (met name langdurig, dwz ≥ 4 weken) dagelijks NSAID gebruik bij patiënten met JIA is het advies laagdrempelig protonpompremmers voor te schrijven bij het optreden van gastro-intestinale klachten om buikklachten te verminderen en daarmee therapie trouw te vergroten. Het preventief voorschrijven van protonpompremmers is niet noodzakelijk. |
| | **sterk** | Bij gelijktijdig gebruik van NSAIDs en systemische glucocorticoïden wordt het gebruik van protonpompremmers geadviseerd om gastro-intestinale klachten te voorkomen. |

| | | |
|---|---|---|
| **Coxibs** | **zwak** | Celecoxib is een behandeloptie bij patiënten met JIA indien andere NSAIDs geen goede optie zijn bijvoorbeeld in verband met (verwachte) gastro-intestinale bijwerkingen, voorkeur voor laagfrequente dosering of onvoldoende effect. |
| | **zwak** | Meloxicam is een behandeloptie bij patiënten met JIA indien andere NSAIDs geen goede optie zijn bijvoorbeeld in verband met (verwachte) gastro-intestinale bijwerkingen, voorkeur voor laagfrequente dosering of onvoldoende effect. |

**Uitgangsvraag 8: effectiviteit (toedieningswijze) specifieke medicatie**

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande (toedieningswijze van) medicatie bij kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar?

- Meest optimale startdosering van conventionele synthetische DMARDs (csD MARDs)
- Hydroxychloroquine
- Biosimilars
- Combinatietherapie csDMARDs

**Aanbevelingen effectiviteit (toedieningswijze) specifieke medicatie**

Zie ook tabel Leidraad doseringen medicatie bij behandeling JIA, Bijlage 6

| | | |
|---|---|---|
| **Methotrexaat** | **sterk** | Dosering 10-15 mg/m$^2$ lichaamsoppervlakte 1 maal per week, p.o. of s.c. (maximaal 25 mg); om toxiciteit te voorkomen wordt foliumzuur bijgegeven (zie Uitgangsvraag 9 en 13 en Bijlage 6 voor dosering). Aandacht voor adequate anticonceptie i.v.m. teratogeniciteit. |
| **Sulfasalazine** | **sterk** | Dosering 12,5 mg/kg/dag in 2-3 doses startdosis.<br>NB In verband met mogelijke overgevoeligheid reacties en bijwerkingen wordt geadviseerd de behandeldosis geleidelijk op te bouwen onder strikte laboratorium controles van bloedbeeld en leverenzymen tot maximaal 50mg/kg/dag (met een maximum van 2 gram tot 3 gram per dag) in 2-3 doses. |

| | | |
|---|---|---|
| **Hydroxychloroquine** | **zwak** | 5-7 mg/kg/dag per os; dosering kan dagelijks of om de dag gegeven worden om adequate behandeldosis te bereiken. Screening voor retinopathie door de oogarts is van belang (zie Uitgangsvraag 9). |
| **Leflunomide*** | **zwak** | Op basis van lichaamsgewicht en p.o.:<br>< 20 kg: dag 10 mg/ om de dag in 1 dosis<br>20-40 kg: 10-20 mg/dag in 1 dosis<br>> 40 kg: 20 mg/dag in 1 dosis<br>Aandacht voor adequate anticonceptie ivm teratogeniciteit en langdurige wash-out periode. |
| **Switchen** | **zwak** | Het switchen van een biological naar een biosimilar kan in overweging worden genomen onder strikte monitoring van effectiviteit en bijwerkingen. |
| **Combineren csDMARDs** | **zwak** | Bij kinderen met polyarticulaire JIA is in individuele gevallen het vroeg starten van combinatie therapie bestaande uit MTX (oraal/subcutaan), sulfasalazine en hydroxychloroquine met glucocorticoïden bridging een behandeloptie. Verder onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van combinatie therapie van csDMARDs bij kinderen met JIA is gewenst. |

* wash-out procedure leflunomide, zie Farmacotherapeutisch Kompas en Kennisbank KNMP

**Uitgangsvraag 9: screening bij csDMARDs en bDMARDs (biologicals)**

Welke screening (zoals bloedbeeld, lever-/nierfunctie, virusserologie, radiologie, screening latente tuberculose) is nodig voor het veilig kunnen starten en behandelen met conventionele synthetische (cs)/biologische (b)DMARDs ("biologicals")?

**Aanbevelingen screening bij csDMARDs en bDMARDs (biologicals)**

Voor details bij de aanbevelingen wordt verwezen naar de resultaten 3.9.3.

| | | |
|---|---|---|
| **Methotrexaat** | **sterk** | Bij MTX gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, kreatinine, en ALAT geadviseerd (zie resultaten). |

| | | |
|---|---|---|
| | **sterk** | Aanbevolen wordt om wekelijks foliumzuur te starten 24-48 uur na het gebruik van MTX om de gastro-intestinale, hepatische bijwerkingen, slijmvlieslaesies, en malaise te verminderen (zie resultaten). |
| | **zwak** | Het navragen van het doormaken van varicella dan wel het testen van varicella antistoffen wordt aanbevolen in verband met een vergrote kans op het ernstig verlopen van de varicella infectie bij MTX gebruik. |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor adequate anticonceptie / kinderwens in verband met het teratogene effect van MTX. |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor vaccinaties RVP, hepatitis, en reisvaccinaties (zie resultaten) tijdens MTX gebruik (zie uitgangsvraag 6). |
| **Sulfasalazine** | **sterk** | Bij SSZ gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, leverenzymen, kreatinine, en immuunglobulines geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor een mogelijke overgevoeligheidsreactie bij SSZ gebruik. |
| | **sterk** | SSZ kan worden gebruikt bij zwangerschapswens. |
| **Hydroxychloroquine** | **sterk** | Bij HCQ gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, leverenzymen, kreatinine, geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Tijdens HCQ gebruik screening door oogarts voor mogelijk ontstaan van retinopathie. |
| | **sterk** | HCQ kan worden gebruikt bij zwangerschapswens (zie schema bij resultaten). |
| **Leflunomide** | **sterk** | Bij leflunomide gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, kreatinine, en leverenzymen geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Bij leflunomide gebruik dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden. |

| | | |
|---|---|---|
| | **zwak** | Het navragen van het doormaken van varicella dan wel het testen van varicella antistoffen wordt aanbevolen in verband met een vergrote kans op het ernstig verlopen van de varicella infectie bij leflunomide gebruik. |
| | **sterk** | Zorgvuldige monitoring van bloedbeeld en leverenzymen is tijdens behandeling met leflunomide essentieel en het wordt afgeraden om leflunomide tegelijk met hepatotoxische of hematoxische DMARDs (bijvoorbeeld MTX) toe te dienen. |
| | **sterk** | Bij hepatotoxiciteit of ernstige infecties kan het nodig zijn leflunomide behandeling te staken en in verband met de zeer lange halfwaardetijd een wash-out procedure te starten (controle serumspiegels afbraakproducten). |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor adequate anticonceptie en bij kinderwens een wash-out procedure i.v.m. de teratogeniteit en embryotoxiteit en de zeer lange halfwaarde tijd van leflunomide (zie schema bij resultaten). |
| **Anti-tnf-alfa** | **sterk** | Bij anti-TNF-alfa gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, kreatinine, en leverenzymen geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Alle patiënten die starten met een anti-TNF-alfa moeten voor start getest worden op een latente tuberculose infectie. |
| | **sterk** | Het testen op antilichamen tegen hepatitis B of C voor start van anti-TNF-alfa wordt aanbevolen voor patiënten met risicofactoren voor een dergelijke infectie. |
| | **zwak** | Het navragen van het doormaken van varicella dan wel het testen van varicella antistoffen wordt aanbevolen in verband met een vergrote kans op het ernstig verlopen van de varicella infectie bij anti-TNF gebruik. |
| | **sterk** | Aandacht voor vaccinaties RVP, hepatitis, en reisvaccinaties (zie uitgangsvraag 6) |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor voorlichting en adequate anticonceptie / kinderwens tijdens het gebruik van anti-tnf-alfa. |

| | | |
|---|---|---|
| **Overige biologicals: abatacept, anakinra, canakinumab, tocilizumab** | **sterk** | Bij biological gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, kreatinine, en leverenzymen geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Alle patiënten die starten met een biological moeten voor start getest worden op een latente tuberculose infectie (geldt niet voor anakinra). |
| | **sterk** | Het testen op antilichamen tegen hepatitis B of C voor start van biologicals wordt aanbevolen voor patiënten met risicofactoren voor een dergelijke infectie. |
| | **zwak** | Het navragen van het doormaken van varicella dan wel het testen van varicella antistoffen wordt aanbevolen in verband met een vergrote kans op het ernstig verlopen van de varicella infectie bij biological gebruik |
| | **sterk** | Aandacht voor vaccinaties RVP, hepatitis, en reisvaccinaties (zie uitgangsvraag 6). |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor voorlichting en adequate anticonceptie / kinderwens in verband met de nog onbekende effecten van deze biologicals en zwangerschap. |

**Uitgangsvraag 10: antistofvorming bij biologicals**

Wanneer en bij welke biologicals is er een indicatie om antistoffen te bepalen, hoe kan antistofvorming tegen biologicals, als bijwerking bij het gebruik van biologicals, worden voorkomen en hoe kan dit worden behandeld?

**Aanbevelingen antistofvorming bij biologicals**

| | | |
|---|---|---|
| **Biologicals** | **sterk** | Bij infliximab en adalimumab wordt combinatietherapie met MTX aanbevolen om ADA (anti-drug-antistoffen) vorming tegen te gaan. |
| | **zwak** | Bij patiënten met een dalende klinische respons op een biological, kan het zinvol zijn om de concentratie (dalspiegel) te bepalen in het bloed. Bij een lage concentratie, kan aanvullend onderzoek worden gedaan naar antidrug antistoffen zijn om onderscheid te maken tussen non-compliance, te lage dosering |

| | | |
|---|---|---|
| | | en ADA vorming. |
| | **zwak** | Indien er sprake is van ADA vorming in combinatie met een verminderde respons kan overwogen worden om te switchen naar een ander middel (met eventueel het zelfde aangrijpingspunt) of om met aanpassing van de dosering/frequentie wel klinische effectieve serumspiegels te bereiken. |

**Uitgangsvraag 11: aandachtspunten eerste lijn**

Welke zijn de belangrijke aandachtspunten voor de eerste lijn bij de verschillende medicamenten welke gebruikt worden bij de behandeling van JIA, met name methotrexaat, anti-TNF-alfa, en andere biologicals?

**Aanbevelingen aandachtspunten eerste lijn**

Voor details bij de aanbevelingen wordt verwezen naar de resultaten 3.11.3.

| | |
|---|---|
| **sterk** | Bij aanhoudende gewrichtsklachten en verdenking op een inflammatoire gewrichtsaandoening zoals juveniele idiopatische artritis is een snelle verwijzing naar een kinderarts of kinderarts-reumatoloog geïndiceerd, vanwege de effectiviteit van vroegtijdige behandeling met DMARDs. |
| **sterk** | Wanneer de diagnose JIA is gesteld en de behandeling daarvan wordt ingesteld is, het van belang dat de kinderarts-reumatoloog/ hoofdbehandelaar alle relevante veranderingen in medicamenteus beleid (csDMARDS, biologicals en systemische glucocorticoïden) communiceert met de eerste lijn, inclusief mogelijke werking/bijwerkingen en interacties. |
| **zwak** | De eerste lijn kan geconfronteerd worden met diverse aspecten en consequenties van gebruik van csDMARDs en biologicals zoals; bijwerkingen, co-medicatie, risico op infecties, beleid rondom vaccinaties, en operaties. In Tabel 3.11.4 staan de belangrijkste bijwerkingen van gebruikte medicatie samengevat. Zie hiervoor ook de andere specifieke uitgangsvragen 1,2,6,7,8,9,12 en 13 hierover, en de Leidraad doseringen medicijnen bij behandeling JIA in Bijlage 6. |

| | |
|---|---|
| **sterk** | Als professionals in de eerste lijn geconfronteerd worden met bijwerkingen, complicaties, veranderingen in het klinisch beeld of intercurrente ziekten en/of andere vragen over patiënten met JIA moeten zij laagdrempelig, bij twijfel bij patiënt, ouder of behandelaar, contact kunnen leggen met het behandelend centrum voor overleg en advies. |
| **sterk** | Cotrimoxazol en trimethoprim kunnen de toxiciteit van MTX verhogen, vooral hematologische toxiciteit is gemeld. Deze middelen moeten (zo mogelijk) worden vermeden. Bij een indicatie voor behandeling met cotrimoxazol en trimethoprim bij een patiënt die MTX gebruikt dient overleg plaats te vinden met het behandelcentrum en zal veelal (extra) foliumzuur gedurende de behandeling worden voorgeschreven |
| **sterk** | Gezien het teratogene effect van MTX, leflunomide en mogelijk ook van biologicals is het gebruik van adequate anticonceptie bij patiënten met JIA die seksueel actief zijn noodzakelijk. De behandelend kinderarts-reumatoloog/hoofdbehandelaar zal voor overleg over en starten van anticonceptie de patiënt naar de huisarts verwijzen. |

**Tabel 3.11.4: Meest voorkomende bijwerkingen van veel gebruikte DMARD's en biologicals [samenvattend vanuit kinderformularium en standaard NHG]**
**zie ook Tabel Leidraad doseringen medicatie behandeling JIA** Bijlage 6**.**

| | |
|---|---|
| Methotrexaat | maag-darmklachten, misselijkheid, leukopenie, trombopenie, leverenzymafwijkingen, stomatitis, hoofdpijn, moeheid, duizelig, huiduitslag, pneumonitis, anticipatoire klachten |
| Sulfasalazine | maag-darmklachten, hoofdpijn, duizelig, huiduitslag, depressieve gevoelens, leukopenie, agranulocytose, leverenzymafwijkingen |
| Leflunomide | maag-darmklachten, diarree, stomatitis, leverenzymafwijkingen, leukopenie, hypertensie |
| Hydroxychloroquine | maag-darm klachten, huidafwijkingen, haarverlies, duizeligheid, retina-afwijkingen bij langdurig hoge dosering |
| Etanercept | infecties, met name bovenste luchtwegen, huidinfecties. Reacties injectieplaats |
| Infliximab | infusiereacties, infecties, maag-darmklachten, antistoffen tegen infliximab |
| Adalimumab, Golimumab | infecties, met name lagere en bovenste luchtwegen, leukopenie, anemie, stijging leverenzymwaarden, reacties injectieplaats, maag-darmklachten, huiduitslag |
| Tocilizumab | bovenste luchtweginfectie, hypercholesterolemie, herpesinfecties, maag-darm klachten, infusie gerelateerde reacties, stijging leverenzymwaarden leukopenie, neutropenie |
| Anakinra | reactie op de injectieplaats, hoofdpijn, neutropenie, ernstige infecties |
| Abatacept | infecties bovenste onderste luchtwegen, urineweginfecties, herpes simplex , herpes zoster, rhinitis, hoest, buikpijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie, huiduitslag, hypertensie, blozen, vermoeidheid, asthenie, duizeligheid, leverenzymafwijkingen |

**Uitgangsvraag 12: beleid rondom operaties**

Wat is het beleid rondom operaties t.a.v. het voortzetten/ stoppen van NSAIDs en conventionele synthetische (cs) en biologische (b) DMARDs?

**Aanbevelingen beleid rondom operaties**

Voor details bij de aanbevelingen wordt verwezen naar de resultaten en overige overwegingen 3.12.3.

| | |
|---|---|
| **sterk** | NSAIDs, met uitzondering van acetylsalicylzuur, hoeven preoperatief niet gestopt te worden, aangezien er bij NSAID gebruik perioperatief geen verhoogd risico op bloedingen is. |
| **sterk** | Conventionele synthetische DMARDs hoeven preoperatief niet gestopt te worden, aangezien er geen verhoogd risico op infecties en slechte wondgenezing is. Het advies is wel om op de dag van de operatieve ingreep de conventionele synthetische DMARDs over te slaan, gezien de kans op geneesmiddelen interactie bij anesthesie. |
| **zwak** | Bij biologische DMARDs wordt bij een electieve ingreep geadviseerd deze medicatie tijdelijk te staken. Per individuele patiënt moet het risico op infectie en slechte wondgenezing afgewogen worden tegen het risico op opvlamming van de ziekte en de mogelijke gevolgen daarvan. |

**Uitgangsvraag 13: MTX-intolerantie**

Hoe wordt methotrexaat (MTX) verdragen door kinderen met JIA en wat kan aan MTX-intolerantie worden gedaan?

1. Hoe vaak treedt MTX-intolerantie op bij gebruik van MTX bij JIA?
2. Is het van tevoren te voorspellen of MTX-intolerantie optreedt bij een individuele patiënt?
3. Op welke wijze kan MTX-intolerantie voorkomen of behandeld worden?

**Aanbevelingen MTX-intolerantie:**

| | |
|---|---|
| **sterk** | Gezien het frequente optreden van MTX-intolerantie en het effect daarvan op de kwaliteit van leven van JIA-patiënten, adviseren we om bij elke (poli-) klinische beoordeling naast de effecten van MTX op de ziekteactiviteit ook de bijwerkingen en potentiële intolerantie-verschijnselen te evalueren. Dat laatste gebeurt bij voorkeur tenminste 2x/jaar middels de MISS-score. |
| **sterk** | Bij de evaluatie van de werking van MTX op de ziekteactiviteit (in de regel op zijn vroegst na 3-6 maanden behandeling) dient de eventuele aanwezigheid en ernst van MTX-intolerantie mee te worden genomen in de afweging om de behandeling te escaleren (verhogen MTX of switch naar anti-TNF-alfa) of te de-escaleren (bij lage ziekte activiteit of klinisch inactieve ziekte). |
| **zwak** | In individuele gevallen, en in overleg met de patiënt, kan besloten worden tot een andere toedieningsvorm, proefbehandeling met anti-emetica, switchen tussen oraal en subcutaan gebruik van MTX, of psychologische begeleiding, ter evaluatie van het effect op de MTX-intolerantie bij deze patiënt. |

# 2. ALGEMENE INLEIDING

## 2.1. Samenstelling werkgroep

*Kernwerkgroep*

- Mw. dr. M.A.J. van Rossum, kinderarts-reumatoloog/immunoloog en projectleider, Amsterdam Rheumatology and Immunology Center | Reade en Emma Kinderziekenhuis AMC, NVKR
- Mw. dr. F.H.M. Vrieling-Prince, kinderarts, Erasmus MC Sophia, NVKR
- Mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog/richtlijnmethodoloog adviseur PROVA
- Mw. dr. L.M.A.J. Venmans, epidemioloog NVK

*Werkgroep*

- Mw. dr. W. Armbrust, kinderarts-reumatoloog/immunoloog UMC Groningen, NVKR
- Mw. S. Bookelman, Jeugdreuma Vereniging Nederland *(vanaf december 2016)*
- Mw. dr. D.M.C. Brinkman, kinderarts-reumatoloog/immunoloog afdeling Kindergeneeskunde, Alrijne ziekenhuis, en LUMC, NVKR
- Mw. dr. S. Gorter, reumatoloog Maastricht UMC, NVR / NVKR
- Mw. dr. M. Hoekstra, reumatoloog Isala, NVR / NVKR
- Mw. dr. S.S.M. Kamphuis, kinderarts-reumatoloog/immunoloog Erasmus MC Sophia, NVKR
- Mw. dr. P. van Peet, huisarts LUMC, NHG
- Dhr. dr. C.G. Schoemaker, Jeugdreuma Vereniging Nederland (*vanaf maart 2016)*
- Dhr. dr. S.J. Vastert, kinderarts-reumatoloog/immunoloog UMC Utrecht, NVKR
- Mw. T.J. Zuijderduijn, Jeugdreuma Vereniging Nederland *(tot december 2016)*
- Mw. dr. J. Zwaveling, ziekenhuisapotheker, NVZA

*Meelezers/consulenten*

- Mw. prof. dr. J.H. de Boer, oogarts UMC Utrecht, NOG
- Mw. drs. P.C.E. Hissink-Muller, kinderarts-reumatoloog/immunoloog LUMC en Erasmus MC Sophia, NVKR
- Mw. drs. E.P.A.H. Hoppenreijs, kinderarts-reumatoloog/immunoloog UMC St. Radboud, NVKR
- Mw. drs. J.M. Johannes, jeugdarts, arts Maatschappij & Gezondheid - Jeugd
- Mw. drs. B. Knoester, kinderrevalidatiearts, Reade, VRA
- Dhr. dr. O. Lelieveld, fysiotherapeut UMC Groningen, KNGF

- Mw. M. de Neef, kinderverpleegkundige Emma kinderziekenhuis AMC, V&VN
- Dhr. dr. R.J. Nievelstein, radioloog UMC Utrecht. NVvR
- Dhr. dr. H.J. Oostenbroek, orthopeed, Hagaziekenhuis, NVO
- Mw. dr. E.J.H. Schatorjé, kinderarts – fellow kinderreumatologie / immunologie, St. Maartenskliniek , NVKR
- Mw. dr. A. Witteman, Adviserend Geneeskundige, VGZ, Zorgverzekeraars Nederland

## 2.2. Inleiding

Juveniele idiopathische artritis (JIA) is een heterogene ziekte die alle vormen van artritis omvat, ontstaat voor het 16e levensjaar, meer dan 6 weken aanhoudt en geen bekende oorzaak kent [1]. Het is de meest voorkomende reumatische aandoening bij kinderen; prevalentie cijfers wereldwijd liggen tussen de 0,07 en 4,01 per 1000 kinderen [2]. Hoewel de precieze oorzaak onbekend is, is de huidige gedachte (gebaseerd op onderzoek) dat het gaat om een multifactoriële auto-immuun ziekte waaraan zowel omgevingsfactoren als genetische factoren bijdragen [3]. JIA wordt gekarakteriseerd door een chronische inflammatie van de gewrichten, die kan leiden tot gewrichtsschade met als gevolg chronische pijn en verlies van gewrichtsfunctie [4]. Om de verschillende vormen van JIA te groeperen voor onderzoek en therapie, is er door de International League of Associations for Rheumatology (ILAR) in 2004 een indeling gemaakt in 7 JIA categorieën (zie paragraaf 2.5)[1].

Er zijn verschillende medicamenteuze behandelstrategieën voor JIA. In het verleden werd de keuze voor een bepaalde behandelstrategie bepaald door de verschillende JIA categorieën [5]. Tegenwoordig wordt, naar voorbeeld van de in 2011 gepubliceerde aanbevelingen van de American College of Rheumatology (ACR) voor de behandeling van JIA, de keuze voor een behandelstrategie gebaseerd op het aantal en de aard van de betrokken gewrichten, het al dan niet systemische karakter van de ziekte, de mate van ziekte activiteit en het aanwezig zijn van factoren die de prognose nadelig beïnvloeden [6]. In het afgelopen decennium zijn de therapeutische mogelijkheden voor JIA dusdanig verbeterd dat het mogelijk is geworden te streven naar een volledige onderdrukking van de ziekte activiteit.

Bij een goede respons op de ingestelde behandeling maken de meeste kinderen met JIA een normale groei en ontwikkeling door en kunnen ze veelal deelnemen aan de sporten van hun keuze en bij de leeftijd passende sociale activiteiten. Voor kinderen, jongeren en hun ouders is het belangrijk om te leren omgaan met de klachten en wisselende beperkingen die kunnen optreden tijdens een fase van actieve ziekte. Het aanleren van een balans tussen belasting en belastbaarheid, omgaan met vermoeidheid, het inpassen van voldoende fysieke activiteit in het dagelijks leven en het leren omgaan met chronisch medicatiegebruik zijn

onderwerpen welke door multidisciplinaire behandelingen kunnen worden ondersteund. Hoewel paramedische behandeling en psychosociale ondersteuning essentiëel zijn bij de behandeling van kinderen met JIA valt een systematische overzicht van indicaties en uitvoeringswijze van deze behandelingen buiten het focus van deze richtlijn.

Ook de behandeling van JIA gerelateerde uveitis, een veelvoorkomende complicatie bij JIA, wordt in deze richtlijn niet expliciet besproken omdat de behandeling van uveitis buiten de scope van deze richtlijn valt. Bij de besluitvorming over de behandeling van JIA speelt de aan/afwezigheid van uveitis wel een rol, en kan de aanwezigheid van uveitis leidend zijn in de therapie keus. Wanneer de aan/afwezigheid van uveitis een rol speelt in de JIA behandeling wordt in deze richtlijn voor de behandeling van JIA gerelateerde uveitis verwezen naar de Richtlijn Uveitis van het Nederlands Oogheelkundig Genootschap (NOG).

Op dit moment zijn nog geen Nederlandse richtlijnen beschikbaar voor de indicatiestelling van het starten en stoppen van antireumatische medicatie bij patiënten met JIA. Momenteel is er een nieuwe Europese richtlijn, genaamd SHARE (acronym voor “Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe" project). Deze internationale behandelrichtlijn (S.J. Vastert et al.; manuscript in preparation) is gebaseerd op een systematische literatuurreview (verricht in juni 2013) volgens de EULAR methodologie[7] en een serie van consensus meetings waarin 20 internationale experts na grondige voorbereiding door een online survey (surveymonkey) over voorgestelde aanbevelingen middels de Delphi methode consensus trachtten te bereiken. Alleen aanbevelingen die op instemming van tenminste 80% van de experts konden rekenen, zijn uiteindelijk opgenomen in de definitieve lijst van aanbevelingen. Naast aanbevelingen gebaseerd op de literatuur review (met name over diagnose en therapie van JIA) zijn er ook expert-based aanbevelingen besproken (bijvoorbeeld over transitie, frequentie van polikliniek controles, screening op uveitis, verstrekken van patiëntinformatie). Opnieuw werden alleen die aanbevelingen die op instemming van tenminste 80% van de experts konden rekenen opgenomen in de definitieve richtlijn.

De lijst van aanbevelingen van SHARE is gebruikt als uitgangspunt voor de voorliggende nationale richtlijn. Er was behoefte aan de ontwikkeling van een landelijke richtlijn omdat niet alle knelpunten in de behandeling in Nederland in de Europese SHARE richtlijn werden besproken. En tevens werden er soms aanpassingen gedaan zodat de adviezen aansloten bij de Nederlandse situatie. Daarnaast is de inbreng van de Jeugdreuma Vereniging Nederland (JVN), de Nederlandse patiëntenvereniging, meegenomen.

## 2.3. Doelstelling

Het doel van dit project is het ontwikkelen van een richtlijn met aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk om de behandeling van kinderen met JIA door kinderarts-reumatologen en door reumatologen of kinderartsen met aandachtsgebied kinderreumatologie, in Nederland te stroomlijnen en ondersteunen. Daarnaast kunnen andere zorgverleners die betrokken zijn bij de behandeling van kinderen met JIA zoals, huisartsen, kinderartsen, oogartsen, (kinder)revalidatie-artsen, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, apothekers, fysiotherapeuten en patiënten (en hun ouders), hun voordeel doen met de informatie in deze richtlijn.

## 2.4. Doelgroep

Kinderen en adolescenten met JIA in de leeftijd van 0 tot 18 jaar. Waar in de richtlijn gesproken wordt over de patient, kan in de context van beslissen over medisch handelen ook de juridisch vertegenwoordiger van de patient, namelijk de ouders/voogden van de jongere, bedoeld worden. Wie de arts moet informeren en om toestemming vragen voor een medische behandeling, hangt af van de leeftijd van de minderjarige patiënt (bron KNMG; www.knmg.nl):

- Bij kinderen tot 12 jaar is de toestemming van de ouders/voogden vereist. Toestemming van het kind is niet nodig, maar deze heeft wel recht op informatie. De arts moet de voorlichting afstemmen op het bevattingsvermogen van het kind.
- Bij jongeren van 12 tot 16 jaar is de toestemming van de ouders/voogden en van de jongere zelf vereist. In twee uitzonderingsgevallen is de toestemming van alleen de jongere voldoende.
    - Als het niet behandelen van de jongere voor hem ernstig nadeel oplevert (denk aan geslachtsziekte, vaccinatie) hoeven de ouders over de behandeling niet te worden ingelicht.
    - Als de behandeling de weloverwogen wens is van de jongere (denk aan abortus, vaccinatie). In dit geval dient de arts in principe wel met de ouders/voogden te overleggen, maar het goed hulpverlenerschap kan met zich meebrengen dat zij over de behandeling niet worden geïnformeerd. Ook in deze leeftijdscategorie dienen de jongeren naar hun bevattingsvermogen te worden geïnformeerd over de behandeling.
- Jongeren vanaf 16 jaar beslissen zelfstandig en hebben een zelfstandig recht op informatie. Dit principe is voor medische behandelingen nader uitgewerkt in de Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst (WGBO).

## 2.5. Definities

### 2.5.1. Definities verschillende JIA categorieën volgens ILAR criteria [1,8]

| JIA categorie | Karakteristieken | % van totaal | Begin leeftijd | Sexe ratio (♀:♂) |
|---|---|---|---|---|
| 1. Systemische juveniele idiopatische artritis | Artritis en dagelijks koorts ≥3 dagen, samen met tenminste een van de volgende kenmerken: voorbijgaande erythemateuze rash, gegeneraliseerde lymfeklier vergroting, hepatomegalie of splenomegalie (of beiden), serositis | 4-17% | Gedurende de kindertijd (0-16 jaar) | 1:1 |
| 2. Oligo-articulaire JIA | Artritis in 1-4 gewrichten gedurende de eerste 6 maanden van de ziekte | 27-60% | Vroeg in de kindertijd (piek 2-4 jaar) | 5:1 |
| - Persisterend | Artritis in ≤4 gewrichten gedurende het gehele ziekteverloop | 40% | | |
| - Uitgebreid (extended) | Artritis in >4 gewrichten na de eerste 6 maanden van de ziekte | 20% | | |
| 3. Polyarticulaire JIA Reumafactor positief | Artritis in ≥5 gewrichten gedurende de eerste 6 maanden van de ziekte met twee of meer positieve reumafactor testen die tenminste 3 maanden na elkaar getest zijn | 2-7% | Laat in de kindertijd of adolescentie | 3:1 |
| 4. Polyarticulaire JIA Reumafactor negatief | Artritis in ≥5 gewrichten gedurende de eerste 6 maanden van de ziekte met negatieve reumafactor testen | 11-30% | Vroege piek 2-4 jaar en late piek 6-12 jaar | 3:1 |
| 5. Artritis psoriatica | Artritis en psoriasis, of artritis met tenminste twee van de volgende kenmerken: dactylitis, onychia punctata of onycholyse, | 2-11% | Laat in de kindertijd of adolescenti | 1:1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | een eerstegraads familielid met psoriasis | | e | |
| 6. Enthesitis gerelateerde artritis | Artritis en enthesitis, of artritis of enthesitis met tenminste twee van de volgende kenmerken: gevoeligheid van het sacroiliacale gewricht of inflammatoire lumbosacrale pijn (of beiden), HLA-B27 antigeen positief, begin ziekte bij een jongen ouder dan 6 jaar, acute anterior uveitis, een eerstegraads familielid met een HLA-B27 geassocieerde ziekte* | 1-11% | Laat in de kindertijd of adolescenti e | 1:7 |
| 7. Ongedifferentie erde artritis | Artritis die niet voldoet aan de criteria van een van de specifieke JIA categorieën of voldoet aan de criteria van meerdere JIA categorieën. | 11-21% | | |

*Ankylosing spondylitis, enthesitis gerelateerde artritis, sacroiliitis met inflammatory bowel disease (IBD), urethro-oculosynoviaal syndroom (trias: uretritis, artritis, conjunctivitis/iriditis), of acute anterior uveitis.

In de literatuur wordt vaak gesproken over polyarticulaire en oligoarticulaire JIA en wordt de specifieke indeling zoals de ILAR die voorstelt, niet gevolgd. Onder polyarticulaire JIA kunnen de volgende JIA categorieën vallen: oligoarticulair uitgebreid, polyarticulair reumafactor positief en negatief, artritis psoriatica, enthesitis gerelateerde artritis en ongedifferentieerde artritis, mits er in de geschiedenis meer dan 4 verschillende actieve gewrichten waren.
Onder oligoarticulaire JIA kunnen de volgende JIA categorieën vallen: oligoarticulair beperkt, artritis psoriatica, enthestitis gerelateerde artritis en ongedifferentieerde artritis, mits er in de geschiedenis 4 of minder verschillende actieve gewrichten waren.
De systemische JIA patiënten hebben in het algemeen een polyarticulair ziektebeloop met of zonder systemische kenmerken en worden in de meeste recente studies apart vermeld. Soms, met name in de oudere studies, worden systemische JIA patiënten waarbij de systemische kenmerken uitgedoofd zijn ook in de polyarticulaire of oligoarticulaire JIA groep ingedeeld.

### 2.5.2. Indeling in behandelgroepen JIA in ACR aanbevelingen JIA behandeling

De in 2011 gepubliceerde aanbevelingen van de American College of Rheumatology (ACR) voor de behandeling van JIA, gaan uit van een indeling in behandelgroepen en baseren zich hiervoor op de volgende ziektekenmerken en prognose [6,9]:

1. ≤ 4 betrokken gewrichten in de voorgeschiedenis:
Omvat ILAR JIA categorieën persisterende oligoarticulaire JIA, juveniele artritis psoriatica, JIA met enthesitis en ongedifferentieerde artritis met betrokkenheid van 4 of minder gewrichten in het ziekteverloop. Kinderen die op het onderzoeksmoment ≤ 4 actieve gewrichten hebben, maar in het verleden cumulatief 5 of meer betrokken gewrichten hebben gehad, vallen in de behandelcategorie “≥ 5 betrokken gewrichten”.
Patiënten met actieve sacro-iliitis of systemische JIA vallen in een aparte behandelcategorie.

2. ≥ 5 betrokken gewrichten in de voorgeschiedenis:
Omvat ILAR JIA-categorieën extended oligoartritis, reumafactor (RF)-negatieve polyartritis, RF-positieve polyartritis, JIA met enthesitis en ongedifferentieerde artritis en ongedifferentieerde artritis met betrokkenheid van 5 of meer gewrichten gedurende het gehele ziekteverloop. Patiënten in deze behandelgroep hoeven op het moment van evaluatie geen 5 actieve gewrichten te hebben. Patiënten met actieve sacroiliitis of systemische JIA vallen in een aparte behandelcategorie.

3. Actieve sacro-iliitis:
Deze behandelgroep omvat alle patiënten met klinische en radiologische tekenen van actieve sacro-ilitis. Deze groep omvat met name patiënten uit de ILAR JIA categorie met enthesitis en artritis psoriatica maar kan ook andere ILAR-JIA categorieën omvatten.

4. Systemische JIA met actieve systemische kenmerken:
Deze behandelgroep betreft alle patiënten die voldoen aan de ILAR criteria voor systemische JIA en die piekende koorts hebben met of zonder andere systemische kenmerken.

5. Systemische JIA met actieve artritis en zonder systemische kenmerken:

Deze behandelgroep omvat alle patiënten die voldoen aan de ILAR criteria voor systemische JIA en die actieve artritis hebben zonder andere systemische kenmerken.

### 2.5.3. Schematische overzichten JIA behandeling Nederlandse Richtlijn

De behandeling van JIA is complex door de heterogeniteit van de ziekte. Voor de huidige Nederlandse richtlijn heeft de werkgroep schematische overzichten (stroomdiagrammen) voor de behandeling van JIA opgesteld welke toegelicht worden in 3.3.7. Voor de indeling wordt rekening gehouden met het aantal aangedane gewrichten (oligo- of polyarticulair); de aan- of afwezigheidheid van systemische symptomen (piekende, koorts, rash, diagnose systemische JIA); de aan- of afwezigheid van enthesitis, de aan- of afwezigheid van sacroiliitis, en de eventuele combinatie van axiale betrokkenheid en perifere artritis. Deze schematische indeling verschilt op een aantal details van de ACR behandelgroepen.

In de schematische overzichten (stroomdiagrammen) voor de JIA behandeling in deze Nederlandse richtlijn worden JIA patiënten ingedeeld in 4 verschillende schema's:

1. Oligo-articulaire JIA: betrokkenheid van 4 gewrichten of minder gedurende het ziekteverloop;
2. Poly-articulaire JIA: betrokkenheid van 5 gewrichten of meer gedurende het ziekte verloop;
3. Enthesitis gerelateerde JIA: met of zonder axiale betrokkenheid;
4. Systemische JIA.

Bij de aanwezigheid van JIA geassocieerde uveitis zal de ernst van de uveitis mede het beleid bepalen. Zie Richtlijn Uveitis (www.oogheelkunde.org/richtlijn/uveitis).

## 2.6. Uitkomstmaten

### 2.6.1. Ziekteactiviteit

Er bestaan verschillende definities danwel scores van ziekteactiviteit bij kinderen met JIA. Wanneer we in deze richtlijn spreken over ziekteactiviteit, dan geven we aan volgens welke definitie deze wordt gegeven. Naast artritis, enthesitis, en systemische verschijnselen bij systemische JIA, wordt ook de aanwezigheid van uveitis gerekend tot ziekteactiviteit van JIA. Ziektelast zien we in de breedste zin van het woord, namelijk niet alleen als lichamelijke aandoening maar ook de invloed van de ziekte op de kwaliteit van leven.

Om ziekteactiviteit bij JIA patiënten te classificeren, met name om een gestandaardiseerde uitkomstmaat voor clinical trials te hebben, heeft de ACR een ziekteactiviteit score ontwikkeld welke een aantal uitkomstmaten omvat (ACR-Pedi) [10,11].

*Ziekteactiviteit volgens de ACR-Pedi*

1. Algehele beoordeling van de ziekteactiviteit door de arts met behulp van de visual analogue scale (VAS) (0-100mm, 0 beste score).
2. Uitkomst childhood health assessment questionnaire (CHAQ) (0-3, 0 beste score), ingevuld door kind of ouder.
3. Algehele beoordeling van de ziekteactiviteit door de patiënt of ouders met behulp van de VAS (0-100mm, 0 beste score).
4. Aantal actieve gewrichten (gewrichten met zwelling niet veroorzaakt door deformatie, of gewrichten met bewegingsbeperking en pijn, gevoeligheid of beiden).
5. Aantal gewrichten met bewegingsbeperking (range 0-71).
6. Een laboratorium marker voor inflammatie bezinking (BSE) of C-reactive protein (CRP).

Een ACR-Pedi 30 betekent dat er minstens 30% verbetering is in 3 van de 6 criteria en geen verslechtering van meer dan 30% op 1 van de resterende criteria. Bij de ACR-Pedi 50, 70, 90 of 100, moet er respectievelijk minstens 50%, 70%, 90% of 100% verbetering zijn.In de richtlijn worden de uitkomsten van de ziekteactiviteit van de studies vermeld volgens de ACRPedi zoals ze in de beschreven studies worden gerapporteerd.

*Ziekteactiviteit volgens de JADAS*

Om beter aan te sluiten bij de ziekteactiviteitscore van de reumatologie voor volwassenen (de DAS, disease activitity score) is de JADAS (juvenile arthritis disease activity score) ontwikkeld waarbij de BSE (JADAS-BSE) respectievelijk CRP (JADAS-CRP) als serologische inflammatoire parameter worden betrokken; de JADAS is gevalideerd bij kinderen en jongeren met JIA in de leeftijd tot 18 jaar [12,13]:

1. Algehele beoordeling van de ziekteactiviteit door de arts met behulp van de VAS (0-100mm, 0 beste score).
2. Algehele beoordeling van het welbevinden door de patiënt of ouders met behulp van de VAS (0-100mm, 0 beste score).
3. Aantal actieve gewrichten, volgens de 71, 27, of 10 gewrichtstelling (respectievelijk de JADAS71, JADAS27, en JADAS10).
4. BSE respectievelijk CRP genormaliseerd tot een 0-10 schaal (JADAS-BSE) of (JADAS-CRP).

De JADAS-BSE en JADAS-CRP worden berekend als de som van de scores van de 4 componenten, wat neerkomt op een totaal score van 0–101, 0–57 en 0–40 voor respectievelijk de JADAS-71, de JADAS-27 en de JADAS-10.
Voor toepassing in de dagelijkse klinische praktijk waarbij niet altijd een BSE of CRP worden bepaald is de clinical-JADAS (cJADAS) ontwikkeld.[14] De cJADAS correleerde goed met de originele JADAS-BSE. De cJADAS omvat:

1. Algehele beoordeling van de ziekteactiviteit door de arts met behulp van de VAS (0-10cm, 0 beste score).
2. Algehele beoordeling van het welbevindendoor de patiënt of ouders met behulp van de VAS (0-10cm, 0 beste score).
3. Aantal actieve gewrichten, volgens de 71, 27, of 10 gewrichtstelling (respectievelijk de cJADAS71, cJADAS27, en cJADAS10).

De cJADAS wordt berekend als de som van de scores van de 3 componenten, wat neerkomt op een totaal score van 0–91, 0–47 en 0–30 voor respectievelijk de cJADAS-71, cJADAS-27 en cJADAS-10.

Op basis van JADAS worden er verschillende indelingen van mate van ziekteactiviteit geformuleerd:[15]

| | **JADAS71 Range 0-101** | **JADAS10 Range 0-40** | **JADAS27 Range 0-57** | **cJADAS10 Range 0-30** |
|---|---|---|---|---|
| **Oligoarthritis** | | | | |
| Inactive disease | ≤1 | ≤1 | ≤1 | ≤1 |
| Low disease activity | 1.1 – 2 | 1.1 – 2 | 1.1 – 2 | 1.1 – 1.5 |
| Moderate disease activity | 2.1 – 4.2 | 2.1 – 4.2 | 2.1 – 4.2 | 1.51 – 4 |
| High disease activity | >4.2 | >4.2 | >4.2 | >4 |
| **Polyarthritis** | | | | |
| Inactive disease | ≤1 | ≤1 | ≤1 | ≤1 |
| Low disease activity | 1.1 – 3.8 | 1.1 – 3.8 | 1.1 – 3.8 | 1.1 – 2.5 |
| Moderate disease activity | 3.9 – 10.5 | 3.9 – 10.5 | 3.9 – 8.5 | 2.51 – 8.5 |
| High disease activity | >10.5 | >10.5 | >8.5 | >8.5 |

### 2.6.2. Ziekte-opvlamming ("flare")

JIA heeft een wisselend ziekte verloop met periodes van actieve en niet actieve ziekte. Wanneer na een periode van inactieve ziekte er weer een ziekte opvlamming ontstaat, wordt veelal gesproken van een "relapse" of een "flare". Een opvlamming van de JIA kan bestaan uit een relaps van artritis, tenosynovitis, enthesitis, ontstaan van sacroiliitis, het opnieuw ontstaan van systemische verschijnselen (koorts, rash, laboratorium afwijking passend bij

inflammatie) en het (opnieuw) ontstaan van JIA gerelateerde uveitis. Voor het vaststellen van een ziekte-opvlamming worden verschillende definities gebruikt in verschillende studies.

Volgens de Wallace criteria[16] is er een ziekte-opvlamming als er ten opzichte van een vorige meting van 3 of meer van de 6 ACR-Pedi criteria in de volgende mate een verslechtering wordt waargenomen:

1. Verslechtering van minstens 20 mm op de algehele beoordeling van de ziekte-activiteit door de arts met behulp van de VAS (0-100mm).
2. Verslechtering van minstens 0,125 op de uitkomst van de CHAQ (0-3).
3. Verslechtering van minstens 20 mm op de algehele beoordeling van de ziekteactiviteit door de patiënt of ouders met behulp van de VAS (0-100mm).
4. Toename van het aantal actieve gewrichten met minstens 2.
5. Toename van het aantal gewrichten met een bewegingsbeperking met minstens 2.
6. Verandering van een normale waarde van een laboratorium marker voor inflammatie (BSE of CRP) naar een abnormale waarde.

In sommige studies wordt ziekte-opvlamming anders gedefinieerd, namelijk volgens de z.g. Brunner criteria. Ziekte-opvlamming wordt dan gedefinieerd als een verslechtering van minimaal 30% op 3 of meer van de 6 ACR-Pedi criteria met op niet meer dan 1 criterium een verbetering van meer dan 30% ten opzicht van de vorige meting bij die patient[17].

### 2.6.3. Klinisch inactieve ziekte met of zonder medicatie

De definitie voor klinisch inactieve ziekte wordt voor zowel patiënten in studies als in de dagelijkse praktijk gebruikt. Bij het beoordelen van klinisch actieve of inactieve ziekte wordt de aan/afwezigheid van actieve uveitis meegenomen.

JIA patiënten zijn in ‘klinisch inactieve ziekte” volgens z.g. Wallace criteria [18] als voldaan wordt aan alle onderstaande punten:

1. Geen gewrichten met actieve artritis.
2. Geen koorts, rash, serositis, splenomegalie of gegeneraliseerde lymphadenopathie die te wijden is aan JIA .
3. Geen actieve uveïtis.
4. BSE binnen de normale grenzen.
5. Algehele beoordeling van de ziekteactiviteit door de arts met behulp van de visual analogue scale van 0.

Klinisch inactieve ziekte volgens de JADAS:

JADAS score ≤ 1 [15]

Klinische remissie (Volgens Wallace criteria[18]): wanneer een patiënt 6 maanden inactieve ziekte heeft met medicatie gebruik start de periode die door Wallace ook wel wordt aangeduid met “klinische remissie met medicatie”; wanneer na verloop van tijd de inactieve ziekte doorgaat, en de medicatie wordt gestopt, start de periode van inactieve ziekte zonder medicatie. Wanneer uiteindelijk de inactieve ziekte zonder medicatie 12 maanden aanhoudt, wordt gesproken van klinische remissie zonder medicatie [18,19].

### 2.6.4. Psychosociale gevolgen en kwaliteit van leven bij JIA

Naast ziekteactiviteit uitkomst parameters is er in de laatste jaren ook meer aandacht ontstaan voor de psychosociale gevolgen van JIA, zoals de effecten van JIA en de JIA behandeling op het kind, de adolescent en het gezin[20-23]. Ook de mogelijkheden om deel te nemen aan bij de leeftijd passende activiteiten zoals school, sport of opleiding vallen hieronder[24-27]. Bij kinderen en jongeren met JIA is vastgesteld dat zij een verlaagd activiteiten niveau en een verlaagde fysieke fitheid hebben, ook in de episodes waarin er geen actieve arthritis aanwezig is [28-32].

Vermoeidheid, pijn, schoolverzuim en moeite met slapen zijn klachten die bij veel JIA patiënten voorkomen en de kwaliteit van leven beïnvloeden zowel tijdens de actieve ziekteactiviteit episodes als tijdens de niet actieve ziekteactiviteit episodes van JIA [33-37].

Verschillende initiatieven zijn genomen om bovengenoemde aspecten systematisch in kaart te brengen en onder de aandacht te brengen van de behandelaar en te integreren in de dagelijkse praktijk van JIA behandeling [38]. Voor het in beeld brengen van de **functionele mogelijkheden** van het kind of jongere wordt veelal de Child Health Assessement Questionaire (CHAQ) gebruikt in de versies van 30 (origineel) of 38 vragen (aangepast, meer gevoelig voor verandering bij kinderen met minder aangedane gewrichten) [39,40]. Voor het evalueren van de **kwaliteit van leven bij kinderen met JIA** worden ondermeer de PedsQL gebruikt [41,42] (hiervoor zijn voor Nederlandse kinderen genormeerde data beschikbaar)[43,44] of de Child Health Questionanaire (CHQ)[39]. Door een onderzoeksgroep in Italië is de Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment report (JAMAR) ontwikkeld om zowel aspecten van ziekteactiviteit, als door de patiënt ervaren beperkingen en klachten gerelateerd aan de ziekte in beeld te brengen[45]. Een gevalideerde Nederlandse versie van de JAMAR is nog niet beschikbaar.
Om meer **inzicht te krijgen op de invloed van de ziekte op de kwaliteit van leven** van kinderen en jongeren met chronische aandoeningen, en deze langere tijd te volgen, zijn er

verschillende opties voor evaluatie van patient reported outcome (PRO's ) beschikbaar, waaronder het web-based platform KLIK (Kwaliteit van Leven in Kaart - www.hetklikt.nu). Tijdens het ziekenhuisbezoek worden de PRO-gegevens door de behandelaar met de patiënt besproken in aanvulling op de medische gegevens met betrekking tot de ziekte en ziekteactiviteit. Nederlands onderzoek bij kinderen met JIA toonde aan dat de door de kinderen met JIA ervaren kwaliteit van leven sterk is beperkt, ook in vergelijking met kinderen met andere chronische aandoeningen, en dat met name pijn, functionele beperkingen, schoolverzuim en ervaren last van het gebruik van de medicijnen voorspellend zijn voor de door de kinderen ervaren kwaliteit van leven[20,21,45,46].

Met name bij het gebruik van methotrexaat (MTX) kunnen specifieke klachten als bijwerking ontstaan: MTX-intolerantie (Uitgangsvraag 13). De term MTX-intolerantie staat voor een complex van symptomen. De belangrijkste daarvan zijn gastro-intestinale bezwaren zoals buikpijn, misselijkheid en overgeven na de inname van MTX. Deze symptomen kunnen gepaard gaan met anticipatoire en associatieve gastro-intestinale bijwerkingen *voorafgaand* aan de inname van MTX. De anticipatoire reacties lijken zich te ontwikkelen als een geconditioneerde respons op de eerder genoemde lichamelijke symptomen *na* MTX-gebruik. Daarnaast kunnen gedragsmatige symptomen als rusteloosheid, spanning of huilen optreden voorafgaand en tijdens inname van MTX. Daarmee is MTX-intolerantie iets anders dan toxiciteit in engere zin (bijvoorbeeld leverenzymafwijkingen of leukopenie).
Voor het meten van MTX-intolerantie bij JIA bestaat sinds 2011 een korte gevalideerde vragenlijst: de MTX Intolerance Severity Score (MISS) [47,48]. De MISS bestaat uit 12 vragen, verdeeld over vier subschalen. In de eerste drie subschalen wordt gevraagd naar buikpijn, misselijkheid en overgeven, zowel voorafgaand als na inname van MTX. Daarnaast bevat de MISS een subschaal met vragen over problemen bij de inname. Daarmee geeft de MISS een beeld van het complex van symptomen van MTX-intolerantie. De MISS discrimineert goed tussen patiënten met en zonder MTX-intolerantie. Bij een cut-off van 6 heeft de MISS een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 80% [47]. De MISS vragenlijst is toegevoegd als Bijlage 5[47].

## 2.7. Gebruikte afkortingen

| | |
|---|---|
| 95% CI: | 95% confidence interval; 95% betrouwbaarheidsinterval |
| ACR: | American College of Rheumatology |
| ACR-Pedi: | American College of Rheumatology Pediatric |
| ADA: | anti-drug antistoffen |
| ANA: | anti-nucleaire antistoffen |
| Anti-CCP: | anti-cyclische gecitrullineerde peptiden |

| | |
|---|---|
| BSE: | bezinkingssnelheid van de erytrocyten |
| CDR: | clinical decision rule |
| CHAQ: | Childhood Health Assessment Questionnaire |
| CHQ: | Child Health Questionnaire |
| CRP: | C-reactief proteïne |
| DMARD: | disease modifying anti-rheumatic drug |
| ERA: | enthesitis gerelateerde artritis |
| HCQ: | Hydroxychloroquine |
| HRQoL: | health related quality of life |
| I.A.: | intra-articulair |
| IAC: | intra-articulaire glucocorticoïden depot |
| ILAR: | International League of Associations for Rheumatology |
| JADAS: | juvenile arthritis disease activity score |
| JAMAR: | juvenile arthritis multidimensional assessment report |
| JIA: | juveniele idiopatische artritis |
| KLIK: | kwaliteit van leven in kaart; www.hetklikt.nu |
| LOE: | level of evidense |
| MAS: | macrofagen activatie syndroom |
| MEP: | prednison ter overbrugging (startdosis 0,5 mg/kg/dag, max 60 mg/dag afbouwend tot 0 mg/dag met een totale duur prednison van 16 weken) in combinatie met methotrexaat 0,5 mg/kg/week (maximum 40 mg) subcutaan en etanercept 0,8 mg/kg/week (maximum 50 mg) TREAT-studie Wallace et al.[49] |
| MISS: | Methotrexate Intolerance Severity Score |
| MTX: | methotrexaat |
| NHG: | Nederlands Huisartsen Genootschap |
| NOG: | Nederlands Oogheelkundig Gezelschap |
| NSAID: | non-steroid anti-inflammatory drug |
| NVK: | Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde |
| NVKR: | Nederlandse Vereniging voor KinderReumatologie |
| OR: | odds ratio |
| PedsQL: | Pediatric Quality of Life Inventory |
| RA: | reumatoide artritis |
| RF: | reumafactor |
| RCT: | randomized controled trial |
| RVP: | Rijksvaccinatieprogramma |
| SHARE: | Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe |
| SI: | sacro-iliacaal |

SR: systematische review
SSZ: sulfasalazine
TNF-alfa; tumor necrosis factor alfa
VAS: visual analogue scale

## 2.8. Uitgangsvragen

1. Wat is de effectiviteit en veiligheid van corticosteroïden (intra-articulair en systemisch) en conventionele DMARDS ten aanzien van het bereiken van inactieve ziekte en vermindering van ziekteactiviteit bij kinderen met (verschillende categorieën) JIA van 0 tot 18 jaar?
   a) Lokale behandeling glucocorticoïden: intra-articulair: triamcinolone-hexacetonide, triamcinolon-acetonide, methylprednison;
   b) Systemische behandeling glucocorticoïden: prednison oraal, intraveneus, triamcinolon / methylprednison intramusculair;
   c) Methotrexaat;
   d) Sulfasalazine;
   e) Leflunomide;
   f) Ciclosporine.

2. Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande anti-reumatische medicatie ten aanzien van het bereiken van inactieve ziekte en vermindering van ziekteactiviteit bij kinderen met (verschillendecategorieën van) JIA van 0 tot 18 jaar?
   a) Anti-TNF-alfa; adalimumab, etanercept, infliximab;
   b) T-lymfocyt activatie remmer; abatacept;
   c) Anti-IL-1; anakinra, canakinumab;
   d) Anti-IL-6; tocilizumab;
   e) Anti-B-lymfocyt; rituximab.

3. In welke fase van behandeling en mate van ziekteactiviteit is er een indicatie om te starten met een biologische DMARD bij kinderen met (verschillende categorieën van) JIA van 0 tot 18 jaar?

4. Wanneer en met welke afbouwstrategie is er de minste kans op flare van ziekteactiviteit bij JIA bij het afbouwen van methotrexaat of de biologicals: anti-TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliximab), T-lymfocyt activatie remmer (abatacept), anti-IL-1 (anakinra) bij kinderen met (verschillende categorieën van) JIA van 0 tot 18 jaar?

5. Wat is de effectiviteit en veiligheid van methotrexaat bij kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar als er sprake is van sacroiliïtis, zoals deze kan voorkomen bij artritis met enthesitis, artritis psoriatica, en ongedifferentieerde artritis?

6. Vaccinaties bij DMARDs:
   a) Wanneer kunnen kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar met gebruik van conventionele synthetische of biologische DMARDs welke vaccinaties toegediend krijgen?
   b) Wat is het beleid rondom vaccinaties t.a.v. het voortzetten / stoppen van NSAIDs, conventionele synthetische DMARDs en biologische DMARDs?

7. Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande medicatie bij kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar?
   a) Maagbescherming (protonpompremmers esomeprazol en omeprazol) bij gebruik van NSAID's en/ of systemische glucocorticoïden
      - Ibuprofen, naproxen, diclofenac, indomethacine, en preferentiëel niet selectief NSAID meloxicam
   b) Coxibs (celecoxib, etoricoxib).

8. Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande (toedieningswijze van) medicatie bij kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar?
   a) Meest optimale startdosering van conventionele synthetische DMARDs (csDMARDs);
   b) Hydroxychloroquine;
   c) Biosimilars;
   d) Combinatietherapie csDMARDs.

9. Welke screening (zoals bloedbeeld, lever-/nierfunctie, virusserologie, radiologie, screening latente tuberculose) is nodig voor het veilig kunnen starten en behandelen met conventionele synthetische/ biologische DMARDs?

10. Wanneer en bij welke biologicals is er een indicatie om antistoffen te bepalen, hoe kan antistofvorming tegen biologicals, als bijwerking bij het gebruik van biologicals, worden voorkomen en hoe kan dit worden behandeld?

11. Wat zijn belangrijke aandachtspunten voor de eerste lijn bij de verschillende medicamenten welke gebruikt worden bij de behandeling van JIA, met name methotrexaat, anti-TNF-alfa, en andere biologicals?

12. Wat is het beleid rondom operaties t.a.v. het voortzetten/ stoppen van NSAIDs en conventionele synthetische en biologische DMARDs?

13. Hoe wordt methotrexaat (MTX) verdragen door kinderen met JIA en wat kan aan MTX-intolerantie worden gedaan?
    a) Hoe vaak treedt MTX-intolerantie op bij gebruik van MTX bij JIA?
    b) Is het van tevoren te voorspellen of MTX-intolerantie optreedt bij een individuele patiënt?
    c) Op welke wijze kan MTX-intolerantie voorkomen of behandeld worden?

## 2.9. Werkwijze van de werkgroep

### 2.9.1. Totstandkoming werkgroep

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is een werkgroep geformeerd (zie ook samenstelling van de werkgroep). In de werkgroep hebben gemandateerde vertegenwoordigers van de belangrijkste beroepsverenigingen die te maken hebben met de behandeling van JIA zitting. Om het ouder-/patiëntenperspectief te waarborgen participeren twee vertegenwoordigers (drie personen in verband met vervanging tijdens het proces van de richtlijnontwikkeling) van de Jeugdreuma Vereniging Nederland in de werkgroep. De werkgroep wordt procedureel en methodologisch en secretarieel ondersteund door twee epidemiologen (Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde en PROVA). De projectleider van de internationaal ontwikkelde SHARE-richtlijn had tevens zitting in de werkgroep. Daarnaast zijn er meelezers / consulenten gemandateerd.

### 2.9.2. Knelpunteninventarisatie

De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd door een projectsubsidie van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Gedurende de periode 1 maart 2015 tot 1 maart 2018 is aan de ontwikkeling van de richtlijn gewerkt door leden van de werkgroep. Allereerst werd door de leden van de werkgroep een knelpuntenanalyse uitgevoerd om de huidige knelpunten in de medicamenteuze JIA behandeling in kaart te brengen. Hiertoe werden de werkgroepleden gevraagd om voorafgaand aan de eerste werkgroepsvergadering een drietal knelpunten in te sturen. De resultaten werden besproken tijdens de eerste werkgroepvergadering. Op basis hiervan werden 12 uitgangsvragen opgesteld, waaraan later ter completering van aspecten van medicamenteuze behandeling van JIA uitgangsvraag 13 werd toegevoegd.

### 2.9.3. Methode richtlijnontwikkeling

Door de werkgroep is per uitgangsvraag vastgesteld op welke wijze deze in de richtlijn beantwoord zou worden. Er werd per vraag bekeken of een literatuuronderzoek uitgevoerd diende te worden, of dat er een aanvulling kon worden gemaakt op een bestaande richtlijn, of dat de uitgangsvraag door een van de werkgroepsleden zou worden voorbereid en via consensusvorming binnen de werkgroep verder zou worden uitgewerkt. Bij de uitgangsvragen 1 tot en met 6 is de SHARE JIA richtlijn (waarbij systematisch literatuuronderzoek verricht is) als uitgangspunt genomen en is met dezelfde zoekstrategie die voor de SHARE richtlijn is gebruikt, een aanvullende search gedaan tot juli 2015 (Bijlage 1 Zoektermen). Voor uitgangsvraag 7 heeft de werkgroep zelf systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd, omdat SHARE met betrekking tot deze vraag geen search heeft gedaan en geen aanbevelingen heeft geformuleerd. Als startdatum voor deze search hebben we in lijn met de SHARE zoekstrategie 1970 gekozen en systematisch literatuur onderzoek verricht tot 9 september 2015. De vragen 8 tot en met 12 zijn door werkgroepleden voorbereid en via consensusvorming en/of aanvullende niet systematische literatuur-search binnen de werkgroep verder uitgewerkt. Voor uitgangsvraag 13 is eveneens systematisch literatuuronderzoek verricht (september 2016) in lijn met de SHARE zoekstrategie omdat SHARE ook hiervoor geen search heeft gedaan en geen aanbevelingen heeft geformuleerd.

### 2.9.4. SHARE richtlijn voor JIA

Gelijktijdig met de ontwikkeling van deze richtlijn werd een Europese richtlijn ontwikkeld over diagnostiek en behandeling van JIA: Single Hub and Access point for Pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) [50]. De kwaliteit van deze richtlijn werd in kaart gebracht aan de hand van AGREE II en in overleg met de werkgroep is besloten om de nationale behandelrichtlijn voor JIA zoveel mogelijk aan te laten sluiten bij SHARE. In de SHARE JIA richtlijn werd een literatuursearch gedaan van 1970 tot 10 juni 2013 en de resultaten uit de literatuur werden besproken tijdens consensusbijeenkomsten in 2014 en 2015.

### 2.9.5. Andere internationale JIA behandelrichtlijnen

Een search naar overige evidence-based richtlijnen (in Medline, SUMSEARCH, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, de TRIP DATABASE en de website van de Kwaliteitskoepel) leverde een Amerikaanse richtlijn opgesteld door de ACR [6] en een Duitse nationale richtlijn [51] op. Een pluspunt van de Amerikaanse richtlijn is dat de literatuur is beoordeeld, maar de specifieke uitgangsvragen en sterke en zwakke punten van het bewijs zijn niet beschreven. Verder ontbreken evidence tabellen. De Duitse richtlijn geeft een beperkte beschrijving van de kwaliteit van de literatuur. Er zijn beknopte evidence tabellen en algemene zoektermen. Deze richtlijnen zijn enigszins verouderd en niet geheel toepasbaar

op de Nederlandse situatie maar konden voor sommige uitgangsvragen deels gebruikt worden als aanvulling.

### 2.9.6. Aanvullend literatuuronderzoek

De reeds verrichte literatuursearch uit de SHARE-JIA richtlijn (tot 10 juni 2013) werd gebruikt voor de ontwikkeling van deze nationale JIA richtlijn. Met dezelfde zoektermen als gebruikt voor de SHARE JIA richtlijn, werd de literatuursearch geactualiseerd tot 23 juli 2015. De zoektermen worden beschreven in Bijlage 1.

### 2.9.7. Beoordeling literatuur en formulering van de aanbevelingen

De beoordeling van de literatuur en de formulering van de aanbevelingen in de SHARE richtlijn werden gedaan volgens de University of Oxford Centre for Evidence Based Medicine method (Bijlage 1A).[52] De beoordeling van de literatuur gevonden in het aanvullende literatuuronderzoek verricht door de werkgroep voor de Nederlandse richtlijn, werd met behulp van de GRADE-methodiek beoordeeld.[53] Belangrijke kenmerken hiervan zijn dat het literatuuronderzoek zich uitsluitend richt op patiëntrelevante uitkomstmaten en dat (in tegenstellig tot bijvoorbeeld de methodiek die bij de SHARE richtlijn werd gebruikt) de totale body of evidence op kwaliteit wordt beoordeeld (in plaats van per artikel).[54] Een beknopte uitleg van de GRADE methodiek is opgenomen in Bijlage 1B.

Prioritering van de patiënt relevante uitkomstmaten welke van belang zijn voor het medicamenteuze beleid bij JIA werd door face-validity scoring door de werkgroep op basis van consensus bepaald.

**Tabel 1: Door de werkgroep vastgestelde patiëntrelevante uitkomstmaten**

| | **Uitkomsten** | **Waardering** |
|---|---|---|
| 1 | Ziekteactiviteit* | Cruciaal |
| 2 | Infecties | Cruciaal |
| 3 | Maligniteit | Cruciaal |
| 4 | Kwaliteit van leven** | Cruciaal |
| 5 | Overlijden | Cruciaal |
| 6 | Groei | Belangrijk |
| 7 | Uveïtis*** | Belangrijk |

| | | |
|---|---|---|
| 8 | Ontwikkeling IBD | Belangrijk |

*ziekteactiviteit: inclusief ACR - Pedi criteria; JADAS; aantal gewrichten met artritis; aantal gezwollen, pijnlijke, beperkte gewrichten-; patiënt score algeheel welbevinden; patiënt score pijn; functionele mogelijkheden; ziekteactiviteit score door arts; aan/afwezigheid van actieve uveitis; acute fase reactie
**kwaliteit van leven: inclusief, JAMAR, PedsQL, ervaren last door medicatie gebruik, score vermoeidheid, score ziektelast, participatie mogelijkheden
*** Uveitis als uitkomstmaat wordt in deze richtlijn niet behandeld; hiervoor wordt verwezen naar de Richtlijn Uveitis van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)

De 5 belangrijkste uitkomsten (cruciaal) werden gebruikt om gericht in de literatuur te zoeken en de uitkomsten werden verwerkt in de richtlijn. De resultaten van de gevonden literatuur werden per uitkomstmaat samengevat, waarbij tevens de 'overall' kwaliteit van de onderliggende bewijslast (evidence) werd aangegeven (Bijlage 2). Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de software "GRADE-pro". Met behulp van dit programma werd bij elke uitgangsvraag een tabel met bevindingen ("summary of findings") (Bijlage 4) en een tabel met de beoordeling van het bewijs ("GRADE evidence profile") gemaakt (Bijlage 3).

