



“Juvenil İdiopatik Artrit” Tedavi-izlem

Dr. Erkan DEMİRKAYA

GATF Çocuk Sağ. ve Hst. AD
Çocuk Nefroloji ve Romatoloji BD



JIA'da Tedavi

Sunum Planı

- ◆ Genel tedavi yaklaşımı
- ◆ Çalışma metodları ve PR de güçlükler
- ◆ DMARD gurubundaki gelişmeler
- ◆ Biyolojiklerdeki gelişmeler



Tedavi (AMAÇ)

- ◆ Klinik bulguları düzeltmek
 - ◆ Adale fonksiyonlarını korumak
 - ◆ Deformiteleri önlemek
 - ◆ Psikolojik destek vermek
-
- ◆ Tedavi Programı: Pediatrik romatolog, sosyal çalışma uzmanı, fizyoterapist, göz ve fizik tedavi uzmanı işbirliği ile yapılır

Klasik Tedavide Yaklaşım



Biologic, Cytotoxic Drugs

**Disease Modifying
Anti-Rheumatic Drugs
(DMARDs)**

Intra-Articular/Oral Corticosteroids

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)



**Hastalık alt tipine göre tedavi
değişmektedir?**



Sistemik JIA

- ◆ Ateş, rash ve artrit
 - Naproksen
- ◆ Ateş, rash, artrit ve serozit
 - İndometazin
- ◆ Ateş, rash, artrit, serozit, ve toksik görünüm
 - Steroid
- ◆ Cevap alınamaz ise ikinci seçenek
 - Metotreksat, Anakinra



Poliartiküler JIA

- ◆ İlk seçenek; Naproksen 10 mg/kg/doz (günde 2 kez) 4-6 hf, %80-90 hasta agresif tedaviye gider
- ◆ İkinci seçenek; Metotreksat (\pm steroid)
- ◆ İkinci seçenek; TNF α inh. (\pm MTX sinerjik)
- ◆ Cevap alınmaz ise Abatacept (Orancia)



Oligoartiküler JIA

- ◆ İlk seçenek; Naproksen 10 mg/kg/doz (günde 2 kez) 4-6 hf, %80-90 hasta agresif tedaviye gider
- ◆ İkinci seçenek; İntraartiküler enjeksiyon
- ◆ Üçüncü seçenek; Metotreksat
- ◆ Dördüncü seçenek; TNF α inhibitörleri



Entesit İlişkili JIA

- ◆ İlk seçenek; NSAİİ
- ◆ İkinci seçenek; Metotreksat veya intraartiküler enjeksiyon (efektif değil)
- ◆ İkinci seçenek; TNF α inhibitörleri



JIA-ilaç Kullanımı

- ◆ Etik problemler
- ◆ Plasebo kullanımının uygun görülmemesi
- ◆ Kronik hastalıklarda aktif komponent kullanımı
- ◆ FDA 1999 klavuzu/yeni ilaç/plasebo
- ◆ Aktif komponent → Denek sayısı ↑ → Süre ↑
- ◆ Araştırmaların hızını düşürmekte



Klasik Paralel RCT



Altın standart

FDA 1999 klavuzu/yeni ilaç/plasebo

Plasebo kullanımının uygun görülmemesi

Etik uygunsuzluk



Aktif Kontrollü Çalışmalar



Kronik hastalıklarda aktif komponent kullanımı

Aktif komponent → Denek sayısı↑ → Süre↑

Araştırmaların hızını düşürmekte

Sensitiviteyi belirlemek çok zor



“Blinded Withdrawal” Çalışmalar

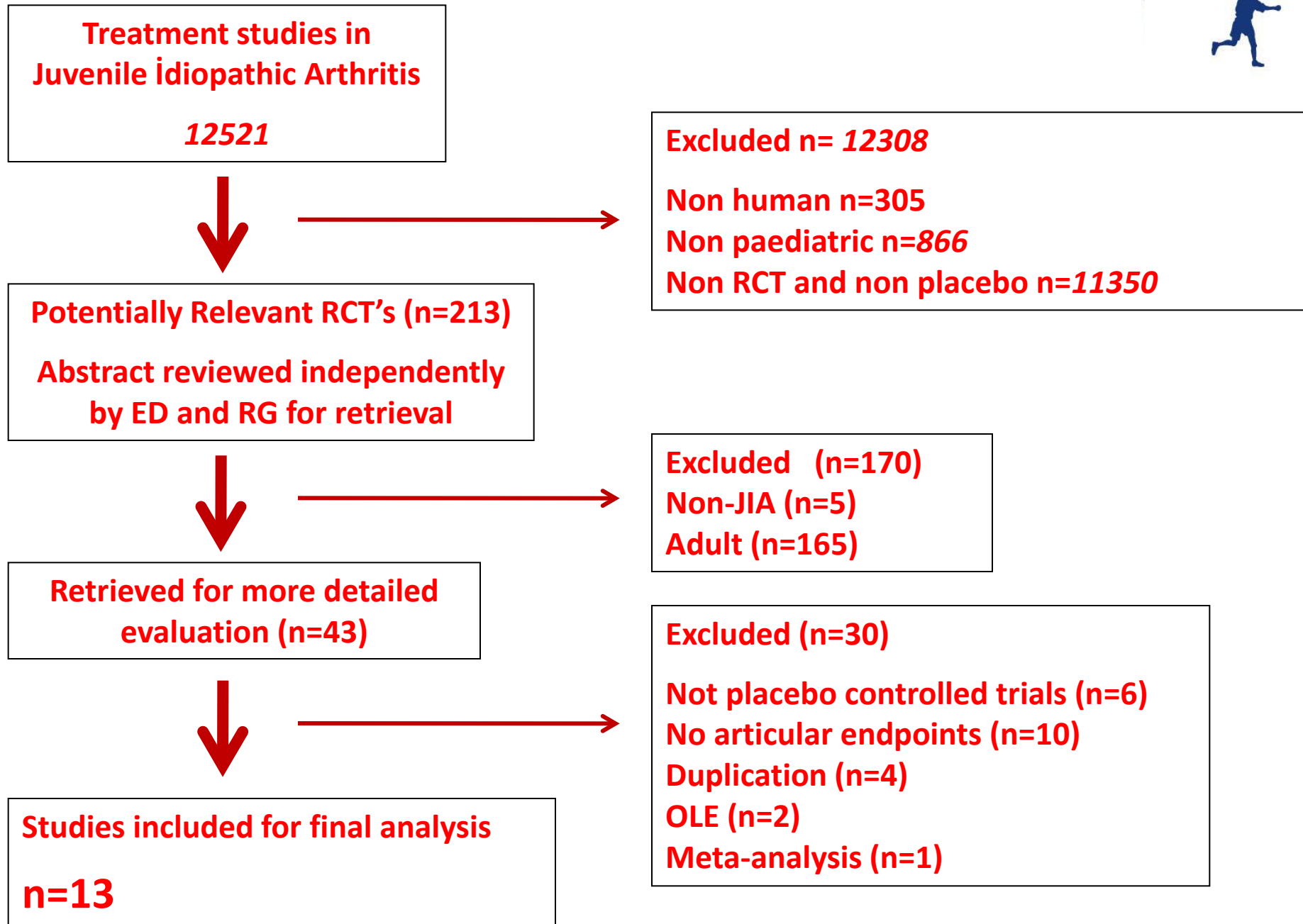


- Hastaya tedavi alma hakkı
- Plasebo kolunun olması
- Sensitiviteyi tespit edebilme



