

Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND): Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Ergebnisse der Arbeitsgruppe Polyarthritits in der GKJR –Kommission PRO-KIND
Frank Weller-Heinemann, Gerd Ganser, Michaela Sailer-Höck, Annette Günther, Ivan Foeldvari & Gerd Horneff

Präambel

Die hier vorliegenden Protokolle für das erste Behandlungsjahr bei der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis sollen als Anleitung zur Indikation, Durchführung und Überwachung der Therapie im klinischen Alltag dienen und orientieren sich am Leitbild der Leitlinie zur Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (1) und den hier formulierten Zielen:

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Zuweisung der Patienten an Ärzte und Ärztinnen mit Kompetenz und Erfahrung in der Behandlung der JIA.

Die Ziele der Therapie sind die rasche und effektive Entzündungsbehandlung mit entsprechender Schmerzbehandlung, die Kontrolle der Grunderkrankung und gegebenenfalls die Remissionsinduktion, die Vermeidung von körperlicher Behinderung durch Gelenkkontrakturen, Gelenkdestruktion, Wachstumsstörung in den betroffenen Gelenken mit der Folge von Fehlstellungen, Erhalt der Sehkraft, Vermeidung der Schädigung innerer Organe, Unterstützung bei psychosozialer Belastung des Patienten und der Familie, Gewährleistung einer weitgehend störungsfreien somatisch und psychosozialen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen.

Auch auf internationaler Ebene wurden Netzwerke gegründet, die auf der Basis von Therapieempfehlungen Protokollen zu einer Vereinheitlichung der Therapie erstellten und über Outcomeanalysen eine vergleichende Messung der Therapieergebnisse erlauben und dann eine schrittweise Verbesserung der Therapieempfehlungen ermöglichen.

1. Definition der Erkrankung

Die Definition und Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) erfolgt nach den ILAR-Kriterien (2,3). Die Diagnose JIA steht für chronische, zumindest 6 Wochen persistierende Arthritiden mit einem Erkrankungsbeginn bis zum vollendeten 16. Lebensjahr nach Ausschluss anderer Ursachen. Eine Subklassifikation in 6 Diagnosekategorien erfolgt nach Ablauf der ersten 6 Erkrankungsmonate in Abhängigkeit von der Anzahl betroffener Gelenke und extraartikulärer Manifestationen. Bei einer Polyarthritits sind in den ersten 6 Erkrankungsmonaten zumindest 5 Gelenke entzündlich betroffen. Die Erkrankung zeigt i.d.R. eine Symmetrie und eine Mitbeteiligung auch kleiner Gelenke. Unterschieden wird zwischen der Rheumafaktor-positiven Polyarthritits und der Rheumafaktor-negativen Polyarthritits. Das Vorliegen eines Rheumafaktors gilt als prognostisch ungünstig. Unklar ist, ob dem Vorliegen von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide eine vergleichbare Bedeutung zukommt.

Auch bei anderen JIA-Kategorien kann eine Beteiligung von zumindest 5 Gelenken vorliegen. Die Therapie dieser Patienten soll sich nach den GKJR Empfehlungen für diese JIA-Kategorien richten.

2. Diagnosestandard

Diagnosekriterien (2001 ILAR-Edmonton)

Definition:

Erkrankungsalter (Symptombeginn vor dem vollendeten 16. Lebensjahr)

Vorliegen einer gesicherten Arthritis von zumindest 6 Wochen Dauer

Vorliegen von kumulativ zumindest 5 betroffenen Gelenken (Polyarthritits) in den ersten 6 Erkrankungsmonaten

Ausschluss anderer Ursachen für eine Arthritis Vorliegen von zumindest 5 beteiligten Gelenken in den ersten 6 Erkrankungsmonaten

Ausschluss andere JIA-Kategorien (Psoriasis, HLA-B27 bei ♂ > 6J., systemische Krankheitszeichen)

Definition der Arthritis: Entzündlich bedingte Schwellung und/oder entzündlich bedingte schmerzhafte Bewegungseinschränkung

Definition der Ausschlussdiagnostik (für welche JIA-Kategorien soll der Standard nicht gelten)

Systemische JIA, persistierend oligoartikuläre JIA, ERA, aktive chronische Uveitis

Andere rheumatologische Systemerkrankungen

Basisdiagnostik:

Anamnese inklusive Familienanamnese und Impfstatus

Klinik: vollständiger Gelenkstatus, klinisch internistischer Befund

Labor: BSG, BB, Diff, CRP, ASAT, ALAT, GGT, Kreatinin, Harnsäure, LDH, Ca, AP, Phosphat Urinstatus

Serologie: Rheumafaktoren, CCP, ANA, HLA-B27, IgG, IgA, IgM, Infektionsserologie (HBs-Ak, Masern-Ak, VZV bei unsicherem Impfstatus)

Geeigneter Test zum Ausschluss einer TBC (z.B. Quantiferon-test bzw. Tuberkulin-Hauttest bei Kindern < 5 Jahren) vor Start eines Biologikums