Nadat de evidence was samengevat en gegradeerd, werden door de werkgroep aanbevelingen geformuleerd. Naast de evidence werden hierbij overwegingen uit de praktijk meegenomen. Voorbeelden hiervan zijn patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties, veiligheid en kostenoverwegingen.
De conclusies uit de SHARE-richtlijn en het aanvullende literatuuronderzoek zijn door de werkgroep, samen met overige overwegingen, gewogen en hebben geresulteerd in voorgestelde aanbevelingen. De werkgroep heeft aanbevelingen geformuleerd en deze gegradeerd als sterk of zwak. Deze classificatie reflecteert de mate van vertrouwen dat de wenselijke
effecten van een interventie zwaarder wegen dan de onwenselijke effecten. De implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen staan vermeld in Tabel 2. Alle uitgewerkte uitgangsvragen zijn door de werkgroep besproken en hebben geresulteerd in een conceptrichtlijn.

**Tabel 2: Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen in deze richtlijn**

| | **sterke aanbeveling** | **zwakke (conditionele) aanbeveling** |
|---|---|---|
| Patiënten | De meeste patiënten willen de aanbevolen actie en enkel een klein deel niet. | De meerderheid van de patiënten wil de aanbevolen actie, maar een groot deel niet. |

| | | |
|---|---|---|
| Clinicus | De meeste patiënten zouden volgens de aanbeveling behandeld moeten worden. | Wees voorbereid om patiënten te ondersteunen bij het nemen van een beslissing die past bij hun eigen waarden en voorkeuren. |
| Beleidsmakers | De aanbeveling kan worden voorgeschreven als beleid in de meeste situaties | Discussie met en betrokkenheid van stakeholders is hier van belang. |

Bron: www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/GRADE-voor-interventies.aspx.[54]

### 2.9.8. Commentaar- en autorisatiefase

Na vaststelling van de conceptrichtlijn door de werkgroep, werd de richtlijn naar de meelezers gestuurd ter becommentariëring. Na verwerking van alle suggesties, startte de commentaarfase en werd de richtlijn voorgelegd aan de volgende partijen: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Nederlandse Vereniging Kinderreumatologie, Nederlands Oogheelkundig Gezelschap, Nederlandse Orthopaedische Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, Koepel Artsen Maatschappij en Gezondheid - AJN Jeugdartsen Nederland, Nederlands Huisartsen Genootschap, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie, V&VN Beroepsvereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, Zorgverzekeraars Nederland en Jeugdreumavereniging Nederland.

De definitieve richtlijn is ter autorisatie, danwel goedkeuring, aangeboden aan alle in de werkgroep vertegenwoordigde secties en verenigingen: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Nederlandse Vereniging Kinderreumatologie, Nederlands Huisartsen Genootschap, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers en Jeugdreumavereniging Nederland.

## 2.10. Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten/ouders is gewaarborgd doordat de Jeugdreuma Vereniging Nederland is vertegenwoordigd in de werkgroep. Op initiatief van de Jeugdreuma Vereniging Nederland is een uitgangsvraag over MTX-tolerantie toegevoegd.

## 2.11. Kostenimplicaties

Door de toenemende aandacht voor de kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. In deze richtlijn is geen systematische analyse gemaakt van de verwachte effecten op de kosten. Bij de overwegingen die tot de aanbevelingen leiden, zijn kosten echter wel meegenomen.

## 2.12. Implementatie en indicatorontwikkeling

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De definitieve richtlijn is onder de verenigingen verspreid en op de website van de NVK (www.nvk.nl) gepubliceerd. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen worden de aanbevelingen van de richtlijn gepresenteerd. Verder zal er patiëntenvoorlichtingsmateriaal worden ontwikkeld op basis van de richtlijn ter ondersteuning van de patiënt in zorg.
Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zijn interne indicatoren ontwikkeld aan de hand waarvan de implementatie steekproefsgewijs kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren. De interne indicatoren die bij onderhavige richtlijn zijn ontwikkeld worden behandeld in hoofdstuk 5 van deze richtlijn.

## 2.13. Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op ‘evidence’ gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de ‘gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

## 2.14. Herziening van richtlijn

Jaarlijks bepaalt de Nederlandse Vereniging voor Kinderreumatologie (NVKR) of actualisatie van de richtlijn nodig is. Indien actualisatie gewenst is, spant de NVKR zich in om de hiervoor noodzakelijke voorwaarden (bijvoorbeeld financiering, samenstelling werkgroep) te realiseren. Nieuwe of nog niet behandelde knelpunten kunnen aanleiding zijn tot actualisatie van de richtlijn.

## 2.15. Onafhankelijkheid werkgroepleden

De werkgroepleden hebben de KNAW-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling ingevuld. Deze zijn beoordeeld door alle werkgroepsleden.

Hieruit is geen belemmering voor participatie in de werkgroep naar voren gekomen. De verklaringen liggen ter inzage bij de NVK.

## 2.16. Leeswijzer

De behandeling van JIA is complex door de heterogeniteit van de ziekte. De medicatie die momenteel beschikbaar is kan voor verschillende patiënten op verschillende tijdspunten in de behandeling ingezet worden. Om de verschillende stappen in de behandeling van de groepen JIA patiënten meer inzichtelijk te maken is er door de werkgroep voor gekozen om naast de deelvragen in de samenvatting van de richtlijneen een schematisch overzicht te geven van deze stappen bij verschillende vormen van JIA. Deze schematische overzichten (stroomdiagrammen) voor de behandeling van JIA worden toegelicht in 3.3.7. In de stroomdiagrammen voor de JIA behandeling in deze Nederlandse richtlijn worden JIA patiënten ingedeeld in 4 verschillende schema's:

1. Oligo-articulaire JIA (betrokkenheid van 4 gewrichten of minder gedurende het ziekteverloop);
2. Poly-articulaire JIA (betrokkenheid van 5 gewrichten of meer gedurende het ziekte verloop);
3. Enthesitis related artritis (met of zonder axiale betrokkenheid);
4. Systemische JIA.

De deelvragen zijn bedoeld als algemene informatie over de effectiviteit en veiligheid van de verschillende medicatie- en behandelmogelijkheden.

In de bijlage is tevens een lijst opgenomen met alle doseringen van de bij JIA gebruikte medtie: Leidraad doseringen medicijnen (bijlage 6).

# 3. RESULTATEN

## 3.1. Uitgangsvraag 1: effectiviteit en veiligheid conventionele DMARDs

Wat is de effectiviteit en veiligheid van corticosteroïden (intra-articulair en systemisch) en conventionele DMARDS ten aanzien van het bereiken van inactieve ziekte en vermindering van ziekteactiviteit bij kinderen met (verschillende categorieën) JIA van 0 tot 18 jaar?

a) Locale behandeling glucocorticoïden: intra-articulair: triamcinolone-hexacetonide, triamcinolon-acetonide, methylprednison;
b) Systemische behandeling glucocorticoïden: prednison: oraal, intraveneus, triamcinolon: intramusculair;
c) Methotrexaat;
d) Sulfasalazine;
e) Leflunomide;
f) Ciclosporine.

### 3.1.1. Achtergrond

De JIA behandeling is er op gericht om zo snel als mogelijk bij de patiënt een status van inactieve ziekte te bereiken. Hierbij worden verschillende middelen gebruikt, zoals (lokale/systemische) glucocorticoïden, conventionele synthetische (cs) of biologische (b) DMARDs.

Het gebruik van glucocorticoïden voor de behandeling van JIA is het afgelopen decennium veranderd met de komst van nieuwe csDMARDs maar met name ook door de komst van de bDMARDs. Intra-articulaire corticosteroïden worden regelmatig toegepast, terwijl systemisch (oraal, intramusculair of intraveneus) gebruik van glucocorticoïden nu vooral wordt toegepast om de periode te overbruggen totdat de gestarte DMARDs effectief zijn.

Conventionele disease-modifying antirheumatic drugs (ook wel conventionele synthetische DMARDs genoemd) komen aan bod als de patiënt met JIA onvoldoende reageert op NSAID's en intra-articulaire glucocorticoïden (IAC), of als de kans om de ziekte in remissie te brengen klein wordt geacht.[55]
Het is belangrijk om de effectiviteit van deze antireumatische medicatie bij JIA in kaart te brengen. Dit vanwege de problemen bij patiënten met actieve ziekte en JIA ten gevolge van pijn, beperkingen en risico op schade bij aanhoudende ziekteactiviteit en de huidige gedachten dat het beter is om relatief intensief te behandelen vroeg in het ziekteverloop

omdat deze strategie een gunstig effect heeft op de lange termijn ziekte-uitkomst.[56] De effectiviteit van deze strategie dient vervolgens afgezet te worden tegen de risico's op (ernstige) bijwerkingen van de medicatie.

### 3.1.2. Methode

Er werd uitgegaan van de aanbevelingen die door SHARE zijn gedaan (zie hieronder). Aanvullend werd van 10 juni 2013 (einddatum literatuur search SHARE) tot 23 juli 2015 in Pubmed een update van de algemene search van SHARE gedaan voor de uitgangsvragen 1 t/m 6. De zoekstrategie is beschreven in de bijlage. Er werden in totaal 348 mogelijk relevante records gevonden. Op basis van abstract/titel werden 340 artikelen geëxcludeerd voor deze uitgangsvraag. Redenen waren dat de artikelen niet de beoogde behandeling of patiëntengroep beschreven. Na het lezen van de fulltekst werden nog eens 3 artikelen geëxcludeerd, met als redenen: niet effectiviteit of veiligheid van MTX als uitkomstmaat (n=1), onduidelijke inclusie van patiënten en onduidelijke uitkomstmaten (n=1), uveitis in deze richtlijn niet meegenomen als uitkomst (n=1). In totaal werden 5 artikelen geïncludeerd en door de werkgroep beoordeeld bij deze uitgangsvraag.

### 3.1.3. Aanbevelingen SHARE (Genua, 2014)

| Onderwerp | Aanbeveling | Bewijs |
|---|---|---|
| **Triamcinolone-hexacetonide / Triamcinolonacetonide (intra-articulair) / Triamcinolon (systemische behandeling, intramusculair)** | For local intra-articular therapy in oligo and poly JIA, triamcinolone hexacetonide (THA) is preferred over triamcinolone acetonide (TA).<br>Remark: The optimal steroid preparation for small joints is not yet established (LOE: 4). | Level of evidence 1B, recommendation level A |
| **Prednison (systemische behandeling: oraal, i.v.)** | High-dose systemic corticosteroids (methylprednisolone pulses) provide good short-term benefit in sJIA patients. | Level of evidence 2B, recommendation level B) |
| **Methotrexaat** | Methotrexate is recommended as 1st choice DMARD for poly-articular course JIA when there is insufficient therapeutic effect of NSAIDs and/or local corticosteroid injections and/or high disease activity. | Level of evidence 1B, recommendation level A |

| | | |
|---|---|---|
| | Methotrexate improves the health related quality of life of children with JIA. | Level of evidence 1B, recommendation level B |
| | Based on the current published literature, no recommendations can be made regarding the preference of starting methotrexate in a dose of up to 10 mg/m2 either in oral or subcutaneous mode of delivery. | Level of evidence 4, recommendation grade D |
| | Efficacy of MTX in poly-articular course JIA is achievable in doses of 10-20 mg/m2 body surface area. | Level of evidence 1B-2, recommendation level B |
| | Methotrexate can be of some benefit in the treatment of arthritis in systemic JIA, but has no proven benefit in the treatment of systemic features. | Level of evidence 1B, recommendation grade A |
| | High-dose (30 mg/m2/week) parenteral MTX is not superior to intermediate dose (15 mg/m2/week) in patients failing to respond to ≤ 12.5 mg/m2/week oral MTX. | Level of evidence 1B, recommendation level A |
| | Based upon expert opinion it is not recommended to give methotrexate in a dose more than 25 mg/week in total. | |
| | The time from diagnosis to start of MTX appears to be an important factor for prediction of MTX response. Early start of MTX in JIA is advised. | Level of evidence 3, recommendation level C |
| | Continuing MTX 12 months rather than 6 months after achievement of clinical remission, does not lower the rate of relapse. Therefore, stopping MTX at time point 6 months after achieving clinical remission should be considered. | Level of evidence 1B, recommendation level B |

| | | |
|---|---|---|
| **Sulfasalazine** | Sulfasalazine can be used as an effective treatment option in juvenile onset spondyloarthropathies (currently classified as enthesitis related arthritis JIA). | Level of evidence 1B, recommendation level B |
| **Ciclosporine** | Ciclosporin A seems to have a less favourable efficacy profile than MTX or TNF blockade, whereas the frequency of side effects seems comparable. | Level of evidence 3, recommendation level C |
| **Algemeen** | So far, treatment for JIA, including TNF inhibitors, does not appear to be significantly associated with the development of malignancy. | Level of evidence 3, recommendation level C |
| **Algemeen** | DMARDs not valuable as 1st line treatment for systemic JIA with systemic features. | Level of evidence 1B- 4, recommendation level A-D |

*clinical remission: gedefinieerd als tijdstip waarop 6 maanden klinisch inactieve ziekte bestaat volgens Wallace criteria (2004)[19]

### 3.1.4. Beschrijving geïncludeerde studies aanvullend op SHARE en conclusies

**1a. Intra-articulaire glucocorticoïden**

Triamcinolone-hexacetonide

Papadopoulou et al. [57] onderzochten in een retrospectieve studie de uitkomsten (en voorspellende factoren) bij meerdere intra-articulaire corticosteroïd (IAC) injecties bij 220 kinderen met JIA met een minimum follow-up duur van 6 maanden. Bij de kinderen werden er in totaal 1096 gewrichten geïnjecteerd tussen 2002 en 2011. De corticosteroïden die werden gebruikt waren triamcinolone hexacetonide bij grote gewrichten en methylprednisolon acetaat bij kleine gewrichten of lastig te bereiken gewrichten. Naast de IAC injectie kregen 61,8% van de patiënten ook nog systemische medicatie. De meeste patiënten kregen MTX (56,8%), slechts 9,5% kregen een biological, 25 patiënten (11,4%) kregen systemische glucocorticoïden. De bestudeerde uitkomsten waren opvlamming van de gewrichtsontsteking en persisterende remissie van de gewrichtsontsteking.
Mogelijke zwakte van deze studie is dat de tijd tot een opvlamming te kort is ingeschat doordat ook terugval in de niet geïnjecteerde gewrichten werd meegenomen. De meerderheid van de patiënten gebruikte DMARDs. De studie was retrospectief. Daarnaast waren er weinig patiënten met injecties in de heup en de temporomandibulaire gewrichten.

*Resultaten:*

- 66,4% van de patiënten had een opvlamming van de gewrichtsontsteking na een mediane duur van 0,5 jaar.
- Bij 33,6% van de patiënten was er blijvende remissie van de gewrichtsontsteking na een mediane duur van 0,9 jaar.
- De cumulatieve kans op herstel zonder opvlamming van de gewrichtsontsteking was 50,0%, 31,5%, en 19,5% na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar.

| **Grade** | |
|---|---|
| **laag** | Uitkomst ziekteactiviteit:<br><br>Meerdere intra-articulaire corticosteroïd injecties (triamcinolone hexacetonide bij grote gewrichten en methylprednisolon bij kleinere en lastiger te bereiken gewrichten) bij kinderen met JIA leidden tot het uitblijven van gewrichtsontsteking bij de helft van de patiënten in het eerste jaar.<br><br>*Papadopoulou (2013)* |

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Triamcinolonacetonide (intra-articulair)

Er werden geen studies geïncludeerd in de aanvullende literatuursearch van 2013-2015.

**1b. Systemische glucocorticoïden**

Prednison, Methylprednison (systemische behandeling: oraal, intraveneus)

Er werden geen studies geïncludeerd in de aanvullende literatuursearch van 2013-2015.

Triamcinolon (systemische behandeling, intramusculair)

Er werden geen studies geïncludeerd in de aanvullende literatuursearch van 2013-2015.

**1c. Methotrexaat**

Mulligan et al. [58] onderzochten in een cross-sectionele studie de prevalentie van bijwerkingen bij kinderen met JIA die MTX kregen, waaronder (anticipatoire) misselijkheid, braken en angst voor injecties en bloedafnames. Daarnaast werd de invloed van deze bijwerkingen op de kwaliteit van leven nagegaan. 171 moeders van 171 kinderen met JIA die methotrexaat kregen namen deel aan het onderzoek. Het ging om kinderen met JIA die MTX gingen gebruiken, dat al gebruikte of hadden gebruikt. Zij vulden een vragenlijst, die was ontwikkeld voor deze studie (omdat er nog niet een dergelijke vragenlijst was), over methotrexaat in. Verder werden twee vragen gebruikt van de “Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Rheumatology scale” om naaldgerelateerde problemen na te gaan en de ouderversie van de “Child Health Questionnaire” (met 50-items) (CHQ-PF50) om gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) na te gaan. Deze laatste vragenlijst geeft twee scores, een fysieke en een psychosociale totaalscore, met een range van 0 tot 100 en gemiddelde van 50. Hogere scores duiden op een hogere kwaliteit van leven.
Zwakte van deze studie is dat er alleen proxy-gegevens beschikbaar waren (moeders vulden de vragenlijsten in).
*Resultaten:*
Bij meer dan de helft van het totaal aantal kinderen (totaal aantal: n=171) werd één of meer van het volgende vastgesteld: misselijkheid, overgeven, anticipatoire misselijkheid en angst voor bloedafnames of injecties. De gemiddelde fysieke totaalscore op de CHQPF50 vragenlijst was 40,4 (standaarddeviatie 14,2). Dit is ongeveer 1 standaarddeviatie onder de populatienorm van 50. De psychosociale totaalscore op de CHQ-PF50 lag dichter bij de norm (47,3, standaarddeviatie 12,1).

Wallace et al. [59] onderzocht in een gerandomiseerde dubbel-blinde, placebo gecontroleerde studie de tijdsduur van start behandeling tot de eerste observatie van inactieve ziekte bij een zogenaamde ‘agressieve’ behandeling van 85 kinderen van 2 tot 16 jaar met een nieuw gediagnosticeerde polyarticulaire JIA. De kinderen werden gerandomiseerd in een groep die methotrexaat (0,5 mg/kg/week s.c., max 40 mg/week s.c.), etanercept (0,8 mg/kg/week s.c., max 50 mg/week), en prednisolon ter overbrugging (startdosis 0,5 mg/kg/dag, max 60 mg/dag afbouwend tot 0 mg/dag met een totale duur prednison van 16weken) kreeg (MEP) en een groep die methotrexaat (0,5 mg/kg/week s.c., max 40 mg/week s.c.) monotherapie kreeg. Gedurende één jaar werd nagegaan of inactieve ziekte optrad. De contactmomenten waren bij de screening, bij baseline en na 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10 en 12 maanden. Alle patiënten in de monotherapie MTX groep die op tijdstip 4 maanden geen ACR-Pedi 70 behaalden en die op tijdstip 6 maanden niet inactief waren, werden overgezet naar open-label gebruik van MEP.

Zwakte van de studie is dat er geen sample size berekeningen zijn gedaan. Er werd voor imprecisie met 1 niveau afgewaardeerd omdat de steekproefgrootte beperkt was (n<300) en in het betrouwbaarheidsinterval zowel geen effect als een klinisch relevant effect lag.

*Resultaten:*

- 58 (68,2%) van de 85 patiënten bereikte inactieve ziekte na 1 of meer consulten: 18 patiënten uit de geblindeerde MEP-groep, 11 uit de monotherapie methotrexaatgroep, en 29 patiënten uit de open-label MEP-groep.
- De studie haalde de primaire uitkomstmaat niet: er was geen significant verschil tussen de patiënten in de 2 armen van de studie wat betreft inactieve ziekte op tijdstip 6 maanden (mediaan aantal dagen: 169 versus 192, p=0,1) en er was ook geen significant verschil in duur van inactieve ziekte (p=0,53).
- Patiënten die vroeg in het ziektebeloop MEP hadden gekregen, hadden een groter aantal follow-up bezoeken met inactieve ziekte dan diegenen met een langere ziekteduur bij baseline (p=0,002).
- Diegenen die ACR-Pedi 70 (American College of Rheumatology Pediatric 70 response) na 4 maanden bereikten, hadden een groter aantal follow-up bezoeken met inactieve ziekte, dan diegenen die dit niet bereikten (OR = 7,95, 95% CI 4,93–12,83; p<0,0001).
- Van de 32 patiënten die voldeden aan de criteria voor inactieve ziekte, maar bij wie na verloop van tijd weer tekenen van actieve ziekte aanwezig waren, voldeden slechts 3 patiënten aan de definitie van ziekteopvlamming (zie evidence tabel).

| **Grade** | |
|---|---|
| **laag** | Uitkomst ziekteactiviteit:<br><br>De studie haalde de primaire uitkomstmaat niet: er was geen significant verschil tussen de patiënten in de 2 armen van de studie wat betreft inactieve ziekte op tijdstip 6 maanden (mediaan aantal dagen: 169 versus 192, p=0,1) en er was ook geen significant verschil in duur van inactieve ziekte (p=0,53).*Wallace (2014)* |

| | |
|---|---|
| **hoog** | Uitkomst kwaliteit van leven:<br><br>De gemiddelde fysieke score op een kwaliteit van leven vragenlijst, afgenomen bij ouders van kinderen met JIA die methotrexaat kregen, lag 1 standaarddeviatie onder de populatienorm. De psychosociale score lag dichter bij de populatienorm.<br><br>*Mulligan (2013)* |

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

**1d. Sulfasalazine**

Er werden geen studies geïncludeerd in de aanvullende literatuursearch van 2013-2015.

**1e. Leflunomide**

Alcantara et al. [60] beschreef een prospectief klinisch onderzoek in de dagelijkse praktijk in Brazilië naar het gebruik van leflunomide bij patiënten met JIA, waarbij methotrexaat niet effectief bleek. Patiënten bij wie leflunomide werd gestart (naast MTX of als monotherapie) werden geïncludeerd van mei 2008 tot 2012. De primaire uitkomstmaat was verminderde ziekteactiviteit (<3,2) binnen 6 maanden, gemeten met de “28-joint Disease Activity Score” (DAS28). Verder werd de Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) ingevuld en werden veiligheidsgegevens geregistreerd. 43 patiënten, waarvan 33 (77%) vrouwen, werden geïncludeerd met 25 (58,1%) polyarticulair (waarvan 15 RF-negatief en 10 RF-positief), 10 oligoarticulair (23%) (waarvan 7 extended, 3 persistent), 6 (14%) systemische en 2 (5%) enthesitis-gerelateerde JIA. De mediane duur van ziekte-symptomen tot de diagnose JIA was 12 maanden (range 1-60 maanden); ten tijde van de diagnose JIA hadden 10 patiënten (23%) reeds deformiteiten ten gevolge van gewrichtsschade. 31 van de 43 studie patiënten continueerden methotrexaat naast leflunomide en 12 patiënten werden met leflunomide monotherapie behandeld. 27 patiënten (62,7%) gebruikten bij start van de studie orale glucocorticoïden.

Zwakten van deze studie zijn dat 31 van de 43 patienten naast leflunomide ook methotrexaat continueerden. Het is daarom onduidelijk of het effect dan wel de bijwerkingen het gevolg

zijn van leflunomide of juist van de combinatie van de 2 middelen. Het is een open label studie met maar weinig patiënten. Ook is de uitkomstmaat (DAS28) niet gevalideerd voor kinderen met JIA.

Opmerking: in de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt geadviseerd leflunomide niet met methotrexaat te combineren zie uitgangsvraag 9.

*Resultaten:*

Van de 43 deelnemers onderbraken 19 patiënten (44,2%) de behandeling met leflunomide: 1 bereikte volledige remissie, 11 vanwege het uitblijven van effect en 7 waren intolerant (16,2%) in de vorm van misselijkheid en buikpijn en afwijkende leverenzymwaarden.

Ziekteactiviteit:

- De score op de DAS28 (5,57 ±0,7 bij baseline) daalde naar 3,7 ±1,2 (p<0,001) bij de laatste analyse en 16 patiënten (37,2%) hadden een lage score op de DAS28 [<3,2; 12 (27,9%) bij leflunomide + methotrexaat en 4 (9,3%) bij leflunomide monotherapie].
- Bij de laatste follow-up was het aantal patiënten met DAS28>5,1 van 34 (79%) naar 9 (20,9%) gedaald.

Kwaliteit van leven:

Bij de laatste follow-up was de CHAQ-score gedaald van 0,86 ±0,7 naar 0,44 ±0.5 (p<0,001).

Chickermane et. al. [61] onderzocht in een cohort in India de voordelen van het toevoegen van leflunomide bij 32 kinderen met een polyarticulair verloop van JIA die niet reageerden op een standaard dosis parenterale methotrexaat (methotrexaat tot 15 mg/m$^2$/week, gedurende minimaal 3 en tot 6 maanden). Het ging om kinderen uit India die geen biologicals kregen vanwege de hoge kosten. De primaire uitkomstmaat was de ACR-Pedi 30. Bij de laatste follow-up werden de Wallace criteria gebruikt om herstel (remissie) na te gaan. De gemiddelde follow-up duur van kinderen met tenminste 3 maanden combinatietherapie was 1,61 jaar (range: 0,29-3,0 jaar).

Zwakte van deze studie is dat de patiëntkenmerken summier werden beschreven, zo was er geen informatie over de leeftijd van de kinderen. Bovendien waren er op de verschillende evaluatiemomenten patiënten uitgevallen (7/32 na 3 maanden, 5/25 na 6 maanden en 2/20 na 1 jaar behandelen. Hoewel de redenen van uitval beschreven waren, waren de patiëntkenmerken niet beschreven, waardoor geen vergelijking kon worden gemaakt met de kinderen die in de studie bleven. Verder was een beperking het gelijktijdige gebruik van glucocorticoïden (hoge dosis pulse intraveneuze glucocorticoïden,voor ziekteopvlamming en/of lage dosis oraal prednisolon ter overbrugging, intra-articulaire steroïden en NSAIDs).

Opmerking: in de Nederlandse dagelijkse kinderreumatologie praktijk wordt geadviseerd leflunomide terughoudende te zijn met het combineren van leflunomide en methotrexaat gezien de mogelijke interacties en bijwerkingen zie uitgangsvraag 9.

*Resultaten:*

- ACR-Pedi 30 respons na 3 maanden combinatietherapie: 17/25 (68%).
- ACR-Pedi 30 respons na 6 maanden combinatietherapie: 17/20 (85%).
- ACR-Pedi 30 respons na 1 jaar: 16/18 (88,8%).
- ACR-Pedi 30 bij de kinderen die tot het eind van de studie werden gevolgd: 12/18 (67%).
- Bijwerkingen: n=2 (gastritis en verhoogde leverenzymen).

| **Grade** | |
|---|---|
| **zeer laag** | Uitkomst ziekteactiviteit:<br><br>Uit onderzoek van lage kwaliteit zou blijken dat leflunomide (monotherapie of in combinatie met MTX) effectief is voor de behandeling van JIA voor wat betreft ziekteactiviteit, maar de werkgroep heeft weinig vertrouwen in deze bevindingen vanwege de grote kans op bias in deze onderzoeken, het beperkte aantal geïncludeerde patiënten, en de beperkte vergelijkbaarheid van de onderzochte groep patiënten met de doelgroep van deze richtlijn.<br><br>*Alcantara (2015); Chickermane (2015)* |
| **zeer laag** | Uitkomst kwaliteit van leven:<br><br>Uit onderzoek van lage kwaliteit zou blijken dat leflunomide (monotherapie of in combinatie met MTX effectief is voor de behandeling van JIA voor wat betreft kwaliteit van leven, maar de werkgroep heeft weinig vertrouwen in deze bevindingen vanwege de grote kans op bias in deze onderzoeken, het beperkte aantal geïncludeerde patiënten, en de beperkte vergelijkbaarheid van de onderzochte groep patiënten met de doelgroep van deze richtlijn.<br><br>*Alcantara (2015)* |

| | |
|---|---|
| **zeer laag** | Uitkomst bijwerkingen (infecties, maligniteit):<br><br>Uit onderzoek van lage kwaliteit zou blijken dat leflunomide (monotherapie of in combinatie met MTX) gegeven voor de behandeling van JIA niet geassocieerd is met een verhoogde kans op infecties of maligniteit, maar de werkgroep heeft weinig vertrouwen in deze bevindingen vanwege de grote kans op bias in deze onderzoeken, het beperkte aantal geïncludeerde patiënten, en de beperkte vergelijkbaarheid van de onderzochte groep patiënten met de doelgroep van deze richtlijn.<br><br>*Chickermane (2015)* |

**Opmerking bij deze tabel**: In de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt geadviseerd leflunomide niet met methotrexaat te combineren (zie Uitgangsvraag 9).

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

**1f. Ciclosporine**

Er werden geen studies geïncludeerd in de aanvullende literatuursearch van 2013-2015.

### 3.1.5. Van bewijs naar aanbeveling

De SHARE richtlijnen stellen dat triamcinolon hexacetonide effectiever is dan triamcinolon acetonide. Er is geen significant verschil in veiligheid. Aanvullend bewijs toont nog aan dat meerdere intra-articulaire corticosteroïd injecties bij kinderen met (oligo) JIA leidden tot het uitblijven van gewrichtsontsteking bij de helft van de patiënten in het eerste jaar. Triamcinolone hexacetonide werkt goed bij grote gewrichten. Triamcinolon acetonide of methylprednisolon wordt in het algemeen gebruikt voor kleinere en lastiger te bereiken gewrichten, omdat bij gelijkwaardige dosering het volume van deze glucocorticoïdenen kleiner is. Voor dit laatste is echter geen bewijs voor handen. Triamcinolon hexacetonide is in Nederland recent weer geregistreerd als geneesmiddel.

In de SHARE richtlijnen wordt alleen een uitspraak gedaan over het gebruik van systemische glucocorticoïden bij systemische JIA: hoge dosering systemische glucocorticoïden (methylprednisolon pulse therapie) geven een goede korte termijn effectiviteit in patiënten

met systemische JIA. De werkgroep stelt dat het gebruik van systemische glucocorticoïden bij systemische JIA effectief is, maar in de praktijk niet regelmatig wordt gebruikt i.v.m. de bekende bijwerkingen op de groei, botsynthese en hormoonhuishouding en de beschikbaarheid van alternatieve behandelingsopties (m.n. de biologische middelen) die deze bijwerkingen niet hebben.
Redenen om systemisch glucocorticoïden wel voor te schrijven bij JIA zijn naar de mening van de werkgroep:

- Als snelwerkend middel bij hoge ziekteactiviteit om de periode te overbruggen die DMARDs nodig hebben om effectief te worden.
- Voor patiënten met systemische JIA, bij betrokkenheid van organen (pericardiale effusie), macrofagen activatie syndroom (MAS), bij moeilijk behandelbare polyarticulaire JIA, bij opvlamming bij enthesitis related artritis of bij patiënten met JIA en uveitis.

In alle gevallen wordt langdurig gebruik (> 3 maanden) van systemische glucocorticoïden in een dosis > 0,2 mg prednison equivalent/kg afgeraden in verband met het hoge risico op bijwerkingen (Link voor omrekenen van dosering glucocorticoïden) (Farmacotherapeutisch Kompas).

Er zijn veel aanbevelingen vanuit SHARE over MTX gebruik bij JIA. Het is de meest gebruikte DMARD bij JIA en wordt als eerste DMARD aanbevolen bij polyarticulair beloop als therapie met NSAIDs en/of IAC niet voldoende is en/of bij hoge ziekteactiviteit. Uit studies blijkt MTX niet alleen effectief te zijn om de artritis te verminderen maar MTX verbetert ook de kwaliteit van leven bij kinderen met JIA. MTX lijkt weinig effectief in het verminderen van systemische symptomen van systemische JIA. Bijwerkingen van MTX zoals (anticipatoire) misselijkheid en angst voor injecties, kunnen het gebruik van MTX patiënten ernstig beperken en de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden. Aandacht voor het voorkomen / behandelen van bijwerkingen van MTX zijn van belang, evenals het systematisch monitoren van het eventueel ontstaan van MTX-intolerantie. Het ontstaan van afwijkende leverenzymwaarden als ook het ontstaan van MTX-intolerantie kunnen een reden zijn om de behandeling met MTX te staken (zie ook uitgangsvragen 9 en 13).

Daarnaast stelt de werkgroep dat ook bij patiënten met oligoarticulaire JIA die onvoldoende reageren op NSAIDs en/of IAC het instellen van behandeling met DMARDs zoals MTX of SSZ is geindiceerd.

Zwangerschap / zwangerschapswens verdient bij MTX gebruik bijzondere aandacht. Vanwege teratogeniciteit van MTX moet bij een zwangerschapswens MTX minimaal 3 maanden tevoren worden gestaakt. Adequate anticonceptie is zowel bij meisjes als jongens tijdens MTX behandeling van belang[62,63].

De timing van start met MTX lijkt belangrijk. Verschillende studies laten zien dat het vroeg in het ziektebeloop starten van MTX een gunstig effect heeft op de ziekteuitkomst [64-66]. In het kader van deze bevinding en de huidige algemene opvatting dat vroege agressieve therapie beter is voor de lange termijn ziekteuitkomst werd er een studie (Wallace 2014 [59]) verricht naar vroeg starten van MTX monotherapie en MTX in combinatie met etanercept. Hoewel de studie de primaire uitkomstmaat niet haalde, leek er een tendens dat de combinatie methotrexaat/prednison met etanercept effectiever was in het bereiken van inactieve ziekte bij polyarticulaire JIA patiënten dan MTX monotherapie. Uiteraard moet dit voordeel in onderdrukking van de ziekteactiviteit afgewogen worden tegen het extra risico op bijwerkingen bij gebruik van meer immuunsuppresiva en de hoge kosten van biologicals. Met de huidige kennis is het nog niet duidelijk welke patiënten baat zouden hebben bij het starten met agressieve therapie vroeg in het ziekteverloop.
De werkgroep merkt daarbij nog op dat IAC en/of systemische glucocorticoïden bij aanvang van MTX gebruikt kunnen worden om de tijdsduur die MTX nodig heeft voordat het effectief kan worden, te overbruggen.

De SHARE richtlijnen doen de volgende uitspraak over SSZ: SSZ kan gebruikt worden als een effectieve behandeling voor juvenile onset spondyloarthropathieen (tegenwoordig geclassificeerd als juvenile ERA). Bij de samenstelling van de SHARE richtlijnen kon geen consensus worden bereikt over het gebruik van SSZ bij de overige oligo- en polyarticulaire JIA patiënten. De werkgroep wil toevoegen dat SSZ een behandeloptie is voor JIA patiënten met een oligo- en polyarticulair beloop zonder systemische kenmerken (i.v.m. de kans op ernstige bijwerkingen). Dit advies is gebaseerd op de uitkomsten van de in Nederland verrichte dubbelblinde placebo gecontroleerde trial met SSZ [67]. SSZ behandeling kan worden voortgezet tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding[62,63].

De SHARE richtlijnen geven aan dat in de JIA behandeling ciclosporine minder effectief is dan MTX of anti-TNF met vergelijkbare bijwerkingen. De werkgroep is het hier mee eens en ziet dan ook geen plaats voor ciclosporine in de JIA behandeling aangezien er effectievere middelen voorhanden zijn in Nederland met minder bijwerkingen. In de praktijk wordt ciclosporine incidenteel gebruikt bij de behandeling van een therapie-resistent macrofagen activatie syndroom (MAS) bij systemische JIA, wat buiten de scope van deze richtlijn valt.

De SHARE richtlijnen geven geen aanbeveling t.a.v. het gebruik van leflunomide. In aanvulling op de search van SHARE werden door de werkgroep de studies van Alcantara (Brazilië 2013) en Chickermane (India 2015) geïdentificeerd en besproken. De werkgroep acht beide studies van onvoldoende kwaliteit en toepasbaarheid in de Nederlandse situatie. Hoewel beide studies relatief weinig bijwerkingen melden bij de toepassing van combinatietherapie MTX en leflunomide adviseert de werkgroep deze middelen niet tegelijkertijd te geven gezien de verhoogde kans op toxiciteit; bovendien zijn er in Nederland andere therapeutische mogelijkheden beschikbaar met minder toxiciteit.

Zwangerschap / zwangerschaps wens verdient bij leflunomide gebruik bijzondere aandacht. Leflunomide is een teratogeen en embryotoxisch medicament met een extreem lange halfwaardetijd van de metabolieten en wordt opgenomen in borstvoeding[62,63].
Gezien de lange halfwaarde tijd van de metabolieten van leflunomide (zonder wash-out procedure tot >2 jaar aantoonbaar) wordt geadviseerd terughoudend te zijn bij vrouwen (en mannen) met een kinderwens ( zie ook uitgangsvraag 9 en leidraad doseringen Bijlage 6).
Het effect van leflunomide behandeling bij kinderen met JIA is in enkele studies beschreven. In 2005 werd door Silverman een gerandomiseerde gecontroleerde studie gepubliceerd bij 94 polyarticulaire JIA patienten waarbij de effectiviteit (ACR-Pedi 30 response) en veiligheid van MTX werd vergeleken met leflunomide; in beide patiënten groepen verminderde de mate van artritis, maar de effectiviteit van MTX was na 16 weken significant beter dan van leflunomide[68]. In een ook door Silverman gepubliceerde open label leflunomide vervolgstudie van 27 patiënten (waarvan 17 (67%) de studie afmaakten) blijkt dat de ingezette verbetering bij 53% van de 17 patiënten behouden blijft gedurende de leflunomide behandeling bij een observatie van 30 weken[69]. Daarnaast publiceerde Foeldvari et al. in 2010[70] een retrospectieve studie bij 58 JIA patiënten met onvoldoende effect of intolerantie voor MTX (10 patiënten gebruikten hierbij een combinatie van MTX en leflunomide, enkelen gebruikten daarnaast ook andere csDMARDs en bDMARDs). Deze retrospectieve studie toonde dat bij een gemiddelde observatieperiode van 1.45 jaar, nog 44,8% van de met leflunomide gestarte JIA patiënten leflunomide gebruikte: 29% van de patiënten was gestopt ivm ziekte remissie; 22,4% was gestopt vanwege bijwerkingen (leverenzymafwijkingen, diarree, hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, vermoeidheid en hypertensie) en 3,4% om andere redenen. Uit deze retrospectieve studie werd geconcludeerd dat leflunomide bij sommige JIA patiënten waarbij behandeling met MTX onvoldoende werkt of niet mogelijk is, een veilige en effectieve behandeloptie kan zijn.

De werkgroep adviseert met name van wege de lange halfwaardetijd van de metabolieten van leflunomide, de mogelijke bijwerkingen en de beschikbaarheid van andere effectieve DMARDs terughoudend te zijn met het gebruik van leflunomide bij kinderen en jongeren en leflunomide alleen in te zetten bij kinderen en jongeren waarbij de mogelijke bijwerkingen van leflunomide opwegen tegen de eventuele nadelen van andere behandelopties.

### 3.1.6. Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid conventionele DMARDs

| | | |
|---|---|---|
| **Intra-articulaire injecties met glucocorticoïden** | **sterk** | Intra-articulaire injecties met glucocorticoïden worden aanbevolen voor de verbetering van lokale inflammatie, zwelling en bewegingsbeperking in de grote gewrichten. |
| | **sterk** | Triamcinolon hexacetonide heeft de voorkeur boven triamcinolon acetonide voor de grote gewrichten. |
| | **zwak** | Voor de kleine gewrichten (vingers en tenen) wordt, i.v.m. het volume, methylprednisolon of triamcinolon acetonide aanbevolen. |
| **Systemische glucocorticoïden *** | **sterk** | Langdurig gebruik (> 3maanden) van systemische glucocorticoïden in een dosis > 0.2 mg prednison equivalent/kg/dag wordt afgeraden in verband met het hoge risico op bijwerkingen. |
| | **zwak** | Systemische glucocorticoïden kunnen worden gebruikt als snelwerkend middel bij hoge ziekteactiviteit om de periode te overbruggen die DMARDs nodig hebben om te effectief te worden. |
| | **zwak** | Daarnaast kan er een indicatie zijn voor systemische glucocorticoïden voor patiënten met systemische JIA bij betrokkenheid van organen (bv. pericardiale effusie of MAS) bij moeilijk behandelbare polyarticulaire JIA, opvlamming bij enthesitis related artritis of JIA met uveitis. |
| | **zwak** | Hoge dosering systemische glucocorticoïden (methylprednisolon pulsen) is een behandeloptie voor patiënten met systemische JIA en hoge |

| | | |
|---|---|---|
| | | systemische ziekteactiviteit. |
| **Methotrexaat** | **sterk** | MTX wordt aanbevolen voor de behandeling van oligo- en polyarticulaire JIA bij onvoldoende effect van NSAIDs en/of intra-articulaire steroïden en/of hoge ziekteactiviteit. |
| | **sterk** | MTX kan gebruikt worden voor de behandeling van artritis bij patiënten met systemische JIA, maar is niet geïndiceerd ter behandeling van de systemische symptomen. |
| | **sterk** | Het verdient aanbeveling MTX vroeg in het ziektebeloop te starten omdat het een gunstig effect heeft op de ziekte-uitkomst. |
| **Sulfasalazine** | **sterk** | SSZ is een behandeloptie voor JIA patiënten met enthesitis. |
| | **zwak** | SSZ is een behandeloptie voor JIA patiënten met een oligo- en polyarticulair beloop. |
| | **sterk** | Het gebruik van SSZ wordt ontraden bij kinderen met systemische JIA in verband met mogelijke kans op het ontstaan van ernstige bijwerkingen. |
| **Leflunomide**** | **zwak** | Leflunomide is een behandeloptie als MTX effectief is, maar niet goed verdragen wordt. |
| | **sterk** | Men moet bedacht zijn op een lange wash-out periode bij actieve kinderwens. |
| **Ciclosporine** | **sterk** | Volgens de werkgroep is er geen plaats voor Ciclosporine A bij behandeling van oligo- en polyatriculaire JIA omdat het minder effectief is dan MTX of anti-TNF met vergelijkbare bijwerkingen. |

| | | |
|---|---|---|
| | **zwak** | Bij uitzonderlijke situaties zoals bij een therapie resistent macrofagen activatie sysndroom (MAS) bij systemische JIA kan Ciclosporine A gebruikt worden in de behandeling. |

* Link voor omrekenen van dosering glucocorticoïden (Farmacotherapeutisch Kompas)

** wash-out procedure leflunomide (Farmacotherapeutisch Kompas) en Kennisbank KNMP

## 3.2. Uitgangsvraag 2: effectiviteit en veiligheid biologische DMARDs

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande anti-reumatische medicatie ten aanzien van het bereiken van inactieve ziekte en vermindering van ziekteactiviteit bij kinderen met (verschillende categorieën) JIA van 0 tot 18 jaar?

a) Anti-TNF-alfa; adalimumab, etanercept, infliximab;
b) T-lymfocyt activatie remmer; abatacept;
c) Anti-IL-1; anakinra, canakinumab;
d) Anti-IL-6; tocilizumab;
e) Anti-B-lymfocyt; rituximab.

### 3.2.1. Achtergrond

Biologische DMARDs zijn door genetisch gemodificeerde bacteriën geproduceerde eiwitten die aangrijpen op pro-inflammatoire cytokinen, zoals IL-1, IL-6 en TNF-alfa, of antigenen die een centrale rol spelen in de pathofysiologie van JIA en andere ontstekingsbeelden[71]. Het is belangrijk om de effectiviteit van deze middelen in kaart te brengen om ziekteactiviteit te onderdrukken en lange termijn gewrichtsschade te voorkomen. De huidige gedachte is dat het beter is om vroeg in het ziektebeloop intensief te behandelen vanwege het gunstige effect dat vroege onderdrukking van ziekteactiviteit heeft op de lange termijn ziekteuitkomst. Biologische DMARDS zouden hierin een belangrijke rol kunnen spelen. Echter de effectiviteit dient afgezet te worden tegen de risico's op (ernstige) bijwerkingen.

### 3.2.2. Methode

Er werd uitgegaan van de aanbevelingen die door SHARE zijn gedaan (zie hieronder). Aanvullend werd op 23 juli 2015 in Pubmed een update van de algemene search van SHARE gedaan voor de uitgangsvragen1 t/m 6. De zoekstrategie is beschreven in bijlage 1. Er werden 348 mogelijk relevante records gevonden. Op basis van abstract/titel werden voor deze uitgangsvraag 315 artikelen geëxcludeerd. Redenen waren dat de artikelen niet de beoogde behandeling of patiëntengroep beschreven. Na het lezen van de fulltekst werden nog eens 15 artikelen geëxcludeerd, met als redenen: studies met niet relevante

uitkomstmaten (n=13) en onduidelijke inclusie van patiënten (n=2). In totaal werden 18 artikelen geïncludeerd bij deze uitgangsvraag.

### 3.2.3. Aanbevelingen SHARE (Genua, 2014)

| Onderwerp | Aanbeveling | Bewijs |
|---|---|---|
| **TNF inhibitors adalimumab, etanercept, infliximab** | TNF blocking agents are effective in polyarticular course JIA when treatment with DMARDs (MTX) has failed. | Level of evidence 1B, recommendation level A |
| | TNF blocking agents seem an effective and justifiable option in persistent oligoarticular JIA and extended oligoarticular JIA when treatment with intra-articular corticosteroid injections and MTX has failed. | Level of evidence 2A, recommendation level B |
| | TNF-alpha blockade is less effective in the treatment of systemic JIA when compared to other JIA categories. | Level of evidence 2, recommendation grade B |
| | Combination of TNF blocking agents with MTX increases the likelihood of achieving at least ACR 70 response rate. | Level of evidence 2A, recommendation level B |
| | Adalimumab, alone or in combination with MTX, appears to be an efficacious option for the treatment of polyarticular JIA. | Level of evidence 1B, recommendation level A |
| | Etanercept, alone or in combination with MTX, appears to be an efficacious option for the treatment of polyarticular JIA. | Level of evidence 1B, recommendation level A |

| | | |
|---|---|---|
| | Etanercept seems an effective and justifiable option in enthesitis related arthritis (ERA) and arthritis psoriatica (PsA) when treatment with at least 1 DMARD (PsA) or NSAID (ERA) proved unsuccessful. | Level of evidence 2A, recommendation level B |
| | Infliximab in combination with MTX, appears to be an efficacious and safe treatment option for poly-articular JIA, in a dose of 6 mg/kg at the recommended intervals | Level of evidence 2B, recommendation level B |
| | Switching to a 2nd TNF inhibitor shows some efficacy and appears to be safe in the treatment of polyarticular JIA. | Level of evidence 3, recommendation level C |
| | It is currently unknown whether adding anti-TNF therapy alters the risk for co-morbidity (malignancies, or auto-immune conditions) seen in patients with JIA. However, counseling and regular screening for such events is advised (valid for all JIA categories). | Level of evidence 3, recommendation level C |
| | So far, treatment for JIA, including TNF inhibitors, does not appear to be significantly associated with the development of malignancy. | Level of evidence 3, recommendation level C |
| **T-lymfocyt activation (CTLA-4) blockade ; abatacept** | Abatacept is an effective and safe treatment option for patients with poly-articular JIA, non-responsive to at least 1 DMARD. | Level of evidence 1B, recommendation level A |
| **Anti-IL-1; anakinra, canakinumab** | IL-1 blockade is not recommended for polyarticular JIA due to its low efficacy. | Level of evidence 2, recommendation level B |
| | IL-1 blocking agents (both anakinra and canakinumab) are an effective treatment option in steroid resistant or steroid dependent systemic JIA. | Level of evidence 1, recommendation grade A |

| | | |
|---|---|---|
| | Anakinra seems to have higher response rates when used early in the disease course, as first line treatment in steroid-naive patients. | Level of evidence 3, recommendation grade C-D |
| **Anti-IL-6; tocilizumab** | Tocilizumab is an effective treatment option for patients with polyarticular JIA, unresponsive to at least 1 DMARD | Level of evidence 3, recommendation level C |
| | Tocilizumab, an IL-6 blocking agent, is an effective treatment option in steroid resistant or steroid dependent systemic JIA. | Level of evidence 1, recommendation grade A |
| | Tocilizumab may prevent radiological damage of the joints in systemic JIA. | Level of evidence 3, recommendation grade C |
| **Anti-B-lymfocyt; rituximab** | No recommendations | |

### 3.2.4. Beschrijving geïncludeerde studies aanvullend op SHARE en conclusies

**<u>Algemeen biologische DMARDs</u>**

Tarkiainen et al. [72] onderzocht in een retrospectieve studie in drie derdelijns centra in Finland de veiligheid van biologische DMARDs bij 348 patiënten met JIA, met uveitis ten gevolge van JIA en chronische anterieure uveitis zonder artritis. In totaal werden 1516 patiëntenjaren (PY) geïncludeerd (berekend tot stoppen van behandeling): 710 voor etanercept, 591 voor infliximab, 188 voor adalimumab, 8 voor rituximab, 5 voor anakinra, 6 voor tocilizumab, 6 voor abatacept en 1 voor golimumab. The mediane follow-up was 51 maanden (range 1-155 maanden).

*Resultaten:*

Infecties:

- 274 patiënten (79%) hadden 1 of meer infecties (de meest voorkomende bijwerking)
- 44 patiënten (13%) hadden een ernstige infectie:
    - 21 bij etanercept (4,2/100 PY);

- 19 bij infliximab (3,4/100 PY);
- 3 bij adalimumab (2,1/100 PY);
- 1 bij golimumab (97,5/100 PY);
- Het optreden van ernstige infecties bij rituximab (37,5/100 PY) was meer dan bij alle anti-TNF-alfa middelen: RR 6.16 (95% CI 1.59, 23.8) (P=0.008);
- Bij anakinra, tocilizumab en bij abatacept worden geen infecties gerapporteerd.

Er waren geen gevallen van maligniteit. Twee patiënten met ernstige systemische JIA overleden (o.a. ten gevolge van pneumonie).

**Conclusies <u>Algemeen biologische DMARDs</u>**

| **Grade** | |
|---|---|
| **laag** | Uitkomst infecties:<br><br>Bij patiënten met JIA, met uveitis ten gevolge van JIA en chronische anterieure uveitis zonder artritis, die behandeld werden met biologische DMARDs (etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept en golimumab) had 79% 1 of meer infecties en had 13% (n=44) een ernstige infectie.<br><br>*Tarkiainen et al. (2015)* |

| | |
|---|---|
| **laag** | Uitkomst maligniteit:<br><br>Bij 348 patiënten (1516 patientjaren) met JIA, met uveitis ten gevolge van JIA en chronische anterieure uveitis zonder artritis, die behandeld werden met biologische DMARDs (etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept en golimumab) trad er geen maligniteit op.<br><br>*Tarkiainen et al. (2015)* |
| **laag** | Uitkomst overlijden:<br><br>Bij 348 patiënten (1516 patientjaren) met JIA, met uveitis ten gevolge van JIA en chronische anterieure uveitis zonder artritis, die behandeld werden met biologische DMARDs (etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept en golimumab) overleden 2 patiënten met ernstige systemische JIA ten gevolge van infecties.<br><br>*Tarkiainen et al. (2015)* |

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

**a) <u>Anti-TNF-alfa; adalimumab, etanercept, infliximab</u>**

Adalimumab

Kingsbury et al. [73] onderzocht in een open-label studie de effectiviteit, farmacokinetiek en veiligheid van adalimumab bij patiënten van 2 tot 4 jaar of ≥4 jaar die <15 kilogram wogen met matige tot ernstige actieve polyarticulaire JIA. Het betrof een internationale, multicenter, open-label, fase 3b studie bij 32 JIA patiënten, 88% meisjes, gemiddelde leeftijd 3 jaar en gemiddelde ziekteduur 12 maanden. De dosering adalimumab was 24 mg/m2 (maximum=20 mg/dosis) om de week, tot 120 weken, met of zonder MTX als comedicatie. Er werd minimaal 24 weken adalimumab gegeven. De primaire uitkomst was bijwerkingen. De uitkomsten op het gebied van effectiviteit waren ACR-Pedi 30/50/70/90 responses.

*Resultaten:*

- Incidentie van bijwerkingen: 29/32 (91%). Ernstige bijwerkingen: 5/32 (16%), infecties (25/32, 78%), en ernstige infecties (3/32, 9%). Geen overlijden, geen maligniteit, geen opportunistische infecties.
- Op week 96 bereikte 92% van de patiënten ACR-Pedi30 en 77% ACR-Pedi70.

Schmeling [74] et al. onderzochten de effectiviteit en veiligheid van adalimumab bij patiënten met JIA. Er werd gebruik gemaakt van gegevens uit de doorlopende observationele database van de Duitse BiKeR studie. De bestudeerde uitkomsten waren de ACR-Pedi respons criteria en de JADAS-10. Verder rapporteerde de verantwoordelijk arts bijwerkingen. De gegevens werden prospectief verzameld bij het begin van de behandeling met adalimumab, na 1, 3, 6 maanden en elke 6 maanden daarna. 289 JIA patiënten (69% meisjes, mediane leeftijd bij start behandeling 13 jaar) met in totaal 1046 consulten werden geïncludeerd in de studie (435,7 PY). Er was een groep met patiënten die voorafgaand aan adalimumab nog geen behandeling met biologische DMARDs hadden gehad (biologische DMARDs-naïeve groep, n=130) en een groep met patiënten die daarvoor met verschillende biologische DMARDs behandeld zijn (biologische DMARDs-switch groep, n=159). De behandeling werd bij 58/289 patiënten onderbroken om de volgende redenen (bij sommige patiënten om meer dan een reden): behandeling niet effectief 32 patiënten (11,1%), bijwerkingen: 15 (5,2%), remissie: 13 (4,5%), op verzoek van de patiënt: 34 (11,8%) en andere reden: 7 (7,9%)

*Resultaten:*

- ACR-Pedi: biologische DMARDs-naïeve versus biologische DMARDs-switch groep, na 6 maanden:
  - ACR-Pedi 30: 63,4% versus 47,6%, p=0,038;
  - ACR-Pedi 50: 61,0% versus 38,1%, p=0,0021;
  - ACR-Pedi 70: 48,8% versus 21,9%, p=0,0002;
  - ACR-Pedi 90: 34,2% versus 15,2%, p=0,0031.
- JADAS-10 score: deze nam sterk af in beide groepen. De mediane JADAS-10 score bij de behandeling was significant hoger in de biologische DMARDs-naïeve groep dan in de biologische DMARDs-switch groep (12,9 versus 8,5; p=0,00044), hoewel de score in de biologische DMARDs-naïeve groep lager was na behandeling.
- Bijwerkingen: 48 patiënten hadden 222 bijwerkingen (50,9 bijwerkingen per 100 PY).
  - Ernstig: n=11 (/289) (2,5 per 100 PY);
  - Infecties: n=75 (/289);
  - Geen maligniteit, geen overlijden.

**Conclusies Adalimumab**

| Grade | |
|---|---|
| **laag** | Adalimumab Uitkomst ziekteactiviteit:<br><br>Na 96 weken bereikte 92% van de patiënten van 2 tot 4 jaar of ≥4 jaar die <15 kilogram wogen met matige tot ernstige actieve polyarticulaire JIA die 24 tot 120 weken adalimumab kregen ACR-Pedi30 en 77% ACR-Pedi70.<br><br>Patiënten met JIA die voorafgaand aan adalimumab nog geen behandeling met biologische DMARDs hadden gehad, behaalden hogere ACR-Pedi 30, 50, 70 en 90 scores dan diegenen die al met verschillende biologische DMARDs voorbehandeld waren. De JADAS-10 score nam sterk af in beide groepen van patiënten.<br><br>*Kingsbury et al. (2014), Schmeling et al. (2014)* |
| **laag** | Adalimumab Uitkomst infecties:<br><br>Bij 32 patiënten van 2 tot 4 jaar of ≥4 jaar die <15 kilogram wogen met matige tot ernstige actieve polyarticulaire JIA die minimaal 24 weken adalimumab kregen bleek de incidentie van ernstige infecties 9% (3/32).<br><br>*Kingsbury et al. (2014)* |

| | |
|---|---|
| **laag** | Adalimumab Uitkomst maligniteit en overlijden:<br><br>Bij 32 patiënten van 2 tot 4 jaar of ≥4 jaar die <15 kilogram wogen met matige tot ernstige actieve polyarticulaire JIA die 24 tot 120 weken adalimumab kregen trad geen maligniteit of overlijden op.<br><br>Bij JIA patiënten met een mediane leeftijd van 13 jaar en 435,7 PY follow up trad geen maligniteit of overlijden op tijdens de behandeling met adalimumab.<br><br>*Kingsbury et al. (2014), Schmeling et al. (2014)* |

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

**Etanercept**

Anink [75]et al. onderzocht de effectiviteit van anti-TNF-alfa bij persisterende oligoarticulaire JIA uit de multicenter prospectieve ABC-studie. De uitkomsten waren ziekteactiviteit op basis van de JIA-kernvariabelen en de Wallace criteria voor inactieve ziekte. 16 patiënten met persisterende oligoarticulaire JIA werden geïncludeerd, 69% meisjes, mediane leeftijd bij diagnose 8,4 jaar. Alle patiënten hadden eerder MTX gebruikt en 81,3% had IACSs gebruikt. De mediane follow-up na de introductie van biologische DMARDs was 13,7 maanden (range 8,3-16,7 maanden). 14 patiënten kregen etanercept en 2 patiënten die actieve artritis en uveitis hadden kregen adalimumab. Hoewel de patiënten slechts weinig aangedane gewrichten hadden [mediaan 2 bij de start van de biologische DMARDs (range: 1-3)], waren de inschatting van de pijn door de patiënt/ouder [mediane VAS 51 (range: 1-64)] en de mate van welbevinden [mediane VAS 44 (range: 6-66)] hoog. Verder werd de ziekteactiviteit door de arts als matig tot hoog beoordeeld [mediane VAS 36 (range: 4-65)]. Beperkingen zijn de kleine aantallen (n=16, van wie er 14 etanercept kregen; voor de analyse op 3 maanden waren 16 patiënten beschikbaar en voor de analyse bij 15 maanden 10 patiënten) en korte mediane follow-up (13,8 maanden; IQR 8,3-16,7)). Analyses werden gedaan voor etanercept en adalimumab samen:

*Resultaten:*

- Na 3 maanden bereikte 63% inactieve ziekte (10/16 patiënten).

- Na 15 maanden bereikte 90% (9/10 patiënten) van de patiënten inactieve ziekte.

Bijwerkingen: (18,2 patiëntjaren: 16 jaar etanercept; 2,2 jaar adalimumab)

- Bij 2 patienten werden ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd tijdens het gebruik van etanercept (beperkte longfunctie en een geperforeerde appendicitis). De behandeling werd niet permanent gestaakt als gevolg van de bijwerkingen.
- Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd tijdens het gebruik van adalimumab bij de 2 patiënten die dit gebruikten.

Gimenez-Roca [76]et al. onderzocht de effectiviteit en veiligheid van anti-TNF-alfa bij 27 JIA patiënten die begonnen met deze behandeling voordat ze 4 jaar oud waren. Ook werd heroptreden van actieve ziekte na het stoppen van de behandeling met MTX en/of anti-TNF-alfa nagegaan. Hiertoe werd in de periode tussen januari 2006 en april 2013 een retrospectief status onderzoek uitgevoerd bij 27 patiënten met niet-systemische JIA die werden behandeld met anti-TNF-alfa voordat ze 4 jaar waren. De uitkomsten waren bijwerkingen en de verstreken tijd totdat een staat van inactieve ziekte werd bereikt. Er werden 27 patiënten geïncludeerd, 23 kregen etanercept en 4 adalimumab. Ze hadden een mediane leeftijd van 3 jaar bij de start van de behandeling. De behandelingsduur was 2 jaar en de follow-up was 2,4 jaar. Alle patiënten hadden voorheen behandeling met een DMARD in een optimale dosering gekregen. Inactieve ziekte werd gedefinieerd als klinische remissie volgens de Wallace criteria. Zes maanden na het bereiken van klinische remissie werd de behandeling gestopt. Terugval (relaps) werd gedefinieerd als aan één van de volgende criteria voldaan: nieuwe pijnlijke gewrichten met beperkte bewegingsvrijheid (range of motion) en/of tekenen van opvlamming bij lichamelijk onderzoek, na het stoppen van de behandeling. Analyses werden gedaan voor etanercept en adalimumab samen.

*Resultaten:*

- 19 van de 26 patiënten (73%) voldeden aan de criteria voor klinische remissie in een mediane tijd van 9,1 maanden;
- 4 (21%) hiervan kregen een relaps tijdens de behandeling en 11 (79%) kregen een relaps terug na het stoppen van de behandeling;
- 6 (22%) ontwikkelden milde bijwerkingen, de meesten milde infecties.
  Er waren geen ernstige bijwerkingen.

Wallace [49]et al.: zie ook uitgangsvraag 1. In deze studie werd de verstreken tijd tot de eerste observatie van inactieve ziekte bij agressieve behandeling van 85 kinderen met een recente diagnose polyarticulaire JIA van 2 tot 16 jaar onderzocht. De kinderen werden gerandomiseerd in een groep die MTX, etanercept en 'rapidly tapered prednisolon' (MEP) kreeg of MTX monotherapie. De primaire uitkomstmaat was het optreden van inactieve ziekte tijdens één jaar follow-up. De volgende patiënten werden tussentijds toegewezen aan een open-label MEP-groep: patiënten die bij 4 maanden geen ACR-Pedi 70 hadden bereikt en patiënten die inactieve ziekte niet bereikt hadden bij het follow-up bezoek bij 6 maanden. Er waren kleine aantallen en er zijn geen sample size berekeningen gedaan. De follow-up duur van 1 jaar is mogelijk te beperkt. Een deel van de studie was niet geblindeerd.

*Resultaten:*

- 58 (68,2%) van de 85 patiënten bereikte inactieve ziekte na 1 of meer consulten: 18 patiënten in de geblindeerde MEP-groep, 11 in de monotherapie MTX-groep, en 29 patiënten in de open-label MEP-groep (geanalyseerd naar initiële behandelingsgroep: 30/42 in de MEP-groep en 28/43 in de MTX-groep, OR=1,34 (95% BI): 0,54-3,35).
- Patiënten die waren gestart in de MEP-groep bereikten eerder inactieve ziekte (mediaan aantal dagen: 169 versus 192, p=0,1) en hadden langer inactieve ziekte vergeleken met diegenen die met MTX waren begonnen (p=0,53). De studieresultaten waren echter niet significant verschilend tussen beide behandelgroepen.
- Patiënten die eerder MEP kregen hadden een groter aantal follow-up bezoeken met verminderde ziekteactiviteit dan diegenen met een langere ziekteduur bij baseline (p=0,002).
- Diegenen die ACR-Pedi70 bij 4 maanden bereikten, hadden een groter aantal follow-up bezoeken met inactieve ziekte, dan diegenen die dit niet bereikten (OR = 7,95, 95% CI 4,93–12,83; p<0,0001).
- Van de 32 patiënten die voldeden aan de criteria van ziekteinactiviteit en deze status verloren, voldeden slechts 3 aan de gehanteerde definitie van ziekteopvlamming.

Anink [77]et al. onderzocht functionele uitkomsten, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en behandelingswijzen bij patiënten met JIA die meer dan 5 jaar werden behandeld met etanercept. Hierbij werd gebruik gemaakt van gegevens uit de Nederlandse Arthritis and Biologicals in Children database (ABC-studie), een multicenter prospectieve observationele studie naar biologische DMARDs bij patiënten met JIA vanaf 1999 tot de transitie naar de volwassenenzorg. Alleen patiënten (n=53) waarbij bij inclusie in de ABC studie (voor start

biologicals) deze uitkomsten waren vastgelegd, konden worden geïncludeerd. Beperkingen en de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven werden vastgesteld door middel van de "Childhood HAQ (Child Health Questionnaire)", SF-36 en Health Utilities Index Mark 3.
47 (81%) kinderen en jongeren namen deel aan het vervolg onderzoek, mediane leeftijd bij follow up was 22 jaar, mediane duur van etanercept gebruik was 8,5 jaar. Het opleidingsniveau van de patiënten was hoog, mogelijk dat met name hoger opgeleiden deelnamen aan het onderzoek. Er was sprake van inactieve ziekte als er geen gewrichten met actieve artritis waren, BSE<20 mm/uur was en door de inschatting van de arts. Als hierover geen informatie beschikbaar was, werd een VAS-score <10 mm aangehouden.
*Resultaten:*
Patiënten die gedurende 8,5 jaar behandeld waren met etanercept hadden een even hoge gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven als na 15 tot 27 maanden behandeling; 42% had een (C)HAQ van 0 en bij 67% was er sprake van inactieve ziekte.