JIA Meta-analiz “Search Terms”

“juvenile idiopathic arthritis” OR “juvenile rheumatoid arthritis” OR “juvenile chronic arthritis” OR “juvenile arthritis” OR “juvenile rheumatoid” OR “systemic jra” OR “pauciarticular jra” OR “polyarticular jra” OR “juvenile polyarthritis” OR “juvenile oligoarthritis” OR “juvenile systemic arthritis” OR “juvenile systemic idiopathic arthritis” AND “treatment” OR “placebo” OR “withdrawal



Parallel

Author, year	Drug tested
Haapasaari, 1983	Diclofenac, ASA
Prieur, 1985	Penicillamine
Brewer, 1986	Penicillamine, Hydroxy- chloroquine
Kvien, 1986	Azathioprine
Giannini, 1990	Auranofin
Giannini, 1992	MTX
Silverman, 1994	IVIG
Van Rossum, 1998	Sulfasalazine
Burgos-Vargas, 2002	Sulfasalazine
Ruperto, 2007	Infliximab

Withdrawal

Author, year	Drug tested
Giannini ,1996	iv immuno- globulin
Lovell , 2000	Etanercept
Ruperto, 2008	Abatacept
Yokota, 2008	Tocilizumab
Lovell, 2008	Adalimumab
Ilowite, 2009	Anakinra

Cross-over

Author, year	Drug tested
Woo, 2000	MTX



Pediatric Rheumatology Developments

- ◆ Pediatric Rheumatology BD
- ◆ JIA complications being defined
- ◆ Disease course evaluation
- ◆ National-international collaborative studies
- ◆ Multiple intra-articular injections
- ◆ Discovery of new biological agents
- ◆ KHT in unresponsive patients



“JIA ACR Pedi Core Set”

- ◆ Hekim tarafından hastalığın aktivitesi
- ◆ Hasta veya ailesi tarafından hastalığın şiddeti
- ◆ Aktif eklem sayısı
- ◆ Hareket kısıtlılığı olan eklem sayısı
- ◆ CHAQ (fonksiyonel değerlendirme)
- ◆ Sedimentasyon hızı veya CRP
- ◆ *Sistemik JIA için ateş durumu*

ACR pediatrik tanım (FDA, EMEA kabul edilmiştir)

3/6 değişkende başlangıca göre ilerleme; $\geq 30\%$ (50%-70%-90%-100%), ile birlikte
1 den fazla olmamak şartı ile bir parametrede %30 dan fazla kötüye gitmeme



Biyolojik Olamayan Tedaviler (DMARD)

- ◆ NSAİİ (Naproksen, İbuprofen..)
- ◆ Sistemik kortikosteroid
- ◆ *Intraartiküler kortikosteroid*
- ◆ Sulfasalazin (50 mg/kg/gün)
- ◆ Metotreksat
- ◆ *Leflunomid*



Sistemik Kortikosteroidler

- ◆ Uzun dönem kullanımlarından uzaklaşıldı
- ◆ Şiddetli SoJIA tedavisinde
- ◆ MAS'da hayat kurtarıcı
- ◆ Poliartiküler tip'de remisyonun indüksiyonu
- ◆ IV MP kullanımı tercih edilmeli
- ◆ Dozaj, şema ve azaltma rejimleri ???



İntra-artiküler Uygulamalar

- ◆ Oligo-JİA da ilk seçenek
- ◆ Başlangıç Poli-JİA da çoklu uygulama
- ◆ Triamcinolone hexacetonide (Lederlon)
- ◆ Triamcinolone acetonide (Kenacort)



Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial



- ◆ 37 hasta (K/E=30/7) poli ve oligo JIA (39 çift eklem)
- ◆ TA: 2mg/kg (max:80mg), TH: 1mg/kg (max: 40mg)
- ◆ 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24. ayda değerlendirilmiş
- ◆ (24. ay nüks) TA, %53, TH, %15.4, p=0.008

KALICI CEVAP ORANLARI

Süre	TH	TA	p
6.ay	% 89.7	% 61.5	0.008
12.ay	% 84.6	% 48.6	0.001
24.ay	% 76.9	% 38.5	0.001



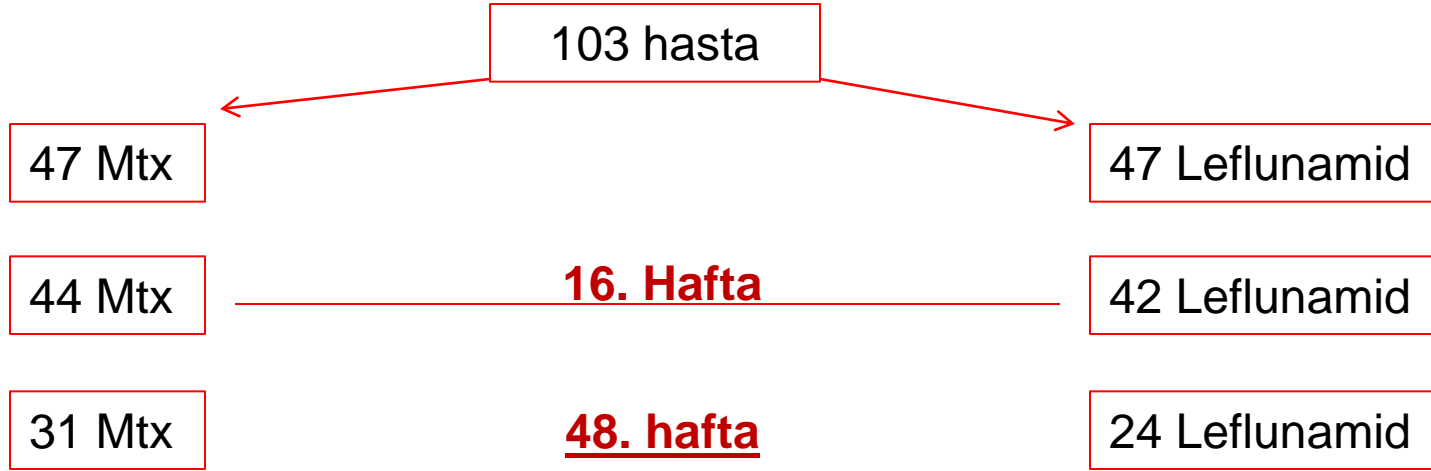
Metotreksat

- ◆ 10-15 mg/m²/hafta
- ◆ Etkinin başlaması 6-12 hafta
- ◆ Tedavi süresi 9-12 ay
- ◆ 6. ayda tedaviye cevap %65
- ◆ Purin ve pirimidin sentezini inhibe eder
- ◆ Erken tedaviye başlanması etkin cevap
- ◆ KC enzimlerinde artış, hematolojik bzk

595 hasta
8-12.5 mg/m²/hf sc (n=430)
15 mg/m²/hf sc (n=40)
30 mg/m²/hf sc (n=40)
PRINTO, Arhrit Rheum 2004

Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

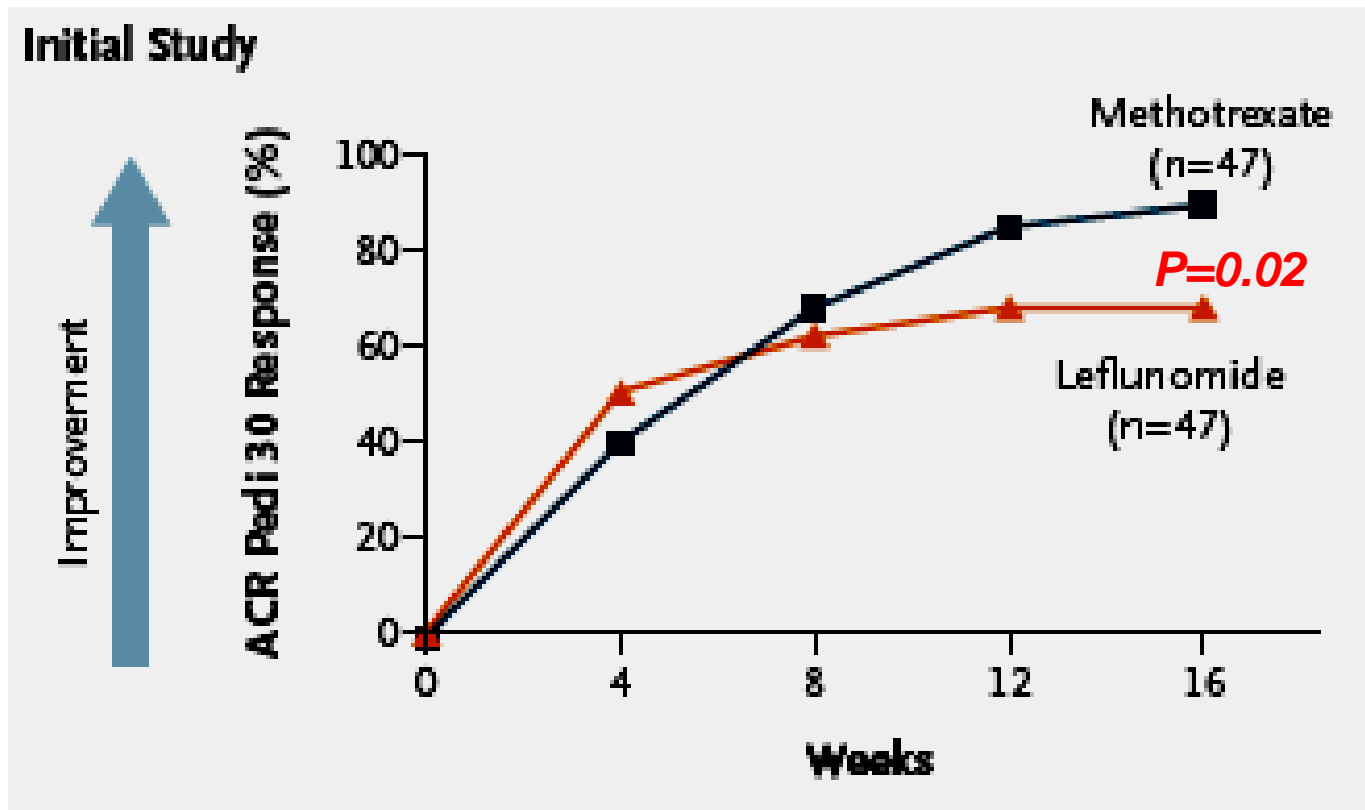


- ◆ Primidin sentez inhibitörü
- ◆ 3-17 yaş, Poli, Mtx yada Lef almamış
- ◆ MTX: 0.5mg/kg/hf (Max:25 mg/hf)
- ◆ LEF DOZU: 20kg< 100mg ilk gün ve 10mg/GA
- ◆ 20-40kg 100mg, 2 gün ve 10mg/gün
- ◆ >40kg 100mg, 3 gün ve 20mg/gün

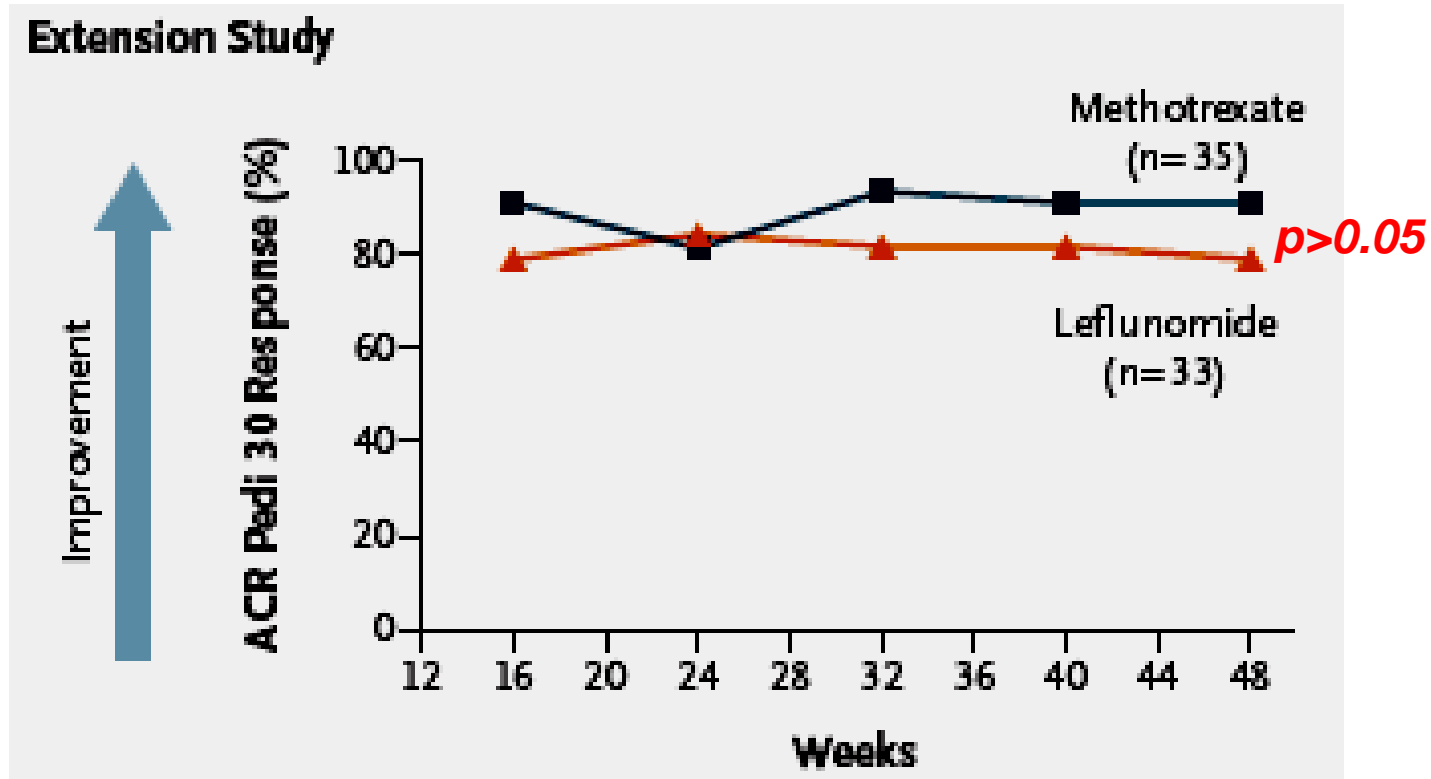
Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis



16 hf sonra ACR Pedi 30 cevabı; MTX %89, LEF %68



Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis



48. hf sonunda, ACR %30, 50, 70 cevabı açısından fark yok
Başlangıçta Lef. Alan 3 hastada ciddi yan etki
16. hf da MTX daha güvenilir fakat 48. hf da fark yok



Biyolojikleri Düşünme Zamanı!!!