Instrumente (Gelenksstatus, Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS), Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Juvenile Arthritis Damage Index (JADI), Pediatric Rheumatology Quality of Life Scale (PR-QL)

Bildgebung: Sonografie befallener oder verdächtiger Gelenke, Röntgen fakultativ: bei RF+ oder CCP+ Hände a.p. bds., Vorfüsse wenn klinisch befallen

MRT wenn befallen oder fraglich befallen (Kiefergelenke, HWS, Hüftgelenke)

3. Erfassung der Krankheitsaktivität

Domänen der JADAS-Kriterien

- Aktive Gelenke (geschwollene bzw. dolente Gelenke mit Bewegungseinschränkung)
- VAS Global Krankheitsaktivität Arzt
- VAS Global Beeinträchtigung Eltern/Patient
- BSG / CRP

CHAQ-DI

VAS Schmerzen

Dauer der Morgensteifigkeit (Eltern/Patient)

4. Therapie

Die Indikationsstellung sowohl die Auswahl und die Dosierung der Medikamente obliegt dem behandelnden Arzt. Bei der Auswahl der Medikamente sollen Wirksamkeit, Verträglichkeit und langfristige Sicherheit sowie der Zulassungsstatus Beachtung finden. Nach Möglichkeit sollen ausschließlich in Indikation, Alter und Dosis zugelassene Medikamente zum Einsatz kommen. Unterschiede in der zu erwartenden Wirksamkeit wie z.B. bei Einsatz von Adalimumab statt Etanercept bei Vorliegen einer rezidivierenden chronischen Uveitis sollen Beachtung finden. Die Therapie während der diagnostischen Evaluierung soll symptomatisch sein. Prognoseparameter, Kriterien für Therapieansprechen (z.B. minimal ACR30, Abfall JADAS10, Arzt/Pat. VAS < 50%), Kriterien für Eskalation der Therapie, Kriterien für Beendigung der Therapie) sollen bei der Indikation für den Therapiebeginn sowie ein Therapieende oder einen Therapiewechsel Beachtung finden

4.1. Definition von Prognoseparametern, Aktivitätsparametern, Zielen der Therapie, Indikation zu Therapieende oder -wechsel

4.1.1 Prognoseparameter

Hinweise auf günstige Prognose der Gelenkerkrankung

- ANA positiv Rheumafaktoren (RF) negativ Antikörper gegen cyclische –citrullinierte Peptide (CCP) negativ

Hinweise auf ungünstige Prognose der Gelenkerkrankung

- RF oder CCP positiv
- Arthritis der Hüftgelenke, Handgelenke, Kiefergelenke
- bereits vorliegende radiologische Schäden [Erosionen oder Gelenkspaltverschmälerung]

4.1.2. Aktivitätsparameter (Ref. 5)

Definition einer JADAS-Remission

- JADAS 10 ≤ 1

Definition von minimaler Aktivität

- JADAS 10 ≤ 3,8

Definition einer akzeptablen Krankheitsaktivität aus Elternsicht.

- JADAS 10 ≤ 5,4

Definition von moderater Aktivität

- JADAS 10 > 3,8 und ≤ 10,5

Definition von hoher Aktivität

- JADAS 10 >10,5

4.1.3. Definition von Sicherheitsparametern und Kontrollintervallen

- Klinische Kontrolle alle 4-6 Wochen bis eine Besserung eingetreten ist, dann alle 3 Monate
- Blutbild inclusive Differenzierung, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Kreatinin, ASAT, ALAT, GGT, LDH alle 4-6 Wochen bis eine Besserung eingetreten ist, dann alle 3 Monate
- Harnsäure: 1/Jahr
- RF bei initialer Positivität : 4/Jahr

4.1.4. Definition von Therapiezielen

- Therapieziel ist das Erreichen der Remission – gemessen an der Definition nach JADAS (JADAS10 ≤1) oder an der vorläufigen Definition für klinische Remission (4)
- Ein akzeptierbares Ansprechen ist das Erreichen eines Zustandes der minimalen Krankheitsaktivität - gemessen an der Definition nach JADAS (JADAS10 ≤3,8) bzw. eines „Parent acceptable symptom state“ (JADAS10 ≤5,4) bzw. eines „Child acceptable symptom state“ (JADAS10 ≤4.5) (5).
- Ein minimal notwendiges Ansprechen ist das Erreichen einer Verbesserung gemessen an der Abnahme des JADAS 10 (Definition für JADAS-Ansprechen, Ref. 6):

	JADAS10 Zu Baseline		
	Niedrig (5-15)	Moderat (15-25)	Hoch (25-40)
	ΔJADAS10 absolut		
Cut-off für Verbesserung	4	10	17
	ΔJADAS10 relativ		
Cut-off für Verbesserung	41 %	53 %	57 %

- Bezüglich struktureller Veränderungen ist die Verhinderung von Gelenkschäden bzw. Progression der Gelenkschäden ein Therapieziel