Davies [78]et al. onderzocht het optreden van infecties bij kinderen met JIA die werden behandeld met etanercept versus MTX. Ook werd het optreden van infecties vergeleken tussen combinatietherapie van etanercept en MTX en monotherapie met etanercept. Er werden 852 patiënten geïncludeerd die werden behandeld met etanercept en 260 patiënten die werden behandeld met MTX. Follow-up vond plaats bij 6 en 12 maanden en jaarlijks daarna. De groep die etanercept kreeg was ouder en had een langere ziekteduur. Verder ontbraken er mogelijk patiënten in de studie omdat zij al vóór de aanvang van de studie kortdurend medicatie hadden gekregen, maar gestopt waren vanwege bijwerkingen of herstel.
De uitkomstmaat was klinisch significante infecties (MSIs) die voldeden aan één van de volgende voorwaarden: 1. Levensbedreigend, 2. Oorzaak van aanzienlijke beperking, 3. Oorzaak van overlijden, 4. Oorzaak van ziekenhuisopname, 5. Intraveneuze antibiotica of antivirale middelen benodigd, 6. Als "klinisch significant" beoordeeld door de arts. Een andere uitkomstmaat was significante infecties (SIs), waarbij alleen de laatste categorie werd weggelaten.
*Resultaten:*

- Er waren 33 eerste episodes MSIs (109 met etanercept en 24 met MTX).
- De meest voorkomende infecties waren varicella (herpes zoster, waaronder varicella: n=20/133) en luchtweginfecties (53/133).
- Patiënten die etanercept kregen hadden vaker een MSI dan controles (Hazard Ratio (HR) 2,13 (95% BI: 1,22–3,74)).

- Er was een trend in een hoger risico op MSI bij patiënten die etanercept en MTX combinatietherapie kregen in vergelijking met etanercept monotherapie, maar dit verschil was niet significant (HR 1,42 (95% BI 0,89-2,25).
- Er traden 64 SIs op (waarvan 46 met etanercept).
- Er bleek geen verschillen in het aantal SIs per groep.

Horneff [79] et al. onderzocht de effectiviteit en veiligheid van etanercept bij kinderen met idiopathische artritis (ongedifferentieerde JIA), enthesitis-gerelateerde artritis (ERA) en artritis psoriatica (PsA). Hiertoe werden gegevens gebruikt uit deel 1 van een 'ongoing' studie, de CLIPPER-studie, een open-label interventie multicenter studie. Deel 1 van deze studie duurde 12 weken en 127 patiënten met ongedifferentieerde JIA (2-17 jaar), ERA (12-17 jaar) of PsA (12-17 jaar) kregen etanercept. Er was een (historische) controlegroep afkomstig uit een andere 12-weken open label etanercept studie bij kinderen met polyarticulaire JIA[80]. De primaire uitkomst was het aantal patiënten dat voldeed aan ACR-Pedi 30 criteria op week 12. Secundaire uitkomsten waren ACR-Pedi 50/70/90 en inactieve ziekte. 122 van de 127 patiënten (96,1%) met een gemiddelde leeftijd van 11,7 jaar maakten de studie af. De patiënten gebruikten uiteenlopende comedicatie (DMARDs, glucocorticosteroïden en NSAIDs), hetgeen invloed kan hebben gehad op de uitkomsten. Verder waren de patiënten in de PsA en ERA-groep niet jonger dan 12 jaar.

*Resultaten:*

- 88,6% (95% CI: 81,6% - 93,6%) van de patiënten bereikte ACR-Pedi 30 bij t=12 weken:
  - 89,7% (78,8% - 96,1%) met ongedifferentieerde JIA,
  - 83,3% (67,2% - 93,6%) met ERA,
  - 93,1% (77,2% - 99,2%) met PsA.
- De OR's met 95% BI voor ACR-Pedi 30 van etanercept versus de gegevens van controlegroep (gegevens uit een meta-analyse van patiënten met JIA) waren 26,2 (10,6 – 64,2) (ongedifferentieerde JIA), 15,1 (6,0 – 38,2) (ERA) en 40,7 (9,4 – 176,9) (PsA).
- ACR-Pedi 50, 70, 90 en inactieve ziekte werd door respectievelijk 81,1%, 61,5%, 29,8% en 12,1% van de patiënten bereikt op t=12 weken.
- Bijwerkingen ten gevolge van de behandeling en ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd bij respectievelijk 45 (35,4%) en 4 (3,1%) van de patiënten.
- Infecties ten gevolge van behandeling werden gerapporteerd bij 58 (45,7%) van de patiënten, met name bovenste luchtweginfecties, faryngitis en rhinitis. Er waren geen verschillen in aantal infecties tussen de groepen (ongedifferentieerde JIA, ERA en PsA).

Horneff et al. [81] onderzocht de effectiviteit en veiligheid van etanercept bij patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis (ERA) bij JIA. De studie bestond uit twee fases: fase I was een open-label niet-gecontroleerde studie van 24 weken waarbij alle patiënten etanercept kregen. Patiënten die op dat moment voldeden aan de ACR-Pedi 30 criteria, namen deel aan fase 2, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde withdrawal studie gedurende 24 weken. De uitkomst was het optreden van ziekte opvlamming in week 24 tot week 48. Er werden 41 patiënten geïncludeerd bij fase I, 2 patiënten vielen uit (allergische huidreactie, bleek niet te voldoen aan het protocol) en 1 patiënt voldeed na fase I niet aan de ACR-Pedi 30, waardoor 38 patiënten werden geïncludeerd bij fase II. 18 patiënten kregen een placebo in fase II en 20 patiënten kregen etanercept.

*Resultaten:*

- Na 24 weken (fase 1) was de ACR-Pedi 30, 50, 70, 90 en 100 respons res pectievelijk 93%, 93%, 80%, 56% en 54%.
- De door de arts ingeschatte algehele ziekteactiviteit, de inschatting van het welbevinden van het kind door de ouders en de “Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index” verbeterden met respectievelijk 91%, 80% en 86% (fase 1).
- Het aantal pijnlijke enthesitis plekken en de totale score voor rugpijn, pijn ‘s nachts, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index en Juvenile Arthritis Disease Activity Score gebaseerd op de JADAS10 verminderden respectievelijk met 75%, 72%, 81%, 72%, 85% en 87%. (fase 1).
- Van week 24 tot week 48 was er 12 keer sprake van ziekteopvlamming, bij 9 patiënten in de placebogroep en 3 patiënten in de etanercept-groep (OR=6,0, 95% BI: 1,1-37) (fase 2).
- Er waren geen ernstige infecties, maligniteiten of overledenen.

Klotsche [82] et al. onderzocht in een observationele studie de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten met JIA na start van de behandeling met etanercept. Bovendien werden predictoren hierbij vastgesteld. Hiertoe werden kinderen met JIA geïncludeerd uit het BiKeR registry (Duitse national prospectief observationeel cohort van kinderen met reumatische aandoeningen en biologicals gebruik). Gedurende de eerste zes maanden werden elke maand gegevens verzameld, daarna bij 9 en 12 maanden. De patiënten vulden de “Pediatric Quality of Life Inventory” (PedsQL) bij elke gelegenheid in. Bij kinderen jonger dan 6 jaar vulden de ouders de vragenlijst in. De 61 kinderen hadden een

gemiddelde leeftijd van 10,6 jaar en een gemiddelde ziekteduur van 3,4 jaar bij het starten met etanercept.

*Resultaten:*

- Kwaliteit van leven: de totale score op de PedsQL steeg 2,8 units per maand ($p<0,001$) in de eerste zes maanden behandeling, tot aan 89,7. In de periode 6 tot 12 maanden was er geen additionele toename.
- Ziekteactiviteit: na 12 maanden: er was bij respectievelijk 79% en 74% van de patiënten een toename in de ACR-Pedi 50 en 70 respons en bij 32% (n=17) was er sprake van inactieve ziekte volgens de Wallace criteria.

Klotsche et al. [83] onderzocht de lange termijn veiligheid van etanercept en adalimumab bij polyarticulaire JIA tussen januari 2001 en 2012 in een observationele studie. De uitkomstmaat was ernstige bijwerkingen. Er werd gebruik gemaakt van data uit de BiKeR en JuMBO studies. Als patiënten de leeftijd van 18 jaar bereikten, werden ze opgenomen in de JuMBO studie (follow-up prospectief observationeel studie cohort van BiKeR). Resultaten waren beschikbaar voor 1414 patiënten die behandeld werden met etanercept, 320 patiënten die behandeld werden met adalimumab en 1455 patiënten die alleen werden behandeld met MTX. Halfjaarlijks werden uitkomsten via vragenlijsten vastgesteld, die werden ingevuld door artsen en patiënten. Patiënten waren gemiddeld 11,3 jaar bij inclusie. Het onderzoek focuste op ernstige bijwerkingen die fataal of levensbedreigend waren, leidden tot significante beperkingen of leidden tot een langere ziekenhuisopname. Daarnaast ging het om “events of special interest”, omschreven als overlijden, maligniteit, ernstige infecties en immuun-gemedieerde aandoeningen.

*Resultaten:*

- Ernstige bijwerkingen: patiënten die behandeld werden met etanercept en adalimumab hadden significant vaker ernstige bijwerkingen dan patiënten die behandeld werden met MTX (etanercept: 4,5; adalimumab: 4.7 per 100 exposure years (EY) versus 2,6 per 100 EY).
- Infecties: patiënten die behandeld werden met etanercept en adalimumab hadden significant vaker infecties en “medisch belangrijke” (ernstige) infecties dan patiënten die behandeld werden met MTX (etanercept: 5,7, 0,9; adalimumab: 11,4, 0,4 versus 5,5, 0,5 per 100 EY).
- Maligniteit: het risico op maligniteit voor etanercept en adalimumab, vergele ken met MTX, was niet significant verhoogd (0,09, 0,27 en 0,07/100 PY).

Windschall [84] et al. onderzocht de effectiviteit en veiligheid van etanercept bij kinderen met JIA jonger dan 2 jaar. Hierbij werd gebruik gemaakt van gegevens uit de BiKeR studie. De

bestudeerde uitkomsten waren ACR-Pedi respons, JADAS-10 en inactieve ziekte volgens de criteria van Wallace (2011). Verder werden (ernstige) bijwerkingen nagegaan. Er werden hiertoe van januari 2001 tot juni 2013 in totaal 13 patiënten geïncludeerd, waaronder 4 patiënten met systemische JIA, 4 patiënten met uitgebreide oligoartritis, 1 patiënten met persisterende oligoartritis en 4 patiënten met RF negatieve polyartritis. Van 2 patiënten waren er alleen baseline gegevens beschikbaar, waardoor 11 patiënten werden opgenomen in de studie. Alle patiënten hadden voordat ze etanercept kregen MTX gebruikt.

*Resultaten:*

- PedACR70: bij de laatste observatie bereikten 6 van de 11 patiënten een Pe dACR70 respons.
- Inactieve ziekte: 2 patiënten met systemische JIA en 1 met niet-systematische JIA bereikte inactieve ziekte na een gemiddelde follow-up van 15 maanden.
- Bijwerkingen: er traden 8 bijwerkingen op, waarvan 5 infecties.
- Ernstige bijwerkingen: er trad 1 keer een maligniteit op.

Windschall et al. [85] onderzocht de effectiviteit en veiligheid van etanercept bij een groot aantal patiënten met een polyarticulair beloop van JIA: uitgebreide oligoarticulaire JIA, enthesitis-gerelateerde artritis (ERA) en psoriasis artritis (PsA). Het betreft een retrospectieve analyse. Hierbij werden gebruik gemaakt van gegevens uit de BiKeR-studie. In de periode tussen januari 2001 tot december 2012 werden 1678 patiënten geïncludeerd, waaronder 238 ERA, 315 uitgebreide oligoartriculaire JIA en 127 PsA patiënten. De bestudeerde uitkomstmaten waren de ACR-Pedi 30/50/70 respons criteria, de JADAS-10 en bijwerkingen. Ten aanzien van de ACR-Pedi is er alleen een figuur opgenomen en zijn de getallen niet in de tekst beschreven.

*Resultaten:*

- ACR-Pedi 50 en -70: bij patiënten van alle JIA-categorieën trad verbetering op; het meest bij de patiënten met ERA (niet significant verschil met andere patientengroepen)JADAS-10: er was een duidelijke, niet significante, verbetering na 3 en 24 maanden:
    - Uitgebreide oligoarticulaire JIA [16,1 ± 7,6 (baseline) naar 5,1 ± 5,2 op t=3 maanden) en naar 3,0 ± 3,5 op t=24 maanden];
    - ERA (15,3 ± 7,2 baseline naar 4,4 ± 4,7 t=3mnd en naar 4,0 ± 4,9 op t=24 mnd);
    - PsA (14,7 ± 6,4 baseline naar 5,0 ± 4,6 t=3mnd en naar 5,3 ± 6,4 op t=24 mnd)).

- Bijwerkingen/ongewenste effecten: vergeleken met patiënten met polyarticulaire JIA was er een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen [RR 1,39 (0,95–2,03, p=0,08)] en niet ernstige bijwerkingen [1,18 (1,02–1,35; p=0,03)]:
    - Er waren enkele ernstige infecties: 1 bij PsA, 4 bij uitgebreide oligoarticulaire JIA en 2 bij ERA-patiënten.
    - Er waren geen overledenen.
- Bij 2 ERA-patiënten werd een maligniteit vastgesteld.

## 5. Conclusies Etanercept

| GRADE | |
|---|---|
| **laag** | **Etanercept Uitkomst ziekteactiviteit:**<br><br>14 van de 16 onderzochte patiënten met persisterende oligoarticulaire JIA kreeg etanercept en 2 kregen adalimumab vanwege uveitis. Na 3 maanden bereikte 63% inactieve ziekte (vastgesteld op basis van JIA-kernvariabelen en de Wallace criteria) en na 15 maanden 90% (9/10).<br><br>*Anink et al. (2013)*<br><br>Bij 26 patiënten <4 jaar met niet-systemische JIA bereikte 73% (19/26) klinische remissie (Wallace criteria) in een mediane tijd van 9 maanden. Na stoppen van de behandeling kreeg 79% een relaps (n=11).<br><br>*Gimenez-Roca et al. (2015)*<br><br>De studie haalde de primaire uitkomstmaat niet: er was geen significant verschil tussen de patiënten in de 2 armen van de studie wat betreft inactieve ziekte op tijdstip 6 maanden (mediaan aantal dagen: 169 versus 192, p=0,1) en er was ook geen significant verschil in duur van inactieve ziekte (p=0,53).<br><br>*Wallace et al. (2014)*<br><br>67% van de patiënten met JIA met een mediane leeftijd van 22 jaar bij de follow-up had na 8,5 jaar behandeling met etanercept inactieve |

| | |
|---|---|
| | ziekte.<br><br>*Anink et al. (2015)*<br><br>Na 12 weken durende behandeling met etanercept bereikte 89% van de patiënten van gemiddeld 12 jaar JIA ACR 30: 90% met idiopathische artritis (ongedifferentieerde JIA), 83% met enthesitis-gerelateerde artritis (ERA) en 93% met artritis psoriatica (PsA). JIA ACR 50, 70, 90 en inactieve ziekte werd door respectievelijk 81,1%, 61,5%, 29,8% en 12,1% van de patiënten bereikt.<br><br>*Horneff et al. (2014)* |
| **Laag** | Na 24 weken was de ACR-Pedi 30, 50, 70, 90 en 100 respons respectievelijk 93%, 93%, 80%, 56% en 54% bij patiënten met ERA JIA van 6 tot 18 jaar die werden behandeld met etanercept. Na 24 weken was de door de arts ingeschatte ziekteactiviteit met 91% afgenomen. Na 24 weken was het aantal pijnlijke enthesitis plekken en de totale score voor rugpijn, pijn ‘s nachts, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index en Juvenile Arthritis Disease Activity Score gebaseerd op de JADAS10 respectievelijk met 75%, 72%, 81%, 72%, 85% en 87% verminderd.<br><br>*Horneff et al. (2015)*<br><br>Na 12 maanden was er bij 32% van de patiënten met JIA van gemiddeld 11 jaar die werden behandeld met etanercept sprake van inactieve ziekte volgens de Wallace criteria.<br>Bij het gebruik van etanercept bleek dat bij 3 van de 11 patiënten met JIA jonger dan 2 jaar inactieve ziekte optrad gedurende een gemiddelde follow-up van 15 maanden. 6 van de 11 patiënten bereikte een PedACR70 respons.<br><br>*Windschall et al. (2014)*<br><br>In alle categorieën van patiënten met JIA (uitgebreide oligoartritis, |

| | |
|---|---|
| **Laag** | enthesitis-gerelateerde artritis, en psoriasis artritis) trad er tijdens behandeling met etanercept verbetering op in de PedACR50 en PedACR70 het meest bij patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis. Het verschil in mate van verbetering was niet significant verschillend binnen de JIA categorieën.<br>Ook was er sprake van een duidelijke verbetering in de JADAS-10 na 3 en 24 maanden bij alle bovengenoemde categorieën van patiënten, maar ook deze was niet significant verschillend tussen de verschilende JIA patienten categorieën.<br><br>*Windschall et al. (2015)* |

| | |
|---|---|
| **Laag** | **Etanercept**<br>**Uitkomst ongewenste effecten: maligniteit, infecties, overlijden:**<br><br>Er werd geen maligniteit, infecties en overlijden gerapporteerd bij patiënten met persisterende oligoarticulaire JIA die etanercept (n=14) of adalimumab (n=2) kregen.<br><br>*Anink et al. (2013)*<br><br>Er traden geen infecties en maligniteit op bij aantal patiënten met JIA ERA van 6 tot 18 jaar die gedurende 48 weken werden behandeld met etanercept.<br><br>*Horneff et al. (2015)*<br><br>Bij aantal patiënten <4 jaar met niet-systemische JIA ontwikkelde 22% (n=6) milde bijwerkingen, de meesten milde infecties.<br><br>*Gimenez-Roca et al. (2015)*<br><br>Aantal Patiënten met actieve poly-articulaire JIA van 4-17 jaar die werden behandeld met etanercept hadden significant vaker klinisch significante infecties (MSIs) dan patiënten die werden behandeld met MTX (HR=2,1). Er waren geen verschillen tussen de groepen in ernstige infecties (SIs). De meest voorkomende infecties waren herpes zoster, waaronder varicella en luchtweginfecties.<br><br>*Davies et al. (2015)*<br><br>Tijdens 12 weken durende behandeling met etanercept had 46% (n=58) van de patiënten infecties. Met name bovenste luchtweginfecties, pharyngitis en rhinitis. Er waren geen verschillen tussen de groepen (ongedifferentieerde JIA, ERA en PsA).<br><br>*Horneff et al. (2014)*<br><br>Patiënten met poly-articulaire JIA met een gemiddelde leeftijd van 11 jaar die behandeld werden met etanercept en adalimumab hadden significant |

| | |
|---|---|
| | vaker infecties en ernstige infecties dan patiënten die behandeld werden met MTX.<br><br>*Klotsche et al. (2015)*<br><br>Bij het gebruik van etanercept bleek dat bij 5 van de 11 patiënten met JIA jonger dan 2 jaar infecties optraden (3 keer bronchitis, 1 keer pneumonie, 1 virale infectie), maar dit leidde niet tot stoppen van de behandeling.<br><br>*Windschall et al. (2014)*<br><br>Bij patiënten met JIA die etanercept kregen traden enkele ernstige infecties op, met een gelijke verdeling over de patiëntengroepen (1 bij psoriasis artritis, 4 bij uitgebreide oligoartritis, 2 bij enthesitis-gerelateerde artritis)<br>.<br>*Windschall et al. (2015)*<br><br>Er was geen significant verhoogd risico op maligniteit bij etanercept en adalimumab, vergeleken met MTX bij patiënten met poly-articulaire JIA met een gemiddelde leeftijd van 11 jaar.<br><br>*Klotsche et al. (2015)*<br><br>Bij 1 van de 11 patiënten met JIA jonger dan 2 jaar trad maligniteit op bij het gebruik van etanercept.<br><br>*Windschall et al. (2014)*<br><br>Bij 2/238 patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis die etanercept kregen was er sprake van maligniteit.<br><br>*Windschall et al. (2015)*<br><br>Er waren geen overledenen bij patiënten met uitgebreide oligoartrtiis, enthesitis-gerelateerde artritis, en psoriasis artritis die werden behandeld met etanercept.<br>*Windschall et al. (2015)* |

| | |
|---|---|
| **Laag** | **Etanercept: Uitkomst kwaliteit van leven:**<br><br>Patiënten met JIA met een mediane leeftijd van 22 jaar bij de follow-up hadden na 8,5 jaar behandeling met etanercept een even hoge kwaliteit van leven als na 15 tot 27 maanden behandeling.<br><br>*Anink et al. (2015)*<br><br>Na 24 weken was de inschatting van het welbevinden van het kind door de ouders en de “Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index” toegenomen met respectievelijk 80% en 86% bij JIA-patiënten met ERA van 6 tot 18 jaar die werden behandeld met etanercept.<br><br>*Horneff et al. (2015)*<br><br>De totale score op de PedsQL bij patiënten met JIA van gemiddeld 11 jaar die werden behandeld met etanercept steeg significant in de eerste 6 maanden. In de periode 6 tot 12 maanden was er geen verdere toename.<br><br>*Klotsche et al. (2014)* |

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

**Infliximab**

Geen studies geïncludeerd in de aanvullende literatuursearch van 2013-2015.

**b) <u>T-lymfocyt activatie remmer (CTLA-4 blokkade) abatacept</u>**

Lovell et al. [86] onderzocht de effectiviteit en veiligheid van abatacept (elke 4 weken 10 mg/kg) bij patiënten met JIA met een follow-up tot 7 jaar (“long-term extension” (LTE) fase). Voorafgaand hieraan ging een fase III studie waarin patiënten werden geïncludeerd die niet goed reageerden op ziekte modificerende anti-reumatische middelen, waaronder anti-TNF-alfa. De fase III studie bestond uit een 4 maanden durende open-label lead-in fase en een 6 maanden durende dubbelblinde withdrawal fase, gevolgd door het eerste deel (≥21 maanden) van de LTE-fase. Patiënten die een ACR-Pedi 30 respons bereikten tijdens de 4

maanden durende lead-in fase, werden gerandomiseerd in een groep die abatacept of een groep die een placebo kreeg. Daarna startten deze patiënten de LTE fase. Patiënten konden ook direct naar de LTE fase als ze geen ACR-Pedi 30 respons bereikten tijdens de open-label lead-in fase of als er sprake was van ziekteopvlamming gedurende de dubbelblinde fase. In totaal deden 153 (80,5%) van de 190 patiënten aan de LTE-fase en 69 (69/190, 36,3%) maakten deze af. De primaire uitkomst was ernstige bijwerkingen, de secundaire uitkomsten waren het aantal patiënten dat de ACR-Pedi 30, 50, 70 en 90 bereikte, kwaliteit van leven, ziekteactiviteit, gebaseerd op het aantal aangedane gewrichten, de inschatting door de arts en de BSE. Veel patiënten vielen uit tijdens de LTE-fase, slechts 36% rondde deze fase af. De meest voorkomende redenen waren dat de behandeling niet effectief bleek (n=24) en bijwerkingen (n=6).

*Resultaten:*

- Bijwerkingen (algemeen): de incidentieratio (events per 100 patiëntjaren (PY)) nam af gedurende de LTE-fase (433,61 events tijdens de lead-in en dubbelblinde fase versus 132,39 events tijdens de LTE-fase).
- Soortgelijke resultaten werden gevonden voor:
    - Ernstige bijwerkingen (incidentieratio: 6,82 versus 5,60);
    - Ernstige infecties (1,13 (95% BI: 0,03-6,72) versus 1,72 (95% BI: 0,83-3,16)): deze namen in aantallen licht toe, verschil niet statistisch significant Maligniteiten (1,12 (95% BI: 0,03-6,27) versus 0).
- ACR-Pedi 30 en 70 responses en klinisch inactieve ziekte bleven stabiel gedurende de LTE-fase. Op dag 169 van de LTE: ACR-Pedi 30; 55.8% (95% CI 48.7–62.9%), ACR-Pedi 50; 47.4% (95% CI 40.3–54.5%), ACR-Pedi 70; 35.3% (95% CI 28.5–42.1%), ACR-Pedi 90; 22.1% (95% CI 16.2–28.0%) respectievelijk. Op dag 1,765, waren de responses respectievelijk: ACR-Pedi 30; 35.3% (95% CI 28.5–42.1%), ACR-Pedi 50; 33.7% (95% CI 27.0–40.4%), ACR-Pedi 70; 27.4% (95% CI 21.0– 33.7%), ACR-Pedi 90; 20.5% (95% CI 14.8–26.3%). De percentages voor inactieve ziekte in de analyse waarbij alleen patiënten met volledige gegevens meegenomen waren bedroegen: 17,4% (95% BI: 12,0-22,8%) op dag 169 en 16,3% op dag 1764(95% BI: 11,1%-21,6%) (patiënten aantallen niet gerapporteerd in de tekst).
- Verbeteringen in fysieke en psychosociale somscores op de “Child Health Questionnaire” bleven stabiel over de tijd (aantallen bij baseline zijn niet gerapporteerd in de tekst).

**Conclusies abatacept**:

| Grade | |
|---|---|
| **laag** | **Abatacept: Uitkomst ziekteactiviteit:**<br><br>ACR-Pedi 30 en 70 en klinisch inactieve ziekte (17%) bij patiënten met JIA van 6 tot 17 jaar bleven stabiel tijdens de langdurige follow-up.<br><br>*Lovell et al. (2015)* |
| **laag** | **Abatacept: Uitkomst ernstige infecties:**<br><br>De incidentieratio (events/100 PY) van ernstige infecties bij patiënten met JIA van 6 tot 17 jaar nam toe gedurende de studie, van 1,1 (gedurende de eerste twee fases) naar 1,7 (fase 3, follow-up tot 7 jaar).<br><br>*Lovell et al. (2015)* |
| **laag** | **Abatacept Uitkomst maligniteiten:**<br><br>De incidentieratio (events/100 PY) van maligniteit bij patiënten met JIA van 6 tot 17 jaar nam af gedurende de studie, van 1,1 (gedurende de eerste twee fases) naar 0 (fase 3, follow-up tot 7 jaar).<br><br>*Lovell et al. (2015)* |
| **laag** | **Abatacept Uitkomst kwaliteit van leven:**<br><br>Verbetering in fysieke en psychosociale scores van de CHAQ sinds start abatacept bij patiënten met JIA van 6 tot 17 jaar bleven stabiel tijdens de langdurige follow-up.<br><br>*Lovell et al. (2015)* |

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

**c) <u>Anti-IL-1; anakinra, canakinumab</u>**

**Anakinra**

Vastert [87] et al. onderzocht in een prospectieve cohortstudie anakinra als eerste keus therapie naast NSAIDs bij 20 patiënten met nieuw gediagnosticeerde systemische JIA. Er werd een stopstrategie in het protocol opgenomen voor patiënten die na 3 maanden voldeden aan de ACR-Pedi 90. De gemiddelde follow-up tijd was 32 maanden (range 12-54 maanden).

*Resultaten:*

Bij 3 maanden:

- Bereikte 85% (17/20) ACR-Pedi 90 of inactieve ziekte;
- 75% (13/20) van de patiënten bereikte deze respons door alleen recombi nante IL-1Ra (anti-IL-1).

Na 1 jaar:

- Voldeden 17 van de 20 patiënten aan de criteria voor klinisch inactieve ziekte;
- 13 hiervan kregen monotherapie met recombinante IL-1Ra (anti-IL-1), 7 patiënten hadden extra therapie nodig.

Na 1 jaar kon, volgens de stopstrategie, 73% van de patiënten met op zijn minst een ACR-Pedi 90 respons bij 3 maanden stoppen met behandeling.

Na 2 jaar voldeden 12 (86%) van de 14 patiënten aan de criteria voor ziekteremissie, bij het gebruik van medicatie (n=4) of zonder medicatie (n=8).
Na 3 jaar voldeden 10 (91%) van de 11 patiënten aan de criteria voor ziekteremissie, of bij het gebruik van medicatie (n=2) of zonder medicatie (n=8).

**Conclusies anakinra:**

| **Grade** | |
|---|---|
| **Laag** | **Anakinra Uitkomst ziekteactiviteit:**<br><br>85% van de patiënten met nieuw-gediagnosticeerde systemische JIA, en alleen NSAIDs als behandeling, die anakinra kregen bereikten ACR-Pedi 90 of inactieve ziekte na 3 maanden. Op lange termijn (tot 3 jaar) werd dit resultaat gehandhaafd. Bij ongeveer 1/3 van de patiënten was aanvullende therapie nodig.<br><br>*Vastert et al. (2014)* |

| Algehele kwaliteit van bewijs* = laag |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

**Canakinumab**

Geen studies geïncludeerd in de aanvullende literatuursearch van 2013-2015.

**d) <u>Anti-IL-6; tocilizumab</u>**

Door de "Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health" (CADTH) is in 2014 een systematische review [88] gedaan naar de gewenste en ongewenste effecten van IV tocilizumab bij de behandeling van actieve polyarticulaire JIA. Hierbij werd 1 studie geïncludeerd, namelijk de studie van Brunner [89] et al. Het betrof een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde withdrawal studie. Er werden patiënten geïncludeerd die ≥6 maanden actieve polyarticulaire JIA hadden en inadequaat reageerden op MTX. De studie bestond uit drie onderdelen. Tijdens fase 1 kregen de 188 patiënten elke 4 weken open-label tocilizumab (8 (n=34) of 10 (n=35) mg/kg bij een lichaamsgewicht <30 kg; 8 mg/kg bij een lichaamsgewicht ≥30 kg (n=119)). Bij week 16 startte fase 2 bij 163 patiënten die een verbetering in de ACR-Pedi hadden van ≥30. Fase 2 bestond uit een dubbelblinde 24 weken durende gerandomiseerde placebogecontroleerde withdrawal studie (placebo (n=81) en tocilizumab (n=82), gestratificeerd naar MTX en steroïden background therapie. De primaire uitkomst was opvlamming van JIA, ten opzichte van week 16. Patiënten met opvlamming van de ziekte en patiënten die fase 2 afgerond hadden, kregen open-label tocilizumab. Tijdens fase 2 stopten 6 patiënten de behandeling, waarvan 3 vanwege bijwerkingen, 2 vanwege onvoldoende effect van de behandeling, 1 vanwege terugtrekking van toestemming tot deelname.

De patiënten die ACR-Pedi 30 bij fase 1 niet bereikten, werden uitgesloten bij fase 2 van de studie, waardoor verdere informatie over deze patiënten ontbrak. Tocilizumab die tijdens fase 1 werd gegeven aan alle patiënten, kan bij de patiënten die in fase 2 in de placebogroep zaten nog enig effect hebben gehad.

*Resultaten:*

- In fase 2 kwam opvlamming van JIA bij 48,1% van de patiënten met een placebo voor versus 25,6% bij patiënten die doorgingen op tocilizumab (verschil in gemiddelden gecorrigeerd voor stratificatie: −0,21; 95% CI −0,35 tot −0,08; p=0,0024).
- Op het eind van fase 2 bereikten respectievelijk 64,6% en 45,1% van de patiënten die tocilizumab kregen een ACR-Pedi 70 en ACR-Pedi 90 respons.

- Infecties waren de meest voorkomende ernstige bijwerking (4,9/100 PY).
- Er was geen maligniteit en er waren geen overledenen.

Yokota [90] et al. onderzocht de veiligheid en effectiviteit van tocilizumab bij patiënten met systemische JIA. Daartoe werden de gegevens van 2 studies: een fase II (n=11) en een fase III (n=56) studie, waarin ook een uitbreidingsfase was meegenomen, geanalyseerd. De fase II studie was een open-label, dosis-escalatiestudie, de fase III studie omvatte een open-label lead-in fase van 6 weken en een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde withdrawal fase van 12 weken. In de uitbreidingsfase van de studies kregen de patiënten open-label tocilizumab (om de 2 weken 8 mg/kg). Er werden 67 patiënten in het onderzoek opgenomen. Alle patiënten kregen aan het begin van de studie corticosteroïden. De mediane duur waarin tocilizumab werd gegeven was 3,4 jaar. 9 patiënten vielen uit: 4 vanwege bijwerkingen, 4 vanwege de ontwikkeling van antilichamen tegen tocilizumab en 1 vanwege een inadequate respons.

*Resultaten:*

- Bijwerkingen en ernstige bijwerkingen: respectievelijk 803,7 (fase II), en 34,7 (fase III) per 100 PY;
- De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren infecties (13,2/100 PY)
- Er was geen sprake van maligniteit en overlijden;
- ACR-responses bleven stabiel gedurende de studie: na 168 weken waren de ACR-Pedi 30, 50, 70, 90 en 100 respectievelijk 80,3%, 80,3%, 75,4%, 60,7%, en 18,0%;
- Bij 22 van de 67 patiënten (32,8%) konden de corticosteroïden worden gestaakt zonder opvlamming van de ziekte.

**3.2.5. Conclusies tocilizumab:**

| Grade | |
|---|---|
| **matig** | **Tocilizumab Uitkomst ziekteactiviteit:**<br><br>Bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 11 jaar die ≥6 maanden actieve poly-articulaire JIA hadden, met een ACR-Pedi≥30 na 16 weken durende behandeling met tocilizumab (fase 1), bleek dat behandeling met tocilizumab gedurende 24 weken in een gerandomiseerde en gecontroleerde studie (fase 2) tot een significant minder ziekteopvlammingen leidde in de groep die tocilizumab kreeg versus de groep die placebo kreeg.<br><br>Op het eind van fase 2 bereikten respectievelijk 64,6% en 45,1% van de patiënten die tocilizumab kregen een ACR-Pedi 70 en ACR-Pedi 90 respons.<br><br>*Brunner et al. (2015) in de systematische review van CADTH* |
| **laag** | **Tocilizumab Uitkomst ziekteactiviteit:**<br><br>Bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 8 jaar en systemische JIA die tocilizumab kregen gedurende 2 studies inclusief een uitbreidingsfase (totale mediane duur 3,4 jaar), bleven de ACR-responses stabiel: na 168 weken waren de ACR-Pedi 30, 50, 70, 90 en 100 respectievelijk 80,3%, 80,3%, 75,4%, 60,7%, en 18,0%.<br><br>Bij slechts 33% van deze patiënten konden de systemische glucocorticoïden worden gestopt zonder opvlamming van ziekte.<br><br>*Yokota et al. (2014)* |

| | |
|---|---|
| **matig** | **Tocilizumab Uitkomst infecties, maligniteit, overlijden:**<br><br>Bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 11 jaar die ≥6 maanden actieve poly-articulaire JIA (n=188) hadden, en deelname aan een studie met 2 fases van in totaal 40 weken waarin tocilizumab werd gegeven, waren infecties de meest voorkomende ernstige bijwerking.<br><br>Er werd geen maligniteit en overlijden gerapporteerd.<br><br>*Brunner et al. (2015) in de systematische review van CADTH* |
| **laag** | **Tocilizumab Uitkomst infecties maligniteit en overlijden:**<br><br>Bij 67 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 8 jaar en systemische JIA die tocilizumab kregen gedurende 2 studies inclusief een uitbreidingsfase (totale mediane duur 3,4 jaar), waren de meest voorkomende bijwerkingen infecties: met name bovenste luchtweginfecties en gastro-enteritis; de infecties waren veelal mild (54%).<br>Er waren geen gevallen van maligniteit en overlijden.<br><br>*Yokota et al. (2014)* |

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

**e) <u>Anti-B-lymfocyt; rituximab</u>**

Geen studies geïncludeerd in de aanvullende literatuursearch van 2013-2015.

### 3.2.5. Van bewijs naar aanbeveling

De anti-TNF-alfa middelen, adalimumab, etanercept en infliximab worden in de SHARE richtlijnen aanbevolen voor patiënten met oligoarticulaire JIA die niet reageren op behandeling met IAC en MTX. Voor patiënten met polyarticulaire JIA die niet reageren op tenminste 1 DMARD worden adalimumab en etanercept, met of zonder MTX, ook aanbevolen. Infliximab wordt aanbevolen in combinatie met MTX in de dosis van 6mg/kg/dosis op het aanbevolen 4- 8 wekelijkse doseringsschema voor patiënten met

polyarticulaire JIA. MTX wordt geadviseerd als comedicatie zowel voor het synergistisch effect als om immunogeniciteit te voorkomen. SHARE heeft in hun aanbeveling de dosering van 6mg/kg/dosis toegevoegd omdat in de oorspronkelijke trial de dosering van 3mg/kg/dosis meer bijwerkingen en minder effect gaf t.o.v. de 6mg/kg/dosis [91]. Bij dezelfde trial werden infliximab dalspiegels gemeten voor de volgende gift infliximab, die onder de detectie grens waren in het merendeel van de gevallen. Dit zou een indicatie kunnen zijn dat de dosering van 6mg/kg/dosis nog steeds niet hoog genoeg is. Ook uit andere JIA studies is nog geen bewijs gekomen voor de optimale dosering van infliximab. Tambralli et al.[92] beschrijven dat in hun ervaring hogere doseringen met infliximab niet leiden tot onacceptabele toename van bijwerkingen, en ook enige toename van effectiviteit. In de overzichtsartikelen over het gebruik van biologicals bij JIA geven zowel Kessler et al als Zhao et al. een dosering van infliximab aan van 6-20 mg/kg/dosis.[93,94] De werkgroep adviseert voor infliximab 6mg/kg /dosis waarbij in het geval van onvoldoende respons en lage dalspiegels overwogen kan worden om de farmacokinetiek te evalueren en eventueel de behandeldosis bij een individuele patiënt op te hogen. Op een dergelijk moment kan ook besloten worden bij de patiënt te switchen naar een ander anti-TNF-alfa middel.

Ook voor adalimumab heeft SHARE de voorkeur om MTX als comedicatie te geven, zowel voor het synergistisch effect als om immunogeniciteit te voorkomen. De werkgroep is van mening op basis van resultaten van een Duitse studie (met daarin patiënten met verschillende categorieën JIA) dat ook in het geval van etanercept er een synergetische werking is met MTX, ook al wordt die niet in de SHARE richtlijnen aanbevolen [51,95].

Etanercept wordt aanbevolen voor artritis psoriatica en ERA wanneer behandeling met tenminste 1 DMARD in het geval van artritis psoriatica en NSAIDs in het geval van ERA niet succesvol was. Een recente studie toont aan dat ook adalimumab effectief is in de behandeling van ERA [96]. In de Richtlijn Uveitis wordt geadviseerd bij voorkeur geen etanercept te gebruiken wanneer er een bijkomende uveitis aanwezig is; van de anti-TNF-alfa middelen infliximab en adalimumab is beter therapeutisch effect aangetoond bij de behandeling van uveitis (www.oogheelkunde.org/richtlijn/uveitis).

SHARE concludeert dat anti-TNF minder effectief is voor patiënten met systemische JIA. Daarbij merkt de werkgroep op dat anti-TNF wel een behandeloptie kan zijn voor systemische JIA met actieve artritis zonder systemische kenmerken. Dit baseert de werkgroep uit de resultaten van het Nederlandse ABC-register [97] en uit de NEJM studie van Lovell et al[80].

Switchen naar een tweede soort anti-TNF als een eerste gefaald heeft, lijkt effectief en veilig voor patiënten met oligo- en polyarticulaire JIA.
De SHARE richtlijnen concluderen dat het gebruik van anti-TNF tot nu toe niet gerelateerd lijkt aan het ontstaan van maligniteiten, maar adviseert wel screening op maligniteiten en auto-immuunziekten bij het gebruik van anti-TNF. De werkgroep adviseert om patiënten die anti-TNF-alfa gebruiken poliklinisch te volgen (zie ook uitgangsvraag 9).

Uit de aanvullende search op SHARE van 2013-2015 kwamen 13 verschillende studies voor de behandeling van JIA met adalimumab en/of etanercept. De uitkomsten van deze studies ondersteunen de aanbevelingen van SHARE op het gebied van effectiviteit (m.b.t. ziekteactiviteit en kwaliteit van leven) en veiligheid (m.b.t. ernstige infecties, maligniteiten en overlijden). De werkgroep neemt de aanbevelingen van SHARE over.
De werkgroep voegt zelf nog een aanbeveling toe o.b.v. een recent gepubliceerde studie over de behandeling met adalimumab van patiënten met ERA[96]: adalimumab is effectief en veilig voor de behandeling van patiënten met ERA.

In de SHARE richtlijnen wordt abatacept aanbevolen voor patiënten met polyarticulaire JIA die niet reageren op tenminste 1 DMARD. De studie van Lovell [86] et al. die in de aanvullende literatuur search is gevonden toont dat abatacept effectief blijft bij langdurige follow-up (tot 7 jaar na start). Tevens komt uit deze studie naar voren dat abatacept een acceptabel veiligheidsprofiel heeft en een gunstig effect op kwaliteit van leven.

De SHARE richtlijnen bevelen anakinra en canakinumab aan voor behandeling van patiënten met systemische JIA die niet reageren op of afhankelijk blijven van systemische glucocorticoïden. Daarbij wordt opgemerkt dat anakinra effectiever lijkt wanneer het vroeg in het ziekteverloop wordt gegeven. In de aanvullende search werd een Nederlandse studie gevonden waarbij steroïden-naïeve patiënten met systemische JIA werden behandeld met anakinra. Daarbij bereikten 85% van de patiënten een uitstekende respons tot een maximale follow-up van 3 jaar. Daarom is de werkgroep van mening dat ook glucocorticoïd naïeve patiënten met systemische JIA in aanmerking komen voor behandeling met anakinra, en dat anakinra als eerste medicijn wordt gestart bij de diagnose systemische JIA (zie ook stroomdiagrammen JIA behandeling (3.3.7) en de samenvatting).
IL-1 blokkade wordt volgens de SHARE richtlijnen niet aanbevolen voor patiënten met polyarticulaire JIA, omdat het uit studies is gebleken dat het niet effectief is voor deze groep patiënten.

Tocilizumab wordt in de SHARE richtlijnen aanbevolen voor de behandeling van glucocorticoïd resistente of afhankelijke systemische JIA. Tevens wordt tocilizumab aanbevolen voor polyarticulaire JIA patiënten die niet reageerden op therapie met minstens 1 csDMARD. De werkgroep sluit zich hierbij aan. De twee aanvullend gevonden studies bevestigen de effectiviteit (m.b.t. reduceren van ziekteactiviteit) en veiligheid (ernstige infecties, maligniteiten en overlijden) van tocilizumab voor de behandeling van systemische en polyarticulaire JIA.

Er staan geen adviezen over rituximab in de SHARE richtlijn. Ook is er in de aanvullende search geen geschikte studie gevonden. De ACR richtlijnen raadt rituximab aan als een behandeloptie voor patiënten met polyarticulaire JIA die al behandeld zijn met anti-TNF en abatacept maar desondanks hoge ziekteactiviteit houden [98,99]. Tevens werd gesuggereerd dat rituximab effectiever zou zijn bij patiënten die reumafactor positief zijn dan bij patiënten die reumafactor negatief zijn. De werkgroep ziet rituximab, in overeenstemming met de ACR richtlijnen, als een behandelingsoptie voor patiënten met polyarticulaire JIA als therapie met anti-TNF-alfa, abatacept en tocilizumab gefaald hebben. Dit is gebaseerd op enkele case series waarbij voorheen therapieresistente polyarticulaire JIA patiënten baat hadden bij behandeling met rituximab. Maar de werkgroep is van mening dat eerst de voor polyarticulaire JIA geregistreerde anti-reumatische middelen geprobeerd moeten worden (conventionele synthetische en biologische DMARDs), voordat behandeling met rituximab overwogen en eventueel gestart wordt.

### 3.2.6. **Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid biologische DMARDs**

| | | |
|---|---|---|
| **Anti-TNF-alfa; adalimumab, etanercept, infliximab** | **sterk** | Adalimumab en etanercept worden aanbevolen voor patiënten met oligo- en polyarticulaire JIA die niet reageren op behandeling met minstens 1 csDMARD (bij voorkeur MTX). |
| | **zwak** | Infliximab kan overwogen worden indien intraveneuze behandeling de voorkeur heeft. |
| | **sterk** | Bij voorkeur wordt MTX bij anti-TNF-alfa als co-medicatie gegeven, zowel voor het synergistisch effect als om immunogeniciteit te |

| | | |
|---|---|---|
| | | voorkomen. |
| | **sterk** | Etanercept of adalimumab worden aanbevolen voor artritis psoriatica wanneer behandeling met tenminste 1 csDMARD niet succesvol was. |
| | **sterk** | Etanercept of adalimumab worden aanbevolen voor ERA met axiale betrokkenheid wanneer behandeling met tenminste 1 NSAID niet succesvol was (zie ook uitgangsvraag 5). |
| | **sterk** | Etanercept of adalimumab worden aanbevolen voor ERA bij patienten met perifere artritis (en zonder axiale betrokkenheid) behandeling met 1 NSAID en 1 csDMARD niet succesvol was. |
| | **zwak** | Anti-TNF-alfa is een behandeloptie voor patiënten met polyarticulaire systemische JIA zonder actieve systemische kenmerken. Maar het is niet eerste keus vanwege het verwachte verminderde effect t.o.v. andere biologische DMARDs. |
| | **zwak** | Switchen naar een tweede soort anti-TNF-alfa als een eerste gefaald heeft is een behandeloptie. |
| **T-lymfocyt activatie remmer; Abatacept** | **zwak** | Abatacept is een behandeloptie voor patiënten met polyarticulaire JIA die niet reageren op tenminste 1 csDMARD. |
| **Anti-IL-1; anakinra,** | **sterk** | Anakinra en canakinumab zijn behandelopties voor patiënten met systemische JIA. |

| | | |
|---|---|---|
| **canakinumab** | **sterk** | Gezien de ervaring en de korte halfwaardetijd en kosten is anakinra eerste keus bij nieuwe systemische JIA, die niet reageert op NSAIDs. |
| | **sterk** | Canakinumab is een behandeloptie bij systemische JIA als therapie met anakinra gefaald heeft of niet afgebouwd kan worden. |
| **Anti-IL-6; tocilizumab** | **zwak** | Tocilizumab is een behandeloptie voor polyarticulaire JIA patiënten die niet reageerden op therapie met minstens 1 csDMARD. |
| | **zwak** | Tocilizumab is een behandeloptie bij systemische JIA als therapie met anakinra gefaald heeft of niet afgebouwd kan worden. |
| **Anti-B-lymfocyt; Rituximab** | **zwak** | Rituximab wordt slechts incidenteel als behandeloptie ingezet bij patiënten met polyarticulaire JIA als therapie met een csDMARDs, anti-TNF-alfa, abatacept en tocilizumab gefaald hebben. |

In geval van bijkomende uveitis en behandeling met biologische DMARDs zie Richtlijn Uveitis (www.oogheelkunde.org/richtlijn/uveitis).

## 3.3. Uitgangsvraag 3: startindicatie biologische DMARDs

In welke fase van behandeling en mate van ziekteactiviteit is er een indicatie om te starten met een biologische DMARD bij kinderen met (verschillende categorieën) JIA van 0 tot 18 jaar?

### 3.3.1. Achtergrond

Met de komst van biologische DMARDs is de behandeling van JIA sterk verbeterd. Biologische DMARDs kunnen 1 of meerdere onderdelen van de immuunrespons beïnvloeden. De laatste jaren is een toenemend aantal biologische DMARDs ter beschikking gekomen. Dit geeft een brede keus aan behandelopties voor moeilijk behandelbare patiënten. Echter spelen bij de beslissing tot het starten van een biologische DMARD ook mogelijke bijwerkingen en hoge medicatie kosten een rol. Om een verantwoord gebruik te

garanderen is er behoefte aan een helder standpunt op basis van de huidige medisch wetenschappelijk literatuur en inzichten.

### 3.3.2. Methode

Er werd uitgegaan van de aanbevelingen die door SHARE zijn gedaan (zie hieronder). Aanvullend werd op 23 juli 2015 in Pubmed een update van de algemene search van SHARE gedaan voor de uitgangsvragen 1 t/m 6. De zoekstrategie is beschreven in de bijlage. Er werden in totaal 348 mogelijk relevante records gevonden, maar er konden geen records worden geïncludeerd bij deze uitgangsvraag.
Om de aanbevolen stappen in de behandeling van JIA inzichtelijker te maken is door de werkgroep een stappenplan voor de verschillende subcategorieën binnen JIA samengesteld (zie bijlage).
Golimumab, een humaan immunoglobuline (Ig)G1κ monoclonaal antilichaam, is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van polyarticulaire JIA (januari 2017) nadat onze Pubmed search heeft plaatsgevonden. Het middel is daarom pas later aan de richtlijn toegevoegd samen met de enige (als abstract) gepubliceerde studie naar de effectiviteit van golimumab in de behandeling van JIA waarop registratie van golimumab heeft plaatsgevonden.[100] Hierbij merkt de werkgroep op dat in geen enkele andere search voor deze richtlijn gepubliceerde abstracts in de beoordeling zijn meegenomen.

### 3.3.3. Aanbevelingen SHARE (Genua, 2014)

| Onderwerp | Aanbeveling | Bewijs |
|---|---|---|
| **Anti-TNF-alfa; adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab** | Anti-TNF-alpha seems an effective and justifiable option in persistent oligoarticular JIA and extended oligoarticular JIA when treatment with intra-articular corticosteroid injections and MTX has failed. | Level of evidence 2A, recommendation level B |
| | Etanercept seems an effective and justifiable option in enthesitis related arthritis (ERA) and arthritis psoriatica (PsA) when treatment with at least 1 DMARD (PsA) or NSAID (ERA) proved unsuccessful. | Level of evidence 2A, recommendation level B |
| | Switching to a second anti-TNF-alpha shows some efficacy and appears to be safe in the treatment of polyarticular JIA. | Level of evidence 3, recommendation |

| | | |
|---|---|---|
| | | level C |
| | Anti-TNF-alpha is less effective in the treatment of sJIA when compared to other JIA categories | Level of evidence 2, recommendation grade B |
| **T-lymfocyt activatie remmer; abatacept** | Abatacept is an effective and safe treatment option for patients with polyarticular JIA, non-responsive to at least 1 DMARD. | Level of evidence 1B, recommendation level A |
| **Anti-IL-1; anakinra, canakinumab** | IL-1 blockade is not recommended for polyarticular JIA due to its low efficacy. | Level of evidence 2, recommendation level B |
| | IL-1 blocking agents (both anakinra and canakinumab) are an effective treatment option in steroid resistent or steroid dependent systemic JIA. | Level of evidence 1, recommendation grade A |
| | Anakinra seems to have higher response rates when used early in the disease course, as first line treatment in steroid-naive patients. | Level of evidence 3, recommendation grade C-D |
| **Anti-IL-6; tocilizumab** | Tocilizumab is an effective treatment option for patients with polyarticular JIA, unresponsive to at least 1 DMARD. | Level of evidence 3, recommendation level C |
| | Tocilizumab is an effective treatment option in steroid resistent or steroid dependent systemic JIA. | Level of evidence 1, recommendation grade A |

### 3.3.4. Beschrijving geïncludeerde studies

Addendum, abstract: Brunner et al onderzochten in een multi-center, dubbele blinde gerandomiseerde withdrawal studie de effectiviteit van golimumab in de behandeling van JIA met een polyarticulair beloop.[100] Aangezien er alleen nog een abstract gepubliceerd is over de studie is de informatie beperkt.
Patiënten hadden meer dan 6 maanden actieve ziekte ondanks adequate dosering MTX. 173 patienten in de leeftijd van 2 tot 17 jaar met polyarticlair JIA en matige ziekteactiviteit werden geincludeerd. In het eerste deel van de studie ontvingen alle patiënten gedurende 12 weken open-label golimumab subcutaan in de dosering van 30mg/$m^2$ elke 4 weken, met daarnaast een stabiele dosis MTX. Patiënten die bij week 16 een ACR-Pedi 30 respons hadden gingen door naar deel 2 van de studie (week 16-48). Deze patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling met golimumab of placebo. Eindpunt was week 48 of een opvlamming van de ziekte (flare; in abstract niet omschreven welke definitie van flare werd gebruikt). Na het eindpunt ontvingen patiënten wederom open-label golimumab.
*Resultaten:*
In deel 1 van de studie bereikte 151 van 173 patienten (87%) een ACR-Pedi 30 respons en 36% inactieve ziekte. Om onduidelijke reden gingen niet 151 maar 154 patiënten door naar deel 2 van de studie waarbij 76 patiënten met placebo en 78 patiënten dubbel blind met golimumab werden behandeld. Er was tussen de groepen geen significant verschil in opvlamming van de ziekte (47% placebo v.s. 41% golimumab, p=0,41). Over de gehele studie periode en over de gehele studie groep zijn 88% adverse events, 13% SAE en 3% serieuze infecties gemeld. Meest voorkomende SAE was exacerbatie van JIA. Er zijn geen patiënten overleden en er was geen melding van actieve tuberculose of maligniteiten.

### 3.3.5. Conclusies

Aanvullend op SHARE konden geen studies worden geïncludeerd, behalve de later (in 2017 in verband met registratie voor pJIA in Nederland) als addendum toegevoegde studie naar de effectiviteit en veiligheid van Golimumab in de behandeling van JIA.

### 3.3.6. Van bewijs naar aanbeveling

Sinds de eerste biological (etanercept) zo'n 15 jaar geleden beschikbaar kwam voor de behandeling van reumatische aandoeningen is de ziekte-uitkomst van patiënten met JIA fors verbeterd. Er zijn in de periode tot nu verschillende biologische DMARDs bijgekomen die op verschillende punten in het immuunsysteem aangrijpen. De vraag is welke biologische DMARD het meest geschikt is voor welk type JIA patiënt en wanneer het juiste moment is om te starten. Naast de effectiviteit dient daarbij ook rekening gehouden te worden met de veiligheid van deze middelen en de toedieningswijze en frequentie. Uiteraard is het kostenaspect een belangrijk onderdeel uit een sociaal maatschappelijk oogpunt.

In het algemeen geldt dat er gestreefd wordt naar inactieve ziekte binnen 1 jaar na diagnose, voor systemische JIA is het streven zelfs 3 maanden (gezien het mogelijk fulminante verloop van de ziekte). In de stroomdiagrammen in 3.3.7 en de samenvatting zijn voor de verschillende ziekte groepen JIA patiënten de aanbevolen stappen in de behandeling omschreven.
Adalimumab, etanercept en infliximab worden in de SHARE richtlijnen aanbevolen voor patiënten met oligoarticulaire JIA die niet reageren op behandeling met IAC en MTX. Adalimumab en etanercept, met of zonder MTX, worden ook aanbevolen voor patiënten met polyarticulaire JIA die niet reageren op tenminste 1 DMARD. Infliximab wordt aanbevolen in combinatie met MTX bij polyarticulaire JIA. De werkgroep beveelt aan deze stappen binnen 3-6 maanden na diagnose te nemen bij relapse of persisterende ziekte activiteit (zie flowdiagrammen).
In de SHARE richtlijnen wordt etanercept aanbevolen voor artritis psoriatica en ERA wanneer behandeling met tenminste 1 DMARD in het geval van artritis psoriatica en NSAIDs in het geval van ERA niet succesvol was. De werkgroep beveelt aan deze stappen binnen 2-3 maanden na diagnose te nemen bij relapse of persisterende ziekte activiteit (zie stroomdiagrammen).

De werkgroep voegt zelf nog een aanbeveling toe o.b.v. een recent gepubliceerde studie over de behandeling met adalimumab van patiënten met ERA [63]: adalimumab is effectief en veilig voor de behandeling van patiënten met ERA met en zonder axiale betrokkenheid. De werkgroep adviseert daarom dat naast etanercept ook adalimumab bij ERA patiënten (met en zonder axiale betrokkenheid) gestart kan worden nadat behandeling met NSAIDs hebben gefaald. [67].
Aanvullende MTX behandeling dient worden te overwogen zowel voor het synergistisch effect, voor onder meer de behandeling van huidleasies (bij artritis psoriatica), als ter voorkoming van immunogeniciteit[95,101].

SHARE concludeert dat anti-TNF-alfa minder effectief is voor patiënten met systemische JIA. Daarbij merkt de werkgroep op dat anti-TNF-alfa wel een behandeloptie kan zijn voor systemische JIA, maar alleen bij geisoleerde actieve artritis zonder systemische kenmerken (koorts of systemische inflammatie). Dit baseert de werkgroep op resultaten van het Nederlandse biological register (ABC-register)[64].
In de SHARE richtlijnen wordt beschreven dat switchen naar een tweede soort anti-TNF-alfa een effectieve en veilige behandeloptie is bij patiënten met polyarticulaire JIA. De werkgroep voegt daaraan toe op basis van eigen ervaring en de onderzoeksresultaten van het

Nederlandse biological register (ABC-register) dat ook bij de overige categorieën JIA (behalve systemische JIA met systemische kenmerken) switchen naar een tweede (en derde) soort anti-TNF alfa een effectieve en veilige behandeloptie is [68]. De werkgroep adviseert een switch in biological na toenemende of persisterende ziekte activiteit na 3 maanden biological gebruik.

In de SHARE richtlijnen wordt abatacept aanbevolen voor patiënten met polyarticulaire JIA die niet reageren op tenminste 1 DMARD. De werkgroep sluit hierbij aan en merkt daarbij op dat er een ruimere ervaring bestaat met de effecten van het starten van anti-TNF-alfa behandeling wanneer polyarticulaire JIA onvoldoende reageert op tenminste 1 DMARD.
De SHARE richtlijnen bevelen anakinra en canakinumab aan voor behandeling van patiënten met systemische JIA die niet reageren op of afhankelijk blijven van systemische glucocorticoïden. Daarbij wordt opgemerkt dat anakinra effectiever lijkt als het vroeg in het ziekteverloop wordt gegeven. De werkgroep is van mening dat ook glucocorticoïden en MTX naïeve patiënten met systemische JIA in aanmerking komen voor behandeling met anakinra. Behandeldoel is koortsvrij, verbetering van de artritis en daling van de infectieparameters op dag 7 na diagnose. Over de plaats van MTX tijdens het gebruik van anti-IL1 in systemische JIA behandeling wordt in SHARE geen melding gemaakt. De werkgroep is van mening dat MTX behandeling toegevoegd aan anti-IL1 een optie kan zijn bij kinderen met een systemische JIA die onder IL1 blokkade actieve artritis houden (zonder koorts of systemische inflammatie).
Anti-IL-1 wordt volgens de SHARE richtlijnen niet aanbevolen voor patiënten met polyarticulaire JIA, omdat het uit studies is gebleken dat het niet effectief is voor deze groep patiënten. Tocilizumab wordt in de SHARE richtlijnen aanbevolen voor de behandeling van actieve artritis bij systemische JIA patiënten (met of zonder systemische kenmerken) met glucocorticoïd resistentie of afhankelijkheid. Over de plaats van MTX bij het gebruik van tocilizumab in systemische JIA behandeling wordt in SHARE geen melding gemaakt. De werkgroep vult hierbij aan dat bij patiënten met systemische JIA met actieve artritis (met en zonder systemische kenmerken) en met onvoldoende respons op of intolerantie voor NSAID's, systemische corticosteroïden en MTX een gunstig effect van tocilizumab behandeling is aangetoond; voor de behandeling van MTX-naïeve patiënten zijn nog beperkte klinische onderzoeksgegevens beschikbaar [69].
Bij onvoldoende respons op anakinra na 2 tot 13 weken kan overwogen worden prednison (0,25-0,5 mg/kg/dag) bij te starten voor maximaal 3 maanden of te switchen naar tocilizumab of canakinumab als tweede biological (zie stroomdiagram 3.3.7 en Samenvatting).
Volgens de SHARE richtlijnen wordt tocilizumab ook aanbevolen voor polyarticulaire JIA patiënten die niet reageerden op therapie met minstens 1 DMARD. De werkgroep sluit hierbij

aan en merkt daarbij op dat er een ruimere ervaring bestaat met de effecten van het starten van anti-TNF-alfa behandeling wanneer polyarticulaire JIA onvoldoende reageert op tenminste 1 DMARD.

Er staan geen adviezen over rituximab in de SHARE richtlijn. Ook is er in de aanvullende search geen geschikte studie gevonden. De ACR richtlijnen raadt rituximab aan als een behandeloptie voor patiënten met polyarticulaire JIA die al behandeld zijn met anti-TNF-alfa en abatacept maar desondanks hoge ziekteactiviteit houden [6,65,66]. Tevens werd gesuggereerd dat rituximab effectiever zou zijn bij patiënten die reumafactor positief zijn dan bij patiënten die reumafactor negatief zijn. De Duitse richtlijnen geven geen advies over behandeling met rituximab [24]. De werkgroep raadt rituximab aan, in overeenstemming met de ACR richtlijnen, als een behandelingsoptie voor patiënten met polyarticulaire JIA als therapie met anti-TNF  abatacept, en tocilizumab gefaald heeft.

Er zijn in de SHARE richtlijn en de oorspronkelijk search geen studies gevonden over de effectiviteit en veiligheid van golimumab voor de behandeling van JIA. Aangezien het middel inmiddels wel geregistreerd is voor deze indicatie heeft de werkgroep besloten de beschrijving van de trial waarop golimumab geregistreerd is toe te voegen[100].

In de SHARE richtlijn wordt opgemerkt dat het nog onbekend is wat het risico op co-morbiditeiten zoals maligniteiten of auto-immuun ziekten is als gevolg van behandeling met anti-TNF-alfa. De werkgroep wil dit breder trekken door te stellen dat dit geldt voor alle biologische DMARDs waarbij er wel de meeste ervaring is met anti-TNF-alfa. De werkgroep onderschrijft het advies van SHARE dat patiënten hier goed over voorgelicht dienen te worden en dat er laagdrempelig gescreend moet worden naar dergelijke events.

Op dit moment zijn er nog geen criteria of prognostische factoren bekend die kunnen voorspellen bij welke patiënten een ziekte-opvlamming op korte termijn te verwachten is nadat alle anti-reumatica zijn gestaakt. Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met RF-positieve polyartritis het zelden mogelijk is om DMARD medicatie volledig af te bouwen en te stoppen[102].

Bij patiënten met een systemische JIA kan als complicatie een Macrofagen Activatie Syndroom optreden (MAS). Volgens de EULAR Classification Criteria kan de diagnose MAS worden gesteld indien er bij een patiënt met systemische JIA en koorts de volgende laboratoriumafwijkingen optreden[103]:

ferritine > 684 ng/ml

met daarbij een 2 van de volgende:

trombocyten < 181 x $10^9$/l

ASAT > 48 u/l

triglyceriden > 156 mg/dl

fibrinogeen < 360 mg/dl

waarbij de laboratorium afwijkingen niet kunnen worden verklaard door andere aandoeningen van de patiënt zoals immuungemedieerde trombocytopenie, infectieuze hepatitis, viscerale leishmaniasis of familiare hyperlipidaemie. De behandeling van MAS valt buiten de richtlijn.

### 3.3.7. Aanbevelingen startindicatie biologische DMARDs en stroomdiagrammen JIA behandeling

De startindicaties van de verschillende biologische DMARDs wordt in de stroomdiagrammen voor de verschillende ziekte groepen aangegeven:

- Oligo-articulaire JIA, hieronder vallen alle patiënten met niet-systemische JIA en betrokkenheid van 4 gewrichten of minder;
- Polyarticulaire JIA, hieronder vallen alle patiënten met niet-systemische JIA en betrokkenheid van 5 gewrichten of meer;
- Enthesitis gerelateerde artritis (ERA), hieronder vallen alle patiënten met enthesitis gerelateerde artritis en JIA patiënten van andere ILAR categorieën met sacro-iliïtis, of sacro-iliïtis in combinatie met perifere artritis;
- Systemische JIA.

Aanvullende opmerkingen bij de stroomdiagrammen:

- In het algemeen wordt er naar gestreefd inactieve ziekte te bereiken binnen 1 jaar na diagnose. Hiermee dient rekening te worden gehouden met de snelheid van de te nemen stappen.
- Aangezien met anti-TNF-alfa de meeste ervaring in JIA behandeling is opgedaan, wordt geadviseerd om een anti-TNF-alfa als eerste keus biological toe te voegen aan de behandeling. Op individuele basis kunnen er echter indicaties zijn om te kiezen voor een andere biological bijvoorbeeld: intra-veneuze toediening, monotherapie mogelijk, prikangst, etcetera.
- Bij falen van een biological is niet wetenschappelijk aangetoond wat de beste volgorde is van inzet van de verschillende middelen. Bij patiënten blijkt dat een tweede anti-TNF-alfa en eventueel een derde) effectief kan zijn na het falen van een eerste.
- Het optreden van uveitis kan van invloed zijn op de keuze van het instellen van biological behandeling.

- JIA is een chronische aandoening met een verloop van episodes met exacerbaties en inactieve ziekte. Het stroomdiagram beschrijft het opstarten van de behandeling in stappen bij de eerste episode van aanhoudende ziekteactiviteit nadat de diagnose JIA gesteld is.
- In het stroomdiagram is rituximab als behandeloptie niet opgenomen. De werkgroep raadt rituximab aan als een behandelingsoptie voor patiënten met polyarticulaire JIA als therapie met anti-TNF abatacept, en tocilizumab gefaald heeft.
- Toelichting toedieningsvormen en doseringen medicatie zie: Leidraad doseringen medicijnen bijlage 6).