◆ Juvenil İdiopatik Artrit

- » Sistemik
- » Poliartiküler
- » Oligoartiküler (Extended)
- » Psoriatik
- » Entesit ilişkili

◆ Standart Tedaviye Yanıtsızlık

- » En az 3 ay MTX parenteral (15 mg/m²/hf)
- » ≥5 aktif eklem ve ≥3 eklemde fonksiyon kaybı
- » Hastalığın ancak kabul edilemeyecek KS ile kontrol altına alınması (>0.25 mg/kg/gün)



PR'de Biyolojikler

◆ Etanercept

◆ Infliximab

◆ Adalimumab

◆ Abatacept

◆ Anakinra

◆ Tocilizumab

◆ Canakinumab

48 malignansi
%50 lenfoma



Etanercept

- ◆ FDA → >2 yaş poliartiküler
- ◆ Klinik düzelme 4-12 hafta (1-2 kez/hf, sc)
- ◆ JİA tedavisinin bir parçası
- ◆ Tedaviye cevap %77, tam remisyon %36 (12. hf)
- ◆ Ciddi yan etki oranı: 0.029/hasta yılı

Safety and Efficacy of up to Eight Years of Continuous Etanercept Therapy in Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis

Daniel J. Lovell,¹ Andreas Reiff,² Norman T. Ilowite,³ Carol A. Wallace,⁴ Yun Chon,⁵

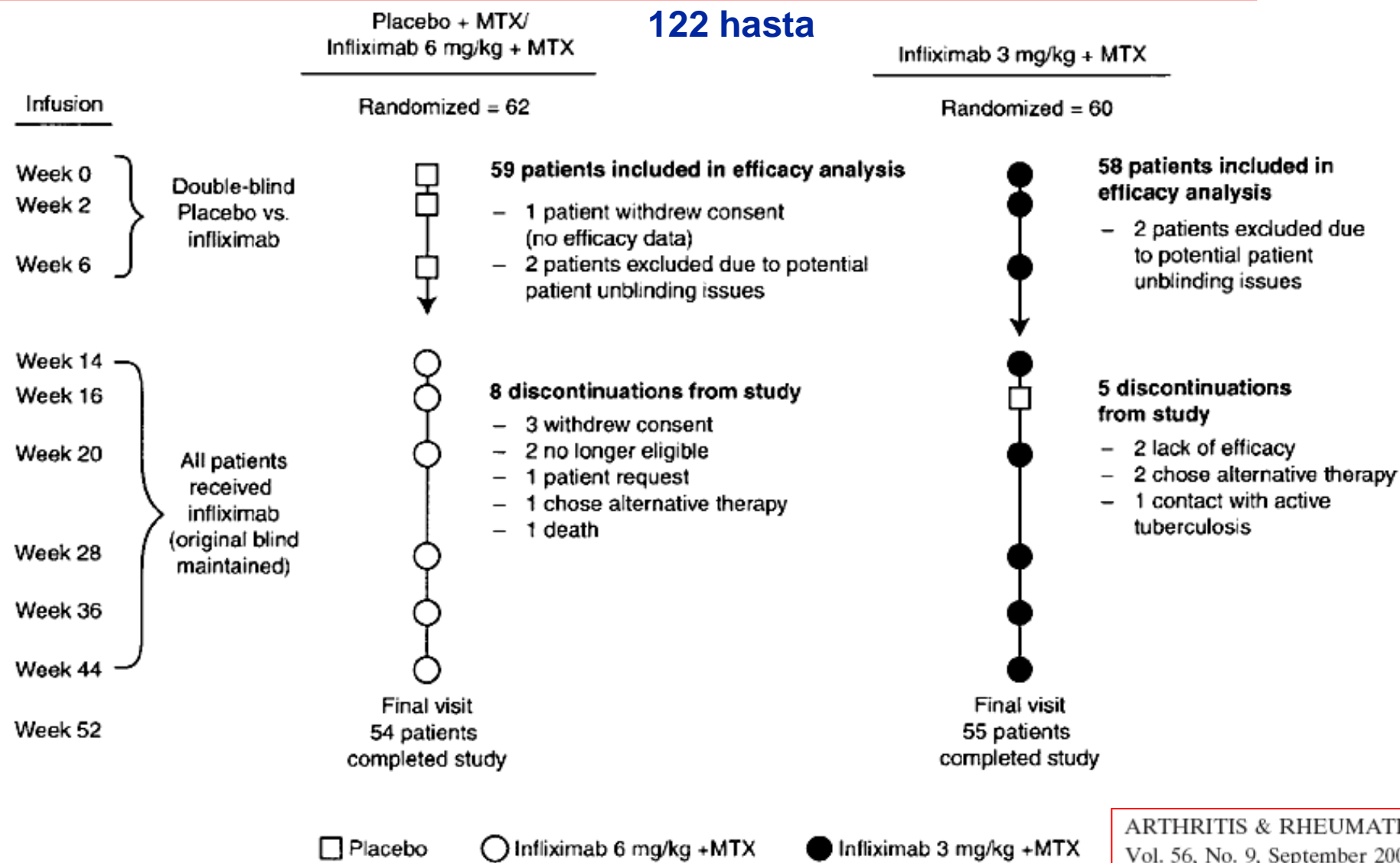
- ◆ 58 hasta/4. yıl n=42/8. yıl n=26
- ◆ 0.4 mg/kg haftada iki uygulama SC
- ◆ ACR Pedi 30(%83) , 50(%77) , 70(%61), 90(%41) , ve 100(%18)
- ◆ Tbc, op. enf, malignansi, lupus, lenfoma, ölüm
- ◆ JIA'da güvenli bir ilaç
- ◆ Tedaviye yanıt istenilen düzeyde (8 yıllık)

Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis



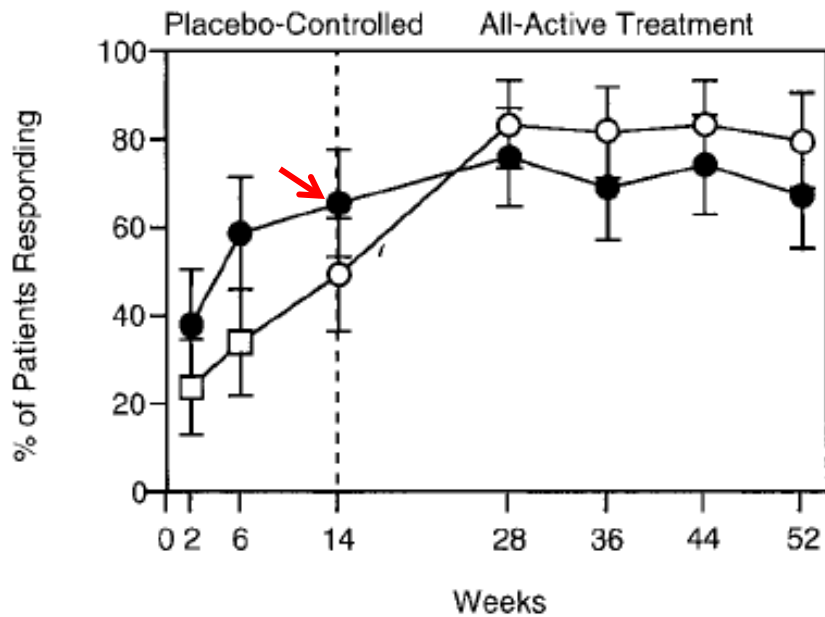
- ◆ n=20 (4-17 yaş), aktif Poliartiküler JİA
- ◆ 3 aylık NSAİ, MTX, Steroid sonrası
- ◆ 0.8mg/kg/hf doz şeması
- ◆ ACR 30/50/70 → %75/35/10 (4. hafta sonu)
- ◆ ACR 30/50/70 → %90/75/35 (8. hafta sonu)
- ◆ **ACR 30/50/70 → %95/75/75 (12. hafta sonu)**
- ◆ Yan etki yok, tek doz uygulaması etkili ve tolere