**STROOMDIAGRAMMEN:**

**Stroomdiagrammen behandeling verschillende typen JIA:**

## 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 uveitis zal de ernst van de uveitis het beleid bepalen. Zie Richtlijn Uveitis (www. Oogheelkunde.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 / contiueer NSAID's. Overweeg ia depots[1] in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking. |
| Stap 2<br>Evaluatie na 2-3 mnd | Evalueer ziekte activiteit;<br>Bij inactieve ziekte patiënt poliklinisch volgen<br>Bij relapse of persisterende ziekte activiteit; overweeg ia depots in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking **én** start MTX 10-15mg/m2/week (wk) po/sc[2] |
| Stap 3<br>Evaluatie na 3-6 mnd | Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie[3];<br>Bij afnemende ziekte activiteit **én** afwezigheid röntgenologische afwijkingen bij diagnose **én** afwezige contracturen kan 6 mnd het effect van de MTX afgewacht worden. Voor overige gevallen medicatie intensiveren (zie onder). Bij MTX intolerantie zie Ad[3]<br><br>Bij klinisch inactieve ziekte; overweeg MTX af te bouwen naar 10mg/m2/wk, indien met 15mg/m2/wk is gestart **én/ of** te switchen van sc naar po |
| | Intensiveren:<br>Ophogen naar MTX 15mg/m2/wk po/sc, indien bij start 10mg/m2/wk[4]<br>Toevoegen biological[5] indien gestart is met 15mg/m2/wk |
| Stap 4<br>Evaluatie na 3-6 mnd | Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie[3]; bij afnemende ziekte activiteit **én** afwezigheid röntgenologische afwijkingen bij diagnose **én** afwezige contracturen kan 6 mnd het effect van de MTX en/of biological afgewacht worden. Voor overige gevallen medicatie intensiveren (zie onder). Bij MTX intolerantie zie Ad[3]<br>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 **én/of** te switchen van sc naar po indien van toepassing. |
| | Intensiveren:<br>Toevoegen biological[4]<br>Switch biological[6] |

Bij DMARD en biological gebruik zijn bloedcontroles geïndiceerd (Uitgangsvraag (UV) 9)

Bij biologicals waarbij de vorming van neutraliserende antistoffen kan voorkomen wordt geadviseerd de MTX in lage dosering te continueren

Ad 1 ia = intra-articulaire injectie met glucocorticoïden
Ad 2 Sulfasalazine is een mogelijke keus bij JIA met enthesitis (zonder Sacroiliitis) bij persisterende ziekte switch naar MTX, Leflunomide is een tweede keus voor MTX.
Ad 3 Intolerantie gemeten met de MISS vragenlijst ≥ 6. In overleg met de patiënt wordt gekeken naar de mogelijke opties: switch van oraal naar sc of andersom, veranderen van toedieningsvorm, toevoegen anti-emetica, start psychologische begeleiding bij anticipatoire klachten. Indien mogelijk MTX verlagen (van 15 naar 10mg/m2/wk). In de literatuur is vooralsnog geen bewijs voor deze opties. Een andere optie bij intolerantie is switchen naar een andere DMARD of biological. Zie UV13
Ad 4 Er wordt gestreefd naar vlot bereiken van inactieve ziekte. Aangezien het effect van de MTX pas na weken (>8) zichtbaar is wordt geadviseerd de MTX snel op te hogen naar 15mg/m2/wk indien voor een start dosis van 10 mg/m2/wk is gekozen.

Ad 5 Aangezien met anti-TNF de meeste ervaring is wordt geadviseerd om een anti-TNF als eerste keus biological toe te voegen. Er kunnen echter indicaties zijn om te kiezen voor een andere biological bijvoorbeeld; iv toediening, monotherapie mogelijk, prikangst etc.
Ad 6 Bij falen biological is niet wetenschappelijk bewezen wat de beste volgorde is van inzet van de verschillende middelen. Bij patiënten blijkt dat een tweede anti-TNF effectief kan zijn na falen van een eerste anti-TNF.

## 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 uveitis zal de ernst van de uveitis het beleid bepalen. Zie Richtlijn Uveitis (www. Oogheelkunde.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 / contiueer NSAID's. Overweeg ia depots[1] in alle aangedane gewrichten; sterk geïndiceerd bij contracturen en functionele beperking. |
| Stap 2<br>Evaluatie na max 1 mnd | Evalueer ziekte activiteit;<br>Bij relapse of persisterende ziekte activiteit;<br>Start MTX 15mg/m2/wk po/sc[2]. In individuele gevallen kan gekozen worden om te starten met 10mg/m2/wk.<br>Overweeg ia depots[1] in aangedane gewrichten met contracturen en functionele beperking.<br>Overweeg orale prednison (0,25-0,50 mg/kg/dag) voor 6-10 weken, ter overbrugging van het effect van MTX. |
| Stap 3<br>Evaluatie na 3 mnd | Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie[3]; 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 verbetert dan kan overwogen worden max 6 mnd af te wachten.<br>Bij MTX intolerantie zie Ad[3].<br>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:<br>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 dient de MTX vlot opgehoogd te worden.<br>Toevoegen biological[4] indien gestart is met 15mg/m2. |
| Stap 4<br>Evaluatie na 3 mnd | Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie[3]; bij toenemende **en/of** persisterende ziekte activiteit of wanneer de prednison niet gestaakt kan worden, medicatie intensiveren (zie onder).<br>Bij MTX intolerantie zie Ad[3].<br>Overweeg MTX te staken bij inactieve ziekte gedurende 9 maanden zonder steroiden, 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:<br>Toevoegen biological[4]<br>Switch biological[5] |
| Stap 5 en volgend<br>Evaluatie na 3 mnd | Evalueer ziekte activiteit en evalueer MTX intolerantie[3]. Bij toenemende **en/of** persisterende ziekte activiteit of wanneer de prednison niet gestaakt kan worden, medicatie intensiveren (zie onder).<br>Bij MTX intolerantie zie Ad[3].<br>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. |
| | Intensiveren:<br>Toevoegen biological[4]<br>Switch biological[5] |

Bij DMARD en biological gebruik zijn bloedcontroles geïndiceerd (UV9)

Bij biologicals waarbij de vorming van neutraliserende antistoffen kan voorkomen wordt geadviseerd de MTX in lage dosering te continueren

Ad 1 ia = intra articulaire injectie met glucocorticoïden
Ad 2 Sulfasalazine is een mogelijke keus bij JIA met enthesitis (zonder Sacroiliitis) bij persisterende ziekte switch naar MTX, Leflunomide is een tweede keus voor MTX
Ad 3 Intolerantie gemeten met de MISS vragenlijst ≥ 6. In overleg met de patiënt wordt gekeken naar de volgende opties: switch van oraal naar sc of andersom, veranderen van toedieningsvorm, toevoegen anti-emetica, start psychologische begeleiding bij anticipatoire klachten. Indien mogelijk MTX verlagen (van 15 naar 10mg/m2/wk). In de literatuur is vooralsnog geen bewijs voor deze opties. Een andere optie bij intolerantie is switchen naar een andere DMARD of biological. Zie UV13
Ad 4 Aangezien met anti-TNF de meeste ervaring is wordt geadviseerd om een anti-TNF als eerste keus biological toe te voegen. Er kunnen echter indicaties zijn om te kiezen voor een andere biological bijvoorbeeld; iv toediening, monotherapie mogelijk, prikangst etc.
Ad 5 Bij falen biological is niet wetenschappelijk bewezen wat de beste volgorde is van inzet van de verschillende middelen. Bij patiënten blijkt dat een tweede anti-TNF effectief kan zijn na falen van een eerste anti-TNF.

## Enthesitis gerelateerde JIA

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 uveitis zal de ernst van de uveitis het beleid bepalen. Zie Richtlijn Uveitis (www. Oogheelkunde.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.

| | Geïsoleerde sacroiliitis | Sacroiliitis + perifere artritis | Perifere artritis zonder sacroiliitis |
|---|---|---|---|
| Stap 1 | Start NSAID's[3]. | Start NSAID's[3]. Overweeg ia depots[1] | Start NSAID's[3]. Overweeg ia depots[1] |
| Stap 2<br>Evaluatie<br>2-3 mnd | Evalueer ziekte activiteit;<br>Bij persisterende ziekte activiteit, overweeg switch NSAID's.<br><br>Bij toenemende ziekte activiteit anti-TNF toevoegen, na 3 mnd | Evalueer ziekte activiteit;<br>Bij persisterende **en/of** toenemende ziekte activiteit, toevoegen anti- TNF.<br><br>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].<br>Bij actieve geïsoleerde sacroiliitis die verbeterd is, effect NSAID's afwachten (max 3mnd), evt switch NSAID. | Evalueer ziekte activiteit;<br>Bij persisterende **en/of** toenemende ziekte activiteit, toevoegen DMARD[2] of anti-TNF.<br><br>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<br>Evaluatie<br>na 3 mnd | Evalueer ziekte activiteit;<br>persisterende ziekte activiteit **en/of** toenemende ziekte activiteit<br>-bij alleen NSAID: toevoegen anti-TNF<br>-bij reeds anti-TNF, medicatie continueren; overweeg bij toenemende ziekte activiteit switch anti-TNF<br><br>Bij inactieve ziekte anti-TNF minimaal 9 mnd continueren[3] | Evalueer ziekte activiteit;<br>persisterende ziekte activiteit **en/of** toenemende ziekte activiteit **en/of** onmogelijkheid afbouw prednison<br>-bij DMARD en/of NSAID: toevoegen anti-TNF[5]<br>-bij reeds anti-TNF medicatie continueren; overweeg bij toenemende ziekte activiteit switch anti-TNF<br><br>Bij inactieve ziekte anti-TNF minimaal 9 mnd continueren[3] | Evalueer ziekte activiteit;<br>persisterende ziekte activiteit **en/of** toenemende ziekte activiteit **en/of** onmogelijkheid afbouw prednison<br>-bij DMARD en NSAID: toevoegen anti-TNF<br>-bij reeds anti-TNF medicatie continueren; overweeg bij toenemende ziekte activiteit switch anti-TNF<br>Evalueer MTX intolerantie[4]<br><br>Bij inactieve ziekte anti-TNF minimaal 9 mnd continueren[3] |

Bij DMARD en biological gebruik zijn bloedcontroles geïndiceerd (UV9)

Bij biologicals waarbij de vorming van neutraliserende antistoffen kan voorkomen wordt geadviseerd de MTX in lage dosering te continueren

Ad 1 ia = intra-articulaire injectie met glucocorticoïden

Ad 2 Mogelijke DMARD keuzes Sulfasalazine of MTX 10-15mg/m2/wk . Bij start 10mg/m2/wk wordt geadviseerd snel op te hogen.

Ad 3 Bij ERA is geen bewijs voor de minimale duur van de behandeling met NSAIDs of anti-TNF.

Ad 4 Intolerantie gemeten met de MISS vragenlijst ≥ 6. In overleg met de patiënt wordt gekeken naar de volgende opties: switch van oraal naar sc of andersom, veranderen van toedieningsvorm, toevoegen anti-emetica, start psychologische begeleiding bij anticipatoire klachten. Indien mogelijk MTX verlagen (van 15 naar 10mg/m2/wk). In de literatuur is vooralsnog geen bewijs voor deze opties. Een andere optie bij intolerantie is switchen naar een andere DMARD of biological. Zie UV13
Ad 5 Bij sommige kinderen treedt soms een sacroiliitis op nadat is gestart met een DMARD.

## Systemische JIA

In het algemeen geldt dat er g**estreefd 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.<br>Voorkeur indometacine; ander NSAID is ook mogelijk<br>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.<br>- Ook bij waarschijnlijkheidsdiagnose sJIA (bv zonder evidente artritis, maar bij suspecte biomarkers[1]): overweeg een proefbehandeling anakinra 2 mg/kg/dag.<br>- Bespreek lokale reacties injectieplaatsen (treden >50% kinderen op, vrijwel altijd tijdelijk) | |
| Stap 2<br>3-7 dagen | Evalueer ziekte activiteit op dag 3 aan hand van<br>**koorts;** doel koortsvrij op dag 7, **artritis**; doel sterke verbetering artritis op dag 7 en **inflammatie parameters**; doel sterke verbetering CRP, ferritine en leukocytose.<br>Monitor lokale reacties injectieplaatsen en monitor ook bijwerkingen van anakinra (leverenzymen, granulocyten)[2].<br><br>Bij persisteren koorts op dag 3: verdubbel dosis anakinra naar 4 mg/kg/dag (in 1 of 2 injecties, eventueel iv)<br><br>Cave ontwikkeling MAS, met name bij patiënten met slechte initiële respons. | |
| Stap 3<br>Week 2-13 | Bij goede respons op anakinra monotherapie gedurende eerste 3 maanden:<br>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:<br>Overweeg bijstarten 0,25-0,50 mg/kg/dag orale prednison gedurende max 3 maanden, en/of switch naar Tocilizumab of Canakinumab als 2e biological[3].<br>Cave ontwikkeling MAS, met name bij patienten met slechte initiele respons |
| Stap 4<br>Maand 3-12 en verder | Bij recidief met systemische inflammatie na staken anakinra: herstart anakinra in laatst gegeven dosis.<br><br>Probeer aan eind 1e behandeljaar bij goede respons opnieuw afbouwen anakinra en stop; herstart anakinra bij relaps<br><br>Als stoppen niet lukt in het eerste jaar: overweeg overgang naar Canakinumab gezien belasting dagelijks prikken<br><br>Bij onvoldoende / verlies aan respons op anakinra: vervolg vanaf stap 3 rechter kolom | Bij onvoldoende respons op 2e biological (Tocilizumab of Canakinumab) na 3-6 maanden:<br>switch naar Tocilizumab of Canakinumab als 3e biological[3]<br><br>Bij persisterend klinisch actieve ziekte kan bridging met prednisolon 1 mg/kg/dag (of maandelijks pulsen) gedurende 3 maanden nuttig zijn om de vervolg biological een kans op respons te geven.<br><br>Bij geïsoleerde gewrichtsactiviteit (zonder koorts of systemische inflammatie) valt MTX en/of anti-TNF te overwegen.<br><br>Cave ontwikkeling MAS, met name bij patiënten met slechte initiële respons |

Ad 1 Biomarkers: overleg met een centrum naar de recent gebruikte biomarkers.
Ad 2 Persisterende verhoging van ALAT > 2x de normaalwaarden, persisterende leuko (<3,5) en of trombopenie (<150). Cave MAS, met name als ook stijgend ferritine! Als leverenzymafwijkingen komen door anakinra valt dosisverlaging te overwegen.
Ad 3 Vooralsnog is er geen bewijs hoe 2e of 3e lijns biologicals voor sJIA het meest veilig en effectief kunnen worden ingezet.

## 3.4. Uitgangsvraag 4: afbouwstrategie MTX en biologische DMARDs

Wanneer en met welke afbouwstrategie is er de minste kans op flare van ziekteactiviteit bij JIA bij het afbouwen van methotrexaat of de biologicals: anti-TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliximab), T-lymfocyt activatie remmer (abatacept), anti-IL-1 (anakinra) bij kinderen met (verschillende categorieën van) JIA van 0 tot 18 jaar?

### 3.4.1. Achtergrond

Het op proef afbouwen en/of staken van biologische DMARDs krijgt steeds meer belangstelling, gezien de mogelijke lange termijn bijwerkingen, de belasting van de patiënten, het grote en stijgende aantal patiënten dat behandeld wordt en de toenemende kosten. De vraag is bij welke afbouwstrategie de minste kans op flare van ziekteactiviteit bestaat. Aangezien veel patiënten met JIA een biologische DMARD gebruiken in combinatie met MTX is het ook de vraag wanneer en hoe MTX afgebouwd dan wel gestopt kan worden.

### 3.4.2. Methode

Er werd uitgegaan van de aanbevelingen die door SHARE zijn gedaan. Aanvullend werd op 23 juli 2015 in Pubmed een update van de algemene search van SHARE gedaan voor de uitgangsvragen 1 t/m 6. De zoekstrategie is beschreven in de bijlage. Er werden in totaal 348 mogelijk relevante records gevonden. Op basis van abstract/titel werden voor deze uitgangsvraag 344 artikelen geëxcludeerd. Redenen waren dat de artikelen niet de beoogde behandeling of patiëntengroep beschreven. Na het lezen van de fulltekst werden nog eens 3 artikelen geëxcludeerd omdat de uitkomstmaten onduidelijk beschreven waren. Voor deze uitgangsvraag kon 1 studie worden geïncludeerd.

### 3.4.3. Aanbevelingen SHARE (Genua, 2014)

| Onderwerp | Aanbeveling | Bewijs |
|---|---|---|
| **MTX** | Continuing MTX 12 months rather than 6 months after achievement of clinical remission*, does not lower the rate of relapse. Therefore, stopping MTX at time point 6 months after achieving clinical remission should be considered. | Level of evidence 1B, recommendation level B) |

| | | |
|---|---|---|
| **MTX en anti-TNF-alfa** | So far, there is no evidence for optimal tapering and cessation-of-treatment rules for MTX or anti-TNF-alfa after achievement of remission with combination therapy of MTX and anti-TNF-alfa. | Level of evidence 3, recommendation level C |
| **Anti-TNF-alfa** | So far, there is no evidence for optimal tapering and cessation-of-treatment rules for anti-TNF-alfa after achievement of remission. | Level of evidence 3, recommendation level C |
| **Biologische DMARDs** | So far, no evidence-based recommendations can be made on how and when to stop biologic DMARDs for sJIA. | Level of evidence 4, recommendation grade D |

*clinical remission: gedefinieerd als tijdstip waarop 6 maanden klinisch inactieve ziekte bestaat volgens Wallace criteria (referentie J Rheum Wallace 2004). NB Bij deze aanbeveling is uveitis activiteit niet meegenomen. Voor aanbeveling afbouwen medicatie bij uveitis, zie Richtlijn Uveitis (www.oogheelkunde.org/richtlijn/uveitis); bij bijkomende uveitis, afbouw csDMARDs en bDMARDs in overleg met de oogarts.

### 3.4.4. Beschrijving geïncludeerde studies

Chang et al. [104] deed een single-center retrospectieve cohortstudie naar de invloed van de volgorde waarin MTX en anti-TNF-alfa combinatie therapie wordt gegeven op de opvlammingsvrije overleving (FFS; flare-free survival) van patiënten met JIA. Opvlamming van de ziekte werd vastgesteld als er gedurende meer dan één consult geen sprake meer was van klinisch inactieve ziekte gedefinieerd volgens de Wallace criteria[18]. Er werden 335 patiënten geïncludeerd met polyarticulaire JIA of enthesitis gerelateerde artritis en de patiënten werden onderverdeeld in 4 behandelstrategie groepen waartoe de behandelend arts destijds besloten had:

1) Anti-TNF-alfa en MTX, waarbij MTX als eerste wordt gestopt;
2) Anti-TNF-alfa en MTX, waarbij anti-TNF-alfa als eerste wordt gestopt;
3) MTX-monotherapie;
4) Anti-TNF-alfa monotherapie.

*Resultaten:*

- 89% van de patiënten die combinatietherapie kregen (MTX en anti-TNF-alfa) en als eerste stopten met anti-TNF-alfa kregen een opvlamming van de ziekte binnen 12 maanden ondanks het continueren van MTX (gemiddelde maximum dosis: 0,46 (SD:

±0,16) mg/kg/week), in tegenstelling tot 12% van diegenen die MTX als eerste stopten en anti-TNF-alfa continueerden (p<0,0005).

- Bij het discontinueren van alle medicatie had de volgorde geen invloed op de FFS.

De patiënten die MTX-monotherapie kregen bleken de beste FFS te hebben, maar meest waarschijnlijk waren dit de minder zieke patiënten, omdat het beleid was om met anti-TNF-alfa te starten nadat 1-3 maanden MTX monotherapie niet effectief bleek

### 3.4.5. Conclusies

| Grade | |
|---|---|
| **laag** | Uitkomst ziekteactiviteit:<br><br>Bij patiënten met polyarticulaire JIA met een gemiddelde leeftijd van 11 jaar gaf het eerst stoppen van anti-TNF-alfa bij een combinatietherapie van anti-TNF-alfa met MTX een hoger risico op ziekteopvlamming dan het eerst stoppen van MTX. Bij patiënten bij wie uiteindelijk alle medicatie succesvol kon worden gestopt, bleek de volgorde van stoppen niet van invloed.<br><br>*Chang et al. 2015* |

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

### 3.4.6. Van bewijs naar aanbeveling

De SHARE richtlijnen geven aan geen advies te kunnen geven omtrent het optimaal afbouwen en stoppen van MTX en anti-TNF in combinatie of monotherapie anti-TNF omdat er in de literatuur geen bewijs voor bestaat. Hetzelfde geldt voor biologische DMARDs voor de behandeling van systemische JIA. Wel is er een SHARE advies over het stoppen van MTX bij JIA patiënten welke voor het eerst onder monotherapie MTX inactieve ziekte hebben bereikt. De SHARE richtlijnen raden aan om te overwegen monotherapie MTX te stoppen 6 maanden na het bereiken van klinische remissie (overeenkomend met 12 maanden inactieve ziekte volgens Wallace criteria) [19]. Dit advies is gebaseerd op een PRINTO studie waaruit is gebleken dat het 12 maanden continueren van monotherapie MTX na het bereiken van 3 maanden van klinisch inactieve ziekte (dus totaal van 15 maanden klinisch inactieve ziekte), niet meer effect heeft op het voorkomen van opvlamming van de ziekte ten opzichte van het

6 maanden continueren van monotherapie MTX na het bereiken van 3 maanden van klinisch inactieve ziekte (dus totaal van 9 maanden van klinisch inactieve ziekte). In beide behandelgroepen was de kans op een ziekte-opvlamming aanzienlijk binnen 24 maanden, namelijk 56,7% in de 6 maanden behandelgroep (duur na stoppen tot aan ziekte-opvlamming mediaan 21 maanden), respectievelijk 55,6% in de 12 maanden behandelgroep (duur tot aan ziekte-opvlamming mediaan 23 maanden). Daarnaast is de werkgroep op de hoogte van een Duitse studie die laat zien dat het beter is om MTX 12 maanden door te geven na het bereiken van klinisch inactieve ziekte [105]. Het gebruik van verschillende definities om status van ziekteactiviteit te beschrijven (klinisch inactieve ziekte bij gebruik van medicatie en klinische remissie op medicatie -volgens Wallace gedefinieerd als status na 6 maanden van klinisch inactieve ziekte bij het gebruik van medicatie), verschillende samenstelling van JIA studiepopulaties, en variaties in duur en wijze van MTX toediening en afbouw, kunnen het toepassen van studie bevindingen als behandeladvies naar de individuele patiënt compliceren [19].
Bij patiënten met JIA en uveitis wordt geadviseerd MTX of andere csDMARDs en bDMARDs af te bouwen in afstemming met de oogarts in verband met kans op relaps van uveitis, dan wel het ontstaan van uveitis (zie Richtlijn Uveitis)[106].

Uit een recente studie in Canada, waarbij JIA patiënten met de huidige JIA behandelstrategieën werden behandeld blijkt dat bij patiënten met RF-positieve polyartritis het zelden mogelijk is om DMARD medicatie volledig af te bouwen en te stoppen[102]. Op dit moment zijn er nog geen criteria of prognostische factoren bekend die kunnen voorspellen bij welke patiënten een ziekte-opvlamming op korte termijn te verwachten is. Wel heeft het krijgen van een ziekte-opvlamming impact op de kwaliteit van leven en mogelijke gewrichtsschade bij de patiënt [22]. Daarbij kan de behandeling met MTX, zeker als de patiënt daarvan bijwerkingen ervaart ook negatieve consequenties hebben op de kwaliteit van leven (uitgangsvraag 13). De werkgroep adviseert minimaal een periode van 9 maanden klinisch inactieve ziekte aan te houden alvorens overwogen kan worden af te bouwen (dosisverlaging van MTX) en te stoppen met MTX.

Bij de aanvullende search werd 1 extra studie [104] gevonden die voldeed aan de inclusiecriteria. Uit deze studie kwam dat bij combinatie therapie van MTX en anti-TNF-alfa het eerst stoppen van anti-TNF-alfa een hoger risico op opvlamming gaf t.o.v. het eerst stoppen met MTX. Indien uiteindelijk alle medicatie gestopt kon worden dan bleek de volgorde van stoppen niet van invloed. De auteurs van de studie geven aan dat in deze retrospectieve observationele studie de patiënten die met MTX monotherapie behandeld waren mogelijk een mildere vorm van JIA hadden dan de patiënten die met

combinatietherapie (MTX+anti-TNF-alfa) werden behandeld: de indicatie om met combinatie therapie te starten was ineffectieve behandeling met MTX gedurende 1-3 maanden en patiënten met ernstige ziekteactiviteit startten direct met anti-TNF-alfa (met of zonder MTX). Daarnaast geven de auteurs aan dat gedurende de afbouwperiode van anti-TNF-alfa er minder ziekte-opvlammingen waren dan na het volledig staken van alle medicatie, en suggereren hierbij in lijn met andere observaties bij JIA en RA dat een onderhoudsdosis van medicatie om ziekteactiviteit laag te houden mogelijk lager is dan een behandeldosis om ziekte in remissie te brengen [107,108]. De werkgroep deelt de mening dat in deze studie selectiebias een rol speelt en dat deze studie niet bewijst dat het beter is om eerst MTX dan wel anti-TNF-alfa af te bouwen of te stoppen. Er zijn geen stopstudies m.b.t. tot andere biologische DMARDs dan anti-TNF-alfa.
Daarom is de werkgroep het eens met de SHARE richtlijnen dat momenteel geen goed advies gegeven kan worden over een afbouw- dan wel stopstrategie voor biologische DMARDs al dan niet i.c.m. MTX.

### 3.4.7. Aanbevelingen afbouwstrategie MTX en biologische DMARDs

| | | |
|---|---|---|
| **Methotrexaat** | **sterk** | Monotherapie MTX:<br>Na 9 maanden klinische inactieve ziekte moet overwogen worden om de behandeldosis met MTX af te bouwen en te stoppen. |
| **Biologische DMARDs** | **zwak** | Combinatie therapie csDMARD met biological of monotherapie met biological:<br>Er is momenteel onvoldoende bewijs om een advies te geven ten aanzien van de strategie van het afbouwen en stoppen van combinatie-therapie MTX en biologische DMARDs danwel monotherapie met biologische DMARDs. |

Bij JIA met uveitis dient de behandeling te worden afgestemd met de oogarts, zie ook Richtlijn Uveitis (www.oogheelkunde.org/richtlijn/uveitis).

## 3.5. Uitgangsvraag 5: effectiviteit en veiligheid MTX bij JIA en sacroiliitis

Wat is de effectiviteit en veiligheid van MTX bij kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar als er sprake is van sacroiliïtis zoals deze kan voorkomen bij enthesitis gerelateerde artritis, artritis psoriatica, ongedifferentieerde artritis?

### 3.5.1. Achtergrond

MTX is een foliumzuurantagonist waarvan het werkingsmechanisme niet precies bekend is. MTX is bij perifere artritis de eerste keus synthetische DMARD in de behandeling van JIA vanwege de bewezen effectiviteit en veiligheid (zie uitgangsvraag 9 en 13). Echter MTX is nooit getest in een gerandomiseerde gecontroleerde trial in JIA patiënten met sacroiliitis zoals deze voor kan komen bij JIA patiënten met enthesitis gerelateerde artritis, artritis psoriatica, of ongedifferentieerde artritis, en als patiëntengroep vaak aangeduid onder de term juveniele spondyloarthropathie [109]. De vraag is of MTX effectief is in de behandeling van sacroiliitis bij JIA.

### 3.5.2. Methode

Er waren geen aanbevelingen met betrekking tot deze uitgangsvraag beschikbaar in SHARE. Op 23 juli 2015 werd in Pubmed een update van de algemene search van SHARE gedaan voor de uitgangsvragen 1 t/m 6. De zoekstrategie is beschreven in de bijlage. Er werden in totaal 348 mogelijk relevante records gevonden, waarvan geen enkele geïncludeerd kon worden bij deze vraag. Redenen waren dat de artikelen niet de beoogde behandeling of patiëntengroep beschreven.

### 3.5.3. Conclusies

Er waren geen aanbevelingen beschikbaar in SHARE en er konden geen aanvullende studies worden geïncludeerd.

### 3.5.4. Van bewijs naar aanbeveling

Er is geen bewijs voor de effectiviteit en/of veiligheid van MTX bij JIA patiënten met sacroiliitis. De ACR richtlijnen geven bij JIA patiënten met sacroiliitis alleen advies met betrekking tot behandeling met anti-TNF-alfa [6]. De Duitse richtlijnen geven helemaal geen advies over de behandeling van JIA patiënten met sacroiliitis [51]. Bij volwassen patiënten met spondyloarthropathie en artritis psoriatica met axiale betrokkenheid is MTX niet effectief gebleken ten aanzien van de axiale ziekteverschijnselen of het uitstellen tot start van anti-TNF [110]. Zelfs niet als MTX gecombineerd wordt met SSZ en hoge dosis orale glucocorticoïden. Daarom wordt bij patiënten met axiale betrokkenheid behandeling met

uitsluitend een synthetische DMARD ontraden en is het advies om bij het falen van NSAIDs therapie te starten met anti-TNF-alfa.
De werkgroep heeft op basis van de uitkomsten bij volwassen patiënten met spondyloarthropathie en artritis psoriatica met axiale betrokkenheid en consensus besloten dat MTX geen goede behandeloptie is bij JIA patiënten met sacroiliitis. Dit omdat er zowel bij kinderen als volwassenen geen bewijs is dat MTX effectief is in de behandeling van sacroiliitis terwijl er wel bewijs is dat anti-TNF-alfa effect heeft [110-112]. Daarbij zou vertraging in het starten van anti-TNF-alfa een verhoogde kans geven op het ontwikkelen van structurele schade [112]. Echter kan MTX wel als combinatietherapie met anti-TNF gestart worden voor zowel het synergistisch effect ten aanzien van de behandeling van andere ziekte-manifestaties (perifere artritis) als om immunogeniciteit te voorkomen (zie ook uitgangsvragen 2, 3, en 10).

#### 3.5.5. Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid van MTX bij JIA en sacroiliitis

| | | |
|---|---|---|
| **Methotrexaat** | **sterk** | Behandeling met uitsluitend MTX bij JIA met aantoonbare sacroliliitis wordt afgeraden; bij falen van NSAID therapie (tenminste 1) wordt aangeraden anti-TNF-alfa erbij te starten. Aanvullende MTX behandeling dient overwogen te worden zowel voor het synergistisch effect ten aanzien van overige ziekte-manifestaties, met name perifere artritis, als ter voorkoming van immunogeniciteit (vorming van antilichamen). |

### 3.6. Uitgangsvraag 6: vaccinaties bij DMARDs

a. Wanneer kunnen kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar met gebruik van conventionele synthetische of biologische DMARDs welke vaccinaties toegediend krijgen?
b. Wat is het beleid rondom vaccinaties t.a.v. het voortzetten / stoppen van NSAIDs, conventionele synthetische DMARDs en biologische DMARDs?

#### 3.6.1. Achtergrond

Kinderen van 0 tot en met 18 jaar komen in aanmerkingen voor het Rijksvaccinatie programma. Hierin zijn zowel niet-levende als levend verzwakte vaccins opgenomen. Ook is er in toenemende mate vraag naar reizigersvaccinaties. Op dit moment is er geen Nederlandse richtlijn die adviezen geeft over vaccinaties bij kinderen met JIA.

### 3.6.2. Methode

Er werd uitgegaan van de aanbevelingen die door SHARE zijn gedaan. Aanvullend werd op 23 juli 2015 in Pubmed een update van de algemene search van SHARE gedaan voor de uitgangsvragen 1 t/m 6. De zoekstrategie is beschreven in de bijlage. Er werden in totaal mogelijk relevante 348 records gevonden. Op basis van abstract/titel werden voor deze uitgangsvraag 345 artikelen geëxcludeerd. Redenen waren dat de artikelen niet de beoogde behandeling of patiëntengroep beschreven. Na het lezen van de fulltekst werden nog eens 2 artikelen geëxcludeerd omdat de studies niet toepasbaar waren op deze uitgangsvraag. Voor deze uitgangsvraag kon 1 studie worden geïncludeerd.

### 3.6.3. Aanbevelingen SHARE (Barcelona, 2015)

| Onderwerp | Aanbeveling | Bewijs |
|---|---|---|
| | Patients should have access to vaccinations, and additional information on which vaccines are safe and effective. | |

### 3.6.4. Beschrijving geïncludeerde studies

Heijstek et al. [113] onderzocht in een gerandomiseerde, multicenter, open-label vergelijkingsstudie 137 patiënten met JIA van 4 tot 9 jaar uit 5 academische ziekenhuizen tussen mei 2008 en juli 2011. De patiënten werden random verdeeld in een groep die een booster BMR-vaccinatie kreeg (n=68) en een groep die geen booster BMR-vaccinatie kreeg (controlegroep, n=69). Bij patiënten die biologische DMARDs kregen werd de medicatie gediscontinueerd gedurende 5 keer hun halfwaardetijd voorafgaand aan de vaccinatie. Ziekteactiviteit werd gemeten met de JADAS-27, die loopt van 0 (inactiviteit) tot 57 (hoge mate van activiteit). Een verschil van 2.0 op de JADAS-27 werd beschouwd als klinisch relevant.
Er werden met name patiënten met een lage ziekteactiviteit geïncludeerd omdat artsen en ouders terughoudend waren ten aanzien van vaccinatie bij actieve ziekte. Daarom zijn de conclusies mogelijk niet van toepassing op patiënten met een hoge mate van ziekteactiviteit.

*Resultaten:*

De ziekteactiviteit verschilde niet significant tussen de 63 gerevaccineerde patiënten (JADAS-27, 2.8; 95% CI, 2.1-3.5) en de 68 controlepatiënten (JADAS-27, 2.4; 95% CI, 1.7-3.1). Het verschil was 0,4 (95% CI, -0,5 to 1,2). Geen van de 63 gerevaccineerde patiënten (waarvan er 29 MTX gebruikten en 6 anti-TNF) ontwikkelde klinische symptomen van bof,

mazelen of rode hond. Na 12 maanden, was het percentage patiënten dat een beschermende serumtiter tegen BMR had hoger in de patiëntengroep die een revaccinatie had gehad ten opzichte van de controle groep (mazelen,100% vs 92% [95%CI,84%-99%]; bof 97% [95%CI,95%-100%] vs 81%[95%CI,72%93%]; en rode hond (100% vs 94% [95% CI, 86%-100%], respectievelijk).

### 3.6.5. Conclusies

| Grade | |
|---|---|
| **laag** | Uitkomst ziekteactiviteit:<br><br>Er was geen significant verschil in ziekteactiviteit (JADAS-27) tussen kinderen met JIA van 4 tot 9 jaar die een booster BMR-vaccinatie vergeleken diegenen die dit niet kregen.<br><br>*Heijstek et al. (2013)* |

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

### 3.6.6. Van bewijs naar aanbeveling

In 2011 is er een aanbeveling van de European League Against Rheumatism (EULAR) gepubliceerd over vaccinaties bij kinderen met reumatische ziekten [114]. In 2015 is er een review gepubliceerd waarin er een update van deze aanbeveling werd gegeven aan de hand van de nieuw beschikbaar gekomen literatuur [115].

In het algemeen kan gesteld worden dat vaccinaties opgenomen in het Rijksvaccinatie programma bij kinderen met JIA voldoende immunogeen zijn[116]. Dit geldt ook voor het bivalente humaan papilloma virus vaccin dat sinds september 2009 in het Rijksvaccinaties programma is opgenomen en voor de jaarlijkse griepvaccinatie[114]. Voor vaccinaties die vaak aan reizigers wordt geadviseerd ligt dit iets anders: de immunogeniciteit van hepatitis A en B vaccinaties lijkt voldoende maar gegevens over de vaccinatierespons op het gele koorts vaccin bij kinderen met JIA zijn beperkt [114,117]. In volwassen RA patiënten was er wel een goede reactie op booster vaccinatie met gele koorts, maar wordt nog steeds geadviseerd niet met gele koorts te vaccineren tijdens gebruik van immunosuppressiva[118,119]. Over het in Nederland nog weinig gebruikte (levend verzwakte) varicella zoster virus vaccin is bekend dat de immunogeniciteit bij kinderen met JIA voldoende is. Er wordt geadviseerd deze niet

gedurende het gebruik van immunosupressieve medicatie toe te dienen, maar indien gewenst, deze toe te dienen 2-4 weken voor start van immunosuppresieve medicatie[114].
De validiteit van de beschikbare evidence voor het effect van immunosuppressiva op de immunogeniciteit is beperkt. MTX en lage dosering prednison (< 0,2 mg/kg/dag) lijken meestal geen nadelig effect op de vaccinatierespons te hebben[114]. Soms wordt bij volwassenen die MTX gebruiken wel een verlaagde immuunrespons na vaccinatie gemeten [118]. Tijdens het gebruik van biologische DMARDs wordt meestal ook een voldoende beschermende titer bereikt, maar de antilichaam concentraties liggen wel duidelijk lager in deze groep [114,118]. Een in Nederland uitgevoerde hepatitis A en B vaccinatie studie bij kinderen met JIA en gebruik van immunosuppressiva toonde aan dat kinderen wel een antistofrespons konden maken tegen hepatitis A en B, maar dat bij sommigen revaccinatie nodig was om een goede antistoftiter te bereiken [117]. Ook zijn er aanwijzingen dat biologische DMARDs zorgen voor een snellere afname van de beschermende antilichaam concentraties[120]. In het algemeen nemen de antilichaam concentraties bij kinderen met JIA sneller af dan bij gezonde personen. Controle van de antistof concentraties en het geven van zo nodig booster vaccinaties zijn in deze patiënten groep dan ook van belang[121].
Of de vaccinaties bij kinderen met JIA ook echt effectief zijn (als in preventie van infecties) is nog niet bekend. Dit is tot op heden nog niet goed onderzocht. Dit geldt ook voor de griepvaccinaties [122].

Er zijn geen vaccinatie-geïnduceerde infecties met levend verzwakte virussen beschreven in populaties van kinderen met JIA. In de studies met betrekking tot vaccinaties met levend verzwakte virussen zaten ook kinderen die biologische DMARDs gebruikten; de aantallen onderzochte patiënten met biologische DMARDs zijn echter klein [113,123]. Een uitzondering is de BCG vaccinatie: ernstige infecties zijn beschreven bij immuungecompromiteerde patiënten na toediening van het BCG vaccin. Bij volwassenen met RA en het gebruik van immunosuppressieve medicatie wordt het gebruik van levend verzwakte vaccins zoals BCG vaccin, oraal poliomyelitis vaccin, oraal typhus vaccin en primaire gele koorts vaccinatie ontraden. [118]. De werkgroep is van mening dat dit ook voor kinderen geldt.
Boostervaccinaties met gele koorts vaccin kunnen in individuele gevallen wel overwogen worden bij JIA en RA patiënten met lage immunosuppressie [114,118].

### 3.6.7. Aanbevelingen vaccinaties bij DMARDs

**Als immunosuppressief beschouwde doseringen glucocorticoïden/ DMARDs**

| **Medicament** | **Dosering** |
|---|---|
| prednison | > 0,2 mg/kg of ≥ 20 mg per dag |

| | |
|---|---|
| methylprednison | bij intraveneuze toediening |
| methotrexaat | >15 mg/m$^2$/week |
| sulfasalazine | >40 mg/kg/dag |
| leflunomide | >0,5 mg/kg/dag |
| alle biologicals | in alle doseringen |

**Rijksvaccinatie programma:** actueel programma te vinden via www.rivm.nl
* alle kinderen geboren op of na 1 augustus 2011 krijgen in Nederland een hepatitis B vaccinatie aangeboden in het Rijksvaccinatie programma.

**Soorten vaccins:**
**Niet-levende vaccins:** Difterie, Kinkhoest, Tetanus, Polio, Hemopilus Influenza, pneumococ, meningococ, hepatitis A, hepatitis B, baarmoederhals kanker (Human Papilloma virus HPV), griepvaccinatie (influenza vaccinatie).
**Levend verzwakte vaccins**: bof, mazelen, rode hond, varicella zoster, gele koorts, BCG, oraal polio vaccin, oraal typhus vaccin.

| | | |
|---|---|---|
| **Vaccinaties bij DMARDS** | **sterk** | **Rijksvaccinatie programma (www.rivm.nl):**<br>Er wordt geadviseerd om alle kinderen met JIA, behoudens degene die biologische DMARDs of een hogere dosering prednison (> 0,2 mg/kg of ≥ 20 mg per dag) gebruiken, het reguliere Rijksvaccinatie programma aan te bieden. De door patiënt gebruikte medicatie hoeft hiervoor niet te worden onderbroken. |

| | | |
|---|---|---|
| | **zwak** | Ook kinderen met JIA die biologische DMARDs of een hogere dosering prednison (>0,2 mg/kg of ≥ 20 mg per dag) gebruiken kunnen het Rijksvaccinatie programma volgen, met uitzondering van de levend verzwakte vaccins (BMR). Deze moeten op individuele basis wel worden overwogen, maar dit dient dan in overleg met een kenniscentrum te gebeuren, zodat de respons op dergelijke vaccinaties vastgelegd kan worden. Bij patiënten met een hogere dosering prednison (>0,2 mg/kg of ≥ 20 mg per dag) bij voorkeur vaccinatie uitstellen totdat behandeldosis is gedaald. Indien mogelijk heeft boosteren met BMR vaccinatie minimaal 2<br>weken voor start van een biologische DMARDs de voorkeur. |
| | **zwak** | **Griepvaccinatie:**<br>De werkgroep acht influenzavaccinatie veilig bij kinderen met JIA. |
| | **zwak** | **Reizigersvaccinaties:**<br>Er wordt geadviseerd om alle kinderen met JIA en het gebruik van immunosuppressieve medicatie (csDMARDs, biologische DMARDs, prednison) de gebruikelijke reizigers vaccinaties (met uitzondering van de levende vaccins) aan te bieden en bij hepatitis A en hepatitis B* de respons titers te bepalen. Bij kinderen met JIA en immunosuppressieve medicatie wordt geadviseerd om geen levend verzwakte reisvaccinaties toe te dienen zoals het BCG vaccin, het gele koorts vaccin, het orale poliomyelitis vaccin, en het orale typhus vaccin.<br>Bij alle kinderen met het gebruik van csDMARDs, bDMARDs, en prednison wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar een kenniscentrum voor reizigersvaccinaties. |
| | **zwak** | De werkgroep is van mening dat het bepalen en vervolgen van antistoftiters na vaccinaties en het geven van boostervaccinaties, met name bij kinderen met JIA die biologische DMARDs of een hogere dosering prednison (>0,2 mg/kg of ≥ 20 mg per dag) gebruiken overwogen moet |

| | | |
|---|---|---|
| | | worden. |

* alle kinderen geboren op of na 1 augustus 2011 krijgen in Nederland een hepatitis B vaccinatie aangeboden in het Rijksvaccinatie programma.

## 3.7. Uitgangsvraag 7: effectiviteit en veiligheid maagbescherming en Coxibs

Wat is de effectiviteit en veiligheid van onderstaande medicatie bij kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar?

a) Maagbescherming (protonpompremmers esomeprazol en omeprazol) bij gebruik van NSAIDs en/ of systemische glucocorticoïden
    - Ibuprofen, naproxen, diclofenac, indomethacine, en preferentieel niet-selectief NSAID meloxicam
b) Coxibs (celecoxib, etoricoxib).

### 3.7.1. Achtergrond

a. NSAIDs worden vaak langdurig gegeven aan patiënten met JIA om pijn en andere symptomen van ontsteking te verminderen. De belangrijkste bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, misselijkheid en verminderde eetlust [124]. Als daarnaast kortdurend hogere doses (≥ 0,2 mg/kg/dag) of langdurig lagere doses (<0,2 mg/kg/dag) systemische glucocorticoïden worden gegeven dan geeft dit extra risico op maagulcera en maagbloedingen. Op basis van hun selectiviteit voor COX-1 en COX-2 worden NSAIDs ingedeeld in:

1. Klassieke NSAIDs (waaronder acetylsalicylzuur, diclofenac, ibuprofen, indometacine, naproxen, piroxicam), deze remmen zowel COX-1 als COX-2 en worden ook wel niet-selectieve (ns)NSAIDs genoemd;
2. Preferentiële NSAIDs (waaronder meloxicam), deze vertonen een zekere mate van selectiviteit voor COX-2, maar verliezen dit bij hogere doseringen;
3. Coxibs (celecoxib, etoricoxib), dit zijn COX-2-selectieve NSAIDs die COX-1 over het gehele therapeutische doseringsgebied niet remmen.

De vraag is of en wanneer er een indicatie is voor het gebruik van protonpompremmers om maagklachten te verminderen bij het gebruik van ibuprofen, naproxen, diclofenac, indomethacine of meloxicam met / zonder het gebruik van systemische corticosteroïden[125].

b**.** Coxibs zijn selectieve COX-2-remmers die in theorie minder gastro-intestinale bijwerkingen zouden moeten geven dan nsNSAIDs of preferentiële NSAIDs. Coxibs zijn in Nederland niet geregistreerd voor JIA. De vraag is of coxibs effectief en veilig zijn voor de behandeling van JIA.

### 3.7.2. Methode

SHARE heeft met betrekking tot deze uitgangsvraag geen search gedaan en geen aanbevelingen gemaakt. Als startdatum voor de search hebben we in lijn met de SHARE zoekstrategie 1970 gekozen. Er werd in Medline een search vanaf 1970 gedaan tot 9 september 2015. De zoekstrategie is beschreven in de bijlage. Voor uitgangsvraag 7a werden in totaal 5 mogelijk relevante records gevonden, waarvan er geen enkele kon worden geïncludeerd omdat deze na het lezen van de abstracts en/of volledige tekst geen antwoord gaven op de uitgangsvraag. Voor uitgangsvraag 7b werden 460 mogelijk relevante records gevonden, waarvan er na het lezen van de titels en/of abstracts 3 werden geïncludeerd bij deze uitgangsvraag. De overige records werden niet geïncludeerd omdat ze geen antwoord gaven op de uitgangsvraag.

### 3.7.3. Beschrijving geïncludeerde studies

a) Er konden geen studies geïncludeerd worden.

b) Sobel et al. [126] onderzocht de veiligheid op lange termijn van celecoxibs en niet-selectieve NSAIDs bij kinderen met JIA in de klinische praktijk. Hiertoe werden kinderen vanaf 2 jaar tot 18 jaar geïncludeerd in een prospectieve, observationele multicenterstudie. De 274 patiënten begonnen met de therapie of waren recent gestart (tot 6 maanden geleden). Er waren 219 patiënten met nsNSAIDs en 55 patiënten met celecoxibs. De mediane follow-up duur was 18 maanden, waarbij de patiënten de originele nsNSAID bleven houden, switchten of stopten met de therapie. Mogelijk is er sprake van selectiebias omdat de kinderreumatoloog bepaalde welke medicatie (coxib of nsNSAID) de patiënt kreeg. Verder was door het gebruik van aanvullende medicatie (biologicals, DMARDS) niet altijd duidelijk waaraan de bijwerkingen toegeschreven konden worden.

*Resultaten:*

1. Bijwerkingen (AE) waren gelijk verdeeld over de groepen (nsNSAIDs: 52,0%; celecoxib: 52,9%). Gastro-intestinale bijwerkingen traden in beide behandelgroepen gelijk op (32,4% nsNSAID; 33,8% celecoxib).
2. 12 patiënten hadden in totaal 18 ernstige bijwerkingen (SEA), het meest frequent infecties. Geen enkele was gerelateerd aan het gebruik van nsNSAIDs of celecoxib.

Foeldvari et al. [127] onderzocht in een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde "non-inferiority" studie de effectiviteit en veiligheid van celecoxib en naproxen bij kinderen met JIA. Een non-inferiority studie is een studie die tot doel heeft om aan te tonen dat een nieuwe behandeling niet minder effectief is dan de standaardbehandeling. Kinderen met JIA kregen celecoxib in een dosering van 3 mg/kg per dosis 2 maal per dag (max 2 dd 150 mg) of 6 mg/kg per dosis 2 maal per dag (maximaal 2 dd 300 mg) of naproxen in een dosering van 7,5 mg/kg per dosis 2 maal per dag (maximaal 2 dd 500) gedurende 12 weken. De primaire uitkomstmaat was de ACR-Pedi 30 na 12 weken.
Betreft de kwaliteit van de studie was de concealment of allocation niet helder beschreven en verder werd afgewaardeerd voor imprecisie.
*Resultaten:*

- ACR-Pedi 30 bij 3 mg/kg per dosis 2x per dag na 12 weken: 1,36% (95% CI: -13,08 tot 15,80);
- ACR-Pedi 30 bij 6 mg/kg per dosis 2x per dag na 12 weken: 13,02% (95% CI: -0,22 tot 26,25);
- Bij 6 mg/kg per dosis 2x per dag was er een hogere ACR-Pedi respons dan bij 3 mg/kg per dosis 2x per dag bij alle follow-up bezoeken en bij 6 mg/kg per dosis 2x per dag was er ook een hogere respons dan bij naproxen 7,5 mg/kg per dosis 2x per dag na 4, 8 en 12 weken.

Bijwerkingen waren gelijk verdeeld over de groepen, op gastrointestionale bijwerkingen na, die wat vaker voorkwamen in de naproxen groep:

- Celecoxib 3 mg/kg per dosis 2x per dag: 20 (26,0%);
- Celecoxib 6 mg/kg per dosis 2x per dag: 20 (24,4%);
- Naproxen 7,5 mg/kg per dosis 2x per dag: 30 (36,1%).

Incidentie infecties:

- Celecoxib 3 mg/kg per dosis 2x per dag: 19 (24,7%);
- Celecoxib 6 mg/kg per dosis 2x per dag: 16 (19,5%);
- Naproxen 7,5 mg/kg per dosis 2x per dag: 22 (26,5%).

Ruperto et al. [128] onderzocht in een internationale multicenter dubbelblinde gerandomiseerde trial kinderen van 2 tot 16 jaar met active oligo-course or poly-course JIA die twee verschillende doses kregen van meloxicam in vergelijking met een vaste dosis naproxen. Meloxicam werd oraal gegeven in de doseringen 0,125 mg/kg per dosis in 1x per dag, n=73 en 0,25 mg/kg per dosis in 1x per dag, n=74. Naproxen werd oraal gegeven in de dosering 10 mg/kg in 2x per dag (= 5 mg/kg per dosis 2x per dag), n=78. Als uitkomsten werden de ACR-Pedi 30 en bijwerkingen bij 3 en 12 maanden vastgesteld. 182 patiënten (81%) maakten de 12 maanden durende periode af.
Mogelijk is er sprake van overschatting doordat bij patiënten met een oligo-course disease, het aantal aangedane gewrichten lager is. Verder was door het gebruik van aanvullende medicatie (glucocorticoïden, DMARDs) niet altijd duidelijk waaraan de bijwerkingen toegeschreven konden worden.
*Resultaten:*
Er waren geen significante verschillen in de toename van ACR-Pedi 30 tussen maand 3 en maand 12 (p=0.6):

- Van 63% (n=46/73) naar 77% (n=56/73) in de groep met meloxicam 0.125 mg/kg/dag;
- Van 58% (n=43/74) naar 76% (n=56/74) in de groep met meloxicam 0.25 mg/kg/dag;
- Van 64% (n=50/78) naar 74% (n=58/78) in de groep met naproxen 10 mg/kg/dag.

Bijwerkingen waren gelijk verdeeld over alle groepen. Ook waren er geen duidelijke verschillen tussen de gastro-intestinale bijwerkingen in alle groepen.

- Meloxicam, 0.125 mg/kg/dag: 28 (37%);
- Meloxicam, 0.25 mg/kg/dag: 27 (37%);
- Naproxen, 10 mg/kg/dag: 25 (32%).

Er waren geen significante verschillen in het optreden van infecties tussen de groepen (p=0.4):

- Meloxicam, 0.125 mg/kg/dag: 30 (41%);
- Meloxicam, 0.25 mg/kg/dag: 38 (51%);
- Naproxen, 10 mg/kg/dag: 39 (50%).

De uitkomsten maligniteit en overlijden werden niet gerapporteerd.

### 3.7.4. Conclusies

| Grade | |
|---|---|
| **laag** | Uitkomst: ACR-Pedi 30<br><br>Celecoxib 3 mg/kg per dosis 2 maal per dag en 6 mg/kg per dosis 2 maal per dag waren even effectief als naproxen 7,5 mg/kg per dosis 2 maal per dag bij de behandeling van tekenen en symptomen van JIA gedurende 12 weken.<br><br>*Foeldvari et al. 2009* |
| **laag** | Uitkomst: infecties<br><br>Er traden ongeveer evenveel infecties op in de verschillende groepen van patiënten met symptomen van JIA die celecoxib 3 mg/kg per dosis 2x per dag, 6 mg/kg per dosis 2x per dag of naproxen 7,5 mg/kg 2x per dag kregen.<br><br>*Foeldvari et al. 2009* |
| **laag** | Uitkomst: infecties<br><br>Bij patiënten met JIA van 2 tot 18 jaar die werden behandeld met coxibs en nsNSAIDs traden gedurende 18 maanden follow-up geen infecties op die gerelateerd waren aan de behandeling.<br><br>*Sobel et al. 2014* |
| **laag** | Uitkomst: ACR-Pedi 30<br><br>Er waren geen significante verschillen in ACR-Pedi 30 tussen patiënten met active oligo-course or poly-course JIA van 2 tot 16 jaar die meloxicam kregen en diegenen die naproxen kregen.<br><br>*Ruperto et al. (2005)* |

| | |
|---|---|
| **laag** | Uitkomst: infecties<br><br>Er waren geen significante verschillen in het optreden van infecties tussen patiënten met active oligo-course or poly-course JIA van 2 tot 16 jaar die meloxicam (0,125 en 0,25 mg/kg/dag) kregen en diegenen die naproxen (10 mg/kg/dag) kregen.<br><br>*Ruperto et al. (2005)* |

| **Algehele kwaliteit van bewijs* = laag** |
|---|

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

### 3.7.5. Van bewijs naar aanbeveling

In de SHARE richtlijnen worden geen aanbevelingen gedaan met betrekking tot het gebruik van NSAIDs. Bovengenoemde studies tonen aan dat de NSAIDs celecoxib en meloxicam veilig aan kinderen kunnen worden gegeven, maar tonen geen duidelijke uitkomst over het voorkomen of minimaliseren van gastro-intestinale bijwerkingen. Aangezien er geen geschikte studies zijn gevonden over het gebruik van maagbescherming bij de verschillende soorten NSAIDs en/of glucocorticoïden om gastro-intestinale klachten te beïnvloeden, heeft de werkgroep een aanbeveling geformuleerd op basis van expertise. Het is de ervaring van de werkgroep dat NSAIDs effectief zijn in de behandeling van pijn en ontstekingsverschijnselen ten gevolge van JIA. Daarbij is de keuze in het type NSAID afhankelijk van de doseringsvorm, doseringsfrequentie, leeftijd, vergoedingsstatus en mate en snelheid van gewenste prostaglandine remming. Bij systemische JIA wordt van oudsher vanwege het krachtige effect indometacine voorgeschreven. De doseringen van de meest gebruikte NSAIDs staan vermeld in Bijlage 6.

Dyspepsieklachten en buikpijn komen voor bij NSAID gebruik bij kinderen en kunnen een belangrijke reden zijn voor patiënten en hun ouders om NSAID gebruik te discontinueren[124]. Zuurremming vermindert de prevalentie van deze gastro-intestinale klachten[125]. Daarom adviseert de werkgroep om bij patiënten die NSAIDs gebruiken (met name bij langdurig gebruik) ouders en patiënt goed voor te lichten over het kunnen optreden van deze klachten en in dit geval laagdrempelig protonpompremmers voor te schrijven om vermindering van gastro-intestinale klachten te bewerkstelligen en daarmee therapie trouw te vergroten [125].

Bij gelijktijdig gebruik van NSAIDs en systemische glucocorticoïden wordt het gebruik van protonpompremmers als standaard geadviseerd om gastro-intestinale klachten te

voorkomen. Tevens zou overwogen kunnen worden om een selectieve COX-2 remmer voor te schrijven (zie uitgangsvraag 7b).

Uit de resultaten van de gevonden studies blijkt celecoxib niet minder veilig en effectief om de symptomen van JIA te verminderen dan nsNSAIDs. Daarbij zijn er mogelijk iets minder minder gastro-intestionale bijwerkingen bij celecoxib. Het bewijs is echter wel beperkt tot twee studies. Op basis van ervaring en bovenstaande studies is de werkgroep van mening dat celecoxib een behandeloptie is bij patiënten met JIA indien de geregisteerde NSAIDs geen goede optie zijn bijvoorbeeld in verband met (verwachte) gastro-intestionale bijwerkingen, voorkeur voor laagfrequente dosering of onvoldoende effect. Voor de andere coxibs (etoricoxib) zijn geen studies bekend bij kinderen. Op basis van de studie van Ruperto et al.[128] zou ook het preferentiële meloxicam een behandeloptie kunnen zijn bij patiënten met JIA indien de geregisteerde NSAIDs geen goede optie zijn bijvoorbeeld wanneer de voorkeur van patiënt uitgaat naar een eenmaal daags dosering.

### 3.7.6. Aanbevelingen effectiviteit en veiligheid maagbescherming en Coxibs

| | | |
|---|---|---|
| **Maagbescherming** | **zwak** | Bij (met name langdurig, dwz ≥ 4 weken) dagelijks NSAID gebruik bij patiënten met JIA is het advies laagdrempelig protonpompremmers voor te schrijven bij het optreden van gastro-intestinale klachten om buikklachten te verminderen en daarmee therapie trouw te vergroten. Het preventief voorschrijven van protonpompremmers is niet noodzakelijk. |
| | **sterk** | Bij gelijktijdig gebruik van NSAIDs en systemische glucocorticoïden wordt het gebruik van protonpompremmers geadviseerd om gastro-intestinale klachten te voorkomen. |
| **Coxibs** | **zwak** | Celecoxib is een behandeloptie bij patiënten met JIA indien andere NSAIDs geen goede optie zijn bijvoorbeeld in verband met (verwachte) gastro-intestionale bijwerkingen, voorkeur voor laagfrequente dosering of onvoldoende effect. |
| | **zwak** | Meloxicam is een behandeloptie bij patiënten met JIA indien andere NSAIDs geen goede optie zijn bijvoorbeeld in verband met (verwachte) gastro-intestionale bijwerkingen, voorkeur voor laagfrequente dosering of onvoldoende effect. |

## 3.8. Uitgangsvraag 8: effectiviteit (toedieningswijze) specifieke medicatie

Wat is de effectiviteit van onderstaande (toedieningswijze van) medicatie bij kinderen met JIA van 0 tot 18 jaar?

a) Meest optimale startdosering van conventionele synthetische DMARDs (csDMARDs)
b) Hydroxychloroquine
c) Biosimilars
d) Combinatietherapie csDMARDs

### 3.8.1. Achtergrond

a. Niet van alle conventionele synthetische (cs)DMARDs die gebruikt worden in de behandeling van JIA is het duidelijk wat de optimale startdosering is.

b. Hydroxychloroquine is primair een antimalaria middel, maar is ook een noemenswaardig alternatief voor de csDMARDs ter behandeling van JIA. Hydroxychloroquine is geregistreerd voor de behandeling van JIA, maar het is voor de werkgroep niet volledig duidelijk wat de effectiviteit van het middel is voor de indicatie JIA.

c. Met de ontwikkeling van biologische geneesmiddelen hebben ook de zogenaamde biosimilars hun intrede gedaan. Daarmee is discussie ontstaan over de positie van deze middelen met betrekking tot hun vergelijkbaarheid in werking en veiligheid van toepassing ten opzichte van de originele producten. Het goed en veilig voorschrijven van biosimilars kan bijdragen aan de kostenbeheersing waardoor de toegankelijkheid tot deze middelen kan worden behouden.

d. Bij sommige patiënten met actieve artritis bij JIA is het (nog) niet mogelijk om intensieve antireumatische behandeling te geven in een combinatie met biologicals. Voor de komst van biologicals in JIA behandeling was het gebruik van immunosuppressiva zoals azathioprine en combinatie therapie van csDMARDs (MTX+SSZ; of MTX+SSZ+HCQ; MTX+ciclosporine) gebruikelijk bij kinderen met een ernstig verlopende JIA welke onvoldoende reageerden op standaardtherapie bestaande uit NSAIDs, HCQ, SSZ of MTX met of zonder combinatie met glucocorticoïden. Bij volwassenen met RA zijn er verschillende gecontroleerde studies met behandelstrategieën met combinaties van csDMARDs, zowel als initiële therapie als later in het ziekteverloop beschreven waarbij combinatie therapie goede ziekte-uitkomsten laat zien zonder een toename van bijwerkingen. Bij kinderen met JIA zijn gecontroleerde studies van combinatie therapie met csDMARDs zeer beperkt.

### 3.8.2. Methode

a) Uitwerking op basis van consensus met behulp van kinderformularium en bestaande literatuur en richtlijnen.

b) Uitwerking op basis van consensus met behulp van bestaande literatuur.

c) Aanbevelingen van de Federatie Medisch Specialisten (2015), de Richtlijn Doelmatig Gebruik van Biologicals bij Reumatoïde Artritis, Axiale Spondyloartritis en Artritis Psoriatica van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (2014 Update) en de consensus van de werkgroep.

d) Beschrijving van gegevens uit literatuur bij behandeling van actieve artritis bij RA en JIA, aanbevelingen uit internationale richtlijnen voor behandelstrategieën bij JIA en de consensus van de werkgroep.

### 3.8.3. Resultaten

**a. Startdoseringen.** De meest gebruikte csDMARDs zijn methotrexaat en sulfasalazine. Van deze csDMARDs zijn de adviezen voor startdoseringen voor JIA opgenomen in het kinderformularium. Deze doseringen zijn gebaseerd op de richtlijn voor reumatoide artritis[129], farmaceutische gegevens en studies in JIA[67,130-135]. De startdoseringen zijn weergegeven in de tabel Leidraad doseringen medicijnen bij de behandeling van JIA, Bijlage 6.
Methotrexaat 10-15 mg/m2 lichaamsoppervlakte 1 maal per week, p.o. of s.c. om bijwerkingen (in hogere doseringen) te voorkomen. Sulfasalazine 12,5 mg/kg/dag in 2 doses p.o. startdosering (opbouw in 3-4 weken naar behandeldosering 50 mg/kg/dag in 2-3 doses).

De SHARE richtlijnen geven ook nog advies betreffende de dosering en toediening van MTX.

**Aanbevelingen SHARE (Genua, 2014)**

| **Onderwerp** | **Aanbeveling** | **Bewijs** |
|---|---|---|
| MTX starting dose | Based on the current published literature, no recommendations can be made regarding the preference of starting methotrexate in a dose of up to 10 mg/m$^2$ either in oral or subcutaneous mode of delivery. | Level of evidence 4, recommendation grade D |
| MTX treatment dose in poly articular JIA | Efficacy of MTX in poly- articular course JIA is achievable in doses of 10-20 mg/m$^2$ body surface area. | Level of evidence 1B-2, recommendation level B |
| MTX parental treatment | High-dose (30 mg/m$^2$) parenteral MTX is not superior to intermediate dose (15 mg/m$^2$) in patients failing to respond to ≤ 12.5 mg/m$^2$ oral MTX | Level of evidence 1B, recommendation level A |

| | | |
|---|---|---|
| MTX week dosing | Based upon expert opinion it is not recommended to give methotrexate in a dose more than 25 mg/week in total | Level of recommendation D |

Voor de minder gebruikte csDMARDs leflunomide en ciclosporine staan er geen adviezen voor startdosering voor de indicatie JIA in het kinderformularium.
Er zijn een beperkt aantal studies betreffende leflunomide en ciclosporine voor de behandeling van JIA [68,69,134,136,137]. In Nederland wordt ciclosporine niet meer gebruikt voor JIA behandeling en alleen in zeldzame gevallen ingezet bij de behandeling van het macrofaag activatie syndroom (MAS) als complicatie bij systemische JIA.
Azathioprine wordt vrijwel uitsluitend gebruikt wanneer artritis behandeld wordt in combinatie met behandeling van een inflammatoire darmontsteking.[137]
Voor leflunomide wordt de behandeldosis alsvolgt geformuleerd (een oplaaddosering is niet nodig en vermindert de kans op bijwerkingen bij het starten van leflunomide: expert opinion werkgroep)[6,134] : Leflunomide op basis van lichaamsgewicht en p.o.:

<20 kg: leflunomide 10 mg om de dag in 1 dosis
20-40 kg: leflunomide 10/dag in 1 dosis
>40 kg: leflunomide 20 mg/dag in 1 dosis

Gezien de lange halfwaarde tijd van de metabolieten van leflunomide (zonder wash-out procedure tot >2 jaar aantoonbaar) wordt geadviseerd terughoudend te zijn bij vrouwen (en mannen) met een kinderwens ( zie ook uitgangsvraag 9). Wash-out procedure leflunomide en Kennisbank KNMP.

**b. Hydroxychloroquine** is een antimalaria middel met anti-inflammatoire effecten dat gebruikt wordt in de behandeling van RA en JIA [134]. Een dubbelblinde placebo gecontroleerde studie uit 1986 liet geen significant verschil zien tussen hydroxychloroquine en placebo [138]. In een open label gerandomiseerde studie uit 2011 werden voor de behandeling van JIA verschillende csDMARDs gecombineerd waarbij combinaties met hydrochloroquine niet superieur leken [139]. Bijwerkingen zijn zeldzaam [134]. De belangrijkste bijwerking is retina toxiteit: antimalaria kunnen stapelen in de retina met retinitis en visusproblemen als gevolg (zelfs nadat het middel gestopt is) [134]. Er wordt aangeraden patiënt voor screening op het ontstaan van retinopathie naar de oogarts te verwijzen (zie Uitgangsvraag 9). Andere gerapporteerde bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten en hyper- en hypopigmentatie. De aanbevolen behandeldosis bij JIA bedraagt gemiddeld 5-7 mg/kg/dag (Kinderformularium). Hydroxychloroquine kan ook om de dag gedoseerd worden om een adequate behandeldosis te bereiken.

**c. Biosimilars.** ‘Biosimilars’ is de term die in Europa wordt gebruikt voor biologische geneesmiddelen die ‘similar’ zijn aan biologische geneesmiddelen die al zijn geregistreerd [140-143].Biologische geneesmiddelen zijn de middelen die worden gemaakt door een levendorganisme of afgeleid zijn van een levend organisme [140]. In de meeste gevallen betreft het eiwitten of polypeptiden. Eiwitten zijn complexe geneesmiddelen en bijna altijd mengsels van varianten van hetzelfde eiwit. De effectiviteit en veiligheid worden bepaald door verschillende factoren, zoals de aminozuurvolgorde (primaire structuur), de ruimtelijke structuur (secundaire, tertiaire en quaternaire structuur), de gekoppelde suikerketens (bijvoorbeeld de mate van glycosylering) en eventuele onzuiverheden in het eindproduct. Om de eigenschappen van een biologisch geneesmiddel vast te stellen, is een veelheid van analytische technieken nodig en zelfs dan is het geneesmiddel niet volledig te karakteriseren.

Biosimilars zijn niet vergelijkbaar met gewone generieke middelen. De eigenschappen van een biologisch geneesmiddel zijn namelijk niet volledig vast te stellen met behulp van analysetechnieken. Bovendien voldoen bio-equivalentiestudies niet om vast te stellen of de effectiviteit en veiligheid gelijkwaardig zijn aan het referentieproduct. Daarom eisen de registratieautoriteiten klinische fase 2 en 3 studies naar de vergelijkbaarheid van effectiviteit en veiligheid, en kan van biologische geneesmiddelen in tegenstelling tot gewone generieke geneesmiddelen hooguit worden vastgesteld dat ze vergelijkbaar, dus ‘similar’, zijn. Therapeutische vergelijkbaarheid wordt hierbij gedefinieerd als de afwezigheid van een relevant verschil in een belangrijke uitkomstmaat [144,145]. Sinds september 2013 is de eerste anti-TNF biosimilar Inflectra©/ Remsima© (gebaseerd op het referentieproduct Remicade®) geregistreerd voor gebruik in Europa bij alle indicaties die voor infliximab gelden [146,147]. De eerste RCT’s met anti-TNF biosimilars laten vergelijkbare effectiviteit en veiligheid zien bij reumatoïde artritis en spondyloartritis [148,149]. Extrapolatie naar andere populaties is vervolgens mogelijk op basis van het “overall” bewijs van vergelijkbaarheid in combinatie met een goede onderbouwing. Biosimilars die voor registratie in ontwikkeling zijn, zijn onder meer adalimumab, etanercept en rituximab [150].

Het productieproces van biologicals is complex waardoor variaties in opeenvolgende batches onvermijdbaar zijn. Dat biosimilars kunnen afwijken van het referentieproduct is dus aannemelijk. Hetzelfde geldt echter ook voor het referentieproduct: de huidige batches wijken af van de oorspronkelijke batches van 15 jaar geleden. De discussie over de uitwisselbaarheid (interchangeability) van biologische geneesmiddelen met biosimilars of uitwisseling van de ene biosimilar met de andere biosimilar is volop gaande. Omdat een biosimilar niet alleen gekarakteriseerd wordt door de stofnaam, maar door het gehele productieproces, is het van belang dat traceerbaar moet zijn welk product een patiënt heeft

gekregen. De Europese Commissie heeft de geneesmiddelen registratie autoriteiten van de lidstaten dan ook opgedragen ervoor te zorgen dat traceerbaar is welk specifiek product een patiënt heeft gekregen en dat de voorschrijver op de hoogte is welk specifiek product aan een patiënt is afgeleverd.
Bij eiwitten speelt wat betreft de veiligheid vooral het punt van de immunogeniciteit. Antilichamen kunnen tot ernstige en fatale reacties leiden, bijvoorbeeld als ze kruisreactiviteit vertonen met endogene eiwitten. De immunogeniciteit wordt voornamelijk bepaald door de vorming van aggregaten, onzuiverheden, hulpstoffen en verpakkingsmateriaal, de toedieningsweg, dosering, frequentie, behandelingsduur, genetische predispositie, immuunstatus en de comorbiditeit van de patiënt. De EMA heeft een 'guideline' opgesteld betreffende de immunogeniciteit van biologische geneesmiddelen. Bij biosimilars gaat het vooral om het vaststellen van een eventueel verschil in immunogeniciteit ten opzichte van het innovatorproduct. Het feit dat een eiwit een immuunrespons veroorzaakt, is een geaccepteerd gegeven. Dit wordt intensief beoordeeld in het registratieproces. De registratie-autoriteiten (CBG) stellen dat er geen relevante verschillen zijn tussen een biosimilar en het innovator biologisch geneesmiddel wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit.
Conclusie: biosimilars zullen de komende jaren in toenemende mate beschikbaar komen. Omdat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen een biosimilar en het referentie product, is er vanuit de registreerde instanties instemming om alle indicaties waarvoor het referentie product is geregistreerd volledig over te nemen voor de biosimilars zonder dat er voor elke indicatie aanvullende klinische trials moeten worden verricht. De opgedane klinische ervaring met de referentie middelen rechtvaardigt de verwachting dat biosimilars een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid hebben. Omdat een biosimilar niet alleen gekarakteriseerd wordt door de stofnaam, maar door het gehele productieproces, is het van belang dat traceerbaar moet zijn welk product een patiënt heeft gekregen. Het voordeel van het gebruik van biosimilars in plaats van het referentie product is louter vanuit kosteneffectiviteit.

**d. Combinatie therapie csDMARDs.** Bij RA tonen een aantal studies een beter effect van combinatie therapie csDMARDs dan behandeling met monotherapie SSZ of MTX vooral wanneer de combinatietherapie wordt gestart vroeg in het ziekteverloop [151-155]. Aan kinderen met JIA worden ook al langere tijd combinaties van csDMARDs gegeven [156,157]. In de DRFZ (Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin) database van het jaar 2000 werden 20% van de met MTX behandelde JIA patiënten tevens behandeld met een andere csDMARD [158]. Het aantal gerandomiseerde prospectieve studies bij kinderen met JIA en combinatie csDMARD therapie zijn schaars. De Amerikaanse, Duitse en SHARE richtlijnen doen geen uitspraken over combinatie csDMARD behandeling bij JIA [6,50,51].

Bij het gebruik van combinatie therapie van MTX en SSZ zijn er onduidelijkheden met betrekking tot de mogelijke synergistische werking van beide middelen. In vitro studies hebben aangetoond dat MTX en SSZ in competitie gaan voor een gemeenschappelijk membraan transport eiwit waardoor een synergistisch effect wordt betwijfeld [159]. Aan de andere kant kan de combinatie van MTX met HCQ juist de biologische beschikbaarheid van MTX bij RA vergroten en is een vergelijkbaar effect is aangetoond bij JIA [160,161]. Een klinische studie bij RA toonde geen toegevoegde waarde van de combinatie MTX+SSZ ten opzichte van MTX monotherapie [162] terwijl de COBRA studie wel een positief verschil toonde tussen de studie armen MTX+SSZ+prednison bridging en SSZ monotherapie [151]. In 2002 toonde O'Dell bij patiënten met langdurige RA aan dat diegenen die behandeld werden met MTX+SSZ+HCQ een betere ziekte-uitkomst hadden dan patiënten behandeld met MTX+SSZ of MTX+HCQ [153]. Ook de t-REACH studie bij DMARD naïeve RA patiënten toonde dat MTX+SSZ+HCQ+prednison bridging groep een snellere en langduriger klinische verbetering liet zien dan de MTX monotherapie groep met prednison bridging [155].
De multicenter, gerandomiseerde open-label (ACUTE-JIA) csDMARD combinatie trial bij vroege polyarticulaire JIA behandeling beschreven door Tynjala uit Finland toonde bij 59 DMARD naïve JIA patiënten tussen 4-15 jaar en een mediane ziekteduur van 1.9+-0.2 maanden een goede effectiviteit van de csDMARD therapie (COMBO: MTX+SSZ+HCQ) in vergelijk met inductie therapie met MTX+infliximab (IFX) of MTX monotherapie [139]. De primaire uitkomst maat, een ACR-Pedi 75 bij week 54, werd gehaald door 100% (19/19) van de patiënten behandeld met MTX + IFX, 65%(13/20) COMBO en 50% MTX monotherapie ($p<0.001$). Gedurende de studie periode van 54 weken brachten patiënten behandelend met MTX+IFX gemiddeld 41 weken door in een episode met een ACR-Pedi 75 respons, in vergelijk met 33 weken in de COMBO groep en 22 weken in de MTX monotherapie groep ($p=0.001$). Inactieve ziekte werd bereikt bij 54 weken door 68% (13/19) in de MTX+INF groep, 40% (8/20) in de COMBO groep en 25% (5) in de MTX monotherapie groep ($p=0.002$). Gedurende de studie periode brachten de patiënten uit de MTX+IFX studie arm significant meer weken door in een staat van inactieve ziekte in vergelijk met beide andere studie-armen: MTX+IFX gemiddeld 26 weken, COMBO 13 weken en MTX 6 weken ($p=0.001$). Hoewel de MTX+IFX behandelde groep de meeste verbetering toonde, was de verbetering van de COMBO behandelgroep groter dan van MTX monotherapie groep. Kinderen in de COMBO groep rapporteerden meer gastro-intestinale bijwerkingen, maar de meeste van de SEA traden op de in de MTX monotherapie groep.

### 3.8.4. Conclusies

Bij kinderen met JIA zijn gecontroleerde studies van effecten van combinatie therapie csDMARDs zeer beperkt. Bij csDMARD naïeve polyarticualaire JIA kan in de vroege fase

van de ziekte csDMARD combinatie therapie bestaande uit MTX+SSZ+HCQ leiden tot een snellere daling van ziekteactiviteit dan MTX monotherapie in het eerste jaar. Op basis van de getoonde grotere effectiviteit van combinatie van csDMARD therapie ten aanzien van MTX monotherapie vroeg in het ziekteverloop, is ook mogelijk later in het ziekteverloop combinatie therapie van csDMARDs een optie. Bij JIA patiënten die onvoldoende verbeteren op monotherapie met een csDMARD, en waarbij behandeling met een biological (nog) geen behandeloptie is, zou het toevoegen van een andere csDMARD kunnen leiden tot het verminderen van ziektactiviteit zonder een duidelijke toename van bijwerkingen op medicatie: zoals MTX+ HCQ, MTX+SSZ+HCQ. Verder onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van combinatie therapie van csDMARDs bij kinderen met JIA is gewenst.

### 3.8.5. Van bewijs naar aanbeveling

a) Op basis van het advies in het kinderformularium en de adviezen van SHARE adviseert de werkgroep MTX te geven in de dosering van 10-15 mg/m$^2$ lichaamsoppervlakte 1 maal per week, p.o. of s.c.. Om toxiciteit te voorkomen wordt foliumzuur wekelijks dan wel dagelijks aanbevolen (zie ook uitgangsvraag 9 en uitgangsvraag 13). Voor SSZ houdt de werkgroep het advies van het kinderformularium aan. Voor leflunomide wordt de dosering uit de studies aangehouden met als aanvulling (expert opinion) geen oplaaddosis te geven bij starten van leflunomide om kans op bijwerkingen te verminderen.

b) Op basis van de gevonden resultaten is de werkgroep van mening dat hydroxychloroquine minder effectief is dan csDMARDs zoals methotrexaat, maar met een relatief veilig bijwerkingen profiel wanneer regelmatige oogcontroles plaatsvinden.

c) Biosimilars hebben een vergelijkbaar profiel van effectiviteit en veiligheid als het referentie product. Om de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van biosimilars te bewaken is het van belang dat traceerbaar moet zijn welk product een patiënt heeft gekregen. De beslissing om een biosimilar in te zetten ligt primair bij de voorschrijvend arts.

d) Combinatie therapie van csDMARDs is een behandeloptie bij kinderen met actieve polyarticulaire JIA, met name bij kinderen met polyarticulaire JIA, kinderen met aanhoudende artritis onder monotherapie MTX en kinderen waarbij het gebruik van biologicals niet gewenst is of onvoldoende effect heeft. MTX (oraal of subcutaan) wordt 1x per week gedoseerd, SSZ (oraal) 2x per dag en HCQ (oraal) afhankelijk van de dosering dagelijks of enkele keren per week: therapietrouw vraagt bij csDMARD combinatie therapie discipline. Verder onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van combinatie therapie van csDMARDs bij kinderen met JIA is gewenst.

### 3.8.6. Aanbevelingen effectiviteit (toedieningswijze) specifieke medicatie

Zie ook tabel Leidraad doseringen medicatie bij behandeling JIA, Bijlage 6

| | | |
|---|---|---|
| **Methotrexaat** | **sterk** | Dosering 10-15 mg/m$^2$ lichaamsoppervlakte 1 maal per week, p.o. of s.c. (maximaal 25 mg); om toxiciteit te voorkomen wordt foliumzuur bijgegeven (zie Uitgangsvraag 9 en 13 en Bijlage 6 voor dosering). Aandacht voor adequate anticonceptie i.v.m. teratogeniciteit |
| **Sulfasalazine** | **sterk** | Dosering 12,5 mg/kg/dag in 2-3 doses startdosis<br>NB In verband met mogelijke overgevoeligheid reacties en bijwerkingen wordt geadviseerd de behandeldosis geleidelijk op te bouwen onder strikte laboratorium controles van bloedbeeld en leverenzymen tot maximaal 50mg/kg/dag (met een maximum van 2 gram tot 3 gram per dag) in 2-3 doses. |
| **Hydroxychloroquine** | **zwak** | 5-7 mg/kg/dag per os; dosering kan dagelijks of om de dag gegeven worden om adequate behandeldosis te bereiken. Screening voor retinopathie door de oogarts is van belang (zie Uitgangsvraag 9) |
| **Leflunomide*** | **zwak** | Op basis van lichaamsgewicht en p.o.:<br>< 20 kg: dag 10 mg/ om de dag in 1 dosis<br>20-40 kg: 10-20 mg/dag in 1 dosis<br>> 40 kg: 20 mg/dag in 1 dosis<br>Aandacht voor adequate anticonceptie ivm teratogeniciteit en langdurige wash-out periode. |
| **Switchen** | **zwak** | Het switchen van een biological naar een biosimilar kan in overweging worden genomen onder strikte monitoring van effectiviteit en bijwerkingen. |

| | | |
|---|---|---|
| **Combineren csDMARDs** | **zwak** | Bij kinderen met polyarticulaire JIA is in individuele gevallen het vroeg starten van combinatie therapie bestaande uit MTX (oraal/subcutaan), sulfasalazine en hydroxychloroquine met glucocorticoïden bridging een behandel optie. Verder onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van combinatie therapie van csDMARDs bij kinderen met JIA is gewenst. |

* wash-out procedure leflunomide (Farmacotherapeutisch Kompas) en Kennisbank KNMP.

## 3.9. Uitgangsvraag 9: Screening bij conventionele synthetische DMARDs en biologische DMARDs (biologicals)

Welke screening (zoals bloedbeeld, lever-/nierfunctie, virusserologie, radiologie, screening latente tuberculose) is nodig voor het veilig kunnen starten en behandelen met conventionele synthetische/biologische DMARDs ("biologicals")?

### 3.9.1. Achtergrond

DMARDs onderdrukken (delen van) het eigen immuunsysteem. Daardoor kunnen infecties ernstiger verlopen, verminderde symptomen geven, en ook kunnen bijvoorbeeld opportunistische infecties de kans krijgen zich te manifesteren in kinderen met JIA die behandeld worden met deze middelen. Daarnaast kan er sprake zijn van ernstige bijwerkingen zoals beenmergdepressie en hepatotoxiteit. Het ontbreekt momenteel nog aan een richtlijn die adviezen geeft over de te verrichten screening voor het starten van zowel conventionele synthetische (cs) als biologische (b)DMARDs.

### 3.9.2. Methode

Uitwerking op basis van bestaande richtlijnen [6,51,163] en consensus van de werkgroep.

### 3.9.3. Resultaten, inclusief overige overwegingen

***Monitoring bij Methotrexaat gebruik***

- Bij start controle van serum volledig bloedbeeld, kreatinine, en leverenzymen (ALAT voldoende).
- 1 maand na start en 1 tot 2 maanden na ophogen van de dosis controle van serum kreatinine, volledig bloedbeeld en leverenzymen.
- Vervolgens bij een stabiele dosis controle van serum kreatinine, volledig bloedbeeld (inclusief rode celindices en leukocyten differentiatie op indicatie) en leverenzymen (bij

de meesten ALAT voldoende) elke 3 tot 4 maanden bij niet afwijkende eerdere bevindingen.

- Bij de bloedcontrole zou idealiter bloed voor onderzoek 1 tot 2 dagen voor de wekelijkse gift MTX afgenomen moeten worden.
- Indien leverenzymwaarden licht verhoogd (≤2x normaal waarde) zijn hoeft geen actie te worden ondernomen maar kan de volgende controle van de leverenzymen vervroegd worden naar 4-6 weken ipv 3-4 maanden. Indien leverenzymwaarden tweemaal de bovenste normaal waarde overstijgen, wordt aanbevolen om de dosering van MTX te verlagen of de MTX tijdelijk te stoppen en normalisatie van de leverenzymwaarden af te wachten. (Virale) infecties kunnen aanleiding geven tot voorbijgaande afwijkende leverenzymwaarden. Ook kunnen de leverenzymafwijkingen in relatie staan tot het NSAID gebruik. Tevens is het belangrijk het gebruik van foliumzuur te evalueren tijdens de MTX behandeling. Bij herstart van MTX is het advies na maximaal 4 giften de leverenzymen weer te checken. Indien leverenzymwaarden (meer dan) driemaal de bovenste normaal waarde overstijgen en de MTX dosis al verlaagd was, wordt aanbevolen de MTX opnieuw te stoppen en na de herstart van MTX na normalisatie van de leverenzymen de laagst mogelijk veilige dosis MTX te evalueren (evenals analyse van de oorzaak van afwijkende leverenzymwaarden).
- Aanbevolen wordt om 5 mg foliumzuur te geven 24-48 uur na het toedienen van MTX om de kans op toxiciteit te verminderen en te voorkomen. Een ander gebruikt schema is 1 dd 1 mg foliumzuur (6 dagen per week - niet op MTX dag), of een combinatie van beide doseringen (1x per week 5 mg en 5 dagen 1 mg dd).
- Het navragen van het doormaken van varicella dan wel het testen van varicella anti-stoffen wordt aanbevolen in verband met een vergrote kans op het ernstig verlopen van de varicella infectie bij MTX gebruik.[164]
- Aandacht voor vaccinatie adviezen tijdens MTX gebruik (zie uitgangsvraag 6)
- Aandacht voor adequate anticonceptie / kinderwens in verband met het teratogene effect van MTX (zie ook Richtlijn Reumatoïde Artritis).[62,63]

***Monitoring bij Sulfasalazine gebruik***

- Bij start controle van serum kreatinine, volledig bloedbeeld en leverenzymen (ALAT voldoende); voor start uitsluiten sulfonamiden of salicylaten overgevoeligheid en op indicatie G6PD deficiëntie.
- Patiënten die overgevoelig zijn voor sulfasalazine kunnen in de eerste maand een klinisch beeld ontwikkelen met koorts, huidrash met / zonder lymfadenopathie. Bij staken van de SSZ behandeling is het beeld in enkele uren / dagen volledig reversibel. Bij

optreden van koorts tijdens start van SSZ behandeling wordt dan ook geadviseerd de SSZ (tijdelijk) te staken en te differentiëren of de koorts het gevolg is van een infectie dan wel een eerste symptoom van overgevoeligheid voor SSZ.

- Laboratoriumcontroles (volledig bloedbeeld, serum kreatinine en ALAT) in eerste 3 maanden van SSZ gebruik: 2- 4 wekelijks, vervolgens: eenmaal per 3 tot 4 maanden tenzij op indicatie eerder.
- Vervolgens bij een stabiele dosis controle van serum kreatinine, volledig bloedbeeld en ALAT elke 3 maanden mits voorheen er geen sprake was van abnormale labwaarden, jaarlijks serum immuunglobulines[165].
- Als afwijkende waarden mogelijk gerelateerd aan SSZ gebruik: leucocyten <3,5 x $10^9$ per liter, met name granulopenie, of trombocyten< 150 x $10^{12}$ per liter, of leverenzymafwijkingen 3x bovengrens of dysimmunoglobulinaemie: hierop dosis aanpassen.
- SSZ kan worden gebruikt bij zwangerschapswens (zie ook Richtlijn Reumatoïde Artritis).

***Monitoring bij hydroxychloroquine gebruik***

- Bij start controle van serum kreatinine, volledig bloedbeeld en leverenzymen (ALAT voldoende): op indicatie voor start uitsluiten G6PD deficiëntie.
- Bij start met HCQ behandeling wordt oogheelkundige screening (baseline) geadviseerd in verband met kans op ontstaan van retinopathie tijdens HCQ gebruik. Sommige patiënten zijn hiervoor meer gevoelig dan anderen. Langdurig gebruik en verhoogde cumulatieve dosis van HCQ geeft verhoogde kans op ontstaan van retinopathie. Voor kinderen en jongeren zijn geen specifieke data bekend.
- Tijdens HCQ gebruik wordt bij kinderen jaarlijkse screening door oogarts geadviseerd ter evaluatie van het mogelijk ontstaan van retinopathie (ACR position statement Screening for Hydroxychloroquine Retinopathy 2016)[166].
- HCQ kan worden gebruikt bij zwangerschapswens en tijdens zwangerschap (Richtlijn Reumatoïde Artritis) [62,63]

***Monitoring bij leflunomide gebruik***

- Bij leflunomide gebruik dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden.
- Leflunomide gebruik heeft risico op hemato- en hepatotoxociteit, zorgvuldige monitoring van bloedbeeld en leverparameters (om de 4-8 weken) is tijdens behandeling met leflunomide essentieel.

- Het wordt afgeraden om leflunomide tegelijk met hepatotoxische of hematotoxische csDMARDs (bijvoorbeeld MTX) toe te dienen.
- Immunosuppressieve eigenschappen van leflunomide kunnen patiënten gevoeliger maken voor infecties; bij ernstige of oncontroleerbare infecties kan het nodig zijn leflunomide behandeling te staken en in verband met de zeer lange halfwaarde tijd een wash-out procedure te starten (en serumspiegels van leflunomide afbraakproducten te meten).
- Aandacht voor vaccinatie adviezen tijdens leflunomide gebruik (zie uitgangsvraag 6).
- Aandacht voor adequate anticonceptie en bij kinderwens een wash-out procedure i.v.m. de teratogeniteit en embryotoxiteit en de zeer lange halfwaarde tijd van leflunomide (tot 2 jaar na staken van leflunomide kan er nog een spiegel van de afbraakproducten van leflunomide aanwezig zijn; adequate anticonceptie dient dan ook minimaal 2 jaar na het staken van leflunomide te worden voortgezet)(zie Richtlijn Reumatoïde Artritis)[62,63].
- De wash-out procedure voor leflunomide staat beschreven in het Farmocatherapeutisch Kompas en de kennisbank KNMP.

***Monitoring bij combinatie therapie DMARDs***

- Intensievere labcontroles dan bij monotherapie DMARDS zijn hierbij van belang afhankelijk van de combinatie van de verschillende DMARDs. Hierbij dient zowel rekening te worden gehouden met de mogelijke bijwerkingen van de individuele middelen als van de mogelijke interactie van middelen ten aanzien beenmergsuppressie, hepatotoxiciteit en nefrotoxiciteit of ontwikkeling van hypertensie.

***Monitoring bij anti-TNF-alfa gebruik***

- Bij start controle van serum kreatinine, volledig bloedbeeld en leverenzymen.
- Vervolgens controle van serum kreatinine, volledig bloedbeeld en leverenzymen elke 3 tot 6 maanden mits voorheen er geen sprake was van abnormale labwaarden.
- Tot twee uur na een infusie met infliximab dient de patiënt gemonitord te worden in verband met een mogelijke hypersensitiviteitsreactie.
- Alle patiënten die starten met een anti-TNF-alfa moeten voor start getest worden op een latente tuberculose infectie (LTBI) door middel van een tuberculinehuidtest (THT- of mantouxtest), en/of interferon gamma release assay (IGRA zoals Quantiferon test) en X-thorax. Het wordt aanbevolen om bij hoog-risicogroepen voor tuberculose LTBI evaluatie jaarlijks te herhalen bij aanhoudend gebruik van anti-TNF-alfa. [116]

- Aandacht voor vaccinatie status RVP: indien mogelijk optimaliseren vaccinatiestatus voor start anti-TNF-alfa gebruik.
- Het testen op antilichamen tegen hepatitis B of C voor start van TNF-alfa remmers wordt aanbevolen voor patiënten met risico factoren voor een dergelijke infectie: patiënten informeren over mogelijkheid starten hepatitis B vaccinatie (eventueel in combinatie met hepatitis A indien gewenst) voor start van anti-TNF-alfa gebruik[167,168]. Het navragen van het doormaken van varicella dan wel het testen van varicella anti-stoffen wordt aanbevolen in verband met een vergrote kans op het ernstig verlopen van de varicella infectie[164,169] .
- Aandacht voor negatief advies om met levende vaccins te vaccineren tijdens anti-TNF gebruik (Richtlijn vaccinaties EULAR)[114] (zie ook Uitgangsvraag Vaccinaties huidige richtlijn).
- Er dient aandacht te zijn voor voorlichting en adequate anticonceptie / kinderwens tijdens het gebruik van anti-TNF en andere biologicals (richtlijn Reumatoïde Artritis)[62,63].

***Monitoring bij abatacept gebruik***

Als bij start anti-TNF-alfa gebruik.

Wanneer een patiënt overgaat van anti-TNF-alfa behandeling naar abatacept behandeling wordt er alleen op klinische indicatie een hernieuwde screening voor latente tuberculose of infecties gedaan

***Monitoring bij anti-Il1 gebruik (anakinra, canakinumab)***

- Bij start controle van serum kreatinine, volledig bloedbeeld en leverenzymen.
- Vervolgens controle van serum kreatinine, volledig bloedbeeld en leverenzymen elke 3 tot 6 maanden mits voorheen er geen sprake was van abnormale labwaarden.
- Veelvuldig komen reacties op de injectieplaats voor; het is belangrijk om medicatie op kamertemperatuur in te spuiten en eventueel lokaal koeling toe te passen op de injectieplaats.

***Monitoring bij anti-Il6 gebruik (tocilizumab)***

Als bij start anti-TNF-alfa gebruik.

Wanneer een patiënt over gaat van anti-TNF-alfa behandeling naar tocilizumab behandeling wordt er alleen op klinische indicatie een hernieuwde screening voor TBC of infecties gedaan

Daarnaast:

In de week voorafgaand aan tocilizumab infuus bepaling bloedbeeld en differentiatie (neutrofiel getal) tevens worden hierbij de leverenzymen en kreatinine bepaald. Hierbij gelden de volgende aanbevelingen voor dosisaanpassing tocilizumab (TCZ) gift aan de patiënt afhankelijk van het neutrofielen getal:

| | |
|---|---|
| neutrofielen >1x10$^9$/L bij TCZ gebruik: | geen dosis aanpassing nodig, zo door |
| neutrofielen 0.5-1x10$^9$/L bij TCZ gebruik: | aanhouden van gift TCZ totdat aantal neutrofielen >1x10$^9$/L. Herstart TCZ met halve dosering en verhoog dosis indien klinisch gewenst |
| neutrofielen <0.5x10$^9$/L: | stop TCZ |

### 3.9.4. Aanbevelingen screening bij csDMARDs en bDMARDs

***Voor details bij de aanbevelingen wordt verwezen naar de resultaten 3.9.3.***

| | | |
|---|---|---|
| **Methotrexaat** | **sterk** | Bij MTX gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, kreatinine, en ALAT geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Aanbevolen wordt om wekelijks foliumzuur te starten 24-48 uur na het gebruik van MTX om de gastro-intestinale, hepatische bijwerkingen, slijmvlieslaesies, en malaise te verminderen (zie resultaten). |
| | **zwak** | Het navragen van het doormaken van varicella dan wel het testen van varicella antistoffen wordt aanbevolen in verband met een vergrote kans op het ernstig verlopen van de varicella infectie bij MTX gebruik. |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor adequate anticonceptie / kinderwens in verband met het teratogene effect van MTX. |

| | | |
|---|---|---|
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor vaccinaties RVP, hepatitis, en reisvaccinaties (zie resultaten) tijdens MTX gebruik (zie uitgangsvraag 6). |
| **Sulfasalazine** | **sterk** | Bij SSZ gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, leverenzymen, kreatinine, en immuunglobulines geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor een mogelijke overgevoeligheidsreactie bij SSZ gebruik. |
| | **sterk** | SSZ kan worden gebruikt bij zwangerschapswens. |
| **Hydroxychloroquine** | **sterk** | Bij HCQ gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, leverenzymen, kreatinine, geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Tijdens HCQ gebruik screening door oogarts voor mogelijk ontstaan van retinopathie. |
| | **sterk** | HCQ kan worden gebruikt bij zwangerschapswens (zie schema bij resultaten). |
| **Leflunomide** | **sterk** | Bij leflunomide gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, kreatinine, en leverenzymen geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Bij leflunomide gebruik dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden. |
| | **zwak** | Het navragen van het doormaken van varicella dan wel het testen van varicella antistoffen wordt aanbevolen in verband met een vergrote kans op het ernstig verlopen van de varicella infectie bij leflunomide gebruik. |
| | **sterk** | Zorgvuldige monitoring van bloedbeeld en leverenzymen is tijdens behandeling met leflunomide essentieel en het wordt afgeraden om leflunomide tegelijk met hepatotoxische of hematoxische DMARDs (bijvoorbeeld MTX) toe te dienen. |

| | | |
|---|---|---|
| | **sterk** | Bij hepatotoxiciteit of ernstige infecties kan het nodig zijn leflunomide behandeling te staken en in verband met de zeer lange halfwaardetijd een wash-out procedure te starten (controle serumspiegels afbraakproducten). |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor adequate anticonceptie en bij kinderwens een wash-out procedure i.v.m. de teratogeniteit en embryotoxiteit en de zeer lange halfwaarde tijd van leflunomide. (zie schema bij resultaten). |
| **Anti-tnf-alfa** | **sterk** | Bij anti-TNF-alfa gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, kreatinine, en leverenzymen geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Alle patiënten die starten met een anti-TNF-alfa moeten voor start getest worden op een latente tuberculose infectie. |
| | **sterk** | Het testen op antilichamen tegen hepatitis B of C voor start van anti-TNF-alfa wordt aanbevolen voor patiënten met risicofactoren voor een dergelijke infectie. |
| | **zwak** | Het navragen van het doormaken van varicella dan wel het testen van varicella antistoffen wordt aanbevolen in verband met een vergrote kans op het ernstig verlopen van de varicella infectie bij anti-TNF gebruik. |
| | **sterk** | Aandacht voor vaccinaties RVP, hepatitis, en reisvaccinaties (zie uitgangsvraag 6). |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor voorlichting en adequate anticonceptie / kinderwens tijdens het gebruik van anti-tnf-alfa. |
| **Overige biologicals: abatacept, anakinra, canakinumab, tocilizumab** | **sterk** | Bij biological gebruik wordt monitoring van volledig bloedbeeld, kreatinine, en leverenzymen geadviseerd (zie resultaten). |
| | **sterk** | Alle patiënten die starten met een biological moeten voor start getest worden op een latente tuberculose infectie (geldt niet voor anakinra). |
| | **sterk** | Het testen op antilichamen tegen hepatitis B of C voor start van biologicals wordt aanbevolen voor patiënten met risicofactoren |

| | | |
|---|---|---|
| | | voor een dergelijke infectie. |
| | **zwak** | Het navragen van het doormaken van varicella dan wel het testen van varicella antistoffen wordt aanbevolen in verband met een vergrote kans op het ernstig verlopen van de varicella infectie bij biological gebruik. |
| | **sterk** | Aandacht voor vaccinaties RVP, hepatitis, en reisvaccinaties (zie uitgangsvraag 6). |
| | **sterk** | Er dient aandacht te zijn voor voorlichting en adequate anticonceptie / kinderwens in verband met de nog onbekende effecten van deze biologicals en zwangerschap. |

## 3.10. Uitgangsvraag 10: antistofvorming bij biologicals

Wanneer en bij welke biologicals is er een indicatie om antistoffen te bepalen, hoe kan antistofvorming tegen biologicals, als bijwerking bij het gebruik van biologicals, worden voorkomen en hoe kan dit worden behandeld?

### 3.10.1. Achtergrond

De rol van therapeutisch drugmonitoring bij de behandeling van patiënten met biologicals betreft een zich ontwikkelend klinisch en wetenschappelijk veld [163]. Bij behandeling met therapeutische antistoffen (zoals biologicals) treedt vaak een immuunrespons op tegen het idiotype, het unieke variabele gedeelte van de therapeutische antistof, dat zorgt voor binding aan het target. De hierbij gevormde antistoffen kunnen het effect van het geneesmiddel neutraliseren. De vraag is wanneer bij kinderen met JIA er een indicatie is om antistoffen te bepalen bij de verschillende biologicals. En kan antistofvorming als bijwerking worden voorkomen of behandeld?

### 3.10.2. Methode

Uitwerking met behulp van de richtlijn ‘doelmatig gebruik van biologicals bij reumatoide arritis, axiale spondyloartritis en artritis psoriatica’ van de NVR, literatuur en op basis van consensus.

### 3.10.3. Resultaten, inclusief overige overwegingen

Er zijn weinig studies over antistofvorming bij behandeling met biologicals bij JIA bekend[170,171]. Bij RA is wel meer onderzoek naar anti-drug antistoffen (ADA) gedaan. Het idee is dat gevormde antistoffen het effect van de geneesmiddelen kunnen neutraliseren en dus ineffectief maken en/of voor bijwerkingen zorgen. Dit effect wordt immunogeniciteit genoemd. Immunogeniciteit is een complex fenomeen en is afhankelijk van het soort medicijn (inclusief dosering en toedieningsvorm), de soort ziekte en de karakteristieken van een patiënt [172,173]. Daardoor zijn grote verschillen tussen patiënten in de hoeveelheid anti-drug antistoffen die gevormd worden.

Bij RA zijn de anti-TNF middelen etanercept, adalimumab en infliximab, die ook frequent gebruikt worden in de behandeling van JIA, geassocieerd met vorming van anti-drug antistoffen [173]. Bij adalimumab en infliximab is in studies ook een duidelijk verband gevonden tussen de hoeveelheid antidrug antistoffen en de klinische respons op het geneesmiddel. Een groot deel van de RA patiënten (>40%) die adalimumab en infliximab gebruiken ontwikkelen antidrug antistoffen, typisch in de eerste 6 maanden na start van de medicatie. Bij etanercept is worden zelden antistoffen gevonden en is het verband tussen vorming van ADA en verminderde klinische respons niet duidelijk.. Bij infliximab en adalimumab is ook bij JIA patiënten geobserveerd dat ADA een rol kunnen spelen in de klinische respons op deze middelen [55,170,171]. Onderzoek bij auto-immuunziekten zoals RA, SpA en inflammatoire darmziekten welke met anti-TNF middelen werden behandeld, toonde aan dat er een verminderde kans was op het ontwikkelen van ADA wanneer naast anti-TNF ook immunosuppressiva werden gegeven zoals MTX. Ook infusie reacties en lokale huidreacties kwamen meer voor bij patiënten met ADA [101]. Bij JIA is in double-blind randomized withdrawal studie bewezen dat er ADA vorming is bij abatacept, maar slechts in een klein deel van de patiënten (2/162) en zonder duidelijk verband met de klinische respons [174].

De klinische relevantie van ADA wordt bepaald door de hoeveelheid geneesmiddel die overblijft. Voor de klinische praktijk betekent dit dat het bij non-responders/verliezen van respons zinvol kan zijn de geneesmiddelconcentratie in het bloed te meten [163]. Indien de concentratie erg laag is kan een ADA bepaling zinvol zijn om onderscheid te maken tussen non-compliance, te lage dosering en antistofvorming. Bij aanwezigheid van ADA kan overwogen worden te switchen naar een ander middel (eventueel met het zelfde aangrijpingspunt) of om de dosis/frequentie te verhogen om therapeutische waarden te bereiken. Bij RA patiënten is er inmiddels meer bekend over de concentratie effect curve bij de biologicals adalimumab en infliximab [175,176]. Voor JIA is dit helaas niet het geval. Dat maakt het lastig om een uitspraak te doen over het effect van de gevonden concentratie.

### 3.10.4. Aanbevelingen: antistoffen bij biologicals

| | | |
|---|---|---|
| **Biologicals** | **sterk** | Bij infliximab en adalimumab wordt combinatietherapie met MTX aanbevolen om ADA vorming tegen te gaan. |
| | **zwak** | Bij patiënten met een dalende klinische respons op een biological, kan het zinvol zijn om de concentratie (dalspiegel) te bepalen in het bloed. Bij een lage concentratie, kan aanvullend onderzoek worden gedaan naar antidrug antistoffen zijn om onderscheid te maken tussen non-compliance, te lage dosering en ADA vorming. |
| | **zwak** | Indien er sprake is van ADA vorming in combinatie met een verminderde respons kan overwogen worden om te switchen naar een ander middel (met eventueel het zelfde aangrijpingspunt) of om met aanpassing van de dosering/frequentie wel klinische effectieve serumspiegels te bereiken. |

## 3.11. Uitgangsvraag 11: Aandachtspunten eerste lijn

Welke zijn de belangrijke aandachtspunten voor de eerste lijn bij de verschillende medicamenten welke gebruikt worden bij de behandeling van JIA, met name methotrexaat, anti-TNF-alfa, en andere biologicals?

### 3.11.1. Achtergrond

Een goede communicatie tussen de behandelaren van de patiënten met JIA en de eerste lijn is essentieel voor goede zorg. Voor de continuïteit van zorg voor de patiënt is het onder meer belangrijk dat de eerste lijn op de hoogte is van de aard van de medicamenteuze behandeling van de patiënt, hoe de patiënt deze verdraagt en de algehele gesteldheid van de patiënt. Bij sommige patiënten wordt in het kader van een verlengde-armconstructie de eerste lijn om hulp gevraagd in de behandeling van patiënten met JIA, zoals verpleegkundige hulp voor het aanleren of het wekelijks toedienen van subcutane injecties van medicatie. De verantwoordelijkheid voor het voorschrijven van de medicatie blijft bij de kinderarts-reumatoloog / hoofdbehandelaar.

Het chronisch gebruik van csDMARDs/biologicals door JIA patiënten heeft een aantal consequenties waar de eerste lijn mee geconfronteerd kan worden. csDMARDs/biologicals

onderdrukken (delen van) het eigen immuunsysteem. Daardoor kunnen infecties ernstiger verlopen en kan de symptomatologie van infecties anders zijn tijdens het gebruik van immunosuppressiva: symptomen kunnen milder zijn (bv geen tekenen van koorts tijdens een infectie en anti-TNF-alfa of tocilizumab gebruik) of symptomen kunnen juist heel heftig zijn (bijvoorbeeld ernstige disseminatie en superinfectie bij varicella en MTX-gebruik). Ook kunnen bijvoorbeeld opportunistische infecties de kans krijgen zich te manifesteren bij kinderen met JIA die behandeld worden met immuun-modulerende middelen. Daarnaast kan er sprake zijn van ernstige bijwerkingen zoals beenmergdepressie en hepatotoxiciteit. Ook bekendheid van de interacties tussen de medicatie voor JIA en andere in de eerste lijn voorgeschreven medicatie is van groot belang. Het ontbreekt momenteel nog aan een richtlijn met betrekking tot aandachtspunten voor de eerste lijn bij de medicamenteuze behandeling van jeugdreuma.

### 3.11.2. Methode

Uitwerking op basis van bestaande richtlijnen[6,51,163], SHARE (statements), NHG Standaard Artritis, en consensus van de werkgroep.

### 3.11.3. Resultaten

Er is weinig literatuur met betrekking tot de rol van de eerste lijn en de behandeling van jeugdreuma en/of andere reumatische ziektes[177,178]. Uit bestaande richtlijnen en consensus van de werkgroep komen een aantal punten naar voren die van belang zijn voor de eerste lijn.

*Algemeen:*

a) Bij aanhoudende gewrichtsklachten en verdenking op een inflammatoire gewrichtsaandoening zoals juveniele idiopatische artritis[177,178] is een snelle verwijzing naar een kinderarts of kinderarts-reumatoloog geïndiceerd, vanwege de effectiviteit van vroegtijdige behandeling met csDMARDs/biologicals.
b) De basisbehandeling van pijn en ontsteking bij alle vormen van artritis (behalve bacteriële artritis) bestaat uit NSAIDs en kan gestart worden in de eerste lijn. *Zie hiervoor uitgangsvraag* 7.
c) Wanneer de diagnose JIA is gesteld en de behandeling daarvan wordt ingesteld, is het van belang dat de kinderarts-reumatoloog/hoofdbehandelaar alle relevante veranderingen in medicamenteus beleid (csDMARDs, biologicals en systemische

glucocorticoïden) tijdig communiceert met de eerste lijn, inclusief mogelijke werking/bijwerkingen en interacties.

d) Ook is het van belang dat de kinderarts-reumatoloog/hoofdbehandelaar de eerste lijn op de hoogte houdt van de aard van de medicamenteuze behandeling van de JIA-patiënt en hoe deze de behandeling ervaart en verdraagt.
e) Met name het gebruik van csDMARDs/biologicals en systemische glucocorticoïden kan van invloed zijn op beslissingen en behandelingen welke worden ingezet en uitgevoerd in de eerste lijn.
f) Patiënten die door de kinderarts-reumatoloog/hoofdbehandelaar worden ingesteld op medicatie met conventionele systemische en/of biologische DMARDs blijven ook in de stabiele fase onder controle en verantwoordelijkheid van de behandelend medisch specialist. Herhaalrecepten van conventionele systemische en biologische DMARDs worden uitsluitend door de kinderarts-reumatoloog/hoofdbehandelaar voorgeschreven.
g) Als professionals in de eerste lijn geconfronteerd worden met bijwerkingen, complicaties, veranderingen in het klinisch beeld of intercurrente ziekten of andere vragen over patiënten met JIA moeten zij laagdrempelig, bij twijfel bij patiënt, ouder of behandelaar, contact kunnen leggen met het centrum waar de JIA-patiënt behandeld wordt.

**Medicamenteuze behandeling**

Het gebruik van conventionele systemische DMARDs, biologicals en systemische glucocorticoïden heeft een aantal consequenties waar de eerste lijn mee geconfronteerd kan worden ten aanzien het duiden van gepresenteerde klachten, instellen van diagnostiek, en het voorschrijven van andere medicatie:

a) *Bijwerkingen:* De meest voorkomende bijwerkingen van DMARDs zijn maag-darmklachten, leverenzymstoornissen, leukopenie, trombocytopenie. Specifieke bijwerkingen per csDMARD en biologicals staan beschreven in uitgangsvraag 1,2,8, 9, 13 en in Tabel Leidraad doseringen medicijnen bij JIA behandeling, Bijlage 6.
b) *Co-medicatie:* Cotrimoxazol en trimethoprim kunnen de toxiciteit van MTX verhogen, vooral hematologische toxiciteit (leukopenie) is gemeld. Deze middelen moeten zo mogelijk worden vermeden. Bij een indicatie voor behandeling met cotrimoxazol en trimethoprim dient overleg plaats te vinden met de behandelend kinderreumatoloog of het behandelend centrum. Om bijwerkingen te voorkomen krijgen patiënten die MTX gebruiken en daarnaast cotrimoxazol of trimethoprim moeten gebruiken veelal (extra) foliumzuur voorgeschreven door de kinderarts-reumatoloog/hoofdbehandelaar.

c) *Infectie:* Het gebruiken van conventionele systemische DMARDs en/of biologicals geeft een vergrote kans op infecties in het algemeen door immunosuppressie. Tijdens het gebruik van conventionele systemsiche DMARDs, en biologicals (zoals TNF-alfa blokkerende middelen, tocilizumab, abatacept), kunnen de symptomen van infecties worden gemaskeerd. Meer specifiek kunnen TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen een latente tuberculose-infectie (LTBI) reactiveren. Alle patiënten die kandidaat zijn voor anti-TNF-alfa worden daarom vooraf aan start van de anti-TNF-alfa behandeling door de kinderreumatoloog/hoofdbehandelaar gescreend op een LTBI.

d) In geval van een (verdenking op een virale) infectie (herpesinfecties, varicella, varicella zoster reactivatie) overlegt de huisarts laagdrempelig met het behandelend centrum over de behandeling en mogelijke consequenties voor het csDMARD/biological-gebruik.

e) *Vaccinaties/Griepvaccinatie:* Zie aanbevelingen *uitgangsvraag 6.* Patiënten met JIA die csDMARDs en/of biologicals gebruiken hebben een indicatie voor een griepvaccinatie (zie NHG-Standaard influenzavaccinatie).

f) Voor vragen over reizigersvaccinaties of andere vragen over vaccinaties bij csDMARDs en/of biological gebruik overlegt de huisarts of ggd arts (reizigers)vaccinaties met het behandelend centrum.

g) *Operaties:* Voor adviezen medicamenteus beleid bij JIA rondom operaties zie *uitgangsvraag 12.*

h) *Anticonceptie/Zwangerschap:* Gezien het teratogene effect van csDMARDs (met uitzondering van sulfasalazine en plaquenil) en mogelijk ook van biologicals wordt geadviseerd niet zwanger te worden tijdens gebruik van deze middelen. Anticonceptie bij patiënten met JIA die seksueel actief is noodzakelijk. Niet adequate anticonceptie bij vrouwen die sexueel actief zijn, is een contra-indicatie om behandeling met MTX, leflunomide, of biologicals te starten. De behandelend kinderarts-reumatoloog/hoofdbehandelaar verwijst de patiënt voor overleg over en starten van adequate anticonceptie naar de huisarts.

i) *Zwangerschap:* Geadviseerd wordt om tot drie maanden na het staken van de MTX niet zwanger te worden en anticonceptie gedurende die drie maanden door te zetten. Voor leflunomide geldt dit zelfs tot twee jaar na het staken van het gebruik, tenzij een *wash-out* met cholestyramine is toegepast en er geen afbraakprodukten van leflunomide meer in het bloed aantoonbaar zijn. Voor de verschillende biologicals gelden andere en verschillende termijnen afhankelijk van het type biological en beschikbare kennis. Ook NSAIDs zijn in het eerste en laatste trimester van de zwangerschap gecontra-indiceerd om te gebruiken. Bij een kinderwens worden

patiënten (vrouwen en mannen) geadviseerd dit te bespreken met de behandelend medisch specialist zodat de medicatie bij de individuele patiënt kan worden aangepast.

### 3.11.4. Aanbevelingen: aandachtspunten eerste lijn

| | |
|---|---|
| **sterk** | Bij aanhoudende gewrichtsklachten en verdenking op een inflammatoire gewrichtsaandoening zoals juveniele idiopatische artritis is een snelle verwijzing naar een kinderarts of kinderarts-reumatoloog geïndiceerd, vanwege de effectiviteit van vroegtijdige behandeling met DMARDs. |
| **sterk** | Wanneer de diagnose JIA is gesteld en de behandeling daarvan wordt ingesteld is, het van belang dat de kinderarts-reumatoloog/ hoofdbehandelaar alle relevante veranderingen in medicamenteus beleid (csDMARDs, biologicals en systemische glucocorticoïden) communiceert met de eerste lijn, inclusief mogelijke werking/bijwerkingen en interacties. |
| **zwak** | De eerste lijn kan geconfronteerd worden met diverse aspecten en consequenties van gebruik van csDMARDs en biologicals zoals; bijwerkingen, co-medicatie, risico op infecties, beleid rondom vaccinaties, en operaties. In Tabel 11.4 staan de belangrijkste bijwerkingen van gebruikte medicatie samengevat. Zie hiervoor ook de andere specifieke uitgangsvragen 1,2,6,7,8,9,12 en 13 hierover en de medicatie tabel in Bijlage 6. |
| **sterk** | Als professionals in de eerste lijn geconfronteerd worden met bijwerkingen, complicaties, veranderingen in het klinisch beeld of intercurrente ziekten en/of andere vragen over patiënten met JIA moeten zij laagdrempelig, bij twijfel bij patiënt, ouder of behandelaar, contact kunnen leggen met het behandelend centrum voor overleg en advies. |
| **sterk** | Cotrimoxazol en trimethoprim kunnen de toxiciteit van MTX verhogen, vooral hematologische toxiciteit is gemeld. Deze middelen moeten (zo mogelijk) worden vermeden. Bij een indicatie voor behandeling met cotrimoxazol en trimethoprim bij een patiënt die MTX gebruikt dient overleg plaats te vinden met het behandelcentrum en zal veelal (extra) foliumzuur gedurende de behandeling worden voorgeschreven |

| | |
|---|---|
| **sterk** | Gezien het teratogene effect van MTX, leflunomide en mogelijk ook van biologicals is het gebruik van adequate anticonceptie bij patiënten met JIA die seksueel actief zijn noodzakelijk. De behandelend kinderarts-reumatoloog/hoofdbehandelaar zal voor overleg over en starten van anticonceptie de patiënt naar de huisarts verwijzen. |

Tabel 3.11.4: Meest voorkomende bijwerkingen van veel gebruikte DMARDs en biologicals [samenvattend vanuit kinderformularium en standaard NHG]
zie ook Tabel Leidraad doseringen medicatie behandeling JIA, Bijlage 6.

| | |
|---|---|
| Methotrexaat | maag-darmklachten, misselijkheid, leukopenie, trombopenie, leverenzymafwijkingen, stomatitis, hoofdpijn, moeheid, duizelig, huiduitslag, pneumonitis, anticipatoire klachten |
| Sulfasalazine | maag-darmklachten, hoofdpijn, duizelig, huiduitslag, depressieve gevoelens, leukopenie, agranulocytose, leverenzymafwijkingen |
| Leflunomide | maag-darmklachten, diarree, stomatitis, leverenzymafwijkingen, leukopenie, hypertensie |
| Hydroxychloroquine | maag-darm klachten, huidafwijkingen, haarverlies, duizeligheid, retina-afwijkingen bij langdurig hoge dosering |
| Etanercept | infecties, met name bovenste luchtwegen, huidinfecties. Reacties injectieplaats |
| Infliximab | infusiereacties, infecties, maag-darmklachten, antistoffen tegen infliximab |
| Adalimumab, Golimumab | infecties, met name lagere en bovenste luchtwegen, leukopenie, anemie, stijging leverenzymwaarden, reacties injectieplaats, maag-darmklachten, huiduitslag |
| Tocilizumab | bovenste luchtweginfectie, hypercholesterolemie, herpesinfecties, maag-darm klachten, infusie gerelateerde reacties, stijging leverenzymwaarden leukopenie,neutropenie |
| Anakinra | reactie op de injectieplaats, hoofdpijn, neutropenie, ernstige infecties |

| | |
|---|---|
| Abatacept | infecties bovenste onderste luchtwegen, urineweginfecties, herpes simplex , herpes zoster, rhinitis, hoest, buikpijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie, huiduitslag, hypertensie, blozen, vermoeidheid, asthenie, duizeligheid, leverenzymafwijkingen |

## 3.12. Uitgangsvraag 12: beleid rondom operaties

Wat is het beleid rondom operaties t.a.v. het voortzetten / stoppen van NSAIDs en conventionele synthetische en biologische DMARDs?

### 3.12.1. Achtergrond

DMARDs onderdrukken (delen van) het eigen immuunsysteem. Wanneer er een electieve ingreep moet plaatsvinden, is het belangrijk te weten of DMARDs een effect hebben op het postoperatieve beloop, met name ten aanzien van wondinfecties en wondgenezing, en of het tijdelijk onderbreken van de therapie dan nuttig kan zijn. Er zal daarbij een afweging gemaakt moeten worden t.a.v. het opvlammen van de ziekte met een mogelijk ongunstig effect op herstel en mobilisatie van de patiënt na de ingreep en het risico op postoperatieve infecties. Het ontbreekt momenteel nog aan een richtlijn die adviezen geeft over het voortzetten/ stoppen van NSAIDs en conventionele synthetische en biologische DMARDs rondom operaties bij patiënten met JIA.

### 3.12.2. Methode

Uitwerking met behulp van de richtlijn voor de behandeling van reumatoïde artritis, literatuur en op basis van consensus.

### 3.12.3. **Resultaten en overige overwegingen**

De meeste literatuur is te vinden over NSAIDs, methotrexaat en TNF-blokkerende medicatie bij volwassenen [129,179,180]. Hierin komt naar voren dat:

- NSAIDs, met uitzondering van acetylsalicylzuur, in studies niet geassocieerd zijn met een verhoogd risico op perioperatieve bloedingen.
- Conventionele synthetische (cs)DMARDs hoeven preoperatief niet gestopt te worden, aangezien er geen verhoogd risico op infecties en slechte wondgenezing is. Het advies is wel om op de dag van de operatieve ingreep de csDMARDs over te slaan, gezien de kans op geneesmiddelen-interactie bij anesthesie.

- Immunosuppressieve therapie gestopt kan worden op basis van de individuele patiënt: oftewel het risico op post-operatieve infecties moet afgewogen worden tegen de kans dat de ziekte weer opvlamt en de mogelijke gevolgen daarvan.
- Bij oogoperaties bij patiënten met uveitis wordt aanbevolen de csDMARD en bDMARD te continueren om opvlamming van uveitis te voorkomen. Het medicamenteuze beleid rondom oogoperaties dient afgestemd te worden tussen de behandelaren van de (kinder)reumatologie en oogheelkunde.
- In het algemeen wordt aangenomen dat het veilig is om de csDMARDs zoals MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine of leflunomide te continueren bij de meeste patiënten. Er moet wel rekening worden gehouden met de renale klaring van MTX. Tijdens de perioperatieve periode kunnen nierfunctiestoornissen optreden, waarbij de MTX-dosering dan mogelijk moet worden aangepast dan-wel gestaakt.
- Afhankelijk van de ingreep moet beoordeeld worden of de csDMARDs direct herstart kunnen worden, of dat bloedbeeld, lever- en nierfunctie eerst gecontroleerd moeten worden alvorens de csDMARD medicatie te herstarten.
- Het algemene advies voor biologische DMARDs is deze tijdelijk te stoppen. Dit is niet zozeer gebaseerd op onderzoeksresultaten die een verhoogd risico op postoperatieve infecties of problemen met wondgenezing laten zien maar meer op gebrek aan geruststellende data. Echter lijkt het wel verstandig om de anti-TNF preoperatief tijdelijk te staken aangezien in verschillende studies anti-TNF in het algemeen wel in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op infecties (met name infecties van bindweefsel). Ook hierbij geldt dat de beslissing per individuele patiënt moet worden afgewogen. Het advies bij volwassenen is om 1 doseringscyclus voor de operatie te stoppen en te herstarten 1 tot 2 weken na de operatie.
- In geval van ernstige ziekte of opname op een (pediatrische) intensive care adviseert de werkgroep met de kinderreumatologie behandelaar te overleggen over eventuele aanpassing / continuering van de medicatie

### 3.12.4. Aanbevelingen beleid rondom operaties

| | |
|---|---|
| **sterk** | NSAIDs, met uitzondering van acetylsalicylzuur, hoeven preoperatief niet gestopt te worden, aangezien er bij NSAID gebruik perioperatief geen verhoogd risico op bloedingen is. |

| | |
|---|---|
| **sterk** | Conventionele synthetische DMARDs hoeven preoperatief niet gestopt te worden, aangezien er geen verhoogd risico op infecties en slechte wondgenezing is. Het advies is wel om op de dag van de operatieve ingreep de conventionele synthetische DMARDs over te slaan, gezien de kans op geneesmiddelen interactie bij anesthesie. |
| **zwak** | Bij biologische DMARDs wordt bij een electieve ingreep geadviseerd deze medicatie tijdelijk te staken. Per individuele patiënt moet het risico op infectie en slechte wondgenezing afgewogen worden tegen het risico op opvlamming van de ziekte en de mogelijke gevolgen daarvan. |

## 3.13. Uitgangsvraag 13: MTX-intolerantie

Hoe wordt methotrexaat (MTX) verdragen door kinderen met JIA en wat kan aan MTX-intolerantie worden gedaan?
a. Hoe vaak treedt MTX-intolerantie op bij gebruik van MTX bij JIA? *("Intolerantie")*
b. Is het van tevoren te voorspellen of MTX-intolerantie optreedt bij een individuele patiënt? *("Voorspellen intolerantie")*
c. Op welke wijze kan MTX-intolerantie voorkomen of behandeld worden? *("Voorkomen/Behandeling")*

### 3.13.1. Achtergrond

MTX is een effectief middel voor het verminderen van ontstekingsactiviteit bij JIA (zie uitgangsvraag 2). Bij een deel van de patiënten gaat het gebruik van methotrexaat gepaard met (hevige) bijwerkingen en kunnen patiënten een MTX-intolerantie ontwikkelen. Het optreden van MTX-intolerantie heeft een sterke negatieve invloed op de ervaren kwaliteit van leven [181]. In de SHARE-richtlijn is aan dit aspect van het gebruik van MTX nog geen aandacht besteed. Voor de Nederlandse richtlijn heeft de werkgroep besloten dit aspect in een aparte uitgangsvraag met een extra literatuurstudie te adresseren.

De term MTX-intolerantie staat voor een complex van symptomen. De belangrijkste daarvan zijn gastro-intestinale bezwaren zoals buikpijn, misselijkheid en overgeven na de inname van MTX. Deze symptomen kunnen gepaard gaan met anticipatoire en associatieve gastro-intestinale bijwerkingen *voorafgaand* aan de inname van MTX. Soms treden de klachten al op bij het denken aan MTX of bij het zien of ruiken van aan MTX toediening geassocieerde

kleuren (geel) of geuren (alcoholdoekje). De anticipatoire reacties lijken zich te ontwikkelen als een geconditioneerde respons op de eerder genoemde lichamelijke symptomen *na* MTX gebruik. Daarnaast kunnen gedragsmatige symptomen als rusteloosheid, spanning of huilen optreden voorafgaand en tijdens inname van MTX.

Daarmee is MTX-intolerantie iets anders dan toxiciteit in engere zin (bijvoorbeeld gestegen transaminasen of milde leukopenie), zoals wordt beschreven in uitgangsvraag 2 en 9. Ter preventie en/of behandeling van toxiciteit als bijwerking van MTX wordt geadviseerd om foliumzuur voor te schrijven bij iedere patiënt die MTX gebruikt (zie uitgangsvraag 2 en 9). Voor het effect van foliumzuur op MTX-intolerantie is geen bewijs.

### 3.13.2. Methode

We zijn bij de literatuurstudie voor deze uitgangsvraag uitgegaan van de search strategie zoals bijgesloten in bijlage 1. Daarbij hebben we gebruik gemaakt van de systematische literatuurstudie van Van Dijkhuizen et al, 2014, die in 2014 deze search hebben uitgevoerd en daarover hebben gepubliceerd[182]. In aanvulling daarop hebben wij in september 2016 dezelfde search string gebruikt voor een aanvullende search van 2014 tot medio 2016 (08-2016).

Voor het meten van MTX-intolerantie bij JIA bestaat sinds 2011 een korte gevalideerde vragenlijst: de Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS; zie bijlage 2) [47,48]. De MISS bestaat uit 12 vragen, verdeeld over vier subschalen. In de eerste drie subschalen wordt gevraagd naar buikpijn, misselijkheid en overgeven, zowel voorafgaand als na inname van MTX. Daarnaast bevat de MISS een subschaal met vragen over problemen bij de inname. Daarmee geeft de MISS een beeld van het complex van symptomen van MTX-intolerantie.

De MISS discrimineert goed tussen patiënten met en zonder MTX-intolerantie. Bij een cut-off van 6 heeft de MISS een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 80% [47]. Voor het beantwoorden van deelvraag **a** hebben we ons beperkt tot studies waarin de MISS werd gebruikt.

### 3.13.3. Beschrijving geïncludeerde studies

a) *Intolerantie:* Er werden 5 studies geïncludeerd, met in totaal 873 JIA-patiënten. Bulatovic et al. (2011)[47] liet de MISS invullen door 297 JIA-patiënten uit vier Academische kinderziekenhuizen in Nederland (Utrecht, Groningen, Nijmegen en Rotterdam). Van Dijkhuizen et al. (2015)[183] liet de MISS invullen door 152 JIA-patiënten uit twee Academische

kinderziekenhuizen in Nederland (Utrecht en Rotterdam). Van Dijkhuizen et al. (2016)[184] liet de MISS invullen door 179 JIA-patiënten uit Academische kinderziekenhuizen in Duitsland. Franova et al. (2016)[185] liet de MISS invullen door 49 JIA-patiënten in het kinderziekenhuis in Tsjechië (Praag). Scheuern et al. (2016)[186] liet de MISS invullen door 196 JIA-patiënten uit het Duitse centrum voor kinderreumatologie.

b) *Voorspellen intolerantie:* In de systematische literatuurstudie van Dijkhuizen et al in 2014 werden 7 studies gevonden die voorspellende factoren voor het optreden van MTX intolerantie bij JIA patiënten hebben geëvalueerd (Ravelli 1999, Dijkhuizen 2014, Yanagimachi 2011, Klein 2012, Bulatovic 2012, Schmeling 2005 en Tukova 2010)[132,182,187-191]. De aanvullende literatuur search in september 2016 met dezelfde search string gaf nog 5 aanvullende studies tov Dijkhuizen et al, 2014. Scheuern 2016, Franova 2016, Akmatov 2016, Dijkhuizen 2015 en Dijkhuizen 2016[183-186,192].

c) *Voorkomen/Behandeling*: Bij de toegepaste search strategie werden geen artikelen geïdentificeerd over de behandeling of het voorkomen van optreden van MTX intolerantie. Uit leerboeken (kinder-) reumatologie en bescheiden bijdragen in de medische literatuur (letters to the editor, 'editorial commentaries' zoals Amin 2015[193]) komt naar voren dat bijwerkingen van MTX in engere zin, zoals gestegen transaminasen en leukopenie behandeld dienen en kunnen worden met het suppleren of toedienen van foliumzuur of folinezuur, of verlagen van de dosis MTX. Echter over het behandelen van MTX intolerantie, volgens bovenstaande definitie (Bulatovic 2011[47]), is slechts zeer beperkt medische literatuur beschikbaar.

*Kwaliteit van het bewijs*

a) *Intolerantie:* In alle studies werd de gevalideerde MISS-vragenlijst gebruikt. In alle studies ging het om opeenvolgende patiënten in gespecialiseerde klinieken, waar ook de diagnose JIA was gesteld. Alle patiënten waren tenminste 3 maanden op MTX ingesteld. De follow-up was tenminste 1 jaar. De kwaliteit van bewijs voor deelvraag a is over het algemeen hoog.

b) *Voorspellen intolerantie:* Voor een beschrijving van de kwaliteit van de studies verwijzen we naar de genoemde systematische literatuurstudie van Dijkhuizen 2014 [182]. De kwaliteit van bewijs voor deelvraag b is over het algemeen laag tot redelijk.

c) *Voorkomen/Behandeling*: Er zijn geen studies gevonden.

*Gevonden effecten*

a) *Intolerantie:* Van de in totaal 873 JIA-patiënten scoorden 385 een 6 of hoger op de MISS (44,1%). De percentages liepen per studie uiteen van 33,6% tot 50,5%. Voor de twee Nederlandse studies samen was het percentage 44,8%. Opvallende resultaten waren dat de MTX-intolerantie vaak optrad tussen 3 en 6 maanden na starten van MTX. Patiënten die al na 3 maanden MTX-gebruik intolerant waren, hadden vaak al eerder MTX gebruikt (van Dijkhuizen, 2015)[183].