A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Infliximab Plus Methotrexate for the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis

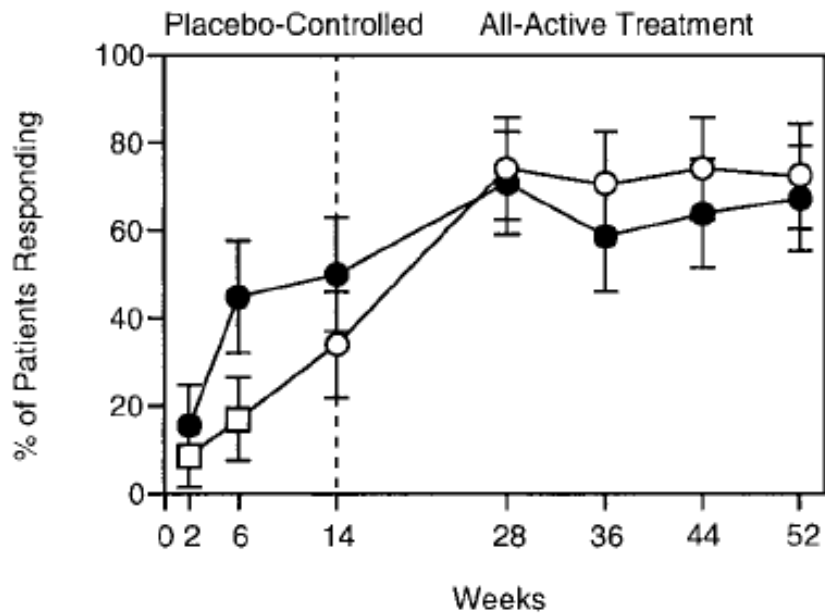




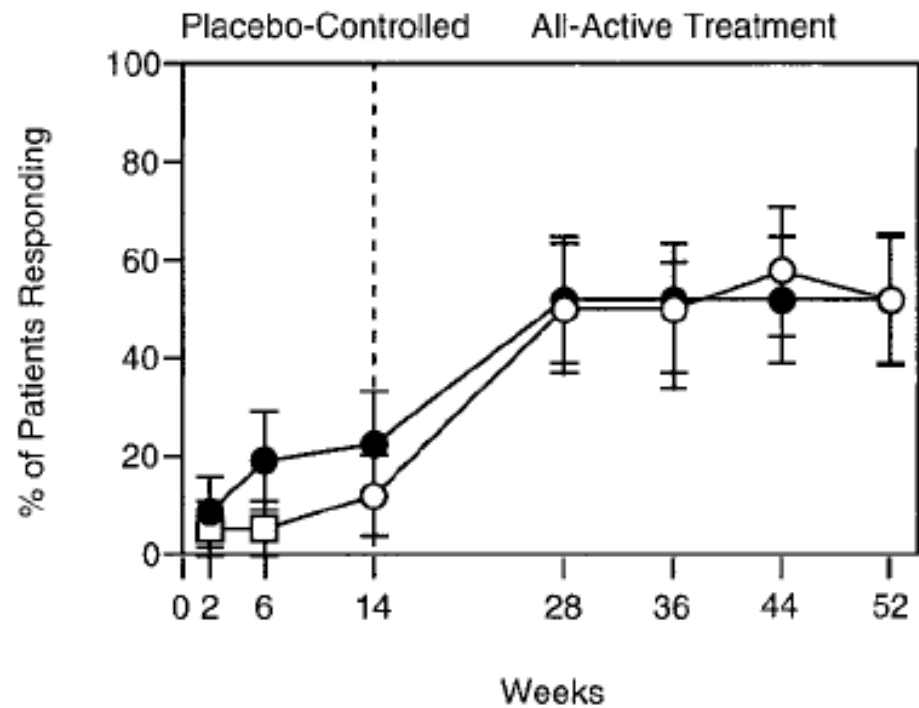
ACR-30 Pedi



ACR-50 Pedi



ACR-70 Pedi



- Placebo + MTX
- Infliximab 6 mg/kg + MTX
- Infliximab 3 mg/kg + MTX



Sonuç

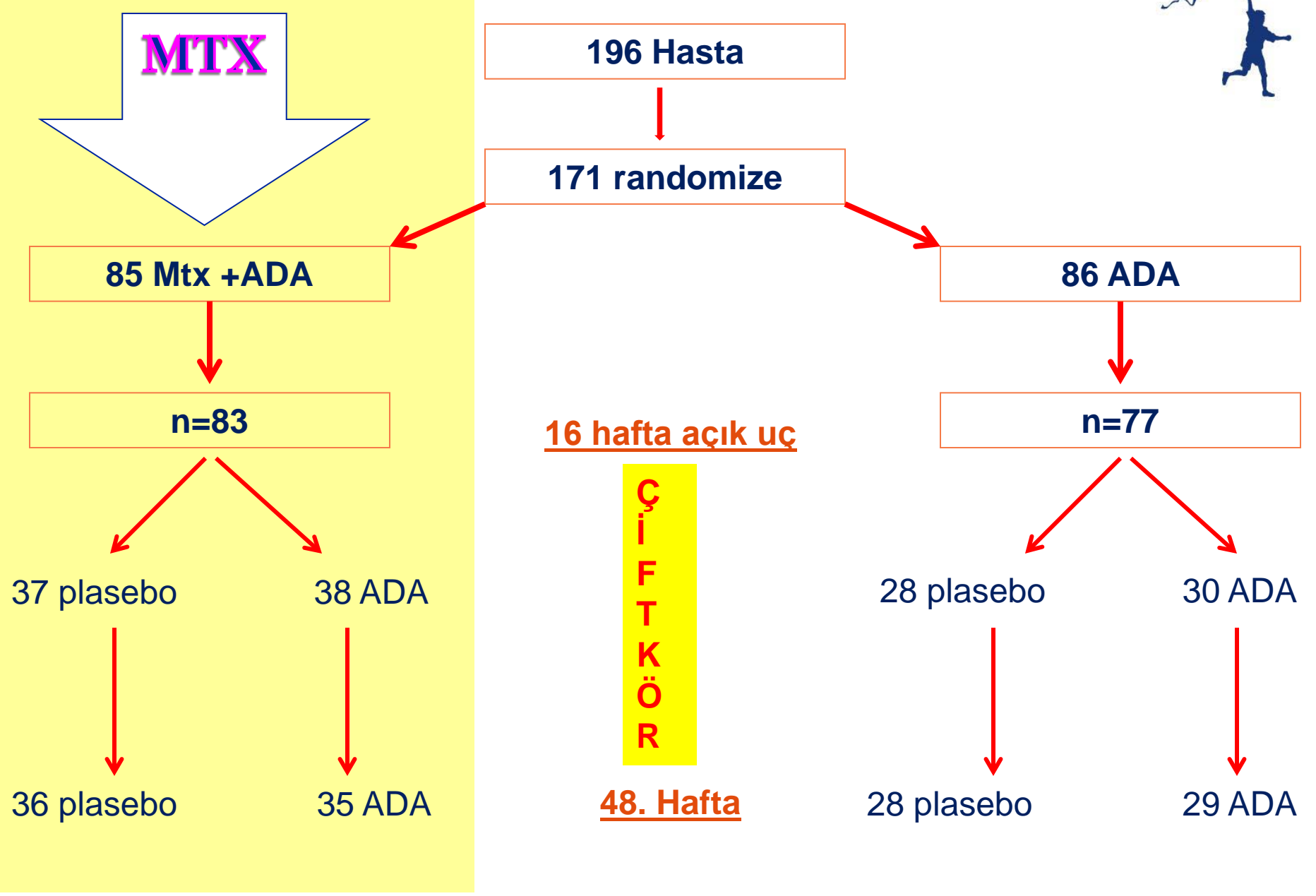
- ◆ 1 yıllık izlem sonrası İNF+MTX kombinasyonu tedavide etkin
- ◆ 14. hafta sonunda plasebo ile bir farklılık yok
- ◆ Kan ilaç düzeyi cevap ile korele
- ◆ 3 mg İNF alan grupta ilginç olarak “ciddi yan etki” daha fazla
 - Enfeksiyon
 - Anafilaksi,
 - Ab gelişimi,
 - ANA ve anti-DNA+

Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis



Daniel J. Lovell, M.D., M.P.H., Nicolino Ruperto, M.D., M.P.H.,

- ◆ İnsan IgG1 monoklonal anti-TNF antikor
- ◆ 4-17 yaş, Poli, NSAİ cevapsız, aktif hastalık, (n=171)
- ◆ Randomize, çift kör, plasebo kontrollü
- ◆ 16 hf açık uçlu, 32 hf çift kör geri çekme
- ◆ Açık uçlu kısımda 24 mg/m²/2hf SC (Max:40mg)
- ◆ 32 hf; Dozaj: 20mg<30kg, 40mg>30kg /2hf SC

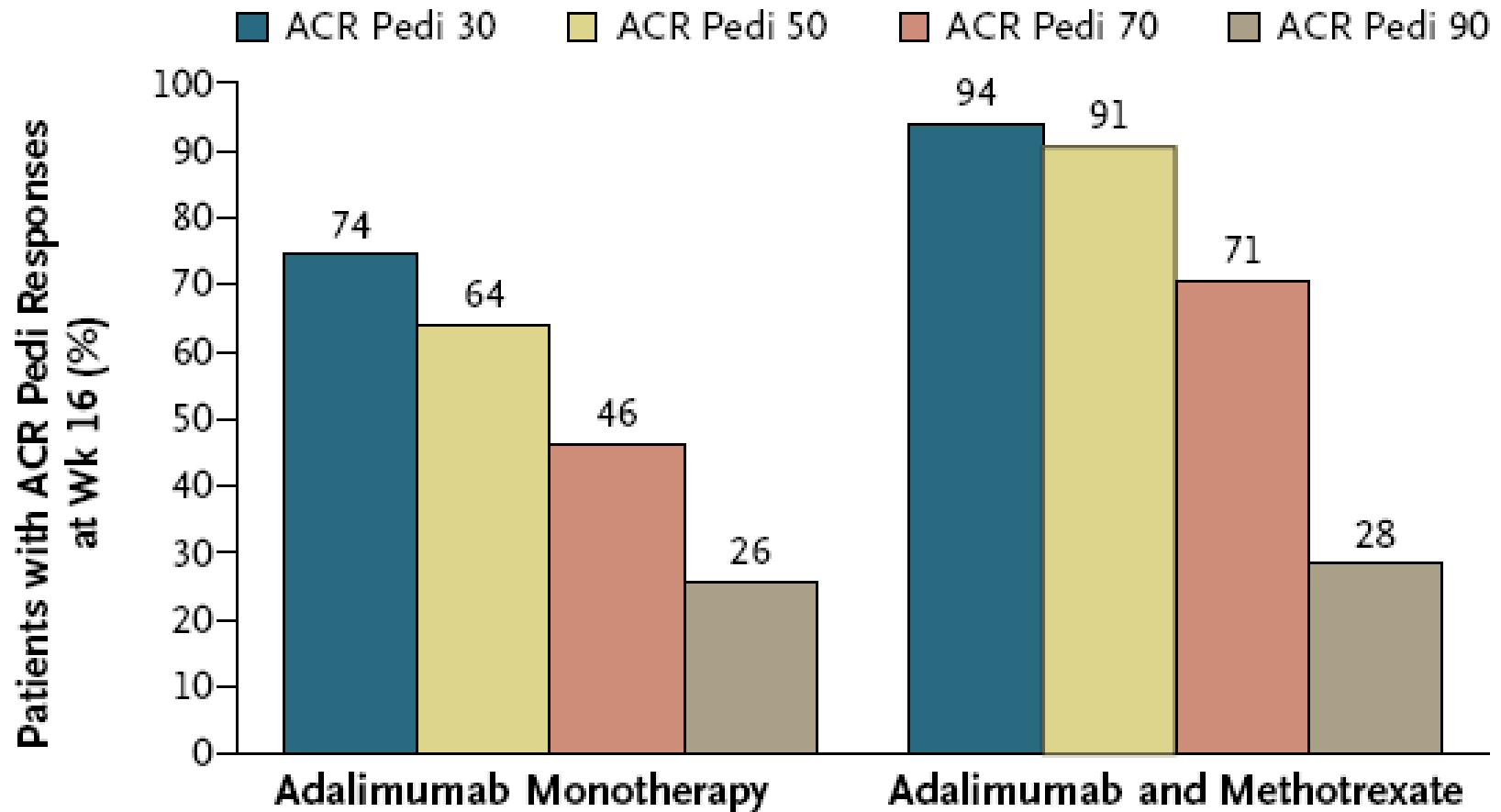


Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis



Daniel J. Lovell, M.D., M.P.H., Nicolino Ruperto, M.D., M.P.H.,

16. hf cevabının değerlendirilmesi





Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis

48. Hafta Sonunda

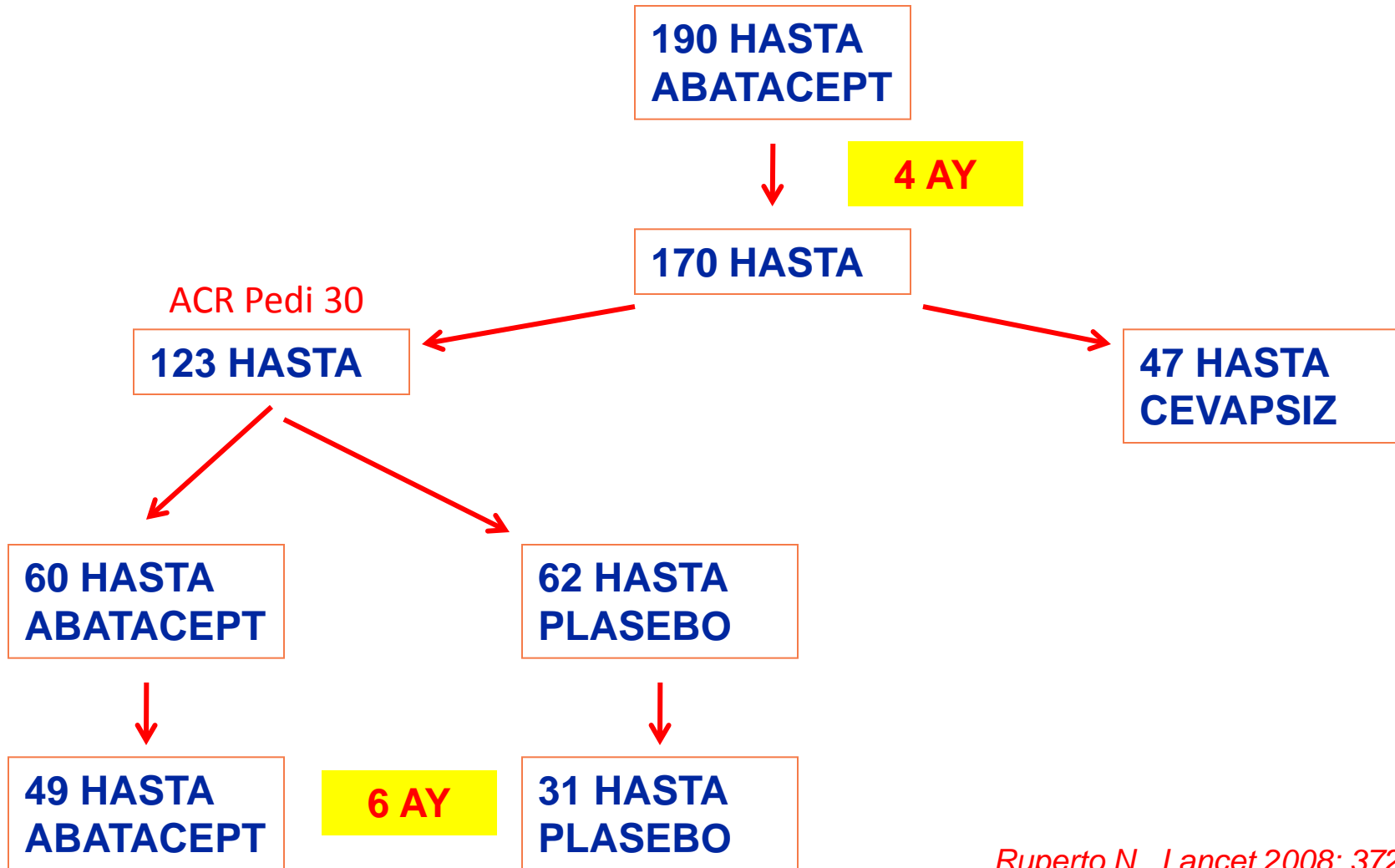
- ◆ ADA+Mtx veya ADA JİA da etkili
- ◆ ADA alan grupta alevlenmeler plasebo alanlara göre düşük
- ◆ ADA+Mtx alan gruptaki düzelme sadece ADA alan gruba göre daha yüksek
- ◆ En sık yan etki; Enfeksiyon ve ilaç uygulama yerinde allerji
- ◆ Hastaların %16 sında Anti-adalimumab Ab + (Erişkin;%5)

Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial



- ◆ Anti-TNF'lere cevapsız
- ◆ Selektif T hücre modülatörü
- ◆ 6-17 yaş, n=190, en az 1 DMARD'a yanıtızsız Poli
- ◆ Biyolojik kullanmış 57 poli JİA
- ◆ Wash-out periyot 4 hf-8hf (biyolojik)
- ◆ 10mg/kg (1, 15, 29, 57, 85. gün) ilk 4 ay
- ◆ Sonraki 6 ay;10mg/kg/28gün, (m:1000mg), 30 dk, IV inf.

Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial



Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial



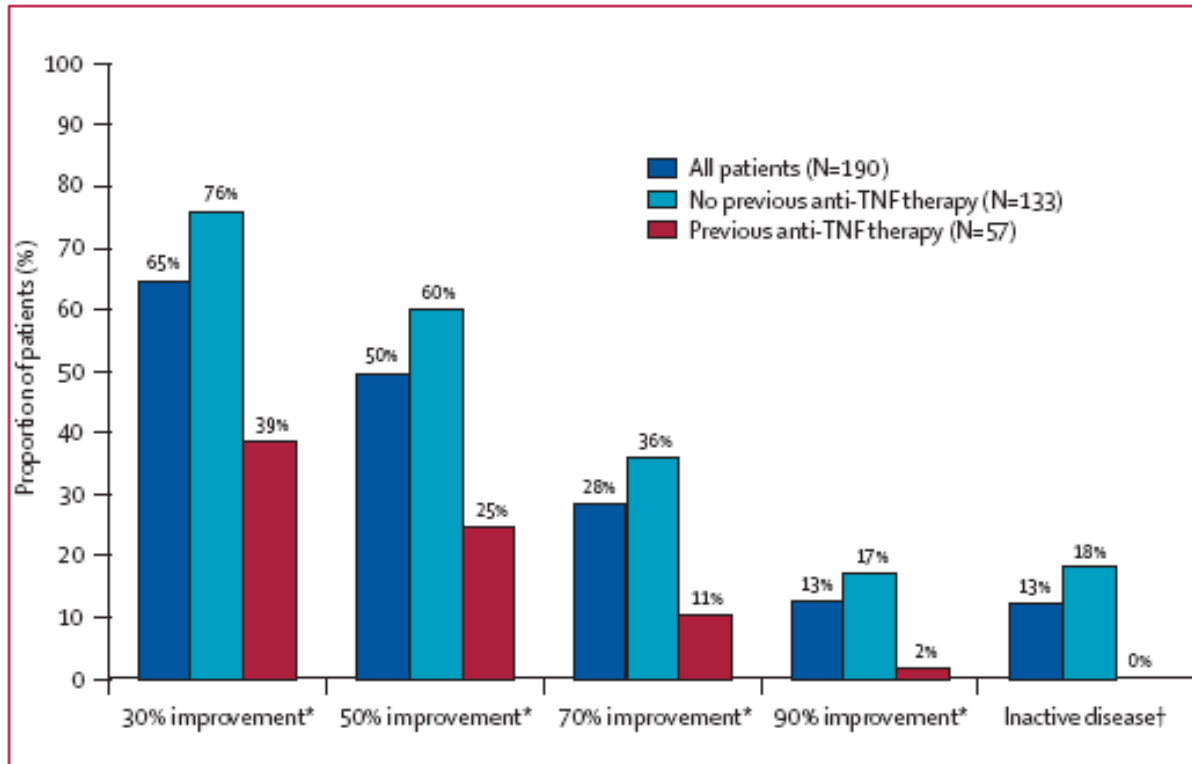
- ◆ 4. ay sonunda en az **ACR Pedi %30**
- ◆ Tüm grupda; 123/190 (%65)
- ◆ Hiç biyolojik almamış; 101/133 (%76)
- ◆ Daha önce biyolojik almış; 22/57 (%39)

- ◆ *10. ay sonunda*
- ◆ *Reaktivasyon 33/62 (%53) Plasebo grubu*
- ◆ *Reaktivasyon 12/60 (%20) Abatacept grubu*
- ◆ *Tam şifa 18/60 (%30) ilaç, 7/62 (%7) plasebo*

Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial



4 aylık Abatacept tedavisi sonrası ACR Pedi %30, 50, 70, 90 yanıt oranları



Ciddi yan etki saptanmamış
JIA'de alternatif tedavi olarak kullanılabilir



Diğer Biyolojikler

- ◆ Anakinra; (IL-1 reseptör blokörü) SoJIA
- ◆ Canakinumab; (Anti-IL 1 β monoklonal Antikoru)
(Cryopyrin Assoc. Periodic Synd)
- ◆ Tocilizumab (PRINTO/PRCSG poli-oligo)
- ◆ Tocilizumab ve canakinumab (SoJIA PRINTO/PRCSG)



Biolojikler - Monitorizasyon

- ◆ Korunma:
 - Tüberküloz tarama
 - Virüsler ile temasın engellenmesi
 - Sık antibiyotik kullanımı
- ◆ Yan etkiler?
 - Allerjik-anaflaktik reaksiyonlar
 - Muhtemel(pseudo) astmatik reaksiyon (remicade)
 - Sık enfeksiyon epizodları
- ◆ Uzun dönem sonuçları???? Tümör????