Verder bleek dat MTX-intolerantie minstens zo vaak, of vaker optrad bij subcutaan gebruik dan bij oraal gebruik (OR: 3.37) (Van Dijkhuizen 2015[183]. Bulatovic & Wulffraat (2014)[47] rapporteerden subcutaan 67,5% en oraal 44,5% boven de cut-off van de MISS. De oorzaak voor deze bevinding is onbekend. Mogelijk is er sprake van selectie-bias: vaak wordt eerst gestart met oraal, waarna pas wordt overgestapt op subcutaan in verband met de ontstane MTX-intolerantie. Een andere mogelijke verklaring is dat het samenhangt met de gebruikte doses, waarbij die bij subcutaan meestal hoger is (Franova 2016)[185].

b) *Voorspellen intolerantie:* In verschillende studies zijn zowel genetische factoren (polymorfismen in MTX metabolisme gerelateerde genen), klinische kenmerken (geslacht, leeftijd, JIA categorie etc), wijze van toediening (oraal of subcutaan) en laboratorium bepalingen (zoals ALAT, kreatinine etc) getest voor potentiële voorspellende waarde op het optreden van MTX-intolerantie. Zoals Dijkhuizen al concludeerde in 2014[182], is ook met de aanvullende beschikbare literatuur search geen gevalideerde (set van) voorspellende factor (-en) voor het optreden van MTX-intolerantie te identificeren. Geen van de gesuggereerde voorspellers voor het optreden van MTX-intolerantie is vooralsnog gevalideerd en/of gerepliceerd in een onafhankelijk cohort.

c) *Voorkomen/Behandeling:* Vooralsnog zijn er geen studies gepubliceerd over de behandeling van MTX-intolerantie, zoals beschreven in de achtergrond van deze uitgangsvraag.

### 3.13.4. Conclusies

a. Hoe vaak treedt MTX-intolerantie op bij gebruik van MTX bij JIA

| Grade | |
|---|---|
| **hoog** | Tussen 3 maanden en een jaar na de start van MTX ontstaat bij bijna de helft van de JIA-patiënten (44%) MTX-intolerantie.<br><br>*Bulatovic et al. (2011); Van Dijkhuizen et al. (2015); Van Dijkhuizen et al. (2016); Franova et al. (2016); Scheuern et al. (2016).* |
| **laag** | MTX-intolerantie treedt tenminste zo vaak op bij subcutaan gebruik als bij oraal gebruik.<br><br>*Bulatovic et al. (2011); Van Dijkhuizen et al. (2015); Van Dijkhuizen et al. (2016); Franova et al. (2016); Scheuern et al. (2016).* |

b) Is tevoren te voorspelen of MTX-intolerantie optreedt bij een individuele patiënt

| Grade | |
|---|---|
| **laag** | Er is vooralsnog onvoldoende bewijs voor voorspellende ziekte- of patiënt-karakteristieken op het optreden van MTX tolerantie bij individuele patiënten.<br><br>*Van Dijkhuizen et al. (2014)* |

c) Op welke wijze kan MTX-intolerantie voorkomen of behandeld worden?

Er is onvoldoende bewijs dat het gebruik van anti-emetica of het switchen van oraal naar subcutaan gebruik, het optreden van MTX intolerantie voorkomt of vermindert. Er is echter ook geen of nauwelijks medisch wetenschappelijke literatuur hierover beschikbaar.

### 3.13.5. Overige overwegingen

- Bij MTX-inname problemen kan de wijze van toediening worden aangepast; in plaats van MTX-tabletten kan de vloeistof voor s.c. MTX-toediening ook oraal worden genomen. Ook kunnen de MTX-tabletten in (doorzichtige of gekleurde) capsules worden geplaatst, waardoor de MTX-smaak niet wordt geproefd en/of de gele kleur niet wordt gezien. Hiervoor is geen wetenschappelijk bewijs, dit advies is een expert opinion van de werkgroep.

- In individuele gevallen, en in overleg met de patiënt, kan besloten worden tot een proefbehandeling met anti-emetica of het switchen tussen oraal en subcutaan gebruik van MTX, ter evaluatie van het effect op de MTX-intolerantie bij deze patiënt.
- Bij s.c. toediening van medicatie thuis is desinfectie van de huid niet nodig en hoeven er in de thuissituatie geen alcoholdoekjes te worden gebruikt.
- Bij MTX-inname problemen en anticipatoire klachten zou psychologische begeleiding (waaronder EMDR - Eye Movement Desensitization and Reprocessing) mogelijk klachten kunnen verminderen
- Ter preventie en/of behandeling van toxiciteit als bijwerking van MTX wordt geadviseerd om foliumzuur voor te schrijven bij iedere patiënt die MTX gebruikt (zie uitgangsvraag 2 en 9). Voor het effect van foliumzuur op MTX-intolerantie is geen bewijs.

### 3.13.6. Aanbevelingen MTX-intolerantie

| | |
|---|---|
| **sterk** | Gezien het frequente optreden van MTX-intolerantie en het effect daarvan op de kwaliteit van leven van JIA-patiënten, adviseren we om bij elke (poli) klinische beoordeling naast de effecten van MTX op de ziekteactiviteit ook de bijwerkingen en potentiële intolerantie-verschijnselen te evalueren. Dat laatste gebeurt bij voorkeur tenminste 2x/jaar middels de MISS-score |
| **sterk** | Bij de evaluatie van de werking van MTX op de ziekteactiviteit (in de regel op zijn vroegst na 3-6 maanden behandeling) dient de eventuele aanwezigheid en ernst van MTX-intolerantie mee te worden genomen in de afweging om de behandeling te escaleren (verhogen MTX of switch naar anti-TNF-alfa) of te de-escaleren (bij lage ziekte activiteit of klinisch inactieve ziekte). |
| **zwak** | In individuele gevallen, en in overleg met de patiënt, kan besloten worden tot een andere toedieningsvorm, proefbehandeling met anti-emetica, switchen tussen oraal en subcutaan gebruik van MTX, of psychologische begeleiding, ter evaluatie van het effect op de MTX-intolerantie bij deze patiënt. |

# 4. VOORSTEL VOOR VERDER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

## 4.1 Algemene aanbevelingen

De uitkomst van deze richtlijn laat zien dat er slechts een beperkt aantal studies zijn op het gebied van de medicamenteuze behandeling van JIA. Daarbij zijn de studies in het algemeen heterogeen met betrekking tot de geïncludeerde patiënten, interventies, uitkomstmaten en follow-up. Het is daarom van belang dat bij toekomstige studies bij JIA patiënten dezelfde en ziekte specifieke inclusie criteria en uitkomstmaten worden gebruikt. Een ander belangrijk punt is dat JIA een chronische aandoening is, terwijl de follow-up duur van de meeste studies beperkt is. Kennis van de effectiviteit en veiligheid van medicatie en de uitkomst van een behandelstrategie op de lange termijn ziekte-uitkomst is daarom van groot belang.

Terwijl pijn en vermoeidheid veel voorkomende en invaliderende klachten zijn bij JIA, ontbreken er studies naar mogelijkheden om deze klachten, naast multidisciplinaire behandeling, al dan niet medicamenteus, te behandelen.

Voor toekomstig onderzoek is het belangrijk dat alle partijen, inclusief patiënten en/of hun ouders, mee denken over wat relevante onderzoeksonderwerpen zijn. Daarom is er gepland dat behandelaars, ouders en patiënten in 2019 gezamenlijk een onderzoeksagenda voor jeugdreuma opstellen.[194] De aanbevelingen voor onderzoek zoals geformuleerd in dit hoofdstuk, worden daarin meegenomen.

## 4.2 Specifieke aanbevelingen lacunes in kennis

*Uitkomstmaten:* de ziekteactiviteit bij JIA kan op verschillende manieren worden uitgedrukt of beschreven. Ontwikkeling van gestandaardiseerde uitkomstmaten gericht op ziekteactiviteit van JIA is niet alleen van belang voor onderzoek, het is ook voor de dagelijkse klinische praktijk belangrijk te weten welke uitkomstmaten valide en toepasbaar zijn om de ziekteactiviteit te volgen over de tijd, continuerend tot en met de volwassen leeftijd. Het gaat hierbij niet alleen om een maat voor de gewrichtsontsteking of de ziekte in het algemeen, er is ook behoefte aan gestandaardiseerde uitkomstmaten voor andere belangrijke bij JIA voorkomende klachten, zoals vermoeidheid, pijn, beperkingen in het functioneren en beperkingen in deelname aan sociale activiteiten.

Een geprotocolleerde follow-up voor evaluatie van de ziekteactiviteit is noodzakelijk voor een uniforme behandeling van alle patiënten met JIA. Het zorgt ervoor dat tijdig behandelaanpassingen kunnen worden gedaan: zowel intensivering van de therapie bij hoge ziekte activiteit als afbouwen bij lage ziekte activiteit. Van belang hierbij is om ook

uitkomstmaten toe te voegen die de bijwerkingen van medicatie monitoren en die meegenomen kunnen worden in de behandelstrategieën.

*Behandelstrategie starten medicamenteuze behandeling*: de behandelstrategie bij JIA is erop gericht inactieve ziekte[18] te bereiken binnen het eerste jaar. Het aantal treat-to-target studies is echter beperkt.[195] Het is onbekend met welke behandelstrategie inactieve ziekte kan worden bereikt, zowel op korte als op lange termijn voor de verschillende categorieën JIA. Er dienen studies te komen die onderzoeken of succes van een specifieke behandeling te voorspellen is, bijvoorbeeld door (een combinatie van) biomarkers die vroeg in de ziekte of voor start van de behandeling kunnen worden gemeten.

*Behandelstrategie stoppen van medicamenteuze behandeling*: op dit moment is nog onduidelijk of, hoe en bij welke patiënt de medicatie (csDMARD en/of bDMARD) kan worden afgebouwd / gestopt met de minste kans op opvlamming van de ziekte. Ook de wijze van afbouw /stoppen van medicatie bij patiënten die een combinatie van csDMARD en bDMARD therapie gebruiken is nog onbekend. Studies die onderzoeken of succes van een specifieke afbouwstrategie te voorspellen is, zijn noodzakelijk. Bijvoorbeeld onderzoek naar een combinatie van biomarkers die bij het bereiken van klinisch inactieve ziekte met medicatie, kunnen worden gemeten en de kans op een ziekte opvlamming voorspellen als op dat moment de behandeling gestaakt wordt.

### 4.3 Specifieke aanbevelingen medicatie onderzoek

Het is wetenschappelijk niet bewezen welke van de bij JIA ingezette anti-reumatische middelen het meest effectief is bij welke categorie JIA. Onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende interventies per JIA categorie zijn van belang om zo gerichter behandeling te kunnen inzetten. Daarnaast moet onderzoek zich richten op individualisering van de therapie.

- *NSAIDs:* worden bij vrijwel alle JIA patiënten tijdens de behandeling gebruikt. Het is onbekend of specifieke NSAIDs voor bepaalde (categorieën) JIA patiënten effectiever zijn dan andere, met de minste kans op bijwerkingen. Ook is kennis over het gebruik van anti-inflammatoire middelen zoals de preferentiële NSAIDs (zoals meloxicam) en selectieve COX-2 remmers (zoals celecoxib en etoricoxib) bij kinderen beperkt.
- *Methotrexaat*: wordt al meer dan 25 jaar veel gebruikt in JIA, maar er zijn nog steeds lacunes in kennis met betrekking tot het werkingsmechanisme. Andere belangrijke openstaande vragen zijn of de dosering individueel te optimaliseren is qua effectiviteit en qua bijwerkingen. Zoals in de richtlijn beschreven is MTX intolerantie een belangrijke oorzaak van falen van MTX-behandeling.

- *Leflunomide, sulfasalazine en hydroxychloroquine:* wat betreft deze andere DMARDs, is nog niet duidelijk of deze middelen, al dan niet in combinatie, voor sommige patiënten een alternatief kunnen zijn voor behandeling met biologicals.
- *Biologicals:* sinds de introductie van biologicals (anti-TNF-alfa) in 2000 bij de JIA behandeling is de ziekte-uitkomst sterk verbeterd. In de loop der jaren zijn er verschillende soorten anti-TNF-alfa middelen bij gekomen, evenals andere biologicals gericht op andere cytokines en receptoren betrokken in het inflammatie proces bij JIA. Op dit moment is de kennis over welk biological wanneer in te zetten, bij welke patiënt, eventueel in combinatie met andere DMARDs, nog beperkt. Tevens is inmiddels bekend dat sommige JIA patiënten *antistoffen maken tegen biologicals* welke soms wel en soms niet de werking van het biological beïnvloeden. Het is onbekend welke dosering methotrexaat minimaal nodig is om antistofvorming bij biologicals te voorkomen. Bij patiënten bij wie inmiddels anti-drug-antistoffen zijn gevormd is nog onduidelijk hoe hiermee om te gaan.

Inmiddels zijn er *biosimilars* op de markt. Deze dragen bij aan de doelmatige behandeling met biologicals. Van biosimilars is aangetoond dat er geen relevante verschillen zijn ten opzichte van het originele biologisch geneesmiddel wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. Uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen is mogelijk, echter uitsluitend indien er *adequate klinische monitoring* plaatsvindt en de patiënt goed wordt geïnformeerd.

**Prognose:**

Er is een belangrijke behoefte aan gevalideerde vroege predictoren voor de langere termijn prognose en het ziekteverloop van de verschillende categorieën JIA. Hiervoor dienen grote, internationale samenwerkingsverbanden worden gezocht waarin cohorten op een systematische wijze worden gevolgd, met duidelijke ziekte- en uitkomst indicatoren. Doel is om JIA patiënten te kunnen identificeren bij wie vroeg in de JIA behandeling gestart moet worden met een intensief behandeltraject en om overbehandeling van andere JIA patiënten met een gunstige prognose te voorkomen.

# 5. INDICATOREN

| **INDICATOR**<br>**Screenen op latente tuberculose infectie voor starten anti-TNF-alfa medicatie** | |
|---|---|
| **Relatie tot kwaliteit** | Het gebruik van anti-TNF-alfa medicatie bij behandeling van juveniele idiopathische artritis (JIA) vergroot de kans op een reactivatie van een latente tuberculose (TBC)-infectie bij kinderen die eerder zijn geïnfecteerd met TBC zonder dat daarvoor medicamenteuze behandeling heeft plaatsgevonden |
| **Definitie** | Het percentage kinderen 2-18 jaar dat een TBC-screening ondergaat voorafgaand aan start van anti-TNF-alfa medicatie voor de behandeling van JIA |
| Teller | Het aantal kinderen 2-18 jaar dat een TBC-screening ondergaat voorafgaand aan start van anti-TNF-alfa medicatie voor de behandeling van JIA |
| Noemer | Het aantal kinderen 2-18 jaar dat start met anti-TNF-alfa medicatie voor de behandeling van JIA |
| **In/ exclusiecriteria** | Kinderen tussen 2-18 jaar die starten met anti-TNF-alfa medicatie voor de behandeling van JIA |
| **Type indicator** | Procesindicator |
| **Kwaliteitsdomein** | Veiligheid, patiëntgerichtheid, tijdigheid |

**Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg:**

Onderzoek heeft aangetoond dat het gebruik van anti-TNF-alfa kan leiden tot reactivatie van een latente TBC-infectie. In de afgelopen jaren zijn ten gevolge van een reactivatie van TBC verschillende JIA patiënten overleden bij wie behandeling met anti-TNF-alfa was gestart zonder dat vooraf op een latente TBC infectie was gescreend.

**Mogelijkheden tot verbetering**

Door het standaard uitvoeren van het testen op een latente TBC-infectie (LTBI) door middel van een tuberculinehuidtest (THT- of mantouxtest), en/of interferon gamma release assay (IGRA zoals Quantiferon test) en X- thorax wordt de kans op een reactivatie van een LTBI bij het starten van anti-TNF-alfa medicatie sterk verminderd.

**Validiteit**

Vanwege de organisatie die het onderzoek met zich meebrengt geeft het standaard uitvoeren van een TBC-screening vooraf aan het starten van anti-TNF-alfa medicatie een goed beeld van de veiligheid en kwaliteit van zorg van JIA patiënten die met anti-TNF-alfa medicatie starten.

**Betrouwbaarheid**

De betrouwbaarheid is afhankelijk van adequate registratie. De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten. Onder gelijkblijvende omstandigheden zal de indicator dezelfde resultaten opleveren.

**Discriminerend vermogen**

Aangezien er variatie in de praktijk lijkt te bestaan, verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen ziekenhuizen discrimineert.

**Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix**

Problemen ten gevolge van variatie in case-mix zullen zich niet voordoen.

**Registreerbaarheid/ haalbaarheid registratie/tijdsinvestering**

De gegevens die verzameld worden voor deze indicator worden op ziekenhuisniveau verzameld. De indicator heeft een lage registratie last.

**Ontwikkeling indicatoren met betrekking tot bepalen van ziekteactiviteit bij JIA**

Bij het behandelen van JIA speelt de beoordeling van de mate van ziekteactiviteit een grote rol in de besluitvorming ten aanzien van intensiveren of de-escaleren van anti-reumatische medicatie. Door de heterogeniteit van JIA is het uniformeren van beoordeling van mate van ziekteactiviteit complex. Co-morbiditeit zoals infecties, uveitis en psoriasis spelen een rol. Voor verschillende vormen van JIA, zoals enthesitis gerelateerde artritis, artritis en psoriasis en ongedifferentieerde artritis zijn nog geen gevalideerde ziekte-specifieke ziekteactiviteit maten vastgesteld.

Daarnaast spelen ook de variatie in overeenstemming tussen de resultaten verkregen wanneer een meting meerdere malen wordt uitgevoerd door dezelfde of verschillende personen een rol. Ook de beschrijving van de relevante case-mix (zoals leeftijd, geslacht, leeftijd ziekte-aanvang, categorie JIA, co-morbiditeit, bijwerkingen medicatie, therapietrouw) compliceren de mogelijkheid tot risico correctie en statistische methoden om voor (bijna) alle bias te corrigeren. Bovenstaande vereist ontwikkeling van definities van ziekte-specifieke

ziekteactiviteits parameters, standaardisering van beoordeling, en ontwikkeling van systemen voor dataverzameling.

De werkgroep stelt voor de volgende indicatoren verder uit te werken door de wetenschappelijke vereniging:
1. Het bepalen van de ziekteactiviteit in het eerste jaar na diagnose op 3 verschillende momenten: bij diagnose, na 1 jaar en op één moment daartussen. Dit is bedoeld voor interne kwaliteitsverbetering (procesindicator).
2. Het bereiken van tenminste eenmaal inactieve ziekte in het eerste jaar (uitkomstindicator).

# 6. INFORMATIE OVER DE RICHTLIJN VOOR PATIËNTEN

*Voor wie is deze informatie bedoeld?*
De informatie in dit hoofdstuk van de richtlijn "Medicamenteuze behandeling van kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA;  jeugdreuma)" is bedoeld voor JIA patiënten en hun ouders/vertegenwoordigers of begeleiders. Het doel is om informatie te geven over hetgeen in deze richtlijn beschreven staat zodat u informatie kunt vinden over de JIA behandeling die u/uw kind krijgt of mogelijkerwijs gaat krijgen. Bedenk bij het lezen dat de gezondheidssituatie van uzelf of van uw kind anders kan zijn dan in de tekst wordt beschreven.

*Hoe is dit hoofdstuk van de richtlijn "Medicamenteuze behandeling van kinderen met juveniele idiopathische artritis" tot stand gekomen?*
Dit hoofdstuk is onderdeel van de richtlijn "Medicamenteuze behandeling van kinderen met juveniele idiopathische artritis". Deze richtlijn is in eerste instantie geschreven voor zorgverleners. Voor patiënten en ouders zal er een toegankelijke patiëntenversie van de richtlijn worden opgesteld, in samenwerking met de patiëntenvereniging.
In de huidige richtlijn staat de medicamenteuze behandeling van JIA beschreven, dat wil zeggen dat deze richtlijn zich beperkt tot alle aspecten die te maken hebben met het zo effectief en veilig mogelijk gebruik van anti-reumatische medicatie (ook wel DMARDs genoemd). Werking en bijwerkingen van medicatie, (laboratorium) controles tijdens behandeling, aspecten van vaccinaties, operaties, en aandachtspunten voor de eerste lijn (huisarts), worden besproken. Ook worden in verschillende behandelschema's de mogelijke stappen beschreven tijdens het eerste jaar van de behandeling.

*Moet deze richtlijn in alle gevallen worden gevolgd?*
De richtlijn is geen wettelijk voorschrift. Zorg voor patiënten blijft maatwerk. Een zorgverlener kan daarom, in overleg met u, besluiten van de richtlijn af te wijken. In deze richtlijn wordt een onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke aanbevelingen. Bij een sterke aanbeveling willen naast de arts, de meeste patiënten en ouders de aanbevolen actie en enkel een klein deel niet. Bij een zwakke aanbeveling wil de meerderheid van de patiënten de aanbevolen actie, maar een groot deel niet. De behandelaar zal u in dat geval ondersteunen bij het nemen van een beslissing die past bij uw eigen waarden en voorkeuren.

*Wat is juveniele idiopathische artritis (JIA), jeugdreuma?*

JIA is een verzamelnaam voor allerlei vormen van artritis (gewrichtsontsteking) die ontstaan bij een kind voor de 16e verjaardag, en waarbij de artritis meer dan 6 weken aanhoudt en er geen bekende oorzaak voor de artritis wordt gevonden. Het is de meest voorkomende reumatische aandoening bij kinderen; JIA komt bij ongeveer 1 op de 1000 kinderen voor. JIA wordt gekenmerkt door een chronische ontsteking van de gewrichten, die kan leiden tot gewrichtsschade met als gevolg chronische pijn en beperkingen bij het bewegen.
Er zijn verschillende vormen van JIA. Bij de meest voorkomende vorm zijn één of een paar gewrichten ontstoken (totaal minder dan 5). Vaak gaat het dan om de knie, elleboog of enkel, maar elk gewricht kan aangedaan zijn: oligo-articulaire JIA. Bij een andere veel voorkomende vorm zijn vijf of meer gewrichten ontstoken. Vaak worden dan ook de gewrichten in de handen en voeten getroffen: poly-articulaire JIA. Bij een deel van de kinderen met oligo-articulaire JIA breidt de artritis zich in de loop der tijd uit naar meer dan 5 gewrichten: oligo-JIA uitgebreid. Ook de combinatie met psoriasis (artritis psoriatica) of ontstoken pezen (enthesitis) of lage rugklachten komen voor (enthesitis gerelateerde artritis, afgekort ERA). Bij de systemische vorm van JIA hebben de kinderen vaak ook koorts, spierpijn en vlekken op de huid (systemische JIA).
Het is belangrijk om JIA zo vroeg mogelijk te herkennen en tijdig met passende behandeling te starten om de problemen op korte en lange termijn te verminderen en blijvende gewrichtsschade te voorkomen. Het verloop van JIA is wisselend, waarbij periodes met actieve ziekte en periodes waarbij de ziekte tot rust is gekomen, elkaar afwisselen. De duur van de ziekte is onvoorspelbaar, in een deel van de gevallen gaat JIA over; bij een ander deel van de patiënten blijft JIA ook op volwassen leeftijd nog in wisselende mate actief.
Bij een groot aantal kinderen met JIA treedt ook een oogontsteking op: uveitis. Onbehandeld kan een uveitis tot ernstige oogproblemen en zelfs slechtziendheid leiden. Regelmatige controles door een oogarts zijn bij kinderen met JIA dan ook nodig, en daarvoor is een aparte richtlijn ontwikkeld: de Richtlijn Uveitis (www.oogheelkunde.org/richtlijn/uveitis).
.

*Welke mogelijke behandelingen zijn er bij JIA?*
De behandeling van JIA is er op gericht elke vorm van ziekteactiviteit in het lichaam (zoals gewrichtsontsteking, koorts, peesontsteking, oogontsteking) te onderdrukken en daarmee gewrichtsschade of oogschade op lange termijn te voorkomen. De behandeling richt zich daarnaast ook op het verminderen van pijn, vermoeidheid en op het kunnen (blijven) deelnemen aan normale activiteiten zoals naar school gaan, sporten en afspreken met vrienden. De behandeling van JIA bestaat uit een combinatie van het nemen van medicijnen (verschillende soorten pillen, soms met injecties of infusen) en het leren omgaan met de gevolgen van ontstoken pezen en gewrichten. Aandacht voor therapie op maat en zo nodig

aangepast aan de specifieke situatie van de patiënt, is belangrijk (soort medicijn en toedieningsvorm), zodat de patiënt in staat is om langdurig medicijnen te kunnen gebruiken. Betrokkenheid van de patiënt en ouders bij de besluitvorming over de therapie, is heel belangrijk. De paramedische behandeling en psychosociale ondersteuning die van groot belang kunnen zijn bij JIA, vallen, evenals de behandeling van uveitis, buiten de focus van deze richtlijn. Deze richtlijn beperkt zich tot de medicamenteuze behandeling van JIA.

De medicamenteuze behandeling van JIA bestaat uit verschillende typen medicatie:

- NSAIDs (oa ibuprofen, naproxen, diclofenac) deze middelen werken ontstekingsremmend en pijn verminderend;
- Lokale glucocorticoïden (steroïden): plaatselijke injectie in een gewricht met artritis; ontstekingsremmend;
- DMARDs deze afkorting staat voor Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs: te vertalen als ziekte verloop veranderende anti-reumatische medicatie (“reumaremmers”): dit is een groep van medicijnen die aangrijpen op de cellen die bij de ontsteking betrokken zijn. Deze DMARDs / ”reumaremmers” werken langzaam, dat wil zeggen dat het 3-6 maanden kan duren voordat een behandeleffect merkbaar is.
- DMARDs bestaan uit:
    - Conventionele synthetische DMARDs (afgekort csDMARDs): methotrexaat (MTX), sulfasalazine (SSZ), leflunomide, hydroxychloroquine.
    - Biologische DMARDs (afgekort bDMARDs) worden gebruikt wanneer csDMARDs onvoldoende behandeleffect hebben: anti-tnf-alfa (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab), abatacept, tocilizumab, anakinra, canaknumab.
- Systemische glucocorticoïden (systemisch betekent toediening met een pil, drankje, injectie, of infuus): prednison als overbrugging totdat de andere medicatie (csDMARDs en /of bDMARDs) werkzaam is .

De keuze bij het starten van de medicatie bij JIA hangt samen met het aantal ontstoken gewrichten (oligo-articulair of poly-articulair), of er pezen bij betrokken zijn of lage rugklachten (enthesitis gerelateerde artritis, ERA), of er een ontsteking is van de gewrichten in het bekken (sacroiliitis) en of er bij het ontstaan van JIA een typisch koortspatroon en huiduitslag aanwezig is (systemische JIA). Soms kunnen uitslagen die bij bloedonderzoek gevonden worden ook de keus voor een behandeling beïnvloeden. Voor alle verschillende vormen van JIA zijn in deze richtlijn behandelschema's beschreven, waarbij de

behandelstappen er op gericht zijn om zo snel mogelijk, bij voorkeur binnen een jaar na diagnose, te komen tot volledige onderdrukking van artritis en andere symptomen van de ziekte. Deze behandelstappen geven richting aan de behandeling en worden per patiënt individueel vastgesteld. Het meten van de ziekte activiteit met gestandaardiseerde uitkomstmaten kan hierbij helpen. De behandeling blijft maatwerk.

Alle verschillende typen medicatie hebben naast hun werking ook mogelijk bijwerkingen. De gevoeligheid voor bijwerkingen kan sterk per individu/ per kind verschillen. Naast regelmatige laboratoriumcontroles is het ook belangrijk om tijdens polikliniek bezoeken eventuele klachten ten gevolge van het gebruik van de medicijnen te bespreken, zodat samen met de behandelaars kan worden gekeken welke medicatie en in welke toedieningsvorm deze het meest geschikt is, of dat het soort medicatie moet worden aangepast. In een van de hoofdstukken van deze richtlijn wordt specifiek aandacht besteed aan bijwerkingen van MTX. Bij sommige medicatie is het gebruik van anticonceptie van belang, omdat deze medicijnen niet tijdens zwangerschap gebruikt mogen worden.
De medicijnen csDMARDs en/of bDMARDS worden gegeven zolang de ziekte actief is en worden daarna nog een periode gecontinueerd. Wanneer de ziekte voor een langere periode niet actief meer is wordt geprobeerd de medicijnen te verminderen en zo mogelijk te stoppen. Wanneer de ziekte daarna weer opvlamt, wordt gezocht naar de laagst mogelijke dosis van medicijnen die de ziekte onderdrukt. Ook daarna zal in een latere fase weer worden geprobeerd de medicijnen te verminderen en zo mogelijk te stoppen.
Uw huisarts en / of verwijzend kinderarts wordt door uw behandelend (kinder)reumatoloog op de hoogte gebracht van de diagnose, de ingestelde behandeling, en hoe deze wordt verdragen.

*Vragen*
Mocht u na het lezen van deze informatie nog vragen hebben neemt u dan contact op met uw behandelend arts.

# 7. REFERENTIES

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-2.
2. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? J Rheumatol 2002;29:1520-30.
3. Prakken BJ, Albani S. Using biology of disease to understand and guide therapy of JIA. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009;23:599-608.

4. Ostlie IL, Aasland A, Johansson I, Flato B, Moller A. A longitudinal follow-up study of physical and psychosocial health in young adults with chronic childhood arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009;27:1039-46.
5. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. Pediatric Clinics of North America 2005;52:413-42.
6. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63:465-82.
7. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. Ann Rheum Dis 2004;63:1172-6.
8. Prince FHM, Otten MH, Van Suijlekom-Smit LWA. Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. BMJ 2011;342:95-102.
9. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65:1551-63.
10. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1997;40:1202-9.
11. Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, et al. Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Ann Rheum Dis 1998;57:38-41.
12. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism 2009;61:658-66.
13. Nordal EB, Zak M, Aalto K, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. Ann Rheum Dis 2012;71:1122-7.
14. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2013;72:1983-8.
15. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:23.
16. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2012;64:2012-21.
17. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29:1058-64.
18. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63:929-36.
19. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2004;31:2290-4.
20. Haverman L, van Oers HA, Maurice-Stam H, Kuijpers TW, Grootenhuis MA, van Rossum MA. Health related quality of life and parental perceptions of child vulnerability among parents of a child with juvenile idiopathic arthritis: results from a web-based survey. Pediatr Rheumatol Online J 2014;12:34.
21. Haverman L, Grootenhuis MA, van den Berg JM, et al. Predictors of health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: results from a Web-based survey. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:694-703.
22. Gomez-Ramirez O, Gibbon M, Berard R, et al. A recurring rollercoaster ride: a qualitative study of the emotional experiences of parents of children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:13.

23. Oen K, Guzman J, Dufault B, et al. Health-related quality of life in an inception cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A longitudinal analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017.
24. Cavallo S, Majnemer A, Duffy CM, Feldman DE. Participation in Leisure Activities by Children and Adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol 2015;42:1708-15.
25. Cavallo S, April KT, Grandpierre V, Majnemer A, Feldman DE. Leisure in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. PLoS One 2014;9:e104642.
26. Hoeksma AF, van Rossum MA, Zinger WG, Dolman KM, Dekker J, Roorda LD. High prevalence of hand- and wrist-related symptoms, impairments, activity limitations and participation restrictions in children with juvenile idiopathic arthritis. J Rehabil Med 2014;46:991-6.
27. Limenis E, Grosbein HA, Feldman BM. The relationship between physical activity levels and pain in children with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2014;41:345-51.
28. Bos GJ, Lelieveld OT, Armbrust W, Sauer PJ, Geertzen JH, Dijkstra PU. Physical activity in children with Juvenile Idiopathic Arthritis compared to controls. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:42.
29. Lelieveld OT, Armbrust W, Geertzen JH, et al. Promoting physical activity in children with juvenile idiopathic arthritis through an internet-based program: results of a pilot randomized controlled trial. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:697-703.
30. van Pelt PA, Takken T, van Brussel M, de Witte I, Kruize AA, Wulffraat NM. Aerobic capacity and disease activity in children, adolescents and young adults with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Pediatr Rheumatol Online J 2012;10:27.
31. Bohr AH, Nielsen S, Muller K, Karup Pedersen F, Andersen LB. Reduced physical activity in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis despite satisfactory control of inflammation. Pediatr Rheumatol Online J 2015;13:57.
32. van Brussel M, Lelieveld OT, van der Net J, Engelbert RH, Helders PJ, Takken T. Aerobic and anaerobic exercise capacity in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2007;57:891-7.
33. Butbul Aviel Y, Stremler R, Benseler SM, et al. Sleep and fatigue and the relationship to pain, disease activity and quality of life in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 2011;50:2051-60.
34. Fuchs CE, van Geelen SM, van Geel R, et al. Health and identity: Self-positioning in adolescent chronic fatigue syndrome and juvenile idiopathic arthritis. Clin Child Psychol Psychiatry 2013;18:383-97.
35. Nijhof LN, van de Putte EM, Wulffraat NM, Nijhof SL. Prevalence of Severe Fatigue Among Adolescents With Pediatric Rheumatic Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68:108-14.
36. Armbrust W, Siers NE, Lelieveld OT, Mouton LJ, Tuinstra J, Sauer P. Fatigue in patients with juvenile idiopathic arthritis: A systematic review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2016;45:587-95.
37. Armbrust W, Lelieveld OH, Tuinstra J, et al. Fatigue in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: relationship to perceived health, physical health, self-efficacy, and participation. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:65.
38. Armbrust W, Bos G, Wulffraat NM, et al. Internet Program for Physical Activity and Exercise Capacity in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:1040-9.
39. Wulffraat N, van der Net JJ, Ruperto N, et al. The Dutch version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). Clin Exp Rheumatol 2001;19:S111-5.
40. Van Dijk M, Groen W, Moors S, et al. The Dutch translation of the revised Childhood Health Assessment Questionnaire: a preliminary study of score distribution. Clin Exp Rheumatol 2010;28:275-80.

41. Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. Arthritis Rheum 2002;46:714-25.
42. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. Ambul Pediatr 2003;3:329-41.
43. Engelen V, Haentjens MM, Detmar SB, Koopman HM, Grootenhuis MA. Health related quality of life of Dutch children: psychometric properties of the PedsQL in the Netherlands. BMC Pediatr 2009;9:68.
44. Schepers SA, van Oers HA, Maurice-Stam H, et al. Health related quality of life in Dutch infants, toddlers, and young children. Health Qual Life Outcomes 2017;15:81.
45. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, et al. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. J Rheumatol 2011;38:938-53.
46. Haverman L, Engelen V, van Rossum MA, Heymans HS, Grootenhuis MA. Monitoring health-related quality of life in paediatric practice: development of an innovative web-based application. BMC Pediatr 2011;11:3.
47. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. Arthritis Rheum 2011;63:2007-13.
48. Hersh AO, Salimian PK, Weitzman ER. Using Patient-Reported Outcome Measures to Capture the Patient's Voice in Research and Care of Juvenile Idiopathic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2016;42:333-46.
49. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. J Rheumatol 2014;41:1163-70.
50. Wulffraat NM, Vastert B, consortium S. Time to share. Pediatr Rheumatol Online J 2013;11:5.
51. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Clinical Immunology 2012;142:176-93.
52. . (Accessed 23-11-2017,
53. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6.
54. www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/GRADE-voor-interventies.aspx. Zorginstituut Nederland. (Accessed 23-11-2017,
55. Kindergeneeskunde SR-ivdNVv. Werkboek Kinderreumatologie: VU University Press; 2014.
56. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2009;36:628-34.
57. Papadopoulou C, Kostik M, Gonzalez-Fernandez MI, et al. Delineating the role of multiple intraarticular corticosteroid injections in the management of juvenile idiopathic arthritis in the biologic era. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65:1112-20.
58. Mulligan K, Kassoumeri L, Etheridge A, Moncrieffe H, Wedderburn LR, Newman S. Mothers' reports of the difficulties that their children experience in taking methotrexate for Juvenile Idiopathic Arthritis and how these impact on quality of life. Pediatr Rheumatol Online J 2013;11:23.
59. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. J Rheumatol 2014;41:1163-70.
60. Alcantara AC, Leite CA, Leite AC, Sidrim JJ, Silva FS, Jr., Rocha FA. A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2013;41:338-44.

61. Chickermane PR, Khubchandani RP. Evaluation of the benefits of sequential addition of leflunomide in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis failing standard dose methotrexate. Clin Exp Rheumatol 2015;33:287-92.
62. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis 2016.
63. Ince-Askan H, Dolhain RJ. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2015;29:580-96.
64. Albarouni M, Becker I, Horneff G. Predictors of response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J 2014;12:35.
65. Albers HM, Wessels JA, van der Straaten RJ, et al. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009;61:46-51.
66. Vilca I, Munitis PG, Pistorio A, et al. Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRINTO methotrexate trial. Ann Rheum Dis 2010;69:1479-83.
67. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum 1998;41:808-16.
68. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2005;352:1655-66.
69. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2005;52:554-62.
70. Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. J Rheumatol 2010;37:1763-7.
71. Werkboek Kinderreumatologie: VU University Press; 2014.
72. Tarkiainen M, Tynjala P, Vahasalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. Rheumatology (Oxford) 2014;54:1170-6.
73. Kingsbury DJ, Bader-Meunier B, Patel G, Arora V, Kalabic J, Kupper H. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. Clin Rheumatol 2014;33:1433-41.
74. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. Arthritis Rheumatol 2014;66:2580-9.
75. Anink J, Otten MH, Prince FH, et al. Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. Rheumatology (Oxford) 2012;52:712-7.
76. Gimenez-Roca C, Iglesias E, Torrente-Segarra V, et al. Efficacy and safety of TNF-alpha antagonists in children with juvenile idiopathic arthritis who started treatment under 4 years of age. Rheumatol Int 2014;35:323-6.
77. Anink J, Prince FH, Dijkstra M, et al. Long-term quality of life and functional outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: a longitudinal follow-up study in the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. Rheumatology (Oxford) 2015.
78. Davies R, Southwood TR, Kearsley-Fleet L, Lunt M, Hyrich KL. Medically significant infections are increased in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. Results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. Arthritis Rheumatol 2015.
79. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. Ann Rheum Dis 2013;73:1114-22.

80. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 2000;342:763-9.
81. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. Efficacy and safety of etanercept in enthesitis-related arthritis juvenile idiopathic arthritis: Results from a phase 3 randomized double-blind study. Arthritis Rheumatol 2015.
82. Klotsche J, Minden K, Thon A, Ganser G, Urban A, Horneff G. Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;66:253-62.
83. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Ann Rheum Dis 2015.
84. Windschall D, Muller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. Rheumatol Int 2014;35:613-8.
85. 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 2014;34:61-9.
86. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Quality of Life with Intravenous Abatacept in Juvenile Idiopathic Arthritis: Up to 7 Years of Treatment. Arthritis Rheumatol 2015.
87. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol 2014;66:1034-43.
88. CADTH Common Drug Reviews. Tocilizumab (Actemra, Intravenous): For the Treatment of Signs and Symptoms of Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis in Patients Two Years of Age and Older Who Have Responded Inadequately to Previous Therapy With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Systemic Corticosteroids. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) CADTH 2014.; 2014.
89. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Ann Rheum Dis 2014;74:1110-7.
90. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. J Rheumatol 2014;41:759-67.
91. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007;56:3096-106.
92. Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, Atkinson TP, Cron RQ, Stoll ML. High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2013;40:1749-55.
93. Kessler EA, Becker ML. Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:293-313.
94. Zhao Y, Wallace C. Judicious use of biologicals in juvenile idiopathic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2014;16:454.
95. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. 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;68:519-25.
96. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67:1503-12.

97. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. Ann Rheum Dis 2009;68:635-41.
98. Kuek A, Hazleman BL, Gaston JH, Ostor AJ. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2006;45:1448-9.
99. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol 2011;30:1163-72.
100. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. A Multi-Center, Double-Blind, Randomized-Withdrawal Trial of Subcutaneous Golimumab in Pediatric Patients With Active Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis Despite Methotrexate Therapy: Week 48 Results. Arthr Rheum 2014;66:S191–2.
101. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. BioDrugs 2015;29:241-58.
102. Guzman J, Oen K, Huber AM, et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. Ann Rheum Dis 2016;75:1092-8.
103. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Ann Rheum Dis 2016;75:481-9.
104. Chang CY, Meyer RM, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;67:658-66.
105. Klotsche J, Ganser G, Foeldvari I, et al. The Time Spent in Inactive Disease before MTX Withdrawal Is Relevant with Regard to the Recurrence of Active Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Patients [abstract] Arthritis Rheumatol 2015;67:(suppl 10).
106. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. Am J Ophthalmol 2011;151:217-22.
107. Remesal A, J DEI, Merino R, Garcia-Consuegra J. Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2010;37:1970-1.
108. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. Lancet 2013;381:918-29.
109. Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:17.
110. Simone D, Nowik M, Gremese E, Ferraccioli GF. Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) and Combination Therapy of Conventional DMARD in Patients with Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis with Axial Involvement. J Rheumatol Suppl 2015;93:65-9.
111. Gmuca S, Weiss PF. Evaluation and Treatment of Childhood Enthesitis-Related Arthritis. Curr Treatm Opt Rheumatol 2015;1:350-64.
112. Gmuca S, Weiss PF. Juvenile spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 2015;27:364-72.
113. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. Jama 2013;309:2449-56.
114. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70:1704-12.
115. Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. Curr Rheumatol Rep 2015;17:46.
116. .)

117. Belderok SM, Sonder GJ, van Rossum M, et al. Evaluation of immune responses to combined hepatitis A and B vaccine in HIV-infected children and children on immunosuppressive medication. Vaccine 2013;31:4156-63.
118. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70:414-22.
119. Oliveira AC, Mota LM, Santos-Neto LL, Simoes M, Martins-Filho OA, Tauil PL. Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. Arthritis Rheumatol 2015;67:582-3.
120. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. Ann Rheum Dis 2013;73:1500-7.
121. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, Wulffraat NM. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. Ann Rheum Dis 2012;71:948-54.
122. McCann LJ. Should children under treatment for juvenile idiopathic arthritis receive flu vaccination? Arch Dis Child 2007;92:366-8.
123. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. Rheumatology (Oxford) 2009;48:144-8.
124. Veenendaal M, van Rossum MAJ. Zuurremming bij langdurig gebruik van NSAID's (voor). Praktische pediatrie 2010:121-3.
125. Bernelot HJ, van Croonenborg JJ, Al MJ, van den Bemt PMLA, Lourens J, Numans ME. Richtlijn 'NSAID-gebruik en preventie van maagschade' Ned Tijdschr Geneeskunde 2004;13:604-8.
126. Sobel RE, Lovell DJ, Brunner HI, et al. Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: results of the phase 4 registry. Pediatric rheumatology online journal 2014;12:29.
127. Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, et al. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology 2009;36:174-82.
128. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. Arthritis and rheumatism 2005;52:563-72.
129. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. 2009. at http://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2014/11/CBO-richtlijn-reumatode-artritis-2009.pdf.)
130. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. Ann Rheum Dis 2007;66:1518-24.
131. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med 1992;326:1043-9.
132. Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 1999;135:316-20.
133. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:1849-57.
134. Hugle B, Horneff G. The Role of Synthetic Drugs in the Biologic Era: Therapeutic Strategies for Treating Juvenile Idiopathic Arthritis. Expert Opin Pharmacother 2016:1-12.
135. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic

arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis Rheum 2004;50:2191-201.
136. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, Arnoldi C, Pontikaki I, Fantini F. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatology (Oxford) 2001;40:907-13.
137. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. J Rheumatol 1986;13:118-23.
138. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. N Engl J Med 1986;314:1269-76.
139. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. Ann Rheum Dis 2011;70:1605-12.
140. Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). EMEA/74562/2006.
141. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1.
142. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120:5111-7.
143. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars-why terminology matters. Nat Biotechnol 2011;29:690-3.
144. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) 2009.
145. EMA Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non clinical and clinical issues. at .)
146. EMA CHMP summary of positive opinion for Remsima. at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002576/WC500144832.pdf.)
147. Kay J, Smolen JS. Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. Ann Rheum Dis 2013;72:1589-93.
148. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis 2013;72:1613-20.
149. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013;72:1605-12.
150. Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. Nat Rev Rheumatol 2015;11:713-24.
151. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet 1997;350:309-18.
152. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. Lancet 1999;353:1568-73.
153. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002;46:1164-70.
154. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52:3381-90.

155. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. Ann Rheum Dis 2014;73:1331-9.
156. Wallace CA. On beyond methotrexate treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999;17:499-504.
157. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:279-300.
158. Niehues T, Horneff G, Michels H, Höck MS, Schuchmann L. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: A consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. Rheumatology International 2005;25:169-78.
159. Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R, et al. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004;50:2130-9.
160. Carmichael SJ, Beal J, Day RO, Tett SE. Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate. J Rheumatol 2002;29:2077-83.
161. Haapasaari J, Kautiainen H, Isomaki H, Hakala M. Hydroxychloroquine does not decrease serum methotrexate concentrations in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005;52:1621-2.
162. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. Br J Rheumatol 1997;36:1082-8.
163. Richtlijn Verantwoord gebruik van biologicals. 2011. at http://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2014/11/NVR-Medicijnen-richtlijn-verantwoord-gebruik-van-biologicals-januari-2011.pdf.)
164. Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W, et al. Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:34.
165. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Effects of sulfasalazine treatment on serum immunoglobulin levels in children with juvenile chronic arthritis. Scand J Rheumatol 2001;30:25-30.
166. Schoemaker MH, Kleemann R, Morrison MC, et al. A casein hydrolysate based formulation attenuates obesity and associated non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis in LDLr-/-.Leiden mice. PLoS One 2017;12:e0180648.
167. Barrdahl M, Rudolph A, Hopper JL, et al. Gene-environment interactions involving functional variants: Results from the Breast Cancer Association Consortium. Int J Cancer 2017;141:1830-40.
168. Keijser JN, van Heuvelen MJG, Nyakas C, et al. Whole Body Vibration Improves Attention and Motor Performance in Mice Depending on the Duration of the Whole-Body Vibration Session. Afr J Tradit Complement Altern Med 2017;14:128-34.
169. Woerner A, Ritz N. Infections in children treated with biological agents. Pediatr Infect Dis J 2013;32:284-8.
170. Kosmac M, Avcin T, Toplak N, Simonini G, Cimaz R, Curin Serbec V. Exploring the binding sites of anti-infliximab antibodies in pediatric patients with rheumatic diseases treated with infliximab. Pediatr Res 2011;69:243-8.
171. Skrabl-Baumgartner A, Erwa W, Muntean W, Jahnel J. Anti-adalimumab antibodies in juvenile idiopathic arthritis: frequent association with loss of response. Scand J Rheumatol 2015:1-4.
172. Alawadhi A, Alawneh K, Alzahrani ZA. The effect of neutralizing antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies: what's in it for African and Middle Eastern rheumatologists. Clin Rheumatol 2012;31:1281-7.
173. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2013;9:164-72.

174. Kuemmerle-Deschner JB, Benseler S. Abatacept in difficult-to-treat juvenile idiopathic arthritis. Biologics 2008;2:865-74.
175. van den Bemt BJ, den Broeder AA, Wolbink GJ, et al. The combined use of disease activity and infliximab serum trough concentrations for early prediction of (non-)response to infliximab in rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol 2013;76:939-45.
176. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. Ann Rheum Dis 2015;74:513-8.
177. Sen ES, Clarke SL, Ramanan AV. The child with joint pain in primary care. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:888-906.
178. Van Rossum M. Pijnlijke gewrichten bij kinderen. Praktische Huisartsgeneeskunde Bijblijven 2015;31:344-54.
179. Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: A comparison with paracetamol. Paediatric Drugs 2001;3:817-58.
180. Akkara Veetil BM, Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 2012;8:32-41.
181. Mulligan K, Wedderburn LR, Newman S. The experience of taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis: results of a cross-sectional survey with children and young people. Pediatr Rheumatol Online J 2015;13:58.
182. van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. Pediatr Rheumatol Online J 2014;12:51.
183. van Dijkhuizen EH, Bulatovic Calasan M, Pluijm SM, et al. Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study. Pediatr Rheumatol Online J 2015;13:5.
184. van Dijkhuizen EH, Pouw JN, Scheuern A, et al. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. Clin Exp Rheumatol 2016;34:148-54.
185. Franova J, Fingerhutova S, Kobrova K, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:36.
186. Scheuern A, Fischer N, McDonald J, Brunner HI, Haas JP, Hugle B. Mutations in the MTHFR gene are not associated with Methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:11.
187. Bulatovic M, Heijstek MW, Van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM, Pluijm SM, de Jonge R. Prediction of clinical non-response to methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71:1484-9.
188. Yanagimachi M, Naruto T, Hara T, et al. Influence of polymorphisms within the methotrexate pathway genes on the toxicity and efficacy of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. Br J Clin Pharmacol 2011;71:237-43.
189. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1349-56.
190. Schmeling H, Biber D, Heins S, Horneff G. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2005;32:1832-6.
191. Tukova J, Chladek J, Hroch M, Nemcova D, Hoza J, Dolezalova P. 677TT genotype is associated with elevated risk of methotrexate (MTX) toxicity in juvenile idiopathic arthritis: treatment outcome, erythrocyte concentrations of MTX and folates, and MTHFR polymorphisms. J Rheumatol 2010;37:2180-6.
192. Akmatov MK, Stumme M, Pessler F. Real-life practice of methotrexate toxicity monitoring in juvenile idiopathic arthritis in Germany, Switzerland and Austria: results of a cross-sectional assessment conducted in 2012. Clin Exp Rheumatol 2016;34:548-53.

193. Amin TS, Shenton S, Mulligan K, et al. Strategies for the prevention and management of methotrexate-related nausea and vomiting in juvenile idiopathic arthritis: results of a UK Paediatric Rheumatology prescriber survey. Rheumatology (Oxford) 2015;54:2108-9.
194. Schoemaker CG, Prakken ABJ, Furth EF. [Patients and physicians creating a research agenda together: the method of the British James Lind Alliance]. Ned Tijdschr Geneeskd 2017;161:D1764.
195. Hissink Muller PC, Brinkman DM, Schonenberg D, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. Pediatr Rheumatol Online J 2017;15:11.
196. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. 2009. at .)
197. Scott C, Meiorin S, Filocamo G, et al. A reappraisal of intra-articular corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2010;28:774-81.
198. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. Rheumatology (Oxford) 2004;43:1288-91.
199. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Ann Rheum Dis 2018;77:21-9.

## BIJLAGE 1: Zoektermen

### Zoektermen uitgangsvraag 1 t/m 6

Database: Pubmed

Vierde kolom: aantallen records gevonden bij SHARE en aanvullende aantallen: “nieuw”.

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|---|---|---|---|---|
| #18 | Add | Search **((((((“Arthritis, Juvenile Rheumatoid”[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((((“still's disease”[tiab] OR “still disease”[tiab] OR “stills disease”[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND (“triamcinolone hexacetonide”[Supplementary Concept] OR “triamcinolone hexacetonide”[tiab] OR “triamcinolone-hexacetonide”[tiab] OR aristospan[tiab])** | 58<br>9 nieuw | 16:07:45 |
| #17 | Add | Search **((((((“Arthritis, Juvenile Rheumatoid”[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((((“still's disease”[tiab] OR “still disease”[tiab] OR “stills disease”[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND (“Triamcinolone Acetonide”[Mesh] OR “triamcinolone acetonide”[tiab] OR “triamcinolone-acetonide”[tiab])** | 18<br>8 nieuw | 16:07:17 |
| #16 | Add | Search **((((((“Arthritis, Juvenile Rheumatoid”[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((((“still's disease”[tiab] OR “still disease”[tiab] OR “stills disease”[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND (Prednisone[Mesh] OR prednisone[tiab] OR dehydrocortisone[tiab])** | 261<br>10 nieuw | 16:06:59 |
| #15 | Add | Search **((((((“Arthritis, Juvenile Rheumatoid”[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((((“still's disease”[tiab] OR “still disease”[tiab] OR “stills disease”[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND (Prednisolone[Mesh] OR Prednisolone[tiab] OR predate[tiab] OR Predonine[tiab])** | 231<br>19 nieuw | 16:06:33 |
| #14 | Add | Search **((((((“Arthritis, Juvenile Rheumatoid”[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((((“still's disease”[tiab] OR “still disease”[tiab] OR “stills disease”[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND (Dexamethasone[Mesh] OR** | 26<br>5 nieuw | 16:06:17 |

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|---|---|---|---|---|
| | | **dexamethasone[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR Dexasone[tiab])** | | |
| #13 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND (methylprednisolone[Mesh] OR methylprednisolone[tiab] OR metipred[tiab] OR "6-Methylprednisolone"[tiab] OR Urbason[tiab] OR Medrol[tiab])** | 103<br>11 nieuw | 16:06:05 |
| #12 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND (methotrexate[Mesh] OR MTX[tiab] OR methotrexate[tiab] OR Amethopterin[tiab])** | 717<br>109 nieuw | 16:05:49 |
| #11 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND ("Sulfasalazine"[Mesh] OR Sulphasalazine[tiab] OR sulfasalazine[tiab] OR Salazopyrin[tiab] OR Salicylazosulfapyridine[tiab] OR sulfasalazin[tiab] OR sulphasalazin[tiab] OR salazosulfapyridine[tiab])** | 122<br>6 nieuw | 16:05:26 |
| #10 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND (cyclosporine[Mesh] OR cyclosporine[tiab] OR cyclosporin[tiab] OR neoral[tiab] OR "Cyclosporine A"[tiab] OR "Cyclosporin A"[tiab] OR ciclosporine[tiab] OR ciclosporin[tiab])** | 141<br>13 nieuw | 16:05:02 |
| #9 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND ("abatacept"[Supplementary Concept]OR abatacept[tiab] OR orencia[tiab])** | 55<br>18 nieuw | 16:04:39 |
| #8 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND (adalimumab [Supplementary Concept] OR adalimumab[tiab] OR humira[tiab])** | 149<br>39 nieuw | 16:04:23 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| #7 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND ("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh] OR anakinra[tiab] OR kineret[tiab] OR "IL1 inhibitor"[tiab] OR "IL-1 inhibitor"[tiab])** | 115<br>28<br>nieuw | 16:02:53 |
| #6 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND (TNFR-Fc fusion protein [Supplementary Concept] OR etanercept[tiab] OR enbrel[tiab])** | 413<br>67<br>nieuw | 16:02:22 |
| #5 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND ("infliximab"[Supplementary Concept] OR infliximab[tiab] OR remicade[tiab] OR "monoclonal antibody cA2"[tiab] OR "MAb cA2"[tiab])** | 239<br>33<br>nieuw | |
| #4 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND ("rituximab" [Supplementary Concept] OR rituximab[tiab] OR rituxan[tiab])** | 43<br>18<br>nieuw | 16:01:41 |
| #3 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND ("tocilizumab" [Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR actemra[tiab] OR atlizumab[tiab])** | 98<br>52<br>nieuw | 16:00:37 |
| #2 | Add | Search **((((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))) AND ("canakinumab"[Supplementary Concept] OR canakinumab[tiab])** | 21<br>16<br>nieuw | 15:58:50 |
| #1 | Add | Search **(((((("Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh])) OR (jia[tiab] OR jra[tiab])) OR ((((juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])) AND (rheumatoid[tiab] OR rheumatic[tiab] OR idiopathic[tiab] OR chronic[tiab] OR systemic[tiab])) AND (arthritis[tiab] OR arthritides[tiab] OR polyarthritis[tiab] OR oligoarthritis[tiab])))) OR ((("still's disease"[tiab] OR "still disease"[tiab] OR "stills disease"[tiab])) AND (juvenile*[tiab] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab])))))) AND ("leflunomide" [Supplementary Concept] OR leflunomide[tiab] OR** | | |

| | | |
|---|---|---|
| | | **Arava[tiab] OR "HWA 486"[tiab] OR HWA486[tiab])**<br><br>**7 nieuw** |

**Zoektermen uitgangsvraag 7**

| Database | Zoektermen vraag a | Totaal |
|---|---|---|
| Medline (OVID)<br><br>1970-sept 2015 | 1 Arthritis, Juvenile/ (8743)<br>2 (jia or jra).ti,ab. (3513)<br>3 ((juvenile* or child* or pediatric* or paediatric*) and (rheumatoid or rheumatic)).ti,ab. (9189)<br>4 (((rheumatoid or rheumatic or idiopathic or chronic or systemic) and (arthritis or arthritides or polyarthritis or oligoarthritis)) or "still* disease").ti,ab. (104311)<br>5 (juvenile* or child* or pediatric* or paediatric*).ti,ab. (1236451)<br>6 4 and 5 (10035)<br>7 1 or 2 or 3 or 6 (15988)<br>27 exp anti-inflammatory agents, non-steroidal/ or diclofenac/ or ibuprofen/ or indomethacin/ or naproxen/ (165257)<br>28 (ibuprofen or naproxen or diclofenac or indomethacin* or meloxicam* or nsaid* or "non-steroidal anti-inflammatory agent*").ti,ab,kf. (68954)<br>29 exp Adrenal Cortex Hormones/ or (corticoid* or "adrenal cortex hormone*" or corticosteroid*).ti,ab,kf. (388695)<br>30 27 or 28 or 29 (562484)<br>31 7 and 30 (2322)<br>32 exp anti-ulcer agents/ or esomeprazole/ or omeprazole/ (40888)<br>33 (esomeprazole or omeprazole or "anti-ulcer agent*").ti,ab,kf. (8196)<br>34 32 or 33 (42857)<br>35 31 and 34 (4)<br>36 7 and 34 (5) | 5 |
| **Database** | **Zoektermen vraag b** | **Totaal** |
| Medline (OVID)<br><br>1970-sept 2015 | 1 Arthritis, Juvenile/ (8743)<br>2 (jia or jra).ti,ab. (3513)<br>3 ((juvenile* or child* or pediatric* or paediatric*) and (rheumatoid or rheumatic)).ti,ab. (9189)<br>4 (((rheumatoid or rheumatic or idiopathic or chronic or systemic) and (arthritis or arthritides or polyarthritis or oligoarthritis)) or "still* disease").ti,ab. (104311)<br>5 (juvenile* or child* or pediatric* or paediatric*).ti,ab. (1236451)<br>6 4 and 5 (10035)<br>7 1 or 2 or 3 or 6 (15988) | 460 |

| | | |
|---|---|---|
| | 25 exp Cyclooxygenase Inhibitors/ (113610)<br>27 (((Cyclooxygenase or cox*) adj Inhibitor*) or Coxib* or celecoxib* or etoricoxib*).ti,ab,kf. (11814)<br>28 25 or 27 (117924)<br>29 7 and 28 (544)<br>30 limit 29 to yr="1970 -Current" (470) – 460 uniek | |

**Zoektermen uitgangsvraag 13**
Databases: Pubmed, Cochrane en Embase
Search uitgevoerd op 20 april 2014 door Van Dijkhuizen en Wulffraat. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review Pediatric Rheumatology 2014, 12:51;
Aangevuld in Augustus 2016 voor uitgangsvraag 13 met dezelfde zoektermen voor serach in Pubmed: strategie: aanvullend werden 5 studies geïdentificeerd.
#1: “Juvenile idiopathic arthritis” OR “juvenile chronic arthritis” OR “juvenile rheumatoid arthritis” OR “juvenile rheumatic arthritis” OR “childhood arthritis” OR “juvenile arthritis” OR JIA OR JCA OR JRA
#2: Methotrexate OR MTX OR “disease-modifying antirheumatic drug” OR “disease-modifying antirheumatic drugs” OR “disease-modifying anti rheumatic drug” OR “disease-modifying anti rheumatic drugs” OR DMARD OR DMARDs
#3: #1 AND #2

## BIJLAGE 1A: Levels of evidence SHARE Richtlijn

**Gebruikte termen voor "level of evidence" voor de SHARE richtlijn zijn gebaseerd op de University of Oxford Centre for Evidence Based Medicine method [196]:**

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology / Harm | Prognosis | Diagnosis | Differential diagnosis / symptom prevalence study | Economic and decision analyses |
|---|---|---|---|---|---|
| 1a | SR (with homogeneity*) of RCTs | SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR" validated in different populations | SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres | SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies | SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies |
| 1b | Individual RCT (with narrow Confidence Interval"¡) | Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR" validated in a single population | Validating** cohort study with good" " " reference standards; or CDR" tested within one clinical centre | Prospective cohort study with good follow-up**** | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses |
| 1c | All or none§ | All or none case-series | Absolute SpPins and SnNouts" " | All or none case-series | Absolute better-value or worse-value analyses " " " " |
| 2a | SR (with homogeneity*) of cohort studies | SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs | SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies | SR (with homogeneity*) of 2b and better studies | SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies |
| 2b | Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up) | Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR" or validated on split-sample§§§ only | Exploratory** cohort study with good" " " reference standards; CDR" after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases | Retrospective cohort study, or poor follow-up | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses |
| 2c | "Outcomes" Research; Ecological studies | "Outcomes" Research | | Ecological studies | Audit or outcomes research |
| 3a | SR (with homogeneity*) of case-control studies | | SR (with homogeneity*) of 3b and better studies | SR (with homogeneity*) of 3b and better studies | SR (with homogeneity*) of 3b and better studies |
| 3b | Individual Case-Control Study | | Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards | Non-consecutive cohort study, or very limited population | Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations. |
| 4 | Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§) | Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***) | Case-control study, poor or non-independent reference standard | Case-series or superseded reference standards | Analysis with no sensitivity analysis |
| 5 | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or “first principles” |

*:By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a “-” at the end of their designated level.
“:Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
“¡:See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§:Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§:By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§:Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into “derivation” and “validation” samples.
” “:An “Absolute SpPin” is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An “Absolute SnNout” is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
“¡”¡:Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
” ” “:Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the ‘test’ is included in the ‘reference’, or where the ‘testing’ affects the ‘reference’) implies a level 4 study.
” ” ” “:Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**:Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are ‘significant’.
***:By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****:Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 – 5 years chronic)

## Grades of Recommendation

| | |
|---|---|
| A | consistent level 1 studies |
| B | consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies |
| C | level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies |
| D | level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level |

## BIJLAGE 1B: GRADE methodiek en gebruik daarvan in deze richtlijn

GRADE is een internationaal ontwikkelde methodiek, met als doel bestaande graderingssystemen te uniformeren. Steeds meer organisaties maken gebruik van de GRADE methodiek. GRADE maakt het proces om tot aanbevelingen in een richtlijn te komen transparant. Daarbij wordt zowel de kwaliteit van het bewijs gegradeerd, als ook de sterke van de aanbeveling. De focus bij het beoordelen van de evidence ligt op patiëntrelevante uitkomstmaten. Patiëntrelevante uitkomstmaten worden door een richtlijnwerkgroep vastgesteld en geprioriteerd. Uitkomstmaten die als 'cruciaal' worden benoemd, bepalen de algehele kwaliteit van bewijs.
Per uitkomstmaat wordt de kwaliteit van het bewijs vastgesteld; dit reflecteert de mate van vertrouwen dat de schatting van een gevonden effect juist is.
GRADE kent vier niveaus: 'high', 'moderate', 'low' en 'very low'. Wanneer een uitkomst als 'high' geclassificeerd wordt, wil dit zeggen dat het onwaarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek de schatting van de uitkomst zal veranderen. Met andere woorden, er is veel vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst. Een 'very low' classificatie wil zeggen dat er veel onzekerheid is over de juistheid van de uitkomst.
Het onderzoeksdesign is een belangrijke factor binnen GRADE. Gerandomiseerde gecontroleerde studies starten met de kwalificatie 'high'. Er zijn vijf factoren die kunnen zorgen voor een lagere kwalificatie:

1. Beperkingen in de onderzoeksopzet.
2. Inconsistentie: onverklaarde heterogeniteit van de resultaten.
3. Indirectheid: de populatie, interventie, controle en uitkomst (PICO) waarop de evidence gebaseerd is wijken op een of meer punten af van de PICO die men wil onderzoeken. Ook het gebruik van surrogaatmarkers valt onder indirectheid.
4. Imprecisie: wijde betrouwbaarheidintervallen rond een geschat effect duiden op onzekerheid in de grootte van het effect. Er is sprake van imprecisie bij een te kleine steekproef (lage statistische power), weinig events en een betrouwbaarheidsinterval dat wel statistisch significant is maar zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect ligt.
5. Publicatiebias.

Observationele studies starten met de kwalificatie 'low'. Er zijn drie factoren die kunnen zorgen voor een hogere kwalificatie:

1. Groot effect

2. Aanwezigheid van dosis-respons relatie
3. Vermindering van het effect door plausibele indirectheid van bewijs confounders

Iedere beperkende (of bevorderende) factor kan leiden tot het verlagen (of verhogen) van de classificatie met een of twee niveaus. Omdat het bij de observationele studies die gevonden werden in deze richtlijn relatief weinig voorkwam dat de kwaliteit van het bewijs kon worden verhoogd, is onder de kopjes “kwaliteit van het bewijs” “Resultaten” alleen aangegeven of er factoren waren die de kwaliteit van het bewijs konden verhogen.
Indien de resultaten niet gepoold konden worden, werd volstaan met een globale inschatting van de kwaliteit van de onderliggende bewijslast. Voor een uitgebreidere beschrijving van GRADE verwijzen we naar www.gradeworkinggroup.org en het artikel van Guyatt [53].
Resultaten werden per uitkomstmaat samengevat, waarbij tevens de ‘overall’ kwaliteit van de onderliggende bewijslast (evidence) werd aangegeven. Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de software “GRADE-pro”. Met behulp van dit programma werd bij elke uitgangsvraag een tabel met bevindingen (“summary of findings”) en een tabel met de beoordeling van het bewijs (“GRADE evidence profile”) gemaakt.
Naast de evidence voor effectiviteit en bijvoorbeeld bijwerkingen van een bepaalde interventie zijn er nog andere factoren die de sterkte van een aanbeveling beïnvloeden. Het gaat hierbij om bijvoorbeeld de balans van gewenste en ongewenste effecten, waarden en voorkeuren (van bijvoorbeeld patiënten) en kosten van een interventie.
De werkgroep heeft aanbevelingen geformuleerd en deze gegradeerd als sterk of zwak. Deze classificatie reflecteert de mate van vertrouwen dat de wenselijke effecten van een interventie zwaarder wegen dan de onwenselijke effecten of omgekeerd, dat de ongewenste effecten zwaarder wegen dan de gewenste effecten. De implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen staan vermeld in *tabel 1*.