Genotoxicity of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis



- ◆ n=20 poliartiküler JİA/ n=16 sağlıklı kontrol
- ◆ 6 aylık MTX 15mg/m²/hf SC cevapsız
- ◆ NSAİ devam ve etanercept (0.8mg/kg/hf)
- ◆ 0, 15, 90 ve 180. günlerde örnekler alındı
- ◆ Etanercept DNA hasarına sebep olmakta
- ◆ Ayrıca DNA onarma kapasitesini azaltmakta



Türk Juvenil İdiopatik Artrit Veritabanı Sonuçları



- ◆ 634 hasta JİA
- ◆ Tedavi;
 - » NSAİİ 349 (%55)
 - » MTX 290 (%45.7)
 - » Steroid 121 (%19.1)
 - » Salazoprin 103 (%16.2)
 - » **Anti-TNF 74 (%11.7)**
- ◆ İlaçlı remisyon 305 (%48.1)
- ◆ İlaçsız remisyon 106 (%16.7)



JRA tedavisinde diğer yaklaşımlar

- ◆ Beslenme: Steroide bađlı osteoporozu önlemek için Ca ve D vitamini verilmelidir.
- ◆ Fizik tedavi
- ◆ Ortopedik tedavi
- ◆ Eksersiz: Yüzme ve bisiklete binme çok yararlıdır.
- ◆ Aileye danışma

Sonuç;

- ◆ NSAİ Naproksen ve İbuprofen
- ◆ Sistemik KS kullanımından kaçınma
- ◆ Çoklu eklemiçi KS uygulama (TH)
- ◆ (DMARD) İlk seçenek Metotreksat
- ◆ Yanıtsız hastalarda Leflunomid
- ◆ Biyolojiklerden ilk seçenek Etanercept
- ◆ Yanıtsız ise Adalimumab
- ◆ Anti-TNF yanıtsız hastalara Abatacept

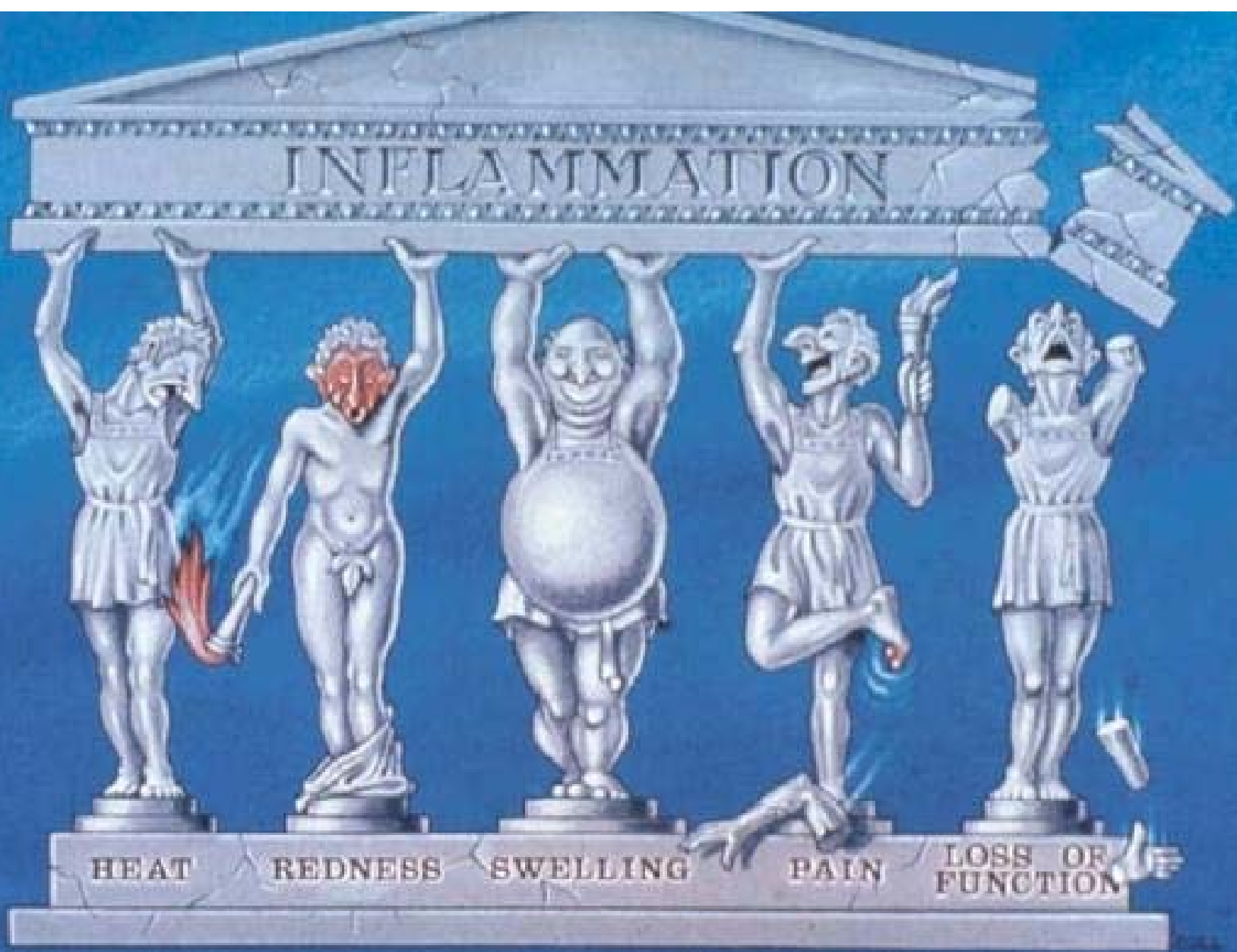
Prognoz ve izlem (1)

- ◆ JIA'lı çocukların % 45'inde hastalık erişkin yaşa ilerler
- ◆ 6 yaştan önce ve kızlarda oligo JIA başlarsa , kronik iridoiklit riski yüksektir ve körlükle sonuçlanabilir.
- ◆ Poliartiküler RF (+) olan yaşı büyük kızlarda eklem deformitesi siktir. Tutulan eklem sayısı ile deformite arasında yakın ilişki vardır
- ◆ Geç yaşta hastalığı başlayan oligo JIA'lı erkek çocuklarda spondiloartropati gelişimi beklenmelidir



Prognoz ve izlem (2)

- ◆ SoJIA'da tedavi çok zordur ve sistemik bulgular birkaç yıl devam edebilir. Bu dönemden sonra prognoz tutulan eklem sayısına ve artritinin ciddiyetine bağlıdır.
- ◆ Kalça tutulumu kötü prognoz işaretidir
- ◆ Gruplar arasındaki farka rağmen deformitesiz iyileşme oranı %75-80'dir
- ◆ Ölüm çok nadirdir , ancak amiloidozis gelişenlerde olabilir.
- ◆ Remisyondan yıllar sonra bile rekürrens görülebilir.



TEŞEKKÜRLER