**Tabel 1. Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen**

| | **sterke aanbeveling** | **zwakke (conditionele) aanbeveling** |
|---|---|---|
| Patiënten | De meeste patiënten willen de aanbevolen actie en enkel een klein deel niet. | De meerderheid van de patiënten wil de aanbevolen actie, maar een groot deel niet. |
| Clinicus | De meeste patiënten zouden volgens de aanbeveling behandeld moeten worden. | Wees voorbereid om patiënten te ondersteunen bij het nemen van een beslissing die past bij hun eigen waarden en voorkeuren. |
| Beleidsmakers | De aanbeveling kan worden voorgeschreven als beleid in de meeste situaties | Discussie met en betrokkenheid van stakeholders is hier van belang. |

Bron: www.zorginzicht.nl/kennisbank/Paginas/GRADE-voor-interventies.aspx.[54]

## BIJLAGE 2: Evidence tabellen

### Evidence tabel uitgangsvraag 1

| Study | Design, follow-up, setting | Patients | Method | Outcomes | Results | Results critical appraisal |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Alcantara et al. (2015): leflunomide. | <u>Design</u><br>Prospective cohort<br><br><u>Follow-up</u><br>37 ± 8.9 mos<br><br><u>Setting</u><br>Rheumatology outpatient clinics of the HUWC, Fortaleza CE, Brazil. | 43 patients (33 female, range 1-16 years at study entry) were included with 25 (58.1%) polyarticular, 10 oligoarticular (7 extended; 3 persistent), 6 systemic, and 2 enthesitis-related.<br><br>Ten (23.2%) were rheumatoid factor-positive and 7 (16.3%) had antinuclear antibodies.<br><br>Prior drugs other than MTX: 11 (25.5%) chloroquine diphosphate + MTX and 2 (4.6%) | Any patient with a DAS28 >3.2 was considered as having active disease despite MTX use. The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) was used for evaluation of functional status. Any patient taking LEF was included in the intention-to-treat analysis. The main outcome for considering a patient | Primary outcome was a 28-joint Disease Activity Score (DAS28) of low disease activity (< 3.2) in less than 6 months.<br><br>The DAS28 measures the number of swollen and tender joints out of a total of 28 joints, in addition to the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and general health assessment | 19 patients (44.2%) interrupted LEF: 1 entered remission, 11 were nonresponsive, and 7 were intolerant (16.2%).<br><br>Disease activity:<br>Baseline DAS28 (5.57 ± 0.7) dropped to 3.7 ± 1.2 at final analysis ($p < 0.001$) and 16 patients (37.2%) had a low DAS28 [< 3.2; 12 (27.9%) while taking LEF + MTX and 4 (9.3%) while taking monotherapy].<br><br>At last followup, the number of patients with DAS28 > 5.1 dropped from 34 (79%) to 9 (20.9%) and CHAQ scores from 0.86 ± 0.7 to 0.44 ± 0.5 ($p < 0.001$). | Assessment of the outcome in the first 6 months may have prematurely excluded patients with a partial response to LEF who could have improved later. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | sulfasalazine + MTX; mean prednisone dose was 6.4 +/- 9.3 mg.<br><br>The MTX dose prior to LEF was 14.5 +/- 4.5 mg/m(2)/week. LEF dose and duration of therapy were 16.6 +/- 5.2 mg/d and 3.6 +/- 2.2 years, respectively.<br><br>Dose adjustment for LEF was based on body weight, as follows: patients with < 20 kg received 10 mg LEF every second day; those between 20 and 40 kg received 10 mg LEF/day, and patients weighing more than 40 kg received 20 mg LEF/day. | as responsive was achievement of a DAS28 <3.2 within a maximum period of 6 months after starting LEF.<br><br>Patients entering the protocol were seen monthly by the rheumatologist during the first 6 months. | by the patient (parent) in a 0–100 mm visual analog scale (VAS)11.<br><br>Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) scores (for evaluation of functional status) and safety data were recorded. | | |
| Chickermane et al. (2015): leflunomide | <u>Design</u><br>Cohort | 32 children with polyarticular course JIA failing standard dose | Leflunomide was added to MTX (up to 15 mg/m$^2$/week for | ACR Pedi 30 | ACR Pedi at 3 months: 17/25 (68%)<br>ACR Pedi at 6 months: 17/20 (85%)<br>ACR Pedi at 1 year: 16/18 (89%) | 7/32 children discontinued after 3 months of |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| plus MTX. | <u>Follow-up</u><br>1.61 years (0.29-3.0 years) (3 months of treatment)<br><br><u>Setting</u><br>Paediatric Rheumatology Clinic, Mumbay | MTX (up to 15 mg/m$^2$/week tenminste 3 maanden).<br><br>-17 male, 15 female.<br>-the mean duration of disease at commencement of combination therapy was 3.6 years (1.2-10 years). | at least 3 and up to 6 months).<br><br>Permitted concomitant drugs included pulse steroids for flares and/or low bridging dose of prednisolone, intra-articular steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs.<br><br>Patients underwenst 8-12 weekly assessment. | At the last follow-up, Wallace's criteria were used to determine children achieving remission.<br><br>Adverse events | Of the children followed up till the end of the study:<br>ACR Pedi 30: 12/18 (67%)<br>Clinical remisson: 9/18 (50%)<br><br>Adverse evens: gastritis (n=1) and elevated liver enzymes (n=1). | treatment, 5/25 after 6 months and 2/20 after 1 year. Although reasons for dropout were described, patient characteristics were not reported.<br><br>Concomitant use of steroids (pulse steroids for flares and/or low bridging dose of prednisolone, intra-articular steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs.<br><br>A detailed description of the patient characteristics was lacking, e.g. the age of the children |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | was not reported. |
| Mulligan et al. (2013): methotrexate. | Design<br>Cross-sectional<br><br>Setting<br>Patients under care of the Rheumatology service at Great Ormond Street Hospital for Children (GOSH) and the Adolescent Rheumatology service at University College Hospital, London, UK. | Participants were 171 mothers of children with JIA who were currently taking methotrexate (MTX).<br><br>Children were 9 years of age when questionnaire was completed.<br><br>JIA category, n (%)<br>Systemic 26 (15.2)<br>Oligo persistent 13 (7.6)<br>Oligo extended 42 (24.6)<br>Poly RF – 63 (36.8)<br>Poly RF + 9 (5.3)<br>Poly, RF status unknown 2 (1.2)<br>Psoriatic 6 (3.5)<br>ERA 10 (5.8) | Mothers completed a questionnaire about MTX that was developed for the study, two questions from the treatment subscale of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Rheumatology scale to assess needle-related problems and the Child Health Questionnaire 50-item parent version (CHQ-PF50) to assess health-related quality of life (HRQoL). | Health-related quality of life (HRQoL), assessed with the British version of the Child Health Questionnaire 50-item parent version (CHQ-PF50).<br><br>This measure provides two standardised norm-based summary scores –a physical summary score (PhS) and psychosocial summary score (PsS) – which each range from 0 – 100, have a mean of 50 and standard deviation of 10. Higher scores | Mean (S.D.) physical summary score of 40.4 (14.2) of the CHQ-PF50 is approximately 1 S.D. below population norms (mean 50)<br><br>Mean psychosocial summary score: 47.3 (12.1) (closer to the norm). | Proxy measures (mother) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | indicate a better quality of life. | | |
| Papadopoulou et al. (2013): multiple intraarticular corticosteroid injections. | <u>Design</u><br>Retrospective clincial chart review<br><br><u>Follow-up</u><br>Min. 6 months<br><br><u>Setting</u><br>Istituto G. Gaslini, Genoa, Italy. | A total of 220 children with JIA (1096 joints injected) who received their first multiple IAC injection between January 2002 and December 2011 were included in the study.<br><br>Overall, the patient series had the typical characteristics of the Italian JIA population, which is overly represented by female patients with early disease onset, asymmetric arthritis, and positive ANA status.<br><br>After the IAC injection, 61.8% of patients received systemic medications, whereas | The clinical charts of patients who received their first IAC injection in >3 joints between January 2002 and December 2011 were reviewed.<br><br>The corticosteroid used was triamcinolone hexacetonide for large joints and methylprednisolone acetate for small or difficult to access joints.<br><br>In each patient, the followup period after IAC injection was censored in case of synovitis flare or at | Synovitis flare<br><br>Continued remission at the last visit | 66.4% of patients had synovitis flare after a median of 0.5 years.<br><br>33.6% of patients had sustained remission after a median of 0.9 years.<br><br>The cumulative probability of survival without synovitis flare was 50.0%, 31.5%, and 19.5% at 1, 2, and 3 years, respectively | -Retrospective<br>-possiblity of increased relapse rate and shortened time to flare because of the decision to censor the followup at the time when patients had a relapse of arthritis in uninjected (i.e., previously unaffected) joints while synovitis was still in remission in injected joints.<br>-Very few patients underwent injection in the hip and temporomandibular joints<br>-The choice of using methylprednisolone acetate instead of triamcinolone hexacetonide for |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 38.2% did not.<br>The most frequently administered medication was methotrexate (56.8%), whereas only 9.5% of the patients were given biologic agents.<br>Of the 21 patients who received biologic agents, 13 were given etanercept, 4 were given anakinra, 2 were given adalimumab, 1 was given infliximab, and 1 was given abatacept.<br>Systemic corticosteroids were taken by 25 patients (11.4%), most of whom had systemic arthritis. | the last visit with continued remission. | | | small and difficult to access joints may hamper comparability of the findings with those of investigators who inject these joints with triamcinolone hexacetonide. |
| Wallace et al. (2014): early aggressive therapy: time to achievement, total duration, | <u>Design</u><br>Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study | 85 patients aged 2 to 16 years with clinically active poly-JIA (RF-positive or negative) of less than 12 months in duration were enrolled in the original trial; data from these | Children were randomized blindly to methotrexate (MTX), etanercept, and<br>rapidly tapered prednisolone (MEP) | CID within 6 months of baseline visit.<br><br>CID was strictly defined as:<br>(1) no joints with active arthritis; | 58 (68.2%) of the 85 patients achieved CID at 1 or more visits including 18 who received blinded MEP, 11 while receiving MTX monotherapy, and 29 while receiving open-label MEP. | -Small sample size and no sample size calculation was performed.<br>-The treatment period of observation was |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| and predictors. | <u>Follow-up</u><br>12 months<br><br><u>Setting</u><br>The original TREAT study was conducted by 15 Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) sites in the United States. | same patients were used for the present analysis.<br><br>Other categories of JIA were excluded to increase the homogeneity of the study population.<br><br>At baseline, patients had no prior therapy with the exception of brief oral (or intraarticular) steroids, or methotrexate (MTX; started no earlier than 6 weeks prior to enrollment). | or MTX monotherapy.<br><br>Study visits occurred at screening, baseline, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, and 12 months. All joint examinations were done by certified joint assessors who were unaware of which treatment the patient was receiving (blinded joint assessment). At each visit after baseline, patients were assessed for ACR Pediatric response level, CID, and flare of disease.<br><br>There were interim treatment assessments at 4 | (2) no fever, rash, serositis, splenomegaly, or generalized lymphadenopathy attributable to JIA;<br>(3) no active uveitis;<br>(4) ESR in the normal range in the laboratory where tested; and<br>(5) a physician's global assessment of disease activity score of 011.<br><br>At the 12-month visit patients were assessed for clinical remission on medication (CRM), defined as CID for a period of 6 consecutive months. | Patients starting on MEP achieved CID earlier (median of 168,5 and 192 days respectively, p=0.1) and had more study days in CID compared to those starting MTX (p=0.53), but the differences were not significantly different.<br><br>Patients given MEP (more aggressive therapy) earlier in the disease course were statistically more likely to have a higher proportion of followup visits in CID than those with longer disease course at baseline (p=0.002).<br><br>Those who achieved American College of Rheumatology Pediatric 70 response at 4 months had a significantly greater proportion of followup visits in CID, compared to those who failed to achieve this improvement (OR = 7.95, 95% CI 4.93–12.83; p<0.0001).<br><br>Of the 32 patients who met criteria for CID and then lost CID status, only 3 | limited to 12 months when the true benefits of early control of disease may require longer-term follow-up studies. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | and 6 months that influenced treatment allocation. At the 4-month visit, patients who failed to achieve an ACR Pediatric 70 were switched to open-label MEP medications. Similarly, patients who did not achieve CID at the 6-month visit were switched to open-label MEP medications. | | fulfilled the definition of disease flare. | |

## Evidence tabel uitgangsvraag 2

| Study | Design, follow-up, setting | Patients | Method | Outcomes | Results | Results critical appraisal |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anink et al. (2013): tumour necrosis factor-blocking agents. | <u>Design</u><br>Data of a multicenter prospective study (ABC study)<br><br><u>Follow-up</u><br>13,7 months (range 8,3 – 16,7 months) after introduction of treatment<br><br><u>Setting</u><br>Multicenter | Of the 408 patients included in the register until February 2011, 16 patients had persistent oJIA (3.9%).<br><br>Median age of onset was 8.4 years [interquartile range (IQR) 2.1_13.5 years]; history of uveitis in 18.8%; ANA-positive 56.3%. All had previously used MTX, and 81.3% had used IA CSs.<br><br>14 patients started etanercept and 2 patients who had active arthritis as well as uveitis started adalimumab.<br><br>Although patients with | Data were retrieved from the ABC register, an ongoing multicentre prospective observational register that aims to include all Dutch JIA patients treated with biologic agents since 1999 to monitor effectiveness and safety.<br><br>Patient records of persistent oJIA patients were retrospectively checked for consistency and disease flares. | Disease activity: assessed by JIA core-set disease activity variables and modified Wallace criteria for inactive disease. | <u>Disease activity</u><br>After 3 months this decreased to 0 (IQR 0-30) and 63% achieved inactive disease.<br><br>After 15 months the disease was inactive in 9/10 observed patients.<br><br><u>(Severe) adverse events, (S)AEs</u><br>2 SAEs were reported during etanercept use (restrictive pulmonary function and perforated appendicitis). No AEs were reported during adalimumab use. No permanent discontinuation due to AEs occurred. | -small number of patients<br>-short follow-up duration. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | persistent oJIA had few affected joints [median of 2 active joints at the start of biologic (IQR 1-3)], the patient/parent assessments of pain [median visual analogue score (VAS) 51 (IQR 1-64)] and well-being [median VAS 44 (IQR 6-66)] were high.<br><br>Physicians evaluated the disease activity as moderately high [median VAS 36 (IQR 4-65)]. | Baseline characteristics of persistent oJIA patients were compared with those of other JIA patients included in the register (non-systemic JIA). | | | |
| Anink et al. (2015): etanercept. | <u>Design</u><br>Longitudinal, subgroup of the ABC register study (multicenter prospective observational study)<br><br><u>Follow-up</u> | 43 patients with JIA (of 71 who were included in the ABC register) who started etanercept >5 years ago.<br><br>JIA category: n (%):<br>Systemic JIA 12 (28)<br>Polyarticular RF-negative JIA 12 (28) | Recent disease status, co-morbidities and structural damage were retrieved.<br><br>Disability and HRQoL were assessed by (Childhood) HAQ | HRQoL<br>Disease activity | HRQoL outcome was similar to HRQoL 15-27 months after the initiation of etanercept.<br><br>Responders to etanercept after 3 months of treatment (5ACRpedi50), n (%): 33 (77)<br><br>67% had achieved inactive disease. | -participants were highly educated<br>-partly retrospective |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 8.5 years<br><br><u>Setting</u><br>University Medical Center and other hospitals | Polyarticular RF-positive JIA 7 (16)<br>Oligoarticular extended JIA 8 (19)<br>Psoriatic JIA 3 (7)<br>ERA 1 (2)<br><br>Age at follow-up: 22 yrs.<br>Use of biologic agents at follow-up: 40% etanercept; 40% other biologic agents; and 20% none | [(C)HAQ], Child Health Questionnaire, Short Form 36 and Health Utilities Index Mark 3.<br>Response at 3 months was defined as at least an ACRpedi50.<br><br>The disease was considered to be inactive when either there were no joints with active arthritis, ESR <20 mm/h (if available) and the physician's global assessment was <10mm or the physician stated the disease was inactive.<br><br>When a recent | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | report of disease activity was not available, a patient's visual analog scale (VAS) score <10mm was required for assignment of inactive disease, combined with 0 active joints on the patient reported joint count.<br><br>Changes over time were analysed with linear mixed models. | | | |
| Brunner et al. (2015): tocilizumab. | <u>Design</u><br>Three-part, randomised, placebocontrolled, double-blind withdrawal study<br><br><u>Follow-up</u><br>Part 1: 15 weeks<br>Part 2: 40 weeks | Patients 2 to 17 years old, who had active pcJIA for ≥6 months and inadequate responses to methotrexate.<br><br>Enrolment started 14 October 2009 and ended 31 January 2011. | During part 1, 188 patients received open-label tocilizumab every 4 weeks (8 or 10 mg/kg for body weight (BW) <30 kg; 8 mg/kg for BW ≥30 kg). | The primary efficacy end point was the proportion of patients in whom a JIA-flare occurred during part 2 (up to and including week 40) compared with week 16. | <u>At 40 weeks:</u><br>JIA flare occurred in 48.1% of patients on placebo versus 25.6% continuing tocilizumab (difference in means adjusted for stratification: −0.21; 95% CI −0.35 to −0.08; p=0.0024).<br><br>At the end of part 2, 64.6% and 45.1% of patients receiving | Patients who did not achieve JIA-ACR30 responses in the openlabel, lead-in phase on tocilizumab were withdrawn, limiting information about dose responsiveness. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Part 3: 64 weeks<br><br><u>Setting</u><br>58 centres in Australia, Canada, Europe, Latin America, Russia and the USA. | | At week 16, 163 patients with ≥JIA-American College of Rheumatology (ACR) 30 improvement entered the 24-week, double-blind part 2 after randomization 1:1 to placebo or tocilizumab (stratified by methotrexate and steroid background therapy) for evaluation of the primary end point: JIA flare, compared with week 16.<br><br>Patients flaring or completing part 2 received open-label tocilizumab (64 weeks). | JIA-flare: 30% or greater worsening in three of the six JIA-CRVs without more than 30% improvement in more than one remaining JIA-CRV.<br><br>Secondary end points evaluated at week 40 included JIA-ACR30/50/70/90 responses, change from baseline in JIA-CRVs and clinically inactive disease. | tocilizumab had JIA-ACR70 and JIAACR90 responses, respectively.<br><br>Rates/100 patient-years (PY) of adverse events (AEs) and serious AEs (SAEs) were 480 and 12.5, respectively; infections were the most common SAE (4.9/100 PY). | Lead-in treatment of placebo patients with tocilizumab limited the ability to determine safety and efficacy differences over the limited withdrawal period, especially because the biological effects of tocilizumab might have endured beyond the time taken to clear the drug. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Davies et al. (2015): etanercept. | Design<br>Prospective cohort<br><br>Follow-up<br>6, 12 months and annually thereafter.<br><br>The mean follow-up time on medication was 2.6 years in the ETN cohort and 3.0 years in the MTX cohort.<br><br>Setting<br>30 UK centers (from the BSPAR-ETN cohort (national prospective cohort study) | Patients who were 4–17 years old with active polyarticular disease in whom MTX treatment had failed.<br><br>Active polyarticular disease was defined as the presence of 5 or more joints with active arthritis and 3 or more joints with limited range of motion.<br><br>The ETN-treated cohort was older and had a longer disease duration, but the disease activity was similar between the cohorts.<br><br>ILAR classification, no. (%)<br>Systemic arthritis<br>ETN: 104 (13)<br>MTX: 13 (5) | 852 ETN-treated children and 260 MTX-treated children.<br><br>MSIs included infections that resulted in death or hospitalization or were deemed medically significant by the clinician. This on-drug analysis followed the patients until the first MSI, treatment discontinuation, the last followup, or death.<br><br>Cox proportional hazards models, which were adjusted using propensity deciles, were used to compare | MSIs were defined as any infection classified as "serious" by the consultant for 1 of the following reasons:<br>1) life-threatening,<br>2) caused significant disability,<br>3) caused death,<br>4) led to hospitalization,<br>5) required intravenous (IV) antibiotics or IV antivirals, or<br>6) was deemed "medically significant" by the consultant.<br><br>SIs were defined as any infection classified as above, but not including the | A total of 133 first MSIs were reported (109 with ETN and 24 with MTX).<br><br>Patients receiving ETN had higher rates of MSI than did the controls (propensity decile adjusted hazard ratio 2.13 [95% confidence interval 1.22–3.74]).<br><br>The risk of MSI was higher whether patients were receiving combination or monotherapy.<br><br>Sensitivity analysis showed no between-group difference in the rate of SIs, which were much less common. | The ETN-treated cohort was older and had a longer disease duration.<br><br>It is possible that the study may have missed patients who started and then stopped the study drug, either because of an adverse event or disease remission, prior to study enrollment. It may be possible that some of these children declined to participate. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Oligoarthritis, persistent<br>ETN: 32 (4)<br>MTX: 23 (9)<br>Oligoarthritis, extended<br>ETN: 140 (17)<br>MTX: 60 (23)<br>Polyarthritis, RF negative<br>ETN: 293 (35)<br>MTX: 95 (37)<br>Polyarthritis, RF positive<br>ETN: 91 (11)<br>MTX: 25 (10)<br>Psoriatic arthritis<br>ETN: 58 (7)<br>MTX: 15 (6)<br>Enthesitis-related arthritis<br>ETN: 62 (7)<br>MTX: 11 (4)<br>Undifferentiated arthritis<br>ETN: 49 (6)<br>MTX: 14 (5) | rates of MSI between cohorts.<br><br>Sensitivity analyses were conducted specifically with regard to serious infections (SIs), which were defined as those requiring hospitalization or treatment with intravenous antibiotics/antivirals. | final, “medically significant,” category.<br><br>To remove the possibility of prior infection becoming a risk factor for future infections, only the first MSI and/or SI was included in the analysis. | | |
| Giménez-Roca et al. (2015): TNF−alpha antagonists. | <u>Design</u><br>Retrospective charts review<br><br><u>Follow-up</u> | 27 patients with non-systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) who began treatment under 4 years old | Demographics, epidemiologic, clinical, laboratory data and rate of relapse after | (Time to) clinical remission (defined according to the Wallace criteria).<br>Side effects. | 19 patients reached clinical remission on treatment in a median time of 9.1 (range 6.23–21.17) months. | Retrospective study and small sample size |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2.39 (range 0.18–7.24) years<br><br><u>Setting</u><br>Hospital<br>Barcelona | between January 2006 and April 2013.<br><br>22 females, 5 males<br><br>23 received etanercept and 4 adalimumab with a median age of 3.01 (range 0.88–3.97) years at anti-TNF beginning and 1.94 (range 0.18–5.44) and 2.39 (range 0.18–7.24) years of treatment and follow-up, respectively.<br><br>7 patients (25.9 %) switched etanercept to adalimumab during follow-up: six because of a new uveitis episode (in 4, this was the first episode ever, and in 2 it was a relapse) and one due to inefficacy to etanercept (active joint | treatment withdrawal due to clinical remission were collected. | Relapse was defined as the presence of at least one of the following: new painful joint with limited range of motion and/or inflammatory signs at physical examination, following anti-TNF treatment discontinuation. | 4 of those relapsed during treatment. 11 patients who reached clinical remission relapsed after treatment withdrawal. None achieved clinical remission off treatment.<br><br>6 developed mild SE, mostly mild infections. No serious SE were described. | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | disease).<br><br>14 oligoarticular JIA (51.85 %) (8 persistent and 6 extended oligoarticular JIA)<br><br>8 negative rheumatoid factor polyarticular JIA (29.62 %)<br><br>2 psoriatic arthritis (7%)<br><br>3 undifferentiated JIA (11.11%) | | | | |
| Horneff et al. (2014): etanercept. | <u>Design</u><br>Primary analysis (12-weeks, part I) of a phase 3b, open-label prospective, multicentre, interventional study (CLIPPER study). | Subjects with eoJIA (2–17 years), ERA (12–17 years), or PsA (12–17 years).<br><br>Included were subjects classified as eoJIA, ERA, or PsA5; ≥2 active joints (swollen or limitation of motion (LOM) accompanied by either | CLIPPER is an ongoing, Phase 3b, open-label, multicentre study; the 12-week (Part 1) data are reported.<br><br>Subjects received ETN 0.8 mg/kg once weekly (maximum 50 mg). | Primary endpoint was the percentage of subjects achieving JIA American College of Rheumatology (ACR) 30 criteria at week 12.<br><br>Secondary outcomes included JIA ACR 50/70/90 | 122/127 (96.1%) subjects completed the study (mean age 11.7 years).<br><br>JIA ACR 30 (95% CI) was achieved: By 88.6% (81.6% to 93.6%) of subjects overall;<br>89.7% (78.8% to 96.1%) with eoJIA, 83.3% (67.2% to 93.6%) with ERA and 93.1% (77.2% to 99.2%) with PsA. | -Open-label design<br>-Use of historical data as the comparator instead of a placebo-control group.<br>-Subjects used different and varying concomitant Therapies |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | <u>Follow-up</u><br>12 weeks<br><br><u>Setting</u><br>38 centres in 19 countries | pain or tenderness); history of intolerance or unsatisfactory response to at least a 3-month course of ≥1 DMARD or, only for ERA, unsatisfactory response to at least a 1-month course of ≥1 NSAID; only one DMARD (MTX, SSZ, chloroquine or hydroxychloroquine), one oral corticosteroid ≤0.2 mg/kg/day or 10 mg/day (whichever was less), and one NSAID were allowed with no dose changes throughout the study.<br><br>127 patients (eoJIA n=60, ERA n=38 and PsA n=29) were enrolled with 122 (96.1%) completing week 12. | The primary results were compared with two historical placebo groups from (1) a meta-analysis of JIA studies29 and (2) a 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled juvenile-onset spondylo-arthropathy study (ERA subjects only). In addition, the results were compared with a historical active control group from a 12-week open-label period of an ETN study of subjects with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. | and inactive disease. | For eoJIA, ERA, or PsA categories, the ORs of ETN vs the historical placebo data were 26.2, 15.1 and 40.7,<br>respectively.<br><br>Overall JIA ACR 50, 70, 90 and inactive disease were achieved by 81.1, 61.5, 29.8 and 12.1%, respectively.<br><br>Treatment-emergent adverse events (AEs), infections, and serious AEs, were reported in 45 (35.4%), 58 (45.7%), and<br>4 (3.1%), subjects, respectively.<br><br>Serious AEs were one case each of abdominal pain, bronchopneumonia, gastroenteritis and pyelocystitis. One subject reported herpes zoster and another varicella. No differences in safety were observed across the JIA categories. | (DMARDs, glucocorticosteroids and NSAIDs) that may have had an effect on the efficacy responses.<br>-Lower age limit for inclusion in the PsA and ERA group which was set to 12 years |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | -eoJIA: extended oligoarticular JIA<br>-ERA: enthesitis-related arthritis<br>-PsA: psoriatic arthrtis | | | | |
| Horneff et al. (2015): etanercept. | <u>Design</u><br>Multicenter, randomized, placebo-controlled double-blind, 2-phase study from May 2011. Phase 1 was uncontrolled.<br><br><u>Follow-up</u><br>24 weeks (fase 1) and 24 weeks (fase 2)<br><br><u>Setting</u><br>8 sites in Germany. | 41 JIA patients aged 6 to 18 years with active, refractory ERA (enthesitis-related arthritis).<br><br>2 patients were excluded during phase I of the study. 1 patient did not receive ACR Pedi 30 response and was excluded during phase II. No patients dropped out of the study during the double-blind phase (II).<br><br><u>Age at baseline, mean ± sd, years</u><br>Placebo: 14.1 ±1.9<br>Etanercept: 12.662.8 | Phase I: patients received etanercept.<br><br>Patients considered to be treatment responders at week 24 according to the American College of Rheumatology (ACR) Pediatric 30 (Pedi 30) criteria for improvement in juvenile arthritis entered phase II, a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study, for an additional 24 weeks. In phase II, | The primary end point was occurrence of a disease flare from week 24 to week 48, based on the ACR preliminary definition of disease flare in juvenile arthritis.<br>Other outcomes: global assessment of disease activity, well-being. | At week 24, treatment with etanercept resulted in response rates of 93%, 93%, 80%, 56%, and 54% based on the ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90, and Pedi 100 criteria, respectively.<br><br>Physician's global assessment of disease activity, parent's assessment of patient's overall well-being, and the Childhood Health Assessment Questionnaire disability index improved by 91%, 80%, and 86%, respectively.<br><br>The Juvenile Arthritis Disease Activity Score based on 10-joint counts (JADAS10) decreased by 87%, respectively.<br><br>Up to week 48, 12 disease flares | -Small number of patients. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Disease duration, mean ± sd, years<br>Placebo: 3.2 ±3.5<br>Etanercept: 2.4 ±2.1<br><br>Male, no. (%)<br>Placebo: 14 (77.7)<br>Etanercept: 14 (70) | 38 patients received placebo (n=18) or continued receiving etanercept (n=20). | | occurred, in 9 patients receiving placebo and 3 patients receiving etanercept (OR 6.0, p=0.02).<br><br>There were no serious infections, malignancies, or deaths. | |
| Kingsbury et al. (2014): adalimumab. | Design<br>International, multicenter, open-label, phase 3b study.<br><br>Follow-up<br>Minimum 24 weeks, up to 120 weeks.<br><br>Setting<br>14 sites in the US and EU. | Eligible patients were aged 2 to <4 years or aged ≥4 years and weighing <15 kg with moderately to severely active polyarticular or polyarticular course JIA, as defined per the International League of Associations for Rheumatology ILAR) criteria.<br><br>A total of 32 patients were enrolled (15 from the US and 17 from the EU), and all received ≥1 dose of adalimumab, | Qualified patients received adalimumab subcutaneously (24 mg/m2, maximum 20 mg/dose) eow for a minimum of 24 weeks in a clinical setting.<br><br>The continuation of prior JIA treatments, such as MTX, stable doses of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and/or low-dose | Safety<br>Adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs, such as hospitalization, death, life-threatening, significant disability), and events of special interest.<br><br>Efficacy measures<br>As secondary study endpoints, American College of Rheumatology pediatric (PedACR) | Safety<br>AE incidence rates included any AEs (29/32, 91%), serious AEs (5/32,<br>16%), infectious AEs (25/32, 78%), and serious infections (3/32, 9%).<br><br>No deaths, malignancies, or opportunistic infections were reported.<br><br>Efficacy measures<br>At week 96, 92% of patients achieved PedACR30, and 77% achieved PedACR70. | -open-label<br>-small number of patients,<br>-indirect measurement of pain (via parent assessment)<br>-the limited length of follow-up to date, which does not allow conclusions to be made about long-term side effects and safety<br>-lack of assurance that responders could continue |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | with<br>31 patients (97%) completing 24 weeks of treatment.<br><br>Two patients withdrew prior to week 60, while one patient withdrew from the study at the week 60 visit. Three additional patients discontinued the study after week 60. 26 patients (81%) completed the study after achieving age and weight termination criteria, with 13 patients completing week 96 and three patients completing week 120.<br><br>Most patients were female and white (Table 1). The mean age at baseline was 3 years, | corticosteroids (equal to prednisone ≤0.2 mg/kg/day) was permitted.<br><br>In the US, patients could continue in the study until reaching age 4 and ≥15 kg; in EU, patients could continue in the study for up to 1 additional year after reaching age 4 and ≥15 kg to allow time to transition to an appropriate treatment.<br><br>Patients had a screening visit, baseline visit, and visits at weeks 2, 4, 8, 12, 16, 20, and 24. Visits occurred every 12 | 30/50/70/90 responses were determined at each visit, defined as at least 30 %, 50 %, 70 %, and 90% improvement, respectively | | receiving adalimumab upon completion of the study |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | with a mean JIA disease duration of 12 months. | weeks for patients who continued in the study after week 24. | | | |
| Klotsche et al. (2014): etanercept. | <u>Design</u><br>Prospective observational cohort (subgroup BiKer registry)<br><br><u>Follow-up</u><br>12 months<br><br><u>Setting</u><br>Centers in Germany and Austria | 61 children with JIA.<br><br>More than half of the patients (n=32 [52.5%]) had rheumatoid factor–negative polyarthritis and 18.0% (n=11) had extended oligoarthritis.<br><br>A total of 40 children (65.6%) were female and the mean ± SD age of the sample was 10.0 ± 3.9 years. Mean disease duration: 3.4 years at the start of etanercept. | A total of 61 randomly selected children with JIA were enrolled at the start of etanercept treatment between January 2008 and May 2010 for a more extensive investigation of HRQOL.<br><br>Children were prospectively followed in the first year of treatment and completed the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) at each occasion. | Health-related quality of life (HRQOL)<br>Also predictors were studied. | The mean PedsQL total score was 75. The PedsQL total score increased at a rate of 2.8 units per month ($p<0.001$) in the first 6 months of treatment, up to a level of 89.7.<br><br>A low HRQOL score was significantly highly associated with the number of tender joints, functional restrictions, pain, disease activity, and the existence of a comorbid condition at baseline. Inactive disease and reduced pain predicted better HRQOL under etanercept treatment. | -Observational study.<br>-Lack of a control group that had never taken biologic agents. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | The change in HRQOL was investigated by random-effect regression models. The time-varying variables pain and inactive disease were used for predicting the change in HRQOL. Inactive disease was defined by the Wallace et al criteria and pain was assessed on a visual analog scale (range 0–100). | | | |
| Klotsche et al. (2015): etanercept and adalimumab compared to | <u>Design</u><br>Prospective non-interventional cohort study (subgroup ongoing BiKeR | Patients with polyarticular JIA (pJIA).<br><br>More than 40% of the patients had a polyarticular onset of JIA | Between 1 January 2001 and 31 December 2012, 1162 patients started treatment with etanercept | Serious adverse events (SAE) and events of special interest (ESI) | <u>Serious adverse events</u><br>Among the 1414 patients treated with ETA (n=1414; 4461 exposure years (EY)) and ADA (n=320; 493 EY), significantly more SAE, infections and medically important | The small sample size, brief follow-up time and limited exposure years are still too low to draw robust conclusions, |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| methotrexate. | and in case age ≥18 years: JuMBO registry).<br><br><u>Follow-up</u><br>The mean observation time was 5.5 years (1 month to 13.1 years) for the total cohort of 2263 patients with JIA and 8.9 years for the JuMBO subcohort (n=646).<br><br><u>Setting</u><br>Centers in Germany and Austria | (ie, 36% rheumatoid factor (RF)-negative and 8% RF-positive polyarthritis).<br><br>Patients with systemic JIA on a polyarticular disease course comprised 7.6% of the cohort, and approximately 50% of them showed extra-articular manifestations.<br><br>Patients had a mean age of 11.3 years at enrolment. | (ETA) and 46 with adalimumab (ADA). A total of 1055 patients were included in the biologic-naive MTX control group.<br><br>Patients were prospectively assessed semiannually by physician-reported and patient-reported outcomes via questionnaires to study long-term safety. | | infections were observed (ETA: 4.5, 5.7, 0.9; ADA: 4.7, 11.4, 0.4 per 100 EY) compared with those treated with MTX alone (n=1455; 2.907 EY; 2.6, 5.5, 0.5 per 100 EY).<br><br><u>Infections</u><br>Among patients treated with ETA and ADA (n=320; 493 EY), significantly more infections and medically important infections were observed (ETA: 5.7, 0.9; ADA: 11.4, 0.4 per 100 EY) compared with those treated with MTX alone (n=1455; 2.907 EY; 5.5, 0.5 per 100 EY).<br><br><u>Malignancies</u><br>The risk for malignancies was not significantly increased for ETA and ADA compared with MTX (0.09, 0.27 and 0.07/100 person-years). | especially for ADA.<br><br>The possible influences of disease duration, disease severity, concomitant morbidity, drug history, use of glucocorticoids and further immune response modifiers in the biological cohort cannot yet be estimated with sufficient precision. |
| Lovell et al. (2015): abatacept. | <u>Design</u><br>4-month open-label lead-in phase, followed | Patients with JIA ages 6–17 years.<br><br>To be eligible, patients | The efficacy and safety of abatacept in patients with juvenile idiopathic | <u>Primary outcome: safety:</u><br>Acute infusion-related events. | The overall incidence rate (events per 100 patient-years) of adverse events decreased during the LTE phase (433.61 events during the | A large proportion of the study population discontinued |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | by a 6-month double-blind withdrawal phase, followed by a open-label LTE phase.<br><br>Follow-up<br>Up to 7 years.<br><br>Setting<br>43 pediatric rheumatology centers in Europe, Latin America, and the US belonging to the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group or the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. | were required to have had an inadequate response or intolerance to at least 1 DMARD (including TNF-blocking agents), active disease at the time of enrollment (at least 2 joints with active arthritis and 2 joints<br>with limited range of motion), and a history of at least 5 joints with active arthritis (swollen joints or joints with a limited range of motion and pain or tenderness).<br><br>153 (80.5%) of 190 patients entered the long-term extension (LTE) phase, and 69 patients (36.3%) completed it. | arthritis (JIA) who experienced an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs were previously established in a phase III study that included a 4-month open-label lead-in period, a 6-month double-blind withdrawal period, and a long-term extension (LTE) phase.<br><br>The aim of this study was to present the safety, efficacy, and patient-reported outcomes of abatacept treatment (10 mg/kg every 4 | Defined as those reported within 1 hour of the start of infusion.<br><br>Serious adverse event (SAE). These included a fatal or life-threatening AE, an AE requiring hospitalization or prolonged hospitalization, an AE resulting in persistent or significant disability or incapacity, cancer, a congenital anomaly/birth defect, overdose, develop-ment of drug dependency or drug<br>abuse, or an important medical event. | short-term phase [combined lead-in and double-blind periods] versus 132.39 events during the LTE phase).<br><br>Similar results were observed for serious adverse events (6.82 versus 5.60), malignancies (1.12 versus 0), and autoimmune events (2.26 versus 1.18), but not for serious infections (1.13 versus 1.72).<br><br>American College of Rheumatology (ACR) Pediatric 30 (Pedi 30) responses, Pedi 70 responses, and clinically inactive disease status were maintained throughout the LTE phase in patients who continued to receive therapy.<br><br>Improvements in the Child Health Questionnaire physical and psychosocial summary scores were maintained over time. | participation during the course of the LTE phase |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | weeks) during the LTE phase.<br><br>Patients enrolled in the phase III trial could enter the open-label LTE phase if they had not achieved a response to treatment at month 4 or if they had received abatacept or placebo during the doubleblind period. | <u>Secundaire outcome</u><br>Proportions of patients achieving ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, and Pedi 90 responses<br><br>Clinically inactive disease status. Defined as no joints with active disease, a physician's global assessment disease activity score of #10 [range 0–100], and an erythrocyte sedimentation rate [ESR] of ≤20 mm/ hour) | | |
| Schmeling et al. (2014): adalimumab. | <u>Design</u><br>BiKeR: a longitudinal multicenter observational study that has | 289 patients with a total of 1,046 visits were identified (435.7 patient-years).<br><br>Biologics-naive group; | The aim was to evaluate the efficacy and safety of adalimumab in patients JIA. | <u>Disease activity:</u><br>ACR Pedi 30, 50, 70, 90 criteria<br><br>German Childhood Health Assessment | Biologics-naive vs biologic-switcher, at 6 months of treatment:<br>ACR Pedi 30: 63.4% vs 47.6%<br>ACR Pedi 50: 61.0% vs 38.1%<br>ACR Pedi 70: 48.8% vs 21.9%<br>ACR Pedi 90: 34.2% vs 15.2% | -nonrandomized design and its inherent risk of confounding.<br>-short followup duration |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | been maintained since 2000. Data from 2008 to April 2013 were obtained.<br><br><u>Follow-up</u><br>1, 3, 6 months and every 6 months thereafter during treatment<br><br><u>Setting</u><br>23 centers in Germany and Austria | n=130. This group consisted of patients who had not received therapy with a biologic agent prior to initiation of Adalimumab.<br><br>Biologic-switcher group: n=159. This group consisted of patients who had been treated with a different biologic agent prior to initiation of adalimumab.<br><br>Women: 198 (68.5%).<br><br>Median age at JIA onset: 6.3 years (interquartile range [IQR] 2.6–10.3).<br><br>Median age at start treatment: 13.1 years in the total cohort (IQR 9.7–15.6) (12.6 years in the biologics-naive group | Baseline demo-graphic and clinical characteristics and disease activity parameters were documented.<br><br>Efficacy was determined using the ACR Pedi response criteria and a 10-joint count (JADAS-10).<br><br>Safety assessments were based on adverse event reports from the responsible physician. | Questionnaire at 1, 3, and 6 months and every 6 months thereafter during treatment.<br><br>JADAS-10: at baseline, month 1, 3, 6 and every 6 months thereafter during treatment.<br><br><u>Toxicity</u><br>Standardized forms, including detailed AE forms of special interest (such as infections and malignancy) were used. | p=0.038; p=0.0021, p=0.0002 and p=0.0031 for ACR Pedi 30, 50,70 and 90 respectively.<br><br>A high proportion of patients demonstrated a significant response to treatment, with a marked decrease in the JADAS-10 score in both the biologics-naive group and the biologic-switcher group:<br>The median JADAS-10 score at treatment start was significantly higher in the biologics-naive group than in the biologic-switcher group (12.9 versus 8.5; p=0.00044), although the score in the biologics-naive group was lower over the course of adalimumab treatment.<br><br>Inactive disease occurred in a small proportion of patients (2.5% versus 7.3% at month 6 and 4.6% versus 7.0% at month 12 in biologics-naive and biologicswitcher patients, respectively) | -Clinicians were allowed to start or discontinue treatment with concomitant medications during the observation period. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | versus 13.6 years in the biologic-switcher group.<br><br>Treatment was discontinued in 58 patients for the following reasons:<br>- inefficacy 11.1%<br>- adverse events 5.2%<br>- remission 4.5%<br>- patient request 11.8%<br>- other reasons 7.9%. | | | 48 patients experienced 222 adverse events (50.9 per 100 patient-years).<br>-serious: n=11 (2.5 per 100 patient-years).<br>-47 infections were observed in 31 biologics-naive patients, and 28 infections were observed in 19 biologicswitcher patients (24.7 versus 11.4 per 100 patient-years).<br>-no malignancies<br>-no death | |
| Tarkiainen et al. (2015): biologic agents. | <u>Design</u><br>Retrospective multicenter study<br><br><u>Follow-up</u><br>Median follow-up of an individual patient: 51 months (range 1-155).<br><br><u>Setting</u><br>Three tertiairy | 348 consecutive patients with JIA, JIA associated uveitis or chronic anterior uveitis without arthritis were included.<br><br>A total of 19 patients (5.5%) had systemic-onset JIA, 30 (8.6%) had persistent and 65 (18.7%) extended oligoarthritis, 175 (50.3%) had RF-negative | The aim of this study was to carry out a safety evaluation of biologic agents in patients with JIA and associated uveitis.<br><br>All on-drug AEs were recorded, including serious AEs (SAEs), within | (serious) adverse events (e.g. infections, malignancies, dead) | A total of 274 patients (79%) had one or more infections, which were the most common AEs.<br><br>44 patients (12.6%) had a serious infectious AE:<br>21 on ETN (4.2/100 py),<br>19 on IFX (3.4/100 py),<br>3 on ADA (2.1/100 py) and<br>1 (97.5/100 py) on GLM.<br><br>The occurrence of serious infectious AEs on RTX (37.5/100 | -retrospective, descriptive study.<br>-efficacy was not measured.<br>Causuality of AEs, especially during combination therapy with DMARDs, remains unclear<br>- Due to the low number of patient-years on nonanti- |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | centers in Finland | and 16 (4.6%) RF-positive polyarthritis, 10 (2.9%) had psoriatic and 22 (6.3%) enthesitis-related arthritis, 1 (0.3%) was unclassified and 10 (2.9%) had uveitis only.<br><br>At baseline, 104 patients (30%) had arthritis and uveitis, 110 (31.6%) were HLA-B27 positive and 106 (30.5%) had ANAs.<br><br>62% were female.<br><br>Median age at onset of JIA was 4.7 years (range 0.7-15.9) and the median age at onset of anti-TNF was 10.8 years (range 2.17-19.16).<br><br>A total of 1516 patient-years (py) were included: 710 on etanercept, | 2 months after discontinuation of the drug, and for RTX, all AEs 6 months from the first of the two infusions given.<br><br>To detect malignancies, records (if available) were screened up to 2 years after termination of the drug. However, only the time until discontinuation was counted as patient-years (py). | | py) was greater than on all other anti-TNFs, with a relative risk (RR) of 6.16 (95% CI 1.59, 23.8) (p=0.008).<br><br>At least one AE occurred in 319 (92%) patients and 121 (35%) had at least one serious AE (SAE).<br><br>The rate of SAEs was:<br>11.4/100 py on etanercept,<br>11.8 on infliximab,<br>10.1 on adalimumab,<br>15.7 on abatacept,<br>31.2 on tocilizumab<br>87.5 on rituximab, higher than with most anti-TNF agents (p=0.005).<br><br>No cases of malignancies were detected.<br><br>2 patients with severe systemic-onset JIA died (these include pneumonia) | TNFs compared with anti-TNFs, more sophisticated statistical testing could not be performed. Therefore our data on non-anti-TNFs are mainly descriptive. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 591 on infliximab,<br>188 on adalimumab,<br>8 on rituximab,<br>5 on anakinra,<br>6 on tocilizumab,<br>6 on abatacept<br>1 on golimumab. | | | | |
| Vastert et al. (2014): Recombinant interleukin-1 receptor antagonist. | <u>Design</u><br>Prospective cohort study<br><br><u>Follow-up</u><br>32 months (range 12-54 months)<br><br><u>Setting</u><br>University Medical Center | 20 patients who fulfilled the International League of Associations for Rheumatology criteria for systemic JIA.<br><br>Patients with newly diagnosed JIA very early in the disease course (i.e., when they had failed to respond to NSAIDs but before the start of systemic steroids).<br><br>Patients presented to the Center between April 1, 2008 and January 1, 2012. | Therapy with recombinant IL-1Ra (2 mg/kg) was initiated, before systemic steroid treatment was administered.<br><br>Patients were monitored clinically and immunologically.<br><br>The protocol contained a stop strategy for patients who met at least the adapted American College of | Disease activity<br>Infections | **Disease activity**<br>*After 3 months*<br>85% of the patients showed an adapted ACR Pedi 90 response or had inactive disease; 75% of the patients achieved this response while receiving recombinant IL-1Ra alone.<br><br>*After 1 year*<br>17 of the 20 patients met the criteria for clinically inactive disease, and 13 of these patients met these criteria while receiving monotherapy with recombinant IL-1Ra.<br><br>Because of persistent disease activity, 7 of the 20 patients required additional therapy besides | Low numbers (n=20) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | No. male/no. female: 13/7<br><br>Age at disease onset, mean (range) years 7.9 (1.1–15.3)<br><br>No. of arthritic joints at diagnosis, mean (range) 4.4 (1-14) | Rheumatology 90% criteria for improvement in JIA (ACR Pediatric 90 [ACR Pedi 90]) after 3 months. | | recombinant IL-1Ra.<br><br>73% of patients with at least an adapted ACR Pedi 90 response at 3 months could stop recombinant IL-1Ra treatment within 1 year.<br><br>*After 2 years*<br>12 (86%) of 14 patients met the criteria for disease remission, either while receiving (n=4) or not receiving (n=8) medication.<br><br>*After 3 years*<br>10 (91%) of 11 patients met the criteria for disease remission, either while receiving (n=2) or not receiving (n=8) medication.<br><br>**Infections**<br>No serious invasive infection was reported, although mild cutaneous or upper airway infection and reactivation of infection with herpes simplex virus type 1 were reported in several patients, none of whom | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | required hospitalization or intravenous antibiotic treatment. | |
| Wallace et al. (2014): early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. | Design<br>Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study<br><br>Follow-up<br>12 months<br><br>Setting<br>The original TREAT study was conducted by 15 Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) sites in the United States. | 85 patients aged 2 to 16 years with clinically active poly-JIA (RF-positive or negative) of less than 12 months in duration were enrolled in the original trial; data from these same patients were used for the present analysis.<br><br>Other categories of JIA were excluded to increase the homogeneity of the study population.<br><br>At baseline, patients had no prior therapy with the exception of brief oral (or intraarticular) steroids, or methotrexate (MTX; started no earlier than 6 weeks prior to | Study visits occurred at screening, baseline, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, and 12 months. All joint examinations were done by certified joint assessors who were unaware of which treatment the patient was receiving (blinded joint assessment). At each visit after baseline, patients were assessed for ACR Pediatric response level, CID, and flare of disease.<br><br>There were interim treatment assessments at 4 | CID within 6 months of baseline visit.<br><br>CID was strictly defined as:<br>(1) no joints with active arthritis;<br>(2) no fever, rash, serositis, splenomegaly, or generalized lymphadenopathy attributable to JIA;<br>(3) no active uveitis;<br>(4) ESR in the normal range in the laboratory where tested; and<br>(5) a physician's global assessment of disease activity score of 011. | 58 (68.2%) of the 85 patients achieved CID at 1 or more visits including 18 who received blinded MEP, 11 while receiving MTX monotherapy, and 29 while receiving open-label MEP.<br><br>Patients starting on MEP achieved CID earlier (median of 168,5 and 192 days respectively, p=0.1) and had more study days in CID compared to those starting MTX (p=0.53), but the differences were not significantly different.<br><br>Patients given MEP (more aggressive therapy) earlier in the disease course were statistically more likely to have a higher proportion of follow-up visits in CID than those with longer disease course at baseline (p=0.002).<br><br>Those who achieved American | -Small sample size and no sample size calculation was performed.<br>-The treatment period of observation was limited to 12 months when the true benefits of early control of disease may require longer-term followup studies. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | enrollment). | and 6 months that influenced treatment allocation. At the 4-month visit, patients who failed to achieve an ACR Pediatric 70 were switched to open-label MEP medications. Similarly, patients who did not achieve CID at the 6-month visit were switched to open-label MEP medications. | At the 12-month visit patients were assessed for clinical remission on medication (CRM), defined as CID for a period of 6 consecutive months.<br><br>Flare was defined as worsening of 3 or more of any of the 6ACR core set variables by the following amounts from the previous visit: physician's global assessment of disease activity by at least 2 units on a 0-10 Likert scale; parent/subject assessment of overall well-being by a least 2 units on a 0-10 Likert scale; | College of Rheumatology Pediatric 70 response at 4 months had a significantly greater proportion of follow-up visits in CID, compared to those who failed to achieve this improvement (OR = 7.95, 95% CI 4.93–12.83; p<0.0001).<br><br>Of the 32 patients who met criteria for CID and then lost CID status, only 3 fulfilled the definition of disease flare. | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | increase of at least 2 joints with active arthritis; increase of at least 2 joints with limitation of motion; increase of a minimum of +0.125 on the CHAQ; increase of the ESR from normal to abnormal. | | |
| Windschall et al. (2015): etanercept. | <u>Design</u><br>prospective long-term observational study (BiKeR)<br><br><u>Follow-up</u><br>Mean observation time under treatment per patient was 14.6 months.<br><br>Data in the BIKER registry are | Between January 2001 and June 2013, a total of 13 patients under the age of 2 years, including four patients with systemic JIA (sJIA), four patients with extended oligoarthritis one patient with persistent oligoarthritis and four patients with RF negative polyarthritis were treated with etanercept.<br><br>The age (mean, SD) at | The aim of the present study was to evaluate the efficacy and safety of treatment with etanercept in children with JIA younger than 2 years. | PedACR response Criteria.<br><br>JADAS-10.<br><br>Inactive disease (according to the criteria of Wallace, | 6/11 patients reached a PedACR 70 response.<br><br>JADAS-10 improvement from start of treatment to last observation was shown in the majority of patients with a tendency to better improvement in nonsystemic JIA patients (mean improvement 8.5 ± 5.6 in sJIA, 13.2 ± 16.6 in nonsystemic JIA).<br><br>2 patients with sJIA and 1 with nonsystemic JIA achieved inactive disease. | -Small number of patients (especially adverse events rates have to be interpreted cautiously) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | collected at 3 months after treatment start and semiannually afterwards, the visits up to 24 months after treatment are part of this study.<br><br><u>Setting</u><br>Centers in Germany and Austria | disease onset was 1.1, 0.4 years.<br><br>The age at start of therapy with etanercept was 1.7, 0.3 years, and the disease duration until start of treatment was 0.6, 0.3 years.<br><br>Eleven patients with follow-up assessments were analysed.<br><br>Prior to etanercept, all patients have been exposed to methotrexate. | | 2011)<br><br>Safety assessments were based on adverse events (AE) and serious adverse events (SAEs) reports. | 8 AE (73%) occurred:<br>5 AE were infections not leading to discontinuation of etancerpt.<br><br>2 SAEs occurred, including 1 malignancy.<br><br>Reasons for discontinuation (n=8, 73%):<br>-inefficacy in 3 (2 sJIA)<br>-intolerance in 2<br>-remission in 3 (2 sJIA)<br>-the parents' request in 1 patient. | |
| Windschall et al. (2015): etanercept. | <u>Design</u><br>Retrospective analysis in a prospective long-term observational study (BiKeR)<br><br><u>Follow-up</u> | Until December 2012, a total of 1,678 JIA patients, incorporating 238 ERA, 315 ExtOA and 127 PsA patients were included.<br><br>The mean age at the start of therapy with | This study aims to evaluate the efficacy and safety of etanercept in a large number of patients with different categories of JIA: extended oligoarthritis | PedACR 30/50/70 response criteria.<br><br>JADAS-10 | Patients of all JIA categories demonstrated comparable improvement without any detectable statistical difference, while the PedACR50 and -70 response rates were numerically highest in patients with ERA.<br><br>JADAS-10 demonstrated marked | -For PedACR, a figure is available only, exact results have not been described in the text.<br>-open and non-randomized character |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | At least one assessments at baseline and at the 3 month visit. Up to 24 months.<br><br><u>Setting</u><br>Centers in Germany and Austria | etanercept was higher in patients of the JIA categories ERA (mean±SD 14.8± 2.8 years) and PsA (13.6±3.5 years).<br><br>Mean age was higher in patients with RFposPA than in RFnegPA.<br><br>The disease duration before etanercept treatment was highest in the category ExtOA (6.3±4.2). | (ExtOA), enthesitis-related arthritis (ERA) and psoriasis arthritis (PsA).<br><br>JADAS-10 was assessed at baseline and 1, 3, 6 months and every 6 months thereafter.<br><br>(Severe) adverse events were recorded at 1, 3 and 6 months and every 6 months thereafter.<br>. | Safety assessments were based on adverse events' reports. | improvement compared to baseline after 3 to 24 months in:<br>-ExtOA [16.1±7.6 (baseline), 5.1±5.2<br>(3 months), 3.0±3.5 (24 months)];<br><br>-ERA (15.3±7.2, 4.4±4.7, 4.0±4.9)<br><br>-PsA (14.7±6.4, 5.0±4.6, 5.3±6.4).<br><br>Compared to patients with PA (polyarticular-course JIA), the rate of serious adverse events [RR 1.39 (0.95–2.03, p=0.08)] and nonserious [1.18 (1.02–1.35; p=0.03)] adverse events were elevated.<br><br>Few serious infections have been reported: 1 in a PsA, 4 in ExtOA patients and 2 in ERA patients.<br><br>None of the patients with the three newly approved categories died during observation. | -voluntary participation of clinicians |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | In 2 ERA patients, malignancies were observed. No malignancy was documented in the JIA categories PsA and ExtOA. | |
| Yokota et al. (2014): tocilizumab. | <u>Design</u><br>2 clinical studies of TCZ in sJIA and their LTE.<br><br>-an open-label, dose-escalation, phase II study<br>-a phase III study that included an open-label, lead-in phase (6 weeks) and a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase (12 weeks).<br>-In the LTE of both studies, patients were to | 67 patients with sJIA aged between 2 and 19 years.<br><br>Inclusion also required active disease, which was defined by C-reactive protein (CRP) elevation (≥15 mg/l; normal range, <3 mg/l) and inadequate response to corticosteroids (≥ 0.2 mg/kg prednisolone equivalent) for ≥ 3 months.<br><br>Sex, n (%):<br>Male 29 (43.3)<br>Female 38 (56.7)<br><br>Age, yrs, mean (± SD)/median (min–max): | To assess the longterm safety and effectiveness of tocilizumab (TCZ) in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA).<br><br>The longterm extension phase of 2 pivotal studies (phase II with 11 patients and phase III with 56 patients) in patients with active sJIA was analyzed.<br><br>Patients received open-label TCZ (8 mg/kg, every 2 weeks) without | (serious) adverse events (for up to 5 years)<br><br>ACR response | Rates of AE and serious AE were 803.7/100 patient-years (PY) and 34.7/100 PY, respectively.<br><br>The most common serious AE were infections (13.2/100 PY). No cases of malignancy or death were reported.<br><br>ACR response rates were maintained throughout the study: at Week 168, JIA ACR 30, 50, 70, 90, and 100 response rates were 80.3%, 80.3%, 75.4%, 60.7%, and 18.0%, respectively.<br><br>22 of 67 patients (32.8%) discontinued corticosteroids without flare. | -Sponsored by a pharmaceutical company |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | receive TCZ 8 mg/kg every 2 weeks<br><br><u>Follow-up</u><br>Up to 5 years (mean 3,4).<br><br><u>Setting</u><br>University Hospital. Single or multicenter?<br>Japan | 8.3 (± 4.3)/8.0 (2–19)<br><br>All patients received corticosteroid at baseline. Median duration of exposure to TCZ was 3.4 years.<br><br>9 patients withdrew from the study: 4 because of adverse events (AE), 4 because of the development of anti-TCZ antibodies, and 1 because of inadequate response. | concomitant use of disease-modifying antirheumatic drugs.<br><br>Treatment period: 168 weeks (<168 weeks: censoring).<br><br>Corticosteroid doses were maintained during the phase II and III study periods and were allowed to be tapered at the investigator's discretion during the LTE study, | | | |

## Evidence tabel uitgangsvraag 4

| Study | Design, follow-up, setting | Patients | Method | Outcomes | Results | Results critical appraisal |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Chang et al. (2015): medication withdrawal. | Design<br>Retrospective single-center cohort study<br><br>Follow-up<br>Mean 3.81 ± 2.67 years.<br><br>Setting<br>Children's Hospital Los Angeles (CHLA)<br><br>Study period<br>Between January 1, 2000 and December 31, 2011. | 335 patients (239 polyarticular JIA and 96 ERA patients) with a mean age at diagnosis of 11 years (range 1–18 years)<br><br>68% female and 54% Hispanic.<br><br>44% of polyarticular JIA patients were RF positive, 50% were RF negative, and in 6% RF status was unknown.<br><br>Definition CID (Clinical Inactive Disease):<br>1) no joints with active arthritis,<br>2) no fever, rash, serositis, splenomegaly, or | For each patient, the first episode of CID during the study period was used for analysis.<br><br>Clinical remission on medication was defined as 6 months of CID on medications, and clinical remission off medication was defined as continued CID for ≥12 months after medication discontinuation.<br><br>FFS analysis was performed | Primary outcome:<br>Flare-free survival after therapy discontinuation.<br><br>Flare was defined as no longer fulfilling the criteria for CID for more than 1 visit. | 64% of all patients achieved CID.<br><br>89% of patients on combination therapy who withdrew TNFi first flared within 12 months despite continuing MTX, compared to 12% of those who withdrew MTX and continued TNFi ($p<0.0005$).<br><br>Once all medications are discontinued, the order of medication withdrawal has no impact on FFS. 27% of patients discontinued all medications, but 63% flared within 12 months, and only 49% of these regained CID within 12 months of restarting therapy.<br><br>FFS was independent of disease subtype, rheumatoid factor status, initial erythrocyte sedimentation rate, initial joint count, corticosteroid exposure, | Single-center retrospective study.<br><br>Patients on MTX monotherapy had the best FFS after medication withdrawal (not statistically significant). This may represent a subset of patients with a milder disease, since the institutional practice was to start TNFi after failing a 1–3-month trial of MTX. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | lymphadenopathy attributable to JIA,<br>3) no active uveitis,<br>4) normal erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein level, or if elevated, not attributable to JIA,<br>5) best possible physician's global assessment of disease activity score on scale used, and<br>6) 15 minutes of morning stiffness. | using Kaplan-Meier survival curves in patients who had achieved CID and tapered medications in 4 treatment withdrawal arms::<br>1) TNFi plus MTX, tapered off MTX first (group1),<br>2) TNFi plus MTX, tapered off TNFi first (group 2),<br>3) MTX monotherapy (group 3),<br>4) TNFi monotherapy (group 4).<br><br>TNFi: tumor necrosis factor inhibitor<br><br>MTX: methorexate | | time in CID, and method of medication discontinuation. | |

## Evidence tabel uitgangsvraag 6

| Study | Design, follow-up, setting | Patients | Method | Outcomes | Results | Results critical appraisal |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Heijsteck et al. (2013): measles-mumps-rubella booster vaccination. | Design<br>Randomized, multicenter, open-label clinical equivalence trial<br><br>Follow-up<br>12 months<br><br>Setting<br>5 academic hospitals in the Netherlands between May 2008 and July 2011. | 137 patients with JIA aged 4 to 9 years.<br><br>Of 137 randomized patients, 131 were analyzed in the modified intention-to-treat analysis, including 60 using methotrexate and 15 using biologics.<br><br>Age, mean (95% CI), y<br>Booster Gr: 6.3 (5.9-6.7)<br>Control Gr: 6.5 (6.2-6.9)<br><br>Disease duration at inclusion, mean, y<br>Booster Gr: 2.7 (2.3-3.1)<br>Control Gr: 3.0 (2.6-3.5)<br><br>Juvenile idiopathic arthritis | Patients were randomly assigned to receive MMR booster vaccination (n=68) or no vaccination (control group; n=69). Among patients taking biologics, these treatments were discontinued at 5 times their half-lives prior to vaccination.<br><br>Disease activity in the year following randomization was compared between revaccinated patients and controls | Disease activity as measured by the Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27), ranging from 0 (no activity) to 57 (high activity).<br><br>Primary immunogenicity outcomes were seroprotection rates and MMR-specific antibody concentrations at 3 and 12 months. | Disease activity during complete follow-up did not differ between 63 revaccinated patients (JADAS-27, 2.8; 95% CI, 2.1-3.5) and 68 controls (JADAS-27, 2.4; 95% CI, 1.7-3.1), with a difference of 0.4 (95% CI, -0.5 to 1.2), within the equivalence margin of 2.0. | The data are not applicable to primary MMR vaccinations because these theoretically have a higher risk of disease caused by the live attenuated viruses.<br><br>Primarily patients with low disease activity were included because of physicians' and/or parents' hesitancy to vaccinate patients with |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | subtype, No. (%)<br>Oligoarticular, persistent<br>Booster Group: 32 (51%)<br>Control Group: 40 (59%)<br><br>Oligoarticular, extended<br>Booster Group: 8 (13%)<br>Control Group: 4 (6%)<br><br>Polyarticular<br>Booster Group: 14 (22%)<br>Control Group: 13 (19%)<br><br>Rheumatoid factor–positive:<br>Booster Group: 1/14<br>Control Group: 1/13<br><br>Systemic onset:<br>Booster Group: 6 (10%)<br>Control Group: 9 (13%)<br><br>Psoriatic arthritis:<br>Booster Group: 3 (5%)<br>Control Group: 2 (3%) | using a linear mixed model.<br><br>A difference of 2.0 points in the JADAS-27 was the equivalence margin and therefore considered clinically relevant. A treatment group difference of less than 2.0 points in the JADAS-27 in either direction would lead to the final conclusion of no effect of vaccination on disease activity | | | active disease. Therefore, conclusions may not pertain to patients with high disease activity. |

## Evidence tabel uitgangsvraag 7

| Study | Design, follow-up, setting | Patients | Method | Outcomes | Results | Results critical appraisal |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Foeldvari (2009), Comparing celecoxib with naproxen. | <u>Design</u><br>Multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study<br><br><u>Follow-up</u><br>12 weeks (there was an optional 12 week open-label phase)<br><br><u>Setting</u><br>Multicenter | 242 children aged 2–16 years, inclusive, weighing at least 9 kg, with pauciarticular or polyarticular-course JRA, with or without systemic onset, according to ACR criteria, were eligible.<br><br>67 (87%) subjects who received celecoxib 3 mg/kg bid, 71 (86.6%) subjects who received celecoxib 6 mg/kg bid, and 74 (89.2%) subjects who received naproxen 7.5 mg/kg id completed the double-blind phase.<br><br>About 10% of the enrolled subjects had systemic | The objective was to compare the efficacy and safety of celecoxib and naproxen in children with JIA.<br><br>Subjects were randomized to receive a target dose of celecoxib 3 mg/kg bid or 6 mg/kg bid, or a target dose of naproxen 7.5 mg/kg bid for 12 weeks (maximum allowed dose = 600 mg total daily dose). | Primary efficacy measure: ACR Pedi 30 at week 12.<br><br>Adverse events | Both celecoxib doses were at least as effective as naproxen at Week 12 [ACR Pedi 30 treatment differences: celecoxib 3 mg/kg bid – naproxen = 1.36% (95% CI –13.08 to 15.80); Celecoxib 6 mg/kg bid – naproxen = 13.02% (95% CI –0.22 to 26.25)].<br><br>Celecoxib 6 mg/kg bid had a numerically higher response rate than celecoxib 3 mg/kg bid at all postrandomization visits and a numerically higher response rate than naproxen 7.5 mg/kg bid at Weeks 4, 8, and 12.<br><br>Adverse event rates were similar for all treatment groups, except that gastrointestinal adverse events were more common in the naproxen group, although the difference was not | -randomization of allocation unclear<br>-Total numbers of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | onset of the disease. | | | statistically significant. | |
| Ruperto (2005). Meloxicam compared with naproxen. | <u>Design</u><br>Multicenter double-blind, randomized clinical trial.<br><br><u>Follow-up</u><br>Short-term (3 months) and long-term (12 months).<br><br><u>Setting</u><br>International, multicenter | Children ages 2–16 years who had active oligo-course or poly-course JIA and who required therapy with a nonsteroidal antiinflammatory drug were eligible.<br><br>182 patients (81%) completed the 12-month treatment period. | Objective: to evaluate the efficacy and safety of 2 different doses of meloxicam oral suspension compared with the efficacy and safety of naproxen oral suspension.<br><br>Patients were randomly allocated to receive therapy with meloxicam oral | ACR Pedi 30<br><br>Safety parameters were assessed by evaluating the frequency of adverse events in the 3 groups. | Response rates according to the ACR pediatric 30 criteria improved from month 3 to month 12, as follows:<br>- from 63% (n=46/73) to 77% (n=56/73) in the meloxicam 0.125 mg/kg group;<br>- from 58% (n=43/74) to 76% (n=56/74) in the meloxicam 0.25 mg/kg group;<br>- from 64% (n=50/78) to 74% (n=58/78) in the naproxen group.<br><br>Meloxicam 0.125 versus naproxen: OR=0.74 (95% CI: 0.30-1.83) | -A placebo group, although desirable, was not included due to ethical considerations<br>- It is conceivable that the use of the ACR Pedi 30 in patients with oligo-course disease, in whom the total number of joints involved is low, may have led to an overesti- |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | suspension, 0.125 mg/kg body weight in a single daily dose (n=73); meloxicam oral suspension, 0.25 mg/kg body weight in a single daily dose (n=74); or naproxen, 10 mg/kg body weight in 2 daily doses (n=78). | | Meloxicam 0.25 versus naproxen: OR=1.00 (95% CI: 0.43-2.33)<br><br>No statistically significant differences in response rates were observed between the groups (p=0.6).<br><br>There were no differences in the frequency of adverse events or abnormal laboratory values between the 3 groups.<br><br><u>Infections and infestations:</u><br>- Meloxicam, 0.125 mg/kg: 30 (41%)<br>- Meloxicam, 0.25 mg/kg: 38 (51%)<br>- Naproxen, 10 mg/kg: 39 (50%)<br>p=0.4<br><br>-Meloxicam 0.125 versus naproxen: OR=0.70 (95% CI: 0.37-1.33)<br>-Meloxicam 0.25 versus naproxen: OR=1.06 (95% CI: 0.56-1.99)<br><br>Malignancy and death: not described. | mation of the percentage of change, leading to an unreasonably high response rate |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sobel (2014), celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. | Design<br>prospective, observational, multicenter study.<br><br>Follow-up<br>Mean total follow-up time for all patients regardless of treatment group and off-NSAID observation was 18.0 months.<br><br>Patients were enrolled from April 2009 until January 2012.<br><br>Setting<br>Multicenter | Children aged >2 to <18 years with rheumatoid-factor-positive or -negative polyarthritis, persistent or extended oligoarthritis, or systemic arthritis.<br><br>A total of 274 patients (nsNSAID, n=219; celecoxib, n=55) were observed for 410 patient-years of observation.<br><br>Naproxen, meloxicam, and nabumetone were the most frequently used nsNSAIDs.<br><br>At baseline, the celecoxib group was older, had a numerically longer median time since diagnosis, and a numerically higher proportion of patients with | Eligible patients were newly or recently prescribed (<6 months) an nsNSAID or celecoxib.<br>Off-NSAID group: NSAID therapy was discontinued ≥29 days after last dose of study medication<br>Enrolled patients were followed to the end of the study, whether they remained on the original NSAID, switched, or discontinued therapy altogether. All adverse events (AEs) regardless of severity were captured in the database.<br>The rates of | Adverse events | AEs reported were those frequently observed with NSAID treatment and were similar across groups (nsNSAIDs: 52.0%; celecoxib: 52.9%).<br><br>The incidence of infections (AE) was 0.4% (n=1) in the NSAID group and 0 in the celecoxib group (and 1.3 (n=1) in the off-NSAID group).<br><br>12 unique patients experienced a total of 18 serious AEs; the most frequent were infections.<br><br>In an analysis by baseline treatment group, the SAE rate/100 PY was 3.0 (95% CI, 1.1–4.8) for patients started on nsNSAID and 2.6 (95% CI, 0.0–6.3) for patients started on celecoxib. No SAE was thought to be attributable to the study medications | -The choice of study NSAID (celecoxib or nsNSAID), dosage, frequency, and any adjustments thereof were at the treating rheuma-tologist's discretion<br>-Extensive use of concomitant medications, especially biologics and DMARDs, was a complicating factor for attribution of observed AEs to study treatment. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | a history of gastrointestinal-related NSAID intolerance. | temporary discontinuation were low (<10.3%) but numerically more common in the celecoxib group. | | | |

# BIJLAGE 3: GRADE evidence profiles

## Uitgangsvraag 1: triamcinolone-hexacetonide

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-21

**Question:** Should Triamcinolone-hexacetonide be used for JIA?

**Bibliography:** Papadopoulou et al. (2013)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Triamcinolone-hexacetonide | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Continued remission** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 74/220 (33.6%)[1] | - | Median duration (years) 0.9 (0.6 to 1.9) | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

[1] Number of patients with sustained remission

## Uitgangsvraag 1: methotrexate

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-21

**Question:** Should Methotrexate be used for JIA?

**Bibliography:** Mulligan et al. (2013)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Methotrexate | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Health-related quality of life (physical summary score) (Better indicated by higher values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 171 | - | - | mean 40.4 higher (0 to 0 higher)[1] | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Health-related quality of life (psychosocial summary sco (Better indicated by higher values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 171 | - | - | mean 47.3 higher (0 to 0 higher)[1] | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Clinically inactive disease (follow-up mean 12 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | serious[3] | none | 18/42 (42.9%) | 11/43 (25.6%) | OR 1.68 (0.9 to 3.11)[4] | 110 more per 1000 (from 20 fewer to 261 more) | □□□□ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

[1] The mean (S.D.) score of 40.4 (14.2) on the physical summary score of the CHQ-PF50 was approximately 1 S.D. below population norms whereas the respective score of 47.3 (12.1) on the psychosocial summary score was closer to the norm.

[2] One study only, no conclusion possible.

[3] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

[4] Comparison of two groups: MEP group versus methotrexate only.

## Uitgangsvraag 1: leflunomide

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-21

**Question:** Should Leflunomide be used for JIA?

**Bibliography:** Alcantara et al.

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Leflunomide | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Low disease activity (DAS28<3.2) (follow-up mean 37 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 12/31 (38.7%)[1] | 4/12 (33.3%)[2] | OR 1.16 (0.47 to 2.09) | 34 more per 1000 (from 143 fewer to 178 more) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Quality of life (follow-up mean 37 months; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 0 | - | - | MD 0.42 higher (0.13 to 0.71 higher) | □□□□ LOW | CRITICAL |

[1] Lef + MTX

[2] Lef monotherapy

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-02-08

**Question:** Should Lefluomide plus MTX be used for JIA?

**Bibliography:** Chickermane et al. (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Lefluomide plus MTX | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **ACR Pedi 30 (after 3 months of treatment) (follow-up mean 1.61 years)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 17/25 (68%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **ACR Pedi 30 (after 6 months of treatment)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 17/20 (85%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **ACR Pedi 30 (after 1 year of treatment)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 16/18 (88.9%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Adverse events (infections, malignancy, death)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | - | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

## Uitgangsvraag 2: algemeen

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-22

**Question:** Should Biologicals (etanercept infliximab, adalimumab, golimumab) be used for JIA?

**Bibliography:** Tarkiainen et al. 2015

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Biologicals (etanercept infliximab, adalimumab, golimumab) | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (follow-up mean 51 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 274/348 (78.7%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Malignancy (follow-up median 51 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/348 (0%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Death (follow-up median 51 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 2/348 (0.57%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |

## Uitgangsvraag 2: adalimumab

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-22

**Question:** Should Adalimumab be used for moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis?

**Bibliography:** Kingsbury et al. (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Adalimumab | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (follow-up 120 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[1] | - | - | - | - | none | 25/32 (78.1%) | - | RR 0.59 (0 to 0) | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Malignancies (follow-up 120 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[1] | - | - | - | - | none | 0/32 (0%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Disease activity (follow-up 96 weeks; assessed with: ACR Pedi 30)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | - | - | -[2] | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Death (follow-up 120 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/32 (0%) | - | - | - | □□□□ LOW | |

[1] international, multicenter, open-label, phase 3b study.

[2] At week 96, 92% of patients achieved PedACR30, and 77% achieved PedACR70.

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-22

**Question:** Should Adalimumab be used for juvenile idiopathic arthritis?

**Bibliography:** Schmeling et al. 2014

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Adalimumab | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Disease activity (follow-up mean 6 months; measured with: JADAS-10; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 130 | 159[1] | - | MD 4.4 higher (0 to 0 higher)[2] | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Infections (follow-up 1-52 months[3])** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/289 (0%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Malignancy (follow-up 1-52 months[3])** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/289 (0%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Death (follow-up mean 1-52 months[3])** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/289 (0%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |

[1] Intervention group: biologics-naive group, control group: biologic-switcher group.

[2] The median JADAS-10 score at treatment start was significantly higher in the biologics-naive group than in the biologic-switcher group (12.9 versus 8.5; p=0.00044).

[3] Data on adverse events were collected at the start of treatment, at months 1, 3, and 6, and every 6 months thereafter.

## Uitgangsvraag 2: etanercept

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-22

**Question:** Should Etanercept be used for persistent oligoarticular JIA?

**Bibliography:** Anink et al. (2013)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Adverse events: infections, malignancy, death** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/16 (0%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Inactive disease (follow-up mean 3 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 10/16 (62.5%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-05

**Question:** Should TNF-alpha antagonists (etanercept, adalimumab) be used in patients with non-systemic juvenile idiopathic arthritis who began treatment under 4 years old?

**Bibliography:** Giménez-Roca et al. (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | TNF-alpha antagonists (etanercept, adalimumab) | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Clinical remission (follow-up median 9.1 months[1]; assessed with: Wallace criteria)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[2,3] | - | - | - | - | none | 19/27 (70.4%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Infections** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[2,3] | - | - | - | - | none | 5/27 (18.5%) | - | - | - | | CRITICAL |
| **Other adverse events: malignancies, death** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[2,3] | - | - | - | - | none | 0/27 (0%) | - | - | - | | CRITICAL |

[1] range: 6.23 - 21.17

[2] case series

[3] retrospective charts review

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should methotrexate (MTX), etanercept, and rapidly tapered prednisolone (MEP) vs MTX monotherapy be used for polyarticular juvenile idiopathic arthritis?

**Bibliography:** Wallace, 2014

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Methotrexate (MTX), etanercept, and rapidly tapered prednisolone (MEP) | MTX monotherapy | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Inactive disease (follow-up 12 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | serious[3] | none | 30/42 (71.4%) | 28/43 (65.1%) | OR 1.34 (0.54 to 3.35) | 63 more per 1000 (from 149 fewer to 211 more) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

[1] There were interim treatment assessments at 4 and 6 months that influenced treatment allocation.

[2] One study only.

[3] 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for juvenile idiopathic arthritis?

**Bibliography:** Anink et al. 2015

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **C(HAQ) = 0 (follow-up median 8.5 years)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[1] | - | - | - | - | none | 18/43 (41.9%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Inactive disease (assessed with: no joints with active arthritis, ESR <20 mm/h, physician's global assessment )** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[1] | - | - | - | - | none | 29/43 (67.4%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |

[1] case series

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept vs methotrexate be used for juvenile idiopathic arthritis?

**Bibliography:** Davies et al (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Methotrexate | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (follow-up mean 3 years)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | strong association[1] | 109/852 (12.8%) | 124/260 (47.7%) | HR 2.13 (1.22 to 3.74) | 272 more per 1000 (from 70 more to 434 more) | □□□□ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

[1] HR>2

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis ?

**Bibliography:** Horneff et al. (2014)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Disease activity (JIA ACR 30) (follow-up 12 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/60 (0%)[1] | - | OR 26.2 (10.6 to 64.2) | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

[1] Numbers are lacking in the article.

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for enthesitis related arthritis?

**Bibliography:** Horneff et al. (2014)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Disease activity (JIA ACR 30) (follow-up 12 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/38 (0%) | - | OR 15.1 (6 to 38.2) | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for psoriatic arthritis?

**Bibliography:** Horneff et al. (2014)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Disease activity (JIA ACR 30) (follow-up 12 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/29 (0%) | - | RR 40.7 (9.4 to 176.9) | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis or enthesitis related arthritis or psoriatic arthritis?

**Bibliography:** Horneff et al. (2014)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (follow-up 12 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 58/127 (45.7%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for juvenile idiopathic arthritis?

**Bibliography:** Klotsche et al. (2014)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Health-related quality of life (follow-up 6 months; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0 | - | - | MD 2.8 higher (0 to 0 higher) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Disease activity (follow-up 12 months; assessed with: Wallace criteria)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 17/53 (32.1%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for enthesitis-related arthritis?

**Bibliography:** Horneff et al. 2015

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Disease activity (flares) (follow-up 24 years)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | very serious[1] | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | - | - 0% | OR 6 (1.1 to 37) | - - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Infections, malignancy or death** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | very serious[1] | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | - | - 0% | - | - - | □□□□ LOW | CRITICAL |

[1] Only patients who had achieved at least an ACR Pedi 30 response in phase I were eligible to enter the phase II study.

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept vs methotrexate be used for polyarticular juvenile idiopathic arthritis?

**Bibliography:** Klotsche et al. (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Methotrexate | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (follow-up mean 5.5 years)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/1162 (0%) | 0/1055 (0%) | RR 1.37 (1.06 to 4.17) | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Malignancy (follow-up mean 5.5 years)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/1162 (0%) | 0/1055 (0%) | RR 1.03 (0.13 to 6.61) | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should adalimumab vs methotrexate be used for nthesitis-related arthritis?

**Bibliography:** Klotsche (2014)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Adalimumab | Methotrexate | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (follow-up mean 5.5 years)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/46 (0%) | 0/1055 (0%) | RR 2.24 (1.51 to 3.33) | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Malignancy (follow-up mean 5.5 years)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/46 (0%) | 0/1055 (0%) | RR 1.92 (0.15 to 24.1) | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used in children with JIA younger than 2 years?

**Bibliography:** Windschall et al. (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Inactive disease (follow-up mean 15 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 3/13 (23.1%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Infections (follow-up mean 15 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[1] | - | - | - | - | none | 5/13 (38.5%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Malignancy (follow-up mean 15 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[1] | - | - | - | - | none | 1/13 (7.7%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |

[1] case series

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for extended oligoarthritis?

**Bibliography:** Windschall et al. (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Disease activity (follow-up 24 months; measured with: JADAS-10; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 315 | - | - | MD 13.1 higher (12.2 to 14.0 higher) | □□□□ LOW | CRITICAL |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for enthesitis-related arthritis?

**Bibliography:** Windschall et al (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Disease activity (follow-up 24 months; measured with: JADAS-10; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 238 | - | - | MD 11.3 higher (10.2 to 12.4 higher) | □□□□ LOW | CRITICAL |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for psoriasis arthritis?

**Bibliography:** Windschall et al. (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Disease activity (follow-up 24 months; measured with: JADAS-10; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 127 | - | - | MD 9.4 higher (7.8 to 11 higher) | □□□□ LOW | CRITICAL |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-07

**Question:** Should etanercept be used for extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis?

**Bibliography:** Windschall et al (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Etanercept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (follow-up 24 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 6/1678 (0.36%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Malignancy (follow-up 24 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 2/1678 (0.12%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Death (follow-up 24 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0/1678 (0%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

## Uitgangsvraag 2: abatacept

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-22

**Question:** Should Abatacept be used for JIA?

**Bibliography:** Lovell et al. (2015)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Abatacept | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (follow-up mean 51 months; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 0 | - | - | MD 0.59 higher (0 to 0 higher)[1] | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Malignancy (Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[2,2] | - | - | - | - | none | 0 | - | - | MD 1.12 higher (0 to 0 higher)[3] | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Disease activity** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[2] | - | - | - | - | none | - | - | Not estimable[4] | - | □□□□ LOW | CRITICAL |

[1] events per 100 py in shortterm versus longterm phase: 1.13 versus 1.72

[2] Phase III studie. The study consisted of a 4-month open-label lead-in phase, during which all patients received open-label abatacept, followed by a 6-month double-blind withdrawal phase, during which patients who had achieved an ACR Pedi 30 response at the end of the 4-month lead-in period were assigned randomly to receive either abatacept or placebo. These patients could then enter the openlabel LTE phase. Patients were also eligible to enter the LTE directly if they completed the open-label lead-in phase without achieving an ACR Pedi 30 response or if they had experienced a flare during the double-blind withdrawal period while receiving abatacept or placebo. The study ended after the last patient completed 5 years of followup during the LTE phase.

[3] events per 100 py in shortterm versus longterm phase: 1.12 versus 0.

[4] Day 169: 17.4% (95% CI 12.0–22.8%), day 1,765: 16.3% (95% CI 11.1–21.6%) (Stable over time).

## Uitgangsvraag 2: anakinra

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-22

**Question:** Should Anakinra be used for newonset systemic juvenile idiopathic arthritis?

**Bibliography:** Vastert et al. (2014)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Anakinra | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Disease remission (follow-up mean 3 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 17/20 (85%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |

## Uitgangsvraag 2: tocilizumab

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-11-26

**Question:** Should Tocilizumab be used for polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis?

**Bibliography:** Brunner et al. (2015) (in the systematic review of CADTH)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Tocilizumab | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 0 | - | - | mean ranged from 0 to 0 higher[3] | □□□□ MODERATE | CRITICAL |
| **Disease activity (JIA Flare) (follow-up 24 weeks; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 82 | 81 | - | MD 0.21 lower (0.35 to 0.08 lower) | □□□□ MODERATE | CRITICAL |
| **Malignancy** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 0/188 (0%) | - | - | - | □□□□ MODERATE | |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Death** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 0/188 (0%) | - | - | - | □□□□ MODERATE | |

[1] Lead-in treatment of placebo patients with tocilizumab limited the ability to determine safety and efficacy differences over the limited withdrawal period, especially because the biological effects of tocilizumab might have endured beyond the time taken to clear the drug.

[2] One study only.

[3] rate: 4.9 per 100 PY

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-05

**Question:** Should Tocilizumab be used for systemic-onset juvenile idiopathic arthritis?

**Bibliography:** Yokota et al. 2014

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Tocilizumab | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (follow-up mean 3.4 years)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[1] | - | - | - | - | none | 0/58 (0%) | - | -[2] | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Malignancy** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[1] | - | - | - | - | none | 0/58 (0%) | - | - | - | □□□□ LOW | |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Death** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[1] | - | - | - | - | none | 0/58 (0%) | - | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Disease activity (follow-up 168 weeks; assessed with: JIA ACR 30)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies[1] | - | - | - | - | none | 49/61 (80.3%) | - | - | - | □□□□ LOW | |

[1] -an open-label, dose-escalation, phase II study -a phase III study that included an open-label, lead-in phase (6 weeks) and a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase (12 weeks). -In the LTE of both studies, patients were to receive TCZ 8 mg/kg every 2 weeks

[2] rate: 13.2 per 100 PY

## Uitgangsvraag 4: medication withdrawal

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-21

**Question:** Should combinationtherapy withdrawal methotrexate vs combinationtherapy withdrawal tumor necrosis inhibitor therapy be used for JIA?

**Bibliography:** Chang et al.

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Combinationtherapy withdrawal methotrexate | Combinationtherapy withdrawal tumor necrosis inhibitor therapy | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Time to achieve clinical inactive disease (follow-up mean 37 months; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | - | - | - | - | none | 47[1] | 27[2] | - | MD 7.30 higher (7.18 lower to 21.78 higher) | □□□□ LOW | CRITICAL |

[1] Combinationtherapy off MTX

[2] Combinationtherapy off TNFi

## Uitgangsvraag 6: vaccination

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-21

**Question:** Should MMR booster vaccination vs no vaccination be used for JIA?

**Bibliography:** Heijsteck et al.

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | MMR booster vaccination | No vaccination | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Disease activity (JADAS27) (follow-up mean 37 months; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | serious[3] | none | 63 | 68 | - | MD 0.4 higher (0.5 lower to 1.2 higher) | □□□□ LOW | CRITICAL |

[1] Concealment of allocation unclear.

[2] One study only.

[3] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

## Uitgangsvraag 7: effectiviteit en veiligheid coxibs en NSAIDs

**Author(s):** LV

**Date:** 2015-12-21

**Question:** Should celecoxib vs nsNSAIDs be used for JIA?

**Bibliography:** Sobel et al. 2014

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Celecoxib | NsNSAIDs | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **Infections (follow-up mean 18 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | observational studies | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 1/225 (0.44%) | 0/68 (0%) | - | - | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-21

**Question:** Should celecoxib 3 mg/kg vs celecoxib 6 mg/kg be used for JIA?

**Bibliography:** Foeldvari et al. 2009

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Celecoxib 3 mg/kg | Celecoxib 6 mg/kg | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **ACR Pedi 30 (follow-up 12 weeks; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | serious[3] | none | 77 | 82 | - | MD 1.36 higher (13.08 lower to 15.8 higher) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Infections (follow-up 12 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | serious[3] | none | 19/77 (24.7%) | 16/82 (19.5%) | RR 1.35 (0.64 to 2.87) | 68 more per 1000 (from 70 fewer to 365 more) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

[1] Randomization of allocation unclear

[2] One study only.

[3] Total numbers of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-01-21

**Question:** Should celecoxib 6 mg/kg vs naproxen 7,5 mg/kg be used for ?

**Bibliography:** Foeldvari et al. 2009

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Celecoxib 6 mg/kg | Naproxen 7,5 mg/kg | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **ACR Pedi 30 (follow-up 12 weeks; Better indicated by lower values)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious | no serious inconsistency[1] | no serious indirectness | serious[2] | none | 82 | 83 | - | MD 13.02 higher (0.22 lower to 26.25 higher) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| **Infections (follow-up 12 weeks)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[3] | no serious inconsistency[1] | no serious indirectness | serious[2] | none | 16/82 (19.5%) | 22/83 (26.5%) | RR 0.67 (0.32 to 1.40) | 87 fewer per 1000 (from 180 fewer to 106 more) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

[1] One study only.

[2] Total numbers of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

[3] Concealment of allocation unclear.

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-02-04

**Question:** Should meloxicam oral suspension 0.125 mg/kg vs naproxen 10 mg/kg be used for JIA?

**Bibliography:** Ruperto (2005)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Meloxicam oral suspension 0.125 mg/kg | Naproxen 10 mg/kg | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **ACR Pedi 30 (follow-up mean 12 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | serious[3] | none | 12/73 (16.4%) | 8/78 (10.3%) | OR 0.74 (0.30 to 1.83) | 25 fewer per 1000 (from 69 fewer to 70 more) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Infections (and infestations) (follow-up mean 12 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | serious[3] | none | 30/73 (41.1%) | 39/78 (50%) | RR 0.70 (0.37 to 1.33) | 150 fewer per 1000 (from 315 fewer to 165 more) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

[1] Concealment of allocation unclear.

[2] One study only.

[3] Numbers of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

**Author(s):** LV

**Date:** 2016-02-04

**Question:** Should meloxicam 0.25 mg/kg vs naproxen 10 mg/kg be used for JIA?

**Bibliography:** Ruperto (2005)

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Meloxicam 0.25 mg/kg | Naproxen 10 mg/kg | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| **ACR Pedi 30 (follow-up mean 12 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | serious[3] | none | 13/74 (17.6%) | 8/78 (10.3%) | OR 1.00 (0.43 to 2.33) | 0 fewer per 1000 (from 56 fewer to 108 more) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| **Infections (and infestations) (follow-up mean 12 months)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious[1] | no serious inconsistency[2] | no serious indirectness | serious[3] | none | 38/74 (51.4%) | 39/78 (50%) | RR 1.06 (0.56 to 1.99) | 30 more per 1000 (from 220 fewer to 495 more) | □□□□ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

[1] Concealment of allocation unclear.

[2] One study only.

[3] Numbers of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

## BIJLAGE 4: Summary of findings

### Uitgangsvraag 1: triamcinolone-hexacetonide

**Triamcinolone-hexacetonide for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** Triamcinolone-hexacetonide

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Triamcinolone-hexacetonide** | | | | |
| **Continued remission** | **Study population** | | **Median duration** (years) 0.9 (0.6 to 1.9) | 220 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | [1] | | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | [1] | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

1 Number of patients with sustained remission

## Uitgangsvraag 1: methotrexate

**Methotrexate for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** Methotrexate

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br><br>**Control** | Corresponding risk<br><br>**Methotrexate** | | | | |
| **Health-related quality of life (physical summary score)** | The mean health-related quality of life (physical summary score) in the control groups was **0** | The mean health-related quality of life (physical summary score) in the intervention groups was **40.4 higher** (0 to 0 higher)[1] | | 171 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| **Health-related quality of life (psychosocial summary sco** | | The mean health-related quality of life (psychosocial summary sco in the intervention groups was **47.3 higher** (0 to 0 higher)[1] | | 171 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| **Clinically inactive disease**<br>Follow-up: mean 12 months | **Study population** | | **OR 1.68** (0.9 to 3.11)[2] | 85 (1 study) | ⊕⊕⊕⊖ **moderate**[3,4] | |
| | **256 per 1000** | **366 per 1000** (236 to 517) | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] The mean (S.D.) score of 40.4 (14.2) on the physical summary score of the CHQ-PF50 was approximately 1 S.D. below population norms whereas the respective score of 47.3 (12.1) on the psychosocial summary score was closer to the norm.

[2] Comparison of two groups: MEP group versus methotrexate only.

[3] One study only, no conclusion possible.

[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

## Uitgangsvraag 1: leflunomide

**Leflunomide for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** Leflunomide

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Leflunomide** | | | | |
| **Low disease activity (DAS28<3.2)** Follow-up: mean 37 months | **Study population** | | **OR 1.16** (0.47 to 2.09) | 43 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | **333 per 1000**[1] | **367 per 1000** (190 to 511)[2] | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | [1] | [2] | | | | |
| **Quality of life** Follow-up: mean 37 months | | The mean quality of life in the intervention groups was **0.42 higher** (0.13 to 0.71 higher) | | 0 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Lef monotherapy

[2] Lef + MTX

**Lefluomide plus MTX for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** Lefluomide plus MTX

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | | |
| | **Control** | **Lefluomide plus MTX** | | | | |
| **ACR Pedi 30 (after 3 months of treatment)** Follow-up: mean 1.61 years | **Study population** | | Not estimable | 25 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | | | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **ACR Pedi 30 (after 6 months of treatment)** | **Study population** | | Not estimable | 20 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | | | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **ACR Pedi 30 (after 1 year of treatment)** | **Study population** | | Not estimable | 18 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | | | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Adverse events (infections, malignancy, death)** | **Study population** | | Not estimable | 0 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

## Uitgangsvraag 2: algemeen

**Biologicals (etanercept infliximab, adalimumab, golimumab) for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** Biologicals (etanercept infliximab, adalimumab, golimumab)

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk Control | Corresponding risk Biologicals (etanercept infliximab, adalimumab, golimumab) | | | | |
| **Infections** Follow-up: mean 51 months | | | Not estimable | 348 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| **Malignancy** Follow-up: median 51 months | See comment | See comment | Not estimable | 348 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| **Death** Follow-up: median 51 months | | | Not estimable | 348 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

## Uitgangsvraag 2: adalimumab

**Adalimumab for moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis

**Intervention:** Adalimumab

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Adalimumab** | | | | |
| **Infections** Follow-up: 120 weeks | | | **RR 0.59** (0 to 0) | 32 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| **Malignancies** Follow-up: 120 weeks | See comment | See comment | Not estimable | 32 (1 study) | See comment | |
| **Disease activity** ACR Pedi 30 Follow-up: 96 weeks | See comment | See comment | Not estimable[1] | 0 (1 study) | See comment | |
| **Death** Follow-up: 120 weeks | See comment | See comment | Not estimable | 32 (1 study) | See comment | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] At week 96, 92% of patients achieved PedACR30, and 77% achieved PedACR70.

**Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with juvenile idiopathic arthritis

**Intervention:** Adalimumab

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br><br>**Control** | Corresponding risk<br><br>**Adalimumab** | | | | |
| **Disease activity**<br>JADAS-10<br>Follow-up: mean 6 months | The mean disease activity in the control groups was<br>**0** | The mean disease activity in the intervention groups was<br>**4.4 higher**<br>(0 to 0 higher)[1] | | 289<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | |
| **Infections**<br>Follow-up: 1-52 months[2] | See comment | See comment | Not estimable | 289<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | |
| **Malignancy**<br>Follow-up: 1-52 months[2] | See comment | See comment | Not estimable | 289<br>(1 study) | See comment | |
| **Death**<br>Follow-up: mean 1-52 months[2] | See comment | See comment | Not estimable | 289<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] The median JADAS-10 score at treatment start was significantly higher in the biologics-naive group than in the biologic-switcher group (12.9 versus 8.5; p=0.00044).

[2] Data on adverse events were collected at the start of treatment, at months 1, 3, and 6, and every 6 months thereafter.

## Uitgangsvraag 2: etanercept

**Etanercept for persistent oligoarticular JIA**

**Patient or population:** patients with persistent oligoarticular JIA

**Intervention:** Etanercept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Etanercept** | | | | |
| **Adverse events: infections, malignancy, death** | See comment | See comment | Not estimable | 16 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| **Inactive disease** Follow-up: mean 3 months | | | Not estimable | 16 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**TNF-alpha antagonists (etanercept, adalimumab) for patients with non-systemic juvenile idiopathic arthritis who began treatment under 4 years old**

**Patient or population:** patients with non-systemic juvenile idiopathic arthritis who began treatment under 4 years old

**Intervention:** TNF-alpha antagonists (etanercept, adalimumab)

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br><br>**Control** | Corresponding risk<br><br>**TNF-alpha antagonists (etanercept, adalimumab)** | | | | |
| **Clinical remission**<br>Wallace criteria<br>Follow-up: median 9.1 months[1] | See comment | See comment | Not estimable | 27<br>(1 study[2]) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | case series; 19 events in 0 subjects |
| **Infections** | See comment | See comment | Not estimable | 27<br>(1 study[2]) | See comment | case series; 5 events in 0 subjects |
| **Other adverse events: malignancies, death** | See comment | See comment | Not estimable | 27<br>(1 study[2]) | See comment | case series; 0 events in 0 subjects |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] range: 6.23 - 21.17

[2] case series

**methotrexate (MTX), etanercept, and rapidly tapered prednisolone (MEP) compared to MTX monotherapy for polyarticular juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

**Intervention:** methotrexate (MTX), etanercept, and rapidly tapered prednisolone (MEP)

**Comparison:** MTX monotherapy

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | Relative effect | No of Participants | Quality of the evidence | Comments |
|---|---|---|---|---|---|

| | Assumed risk | Corresponding risk | (95% CI) | (studies) | (GRADE) |
|---|---|---|---|---|---|
| | **MTX monotherapy** | **Methotrexate (MTX), etanercept, and rapidly tapered prednisolone (MEP)** | | | |
| **Inactive disease** Follow-up: 12 months | **Study population** | | **OR 1.34** (0.54 to 3.35) | 85 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2,3] |
| | **651 per 1000** | **714 per 1000** (502 to 862) | | | |
| | **Moderate** | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] There were interim treatment assessments at 4 and 6 months that influenced treatment allocation.

[2] One study only.

[3] 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm

**etanercept for juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with juvenile idiopathic arthritis

**Intervention:** etanercept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | | |
| | **Control** | **Etanercept** | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **C(HAQ) = 0**<br>Follow-up: median 8.5 years | See comment | See comment | Not estimable | 43<br>(1 study[1]) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | case series; 18 events in 0 subjects |
| **Inactive disease**<br>no joints with active arthritis, ESR <20 mm/h, physician's global assessment | See comment | See comment | Not estimable | 43<br>(1 study[1]) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | case series; 29 events in 0 subjects |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] case series

**etanercept compared to methotrexate for juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with juvenile idiopathic arthritis

**Intervention:** etanercept

**Comparison:** methotrexate

| **Outcomes** | **Illustrative comparative risks* (95% CI)** | | **Relative effect (95% CI)** | **No of Participants (studies)** | **Quality of the evidence (GRADE)** | **Comments** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br>**Methotrexate** | Corresponding risk<br>**Etanercept** | | | | |
| **Infections**<br>Follow-up: mean 3 years | **Study population** | | **HR 2.13**<br>(1.22 to 3.74) | 1112<br>(1 study) | ⊕⊕⊕⊖<br>**moderate**[1] | |
| | **477 per 1000** | **748 per 1000**<br>(546 to 911) | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk

in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] HR>2

**etanercept for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis

**Settings:**

**Intervention:** etanercept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Etanercept** | | | | |
| **Disease activity (JIA ACR 30)** Follow-up: 12 weeks | **Study population** | | **OR 0** (10.6 to 64.2) | 60 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | See comment | See comment[1] | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | [1] | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Numbers are lacking in the article.

**etanercept for enthesitis related arthritis**

**Patient or population:** patients with enthesitis related arthritis

**Intervention:** etanercept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Etanercept** | | | | |
| **Disease activity (JIA ACR 30)** Follow-up: 12 weeks | **Study population** | | **OR 15.1** | 38 | ⊕⊕⊖⊖ | |
| | See comment | See comment | (6 to 38.2) | (1 study) | **low** | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**etanercept for psoriatic arthritis**

**Patient or population:** patients with psoriatic arthritis

**Intervention:** etanercept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Etanercept** | | | | |
| **Disease activity (JIA ACR 30)** Follow-up: 12 weeks | **Study population** | | **RR 40.7** (9.4 to 176.9) | 29 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**etanercept for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis or enthesitis related arthritis or psoriatic arthritis**

**Patient or population:** patients with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis or enthesitis related arthritis or psoriatic arthritis

**Intervention:** etanercept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Etanercept** | | | | |
| **Infections** | **Study population** | | Not estimable | 127 | ⊕⊕⊖⊖ | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Follow-up: 12 weeks | | (1 study) | **low** | |
| | **Moderate** | | | |
| | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**etanercept for juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with juvenile idiopathic arthritis

**Intervention:** etanercept

| **Outcomes** | **Illustrative comparative risks* (95% CI)** | | **Relative effect (95% CI)** | **No of Participants (studies)** | **Quality of the evidence (GRADE)** | **Comments** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Etanercept** | | | | |
| **Health-related quality of life** Follow-up: 6 months | | The mean health-related quality of life in the intervention groups was **2.8 higher** (0 to 0 higher) | | 0 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| **Disease activity** Wallace criteria Follow-up: 12 months | **Study population** | | Not estimable | 53 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | | | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**etanercept for enthesitis-related arthritis**

**Patient or population:** patients with enthesitis-related arthritis

**Intervention:** etanercept

| **Outcomes** | **Illustrative comparative risks* (95% CI)** | | **Relative effect (95% CI)** | **No of Participants (studies)** | **Quality of the evidence (GRADE)** | **Comments** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Etanercept** | | | | |
| **Disease activity (flares)** Follow-up: 24 years | **Study population** | | **OR 6** (1.1 to 37) | 0 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low**[1] | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Infections, malignancy or death** | **Study population** | | Not estimable | 0 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low**[1] | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Only patients who had achieved at least an ACR Pedi 30 response in phase I were eligible to enter the phase II study.

**etanercept compared to methotrexate for polyarticular juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

**Intervention:** etanercept

**Comparison:** methotrexate

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Methotrexate** | Corresponding risk **Etanercept** | | | | |
| **Infections** Follow-up: mean 5.5 years | **Study population** | | **RR 1.37** (1.06 to 4.17) | 2217 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Malignancy** Follow-up: mean 5.5 years | **Study population** | | **RR 1.03** (0.13 to 6.61) | 2217 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**adalimumab compared to methotrexate for nthesitis-related arthritis**

**Patient or population:** patients with enthesitis-related arthritis

**Intervention:** adalimumab

**Comparison:** methotrexate

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Methotrexate** | Corresponding risk **Adalimumab** | | | | |
| **Infections** Follow-up: mean 5.5 years | **Study population** | | **RR 2.24** (1.51 to 3.33) | 1101 (1 study) | See comment | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Malignancy** Follow-up: mean 5.5 years | **Study population** | | **RR 1.92** (0.15 to 24.1) | 1101 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**etanercept for children with JIA younger than 2 years**

**Patient or population:** children with JIA younger than 2 years

**Intervention:** etanercept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Etanercept** | | | | |
| **Inactive disease** Follow-up: mean 15 months | See comment | See comment | Not estimable | 13 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | case series; 3 events in 0 subjects |
| **Infections** Follow-up: mean 15 months | See comment | See comment | Not estimable | 13 (1 study[1]) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | case series; 5 events in 0 subjects |
| **Malignancy** Follow-up: mean 15 months | See comment | See comment | Not estimable | 13 (1 study[1]) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | case series; 1 events in 0 subjects |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] case series

**etanercept for extended oligoarthritis**

**Patient or population:** patients with extended oligoarthritis

**Intervention:** etanercept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk Control | Corresponding risk Etanercept | | | | |
| **Disease activity** JADAS-10 Follow-up: 24 months | | The mean disease activity in the intervention groups was **13.1 higher** (12.2 to 14 higher) | | 315 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**etanercept for enthesitis-related arthritis**

**Patient or population:** patients with enthesitis-related arthritis

**Intervention:** etanercept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk Control | Corresponding risk Etanercept | | | | |
| **Disease activity** | | The mean disease activity in the intervention groups was | | 238 | ⊕⊕⊖⊖ | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| JADAS-10<br>Follow-up: 24 months | | **11.3 higher**<br>(10.2 to 12.4 higher) | | (1 study) | **low** |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**etanercept for psoriasis arthritis**

**Patient or population:** patients with psoriasis arthritis

**Intervention:** etanercept

| **Outcomes** | **Illustrative comparative risks* (95% CI)** | | **Relative effect (95% CI)** | **No of Participants (studies)** | **Quality of the evidence (GRADE)** | **Comments** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br>**Control** | Corresponding risk<br>**Etanercept** | | | | |
| **Disease activity**<br>JADAS-10<br>Follow-up: 24 months | | The mean disease activity in the intervention groups was<br>**9.4 higher**<br>(7.8 to 11 higher) | | 127<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**etanercept for extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis**

**Patient or population:** patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis

**Intervention:** etanercept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | | |
| | **Control** | **Etanercept** | | | | |
| **Infections**<br>Follow-up: 24 months | **Study population** | | Not estimable | 1678<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | |
| | | | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Malignancy**<br>Follow-up: 24 months | **Study population** | | Not estimable | 1678<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | |
| | | | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Death**<br>Follow-up: 24 months | **Study population** | | Not estimable | 1678<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

## Uitgangsvraag 2: abatacept

**Abatacept for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** Abatacept

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Abatacept** | | | | |
| **Infections** Follow-up: mean 51 months | | The mean infections in the intervention groups was **0.59 higher** (0 to 0 higher)[1] | | 0 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| **Malignancy** | | The mean malignancy in the intervention groups was **1.12 higher** (0 to 0 higher)[2] | | 0 (1 study[3]) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| **Disease activity** | See comment | See comment | Not estimable[4] | 0 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] events per 100 py in shortterm versus longterm phase: 1.13 versus 1.72

[2] events per 100 py in shortterm versus longterm phase: 1.12 versus 0.

[3] Phase III studie. The study consisted of a 4-month open-label lead-in phase, during which all patients received open-label abatacept, followed by a 6-month double-blind withdrawal phase, during which patients who had achieved an ACR Pedi 30 response at the end of the 4-month lead-in period were assigned randomly to receive either abatacept or placebo. These patients could then enter the openlabel LTE phase. Patients were also eligible to enter the LTE directly if they completed the open-label lead-in phase without achieving an ACR Pedi 30 response or if they had experienced a flare during the double-blind withdrawal period while receiving abatacept or placebo. The study ended after the last patient completed 5 years of followup during the LTE phase.

[4] Day 169: 17.4% (95% CI 12.0–22.8%), day 1,765: 16.3% (95% CI 11.1–21.6%) (Stable over time).

## Uitgangsvraag 2: anakinra

**Anakinra for newonset systemic juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with newonset systemic juvenile idiopathic arthritis

**Intervention:** Anakinra

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Anakinra** | | | | |
| **Disease remission** Follow-up: mean 3 months | | | Not estimable | 20 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

## Uitgangsvraag 2: tocilizumab

**Tocilizumab for polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis

**Intervention:** Tocilizumab

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Tocilizumab** | | | | |
| **Infections** | Not estimable | The mean infections in the intervention group ranged from 0 to 0 higher[1] | | 0 (1 study) | See comment | |
| **Disease activity (JIA Flare)** Follow-up: 24 weeks | | The mean disease activity (jia flare) in the intervention groups was **0.21 lower** (0.35 to 0.08 lower) | | 163 (1 study) | ⊕⊕⊕⊖ **moderate**[2,3] | |
| **Malignancy** | **Study population** | | Not estimable | 188 (1 study) | ⊕⊕⊕⊖ **moderate**[2,3] | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Death** | See comment | See comment | Not estimable | 188 (1 study) | ⊕⊕⊕⊖ **moderate**[2] | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] rate: 4.9 per 100 PY

[2] Lead-in treatment of placebo patients with tocilizumab limited the ability to determine safety and efficacy differences over the limited withdrawal period, especially because the biological effects of tocilizumab might have endured beyond the time taken to clear the drug.

[3] One study only.

**Tocilizumab for systemic-onset juvenile idiopathic arthritis**

**Patient or population:** patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis

**Intervention:** Tocilizumab

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Control** | Corresponding risk **Tocilizumab** | | | | |
| **Infections** Follow-up: mean 3.4 years | **Study population** | | Not estimable[1] | 58 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Malignancy** | **Study population** | | Not estimable | 58 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Death** | **Study population** | | Not estimable | 58 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | See comment | See comment | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Disease activity** JIA ACR 30 | | | Not estimable | 61 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Follow-up: 168 weeks | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] rate: 13.2 per 100 PY

## Uitgangsvraag 4: medication withdrawal

**combinationtherapy withdrawal methotrexate compared to combinationtherapy withdrawal tumor necrosis inhibitor therapy for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** combinationtherapy withdrawal methotrexate

**Comparison:** combinationtherapy withdrawal tumor necrosis inhibitor therapy

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br><br>**Combinationtherapy withdrawal tumor necrosis inhibitor therapy** | Corresponding risk<br><br>**Combinationtherapy withdrawal methotrexate** | | | | |
| **Time to achieve clinical inactive disease**<br>Follow-up: mean 37 months | The mean time to achieve clinical inactive disease in the control groups was<br>**0** | The mean time to achieve clinical inactive disease in the intervention groups was<br>**7.30 higher**<br>(7.18 lower to 21.78 higher) | | 74<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low** | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

## Uitgangsvraag 6: vaccination

**MMR booster vaccination compared to no vaccination for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** MMR booster vaccination

**Comparison:** no vaccination

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br><br>**No vaccination** | Corresponding risk<br><br>**MMR booster vaccination** | | | | |
| **Disease activity (JADAS27)**<br>Follow-up: mean 37 months | The mean disease activity (jadas27) in the control groups was<br>**0** | The mean disease activity (jadas27) in the intervention groups was<br>**0.4 higher**<br>(0.5 lower to 1.2 higher) | | 131<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low**[1,2,3] | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Concealment of allocation unclear.

[2] One study only.

[3] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

## Uitgangsvraag 7: effectiviteit en veiligheid coxibs en NSAIDs

**celecoxib compared to nsNSAIDs for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** celecoxib

**Comparison:** nsNSAIDs

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **NsNSAIDs** | Corresponding risk **Celecoxib** | | | | |
| **Infections** Follow-up: mean 18 months | **Study population** | | Not estimable | 293 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low** | |
| | | | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**celecoxib 3 mg/kg compared to celecoxib 6 mg/kg for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** celecoxib 3 mg/kg

**Comparison:** celecoxib 6 mg/kg

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk **Celecoxib 6 mg/kg** | Corresponding risk **Celecoxib 3 mg/kg** | | | | |
| **ACR Pedi 30** Follow-up: 12 weeks | | The mean acr pedi 30 in the intervention groups was **1.36 higher** (13.08 lower to 15.8 higher) | | 159 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2,3] | |
| **Infections** Follow-up: 12 weeks | **Study population** | | **RR 1.35** (0.64 to 2.87) | 159 (1 study) | ⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2,3] | |
| | **195 per 1000** | **263 per 1000** (125 to 560) | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Randomization of allocation unclear

[2] One study only.

[3] Total numbers of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

**celecoxib 6 mg/kg compared to naproxen 7,5 mg/kg for**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** celecoxib 6 mg/kg

**Comparison:** naproxen 7,5 mg/kg

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br>**Naproxen 7,5 mg/kg** | Corresponding risk<br>**Celecoxib 6 mg/kg** | | | | |
| **ACR Pedi 30**<br>Follow-up: 12 weeks | | The mean acr pedi 30 in the intervention groups was<br>**13.02 higher**<br>(0.22 lower to 26.25 higher) | | 165<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low**[1,2] | |
| **Infections**<br>Follow-up: 12 weeks | **Study population** | | **RR 0.67**<br>(0.32 to 1.40) | 165<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low**[1,2,3] | |
| | **265 per 1000** | **178 per 1000**<br>(85 to 371) | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] One study only.

[2] Total numbers of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

[3] Concealment of allocation unclear.

**meloxicam oral suspension 0.125 mg/kg compared to naproxen 10 mg/kg for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** meloxicam oral suspension 0.125 mg/kg

**Comparison:** naproxen 10 mg/kg

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | | |
| | **Naproxen 10 mg/kg** | **Meloxicam oral suspension 0.125 mg/kg** | | | | |
| **ACR Pedi 30** | **Study population** | | **OR 0.74** | 151 | ⊕⊕⊖⊖ | |
| Follow-up: mean 12 months | **103 per 1000** | **78 per 1000** (33 to 173) | (0.30 to 1.83) | (1 study) | **low**[1,2,3] | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Infections (and infestations)** | **Study population** | | **RR 0.70** | 151 | ⊕⊕⊖⊖ | |
| Follow-up: mean 12 months | **500 per 1000** | **350 per 1000** (185 to 665) | (0.37 to 1.33) | (1 study) | **low**[1,2,3] | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Concealment of allocation unclear.

[2] One study only.

[3] Numbers of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

**meloxicam 0.25 mg/kg compared to naproxen 10 mg/kg for JIA**

**Patient or population:** patients with JIA

**Intervention:** meloxicam 0.25 mg/kg

**Comparison:** naproxen 10 mg/kg

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk<br>**Naproxen 10 mg/kg** | Corresponding risk<br>**Meloxicam 0.25 mg/kg** | | | | |
| **ACR Pedi 30**<br>Follow-up: mean 12 months | **Study population** | | **OR 1.00**<br>(0.43 to 2.33) | 152<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low**[1,2,3] | |
| | **103 per 1000** | **103 per 1000**<br>(47 to 210) | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |
| **Infections (and infestations)**<br>Follow-up: mean 12 months | **Study population** | | **RR 1.06**<br>(0.56 to 1.99) | 152<br>(1 study) | ⊕⊕⊖⊖<br>**low**[1,2,3] | |
| | **500 per 1000** | **530 per 1000**<br>(280 to 995) | | | | |
| | **Moderate** | | | | | |
| | | | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Concealment of allocation unclear.

[2] One study only.

[3] Numbers of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

## BIJLAGE 5: MISS vragenlijst

Methotrexate intolerance severity score – MISS

## MTX BIJWERKINGEN VRAGENLIJST VOOR KINDEREN (2 t/m 17 jaar)

**Geboortedatum: geslacht m/v invul datum:**

Wij willen met deze vragenlijst erachter komen hoeveel last jij ervaart bij het slikken of spuiten van methotrexaat (MTX). Er wordt naar verschillende bijwerkingen gevraagd: buikpijn, misselijkheid, overgeven, pijn in je mond, moeheid en problemen bij slikken van MTX. Op elke vraag zijn maar 4 antwoorden mogelijk. Kies het antwoord dat het best beschrijft hoe veel last je hebt. Als je geen last hebt van de bijwerkingen kies je het antwoord "geen klachten". Als je wel last hebt van een bijwerking mag je daar een cijfer aan geven van 1 (weinig), 2 (middelmatig), 3 (veel). Bij het antwoorden gaat het om de klachten die je gehad hebt **in de <u>laatste maand</u>.**
**Als je MTX spuit, kan je de vragen ook gewoon invullen, ook al staat er "slikken".**

Als je nog informatie toe wilt voegen bij een vraag, kan dit in het vak onderaan dit formulier.

| | **GEEN klachten** | **WEL klachten** (geef een cijfer van 1-3) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Weinig** | **Middel-matig** | **Veel** |
| | **0** | **1** | **2** | **3** |
| • **BUIKPIJN** | | | | |
| • Na het slikken van MTX heb ik buikpijn | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • Enkele uren tot een dag voordat ik MTX moet slikken heb ik buikpijn | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • Ik krijg buikpijn als ik aan MTX denk | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • **MISSELIJKHEID** | | | | |
| • Na het slikken van MTX ben ik misselijk | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • Enkele uren tot een dag voordat ik MTX moet slikken ben ik misselijk | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • Ik word misselijk als ik aan MTX denk | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • **OVERGEVEN** | | | | |
| • Na het slikken van MTX moet ik overgeven | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • Enkele uren tot een dag voordat ik MTX moet slikken moet ik overgeven | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • **PROBLEMEN BIJ INNAME MTX** | | | | |
| • Ik word onrustig als ik MTX moet slikken | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • Ik moet huilen als ik MTX moet slikken | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • Ik word chagrijnig als ik MTX moet slikken | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • Ik neem geen MTX in omdat ik de bijwerkingen zo vervelend vind | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

**TABLETTEN / INJECTIES**

**Gebruik jij MTX pillen of injecties?**

☐ Pillen

☐ Injecties

**DOSIS MTX**

Welke dosis MTX gebruik jij (mg/week)?

……

**ANDERE MEDICIJNEN**

Gebruik je ook nog andere medicijnen?

☐ Nee

☐ Ja (naam en hoeveelheid invullen)

1. ……
2. ……
3. ……
4. ……

**OPMERKINGEN**

## BIJLAGE 6: Leidraad doseringen medicijnen

### Leidraad doseringen medicijnen bij behandeling Juveniele Idiopatische Artritis

| Generiek | Dosering | European Medical Agency / *Kinderformularium*[1] | Beschikbaar | Bijwerkingen<br>LET OP! meest voorkomend (>1%)[2] |
|---|---|---|---|---|
| **NSAIDs**[3] | | | | |
| Diclofenac | 2 mg/kg/dag po in 2-3 doses<br>Retard: 1-2 dosis per dag<br>Max 150 mg/dag | 14 jaar /<br>*8 maanden* | Tablet, zetpil[4] | Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, vertigo, gastro intestinale klachten, anorexie, huiduitslag, verhoging van transaminasen |
| Ibuprofen | 20-30 mg/kg/dag po in 3-4 doses<br>Max 1800 mg/dag | 6 maanden /<br>*1 maand* | Drank (alleen vergoed obv coulance in sommige gevallen), tablet (alleen vergoeding voor 600mg dosis), bruistablet, zetpil[4] | Gastro intestinale klachten, hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale bloeding, vermoeidheid. |
| Indometacine | 1-2 mg/kg/dag po in 3 doses<br>Max 150 mg/dag | 2 jaar /<br>*2 jaar* | Capsule, zetpil[4] | Hoofdpijn, depressie, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, tinnitus, slaperigheid, vermoeidheid (malaise en lusteloosheid), gastro intestinale klachten, stijging van leverenzymwaarden. |
| Meloxicam[5] | 0,125-0,25 mg/kg/dag po in 1 dosis<br>Max 15 mg/dag | 16 jaar /<br>*niet opgenomen* | Tablet | Gastro intestinale klachten, licht gevoel in het hoofd, hoofdpijn |
| Naproxen | 10-15 mg/kg/dag po in 2 doses<br>Max 1000 mg/dag | 1 jaar /<br>*1 maand* | Tablet, zetpil[4] | Gastro intestinale klachten, hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, oorsuizen, allergische huidreacties, ecchymosen, verminderde trombocytenaggregatie, verlengde bloedingstijd, perifeer oedeem, dyspneu. |
| Celecoxib[5] | 6 mg/kg/dag po in 2 doses of 12 mg/kg/dag in 1 dosis<br>Max 400 mg/dag | Niet opgenomen /<br>≥2 jaar | capsule | Gastro intestinale klachten, hypertensie, vochtretentie, griepachtige symptomen. duizeligheid, hypertonie, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | slapeloosheid, hoofdpijn, huiduitslag, jeuk. Overgevoeligheid. |
| **Glucocorticoiden (GC) omrekentabel**[2] | | | | |
| **Systemische GC** | | | | Bijwerkingen dosis gerelateerd |
| Prednison oraal low dose | 0,1-0,2 mg/kg/dag | | Drank (apothekers bereiding), tablet, IM, en IV | Leukocytose, lymfopenie, eosinopenie, polycytemie. Verminderde immuniteit, adrenale suppressie, inductie van het syndroom van Cushing, hypertensie, elektrolytstn toegenomen eetlust, gewichtstoename, verminderde glucosetolerantie hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie,slapeloosheid, hoofdpijn. Subcapsulaire lenscataracten, glaucoom. Striae, huidatrofie, teleangiëctasie, stijging van de capillaire fragiliteit, petechiën, ecchymosen,Spieratrofie en -zwakte, osteoporose , stemmingsveranderingen, depressie |
| Prednison oraal medium | ≥ 0,2 - <1 mg/kg/dag | | | |
| Prednison oraal high dose | ≥ 1 - 2 mg/kg/dag max 60mg | | | |
| Prednison puls therapie iv | 10 - 30 mg/kg/dag methylprednison i.v. 1 tot 3 dagen (max 1 gram) | | | |
| **Intra-articulair GC** | | | | |
| Triamcinolone hexacetonide[6] | 0,5 – 1 mg/kg in grote gewrichten (max 40 mg per gewricht) | 5 maanden / *1 jaar* | Dosis aanpassen aan gewrichtsgrootte | Atrofie huid en subcutane weefsel. Systemische bijwerkingen treden minder frequent en minder sterk op. |
| Triamcinolon acetonide | 1-2 mg/kg max 40 mg in grote gewrichten | | | |
| Methylprednisolon (MP) of triamcinolon acetonide (TA) | 5-10 mg MP en 2-10 mg TA in vinger- en teen gewricht | | | |
| **Systemische DMARDs** | | | | |
| Sulfasalazine | 30-50 mg/kg/dag in 2-3 doses (max 2000 mg/dag) opbouw aanbevolen, start met ¼ van de dosis, per week met ¼ ophogen | Niet voor JIA / *JIA> 2 jaar* | Tablet, drank (apothekers bereiding). | Maag-darmklachten, hoofdpijn, duizelig, huiduitslag, depressieve gevoelens ,leukopenie, agranulocytose, koorts, artralgie leverenzymstoornissen |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Methotrexaat | 10-15 (20) mg/m$^2$ lich opp 1 maal per week (p.o., s.c.)<br>max 25-30 mg/m$^2$ lich opp 1 maal per week (p.o., s.c.) | JIA ≥ 3 jaar /<br>*JIA ≥ 3 jaar*<br>*JDM >1mnd* | Tablet 2,5 mg en 10 mg. Sc (wegwerpspuit of clickpen) bij voorkeur 50 mg/ml. In meerdere doses verkrijgbaar | Maag-darmklachten, misselijkheid, leukopenie, trombopenie, stomatitis, hoofdpijn, leverenzymstoornissen, moeheid, duizelig, huiduitslag, pneumonitis, anticipatoire klachten |
| Leflunomide[7] | < 20 kg: 10 mg/2 dagen<br>20-40 kg: 10 mg/dag<br>> 40 kg: 20 mg/dag | Niet vermeld /<br>*Niet vermeld* | Tablet | Maag-darmklachten, gewichtsverlies, diarree, stomatitis, leverenzymstoornissen, leukopenie, hypertensie<br>Zeer lange halfwaarde tijd metabolieten; wash-out procedure[7] |
| Hydroxychloroquine | 5-7 mg/kg/dag in 1 dosis<br>Max 600 mg | Niet voor JIA /<br>*JIA >1 mnd* | Tablet 200 mg | Anorexie, misselijkheid, diarree, buikpijn, huiduitslag. Retinopathie daarom preventieve controles oogarts nodig zie Richtlijn |
| **Biologische DMARDs** | | | | |
| **a. anti- TNF-alfa** | | | | |
| Etanercept | 0,8 mg/kg s.c. 1x per week (max 50 mg/week) of 0,4 mg/kg 2x per week (max 50 mg/week). Jongere kinderen kunnen hogere dosis nodig hebben. | JIA ≥ 2 jaar /<br>*JIA ≥ 2 jaar* | Poeder voor injectie; 10 en 25 mg met 1 ml solvens.<br>Wegwerpspuit of clickpen 50 mg/ml<br>Biosimilar beschikbaar | Infecties, mn bovenste luchtwegen, huidinfecties. Reacties injectieplaats |
| Adalimumab | 24 mg/m$^2$ lich opp (max 40 mg) s.c. 1 maal per 2 weken óf<br>< 30 kg: 20 mg 1 maal per 2 wkn<br>≥ 30 kg: 40 mg 1 maal per 2 wkn | pJIA JIA ≥ 2 jaar /<br>ERA JIA ≥ 6 jaar<br>*pJIA, ERA, PSRA* | Injectievloeistof 50 mg/ml Wegwerpspuit of clickpen 100 mg/ml; 0,4ml | Infecties, mn bovenste luchtwegen, huidinfecties, leukopenie, anemie, lever enzym stijging. Reacties injectieplaats |
| Infliximab | 5 – 10 mg/kg i.v. op week 0, 2, 6 en daarna elke 8 wkn<br>(max 20 mg/kg elke 4 weken) | Niet voor JIA /<br>*JIA* | Intraveneus<br>Biosimilar beschikbaar | Infusiereacties, infecties, maag-darmklachten |
| Golimumab[8] | 50 mg s.c. elke 4 weken | JIA > 40kg | Injectievloeistof 100 mg/ml; voorgevulde pen 0,5 ml; wegwerpspuit 0,5 ml | Infecties, mn bovenste luchtwegen, hypertensie, huidinfecties, leukopenie, anemie, lever enzym stoornissen. Reacties injectieplaats |

| Generiek | Dosering | European Medical Agency age approval<br>*Kinderformularium* | Beschikbaar | Bijwerkingen<br>LET OP meest voorkomend! |
|---|---|---|---|---|
| **b. anti IL-1** | | | | |
| Anakinra | 1-4 mg/kg/dag sc in1 dd (max 100 mg)<br>2-8 mg/kg/dag iv in 2 dd (max 200 mg) | Niet voor JIA /<br>*s-JIA ≥ 8 mnd* | Wegwerpspuit 100 mg, mag ook iv gegeven worden | Reactie op de injectieplaats (meestal max op dag 10 daarna afname), hoofdpijn, stijging cholesterolspiegel, trombocytopenie, neutropenie, ernstige infecties |
| Canakinumab | 4 mg/kg/dag (max 300 mg) per dosis sc elke 4 weken | s-JIA ≥ 2 jaar /<br>*s-JIA ≥ 2 jaar* | Poeder voor oplossing (150 mg) + solvens | Infecties buikpijn, reactie op injectieplaats, artralgie, verminderde creatinineklaring, proteïnurie, leukopenie, duizeligheid, vertigo, rugpijn, pijn aan het skeletspierstelsel, vermoeidheid, asthenie, neutropenie. |
| **c. anti IL-6** | | | | |
| Tocilizumab | sJIA<br><30 kg 12 mg/kg/2wkn/iv<br>≥ 30 kg 8 mg/kg/2wkn/iv<br>pJIA<br><30 kg 10 mg/kg/4wkn/iv<br>≥ 30 kg 8 mg/kg/4wkn/iv<br><br>max 800mg/gift | sJIA ≥ 2 jaar<br>pJIA ≥ 2 jaar /<br>*sJIA ≥ 2 jaar*<br>*pJIA ≥ 2 jaar* | Concentraat voor infusie vloeistof 250 mg;<br>Wegwerpspuit 162 mg voor sc gebruik(niet geregistreerd/vergoed voor kinderen) | Infecties, ulceraties in de mond, buikpijn, gastritis, infusiereacties tijdens of binnen 24 uur na infusie, duizeligheid, stijging van leverenzymwaarden, stijging totaal bilirubine, gewichtstoename, hypertensie, leukopenie, neutropenie, perifeer oedeem, conjunctivitis, hoesten, dyspneu |
| **d. T-cel co-stimulatie inhibitie** | | | | |
| Abatacept | 10 mg/kg iv infuus week 0, 2, en 4 en daarna elke 4 weken<br>>75 kg<100 kg 750 mg/keer<br>≥ 100 kg 1000 mg/keer | JIA ≥ 6 jaar /<br>*JIA < 6 jaar niet goed onderzocht.*<br>*JIA ≥ 6 jaar* | Concentraat voor infusie vloeistof<br>Wegwerpspuit 125 mg, clickpen 125 mg (beide niet geregistreerd/ vergoed voor kinderen) | Infecties bovenste luchtwegen, hematurie, pyrexie, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, mondulcera, stomatitis aphthosa, dyspepsie, huiduitslag (inclusief dermatitis), alopecia, jeuk, hypertensie, vermoeidheid, astenie, pijn in de |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | extremiteiten, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesieën, leverfunctiestoornissen, leukopenie, conjunctivitis. |

sJIA systemische JIA, p JIA poly articulaire JIA, ERA JIA met enthesitis, PSRA, JIA met psoriasis

- Ad 1 Normaal lettertype is voorschrift volgens European Medical Agency / *schuin gedrukt volgens het kinderformularium.*

- Ad 2 Bronnen kinderformularium en farmacotherapeutisch kompas; link voor omrekenen dosering glucocorticoïden: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/corticosteroiden__systemisch

- Ad 3 Voor alle NSAIDs geldt dat voor chronisch gebruik de maximale dosis afwijkt van de genoemde maximale dosis in het farmacotherapeutisch kompas en kinderformularium. De afweging effectiviteit versus bijwerkingen is leidend in dit advies. Tevens wordt bij chronisch gebruik rectale toediening afgeraden.

- Ad 4 Diclofenac, naproxen en indometacine zijn in drankvorm niet regulier verkrijgbaar. Indien er problemen zijn met de toedieningsvorm dan overleggen met apotheker. Daarom zijn deze NSAID's in drankvorm niet eerste keus

- Ad 5 Zie uitgangsvraag 7.[127,128]

- Ad 6 Indien triamcinolonhexatonide niet verkrijgbaar is dan kan als alternatief triamcinolonacetonide gebruikt worden; 1 – 2 mg/kg in grote gewrichten (max 80 mg per gewricht). Onder grote gewrichten worden verstaan; knieën, heupen en schouders.[197,198]

- Ad 7 Zie uitgangsvraag 1 en uitgangsvraag 8. De werkgroep adviseert **geen oplaad dosering te geven** en bij aanvang behandeling te starten met de onderhoudsdosering zoals beschreven in de leidraad.[68,69].

- Ad 8. Golimumab behandeldosering JIA registratie studie patiënten 2-17 jaar: 30 mg/m$^2$ elke 4 weken, maximaal 50 mg.[199]