4.1.5 Definition eines Therapieversagens

- Fehlen einer Besserung des JADAS (nach Horneff & Becker, 2013).
- Jeder JADAS-Wert aber eine notwendige täglich Steroiddosis von ≥ 0,2 mg/kg
- Die Verschlechterung (erneute Zunahme) des JADAS
- Therapieziel „inaktive Erkrankung“ nicht erreicht

4.1.6 Indikation für eines Therapiewechsel

- Nichterreichen JADAS-Ansprechens (wie definiert nach Tabelle 1) zu Monat 3
- Nichterreichen JADAS- „parent minimal acceptable disease activity“ Monat 6 (JADAS10 <5,4)
- Nichterreichen JADAS-MDA (<3,8) zu Monat 12

5. Allgemeine Therapierichtlinien

5.1. Präambel

Die Pharmakotherapie der JIA hat sich in den letzten 15 Jahren erheblich gewandelt. Sie besteht initial zwar weiterhin aus einer variablen Kombination von nichtsteroidalen Antirheumatika, systemisch und intraartikulär zu applizierenden Kortikosteroiden und klassischen Basistherapeutika, v.a. Methotrexat, doch haben sich Arzneimittel aus der Gruppe der ständig wachsenden Gruppe der Biologika fest etabliert. Derzeit stehen Zulassungen zur Behandlung der polyartikulären JIA für insgesamt 5 Biologika zur Verfügung, nachdem sie ihre Wirksamkeit bei der JIA unter Beweis gestellt haben durch das signifikant häufigere Erreichen eines Therapieerfolgs gemessen durch den PedACR bzw. durch die Vermeidung von Krankheitsschüben.

Die vorliegenden Protokolle der GKJR orientieren sich an den Ergebnissen der kontrollierten randomisierten Studien und der Zulassung. Die Auswahl der Therapie bleibt dem behandelnden Arzt im Sinne seiner Therapiefreiheit vorbehalten, insbesondere was die Entscheidung für die Auswahl des Biologikums betrifft. Dabei sollen sowohl wissenschaftliche Erkenntnisse über die Wirksamkeit bei einer begleitenden Uveitis einfließen als auch die individuelle Situation des Kindes, die eine subkutane oder intravenöse Applikation eines Medikaments bevorzugen lassen.

Eine Empfehlung zu einem „off-label“ Einsatz wird ausdrücklich nicht ausgesprochen. Eine „off label“ Therapie kann aber nach Einschätzung des behandelnden Arztes indiziert sein und ist möglich und von den Krankenkassen zu bezahlen, wenn eine schwere gesundheitliche Beeinträchtigung oder um ein mit Schmerzen verbundenes Leiden mangels therapeutischer Alternativen nicht wirksam behandelt werden könnte und Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden könnte (Az: B 1 KR 37/00 R vom 19.03.2002)

5.2. Nicht-Steroidale-Antirheumatika (NSAR)

- Keine NSAR-Monotherapie (ohne Kortikosteroidinjektionen) bei Patienten mit aktiver Arthritis
- NSAR-Monotherapie (ohne zusätzliche Therapie) für länger als 2 Monate ungeeignet für Patienten mit aktiver Arthritis, unabhängig von schlechter Prognose

Empfohlene Dosierungen von gängigen NSAR:

Medikation	Tagesdosis	Bemerkung
Naproxen	10-15mg/kg in 2 ED	Altersgrenze der Zulassung, Tabletten ab 12 Jahren, Saftformulierung als Importarzneimittel verfügbar, bzw. als Individualrezeptur, Altersgrenze >1 Jahr.
Ibuprofen	30-40 mg/kg in 3-4 ED	Zulassung im Kindesalter ab Alter 6 Monate, Saftformulierung verfügbar
Indometacin	2-3 mg/kg in 3-4 ED	Zulassung im Kindesalter ab Alter 2 Jahre, Saftformulierung verfügbar
Diclofenac	2-3 mg/kg in 2-3 ED	Zulassung im Kindesalter ab Alter 9 Jahre
Meloxicam	0,25-0,375 mg/kg in 1 ED	(keine Zulassung für JIA, Zulassung ab 16Jahre für Rheumatoide Arthritis, Ankylosierende Spondylitis und Arthrose)
Celecoxib	6-12 mg/kg in 2ED	(Keine Zulassung für Kinder- und Jugendliche in Deutschland, Zulassung in den USA für Kinder ab 2 Jahren)

5.3. Systemische Steroide

- Eine systemische hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden kann indiziert sein bei erheblicher immobilisierender Krankheitsaktivität.
- Eine systemische niedrigdosierte Therapie Kortikosteroiden kann in der Langzeittherapie z.B. bei erheblicher Morgensteifigkeit indiziert sein.
- Eine intravenöse ultrahochdosierte Steroidpulstherapie kann initial indiziert sein bei hoher Krankheitsaktivität, immobilisierender Erkrankung und kritischen extraartikulären Manifestationen.

Hochdosiert (bei erheblicher immobilisierender Krankheitsaktivität)

Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon in einer Dosis bis 2 mg/kg pro Tag in 3 ED für ca. 2 Wochen mit anschließender wöchentlicher Dosisreduktion um ca. 20-25% über 4-8 Wo.

Niedrigdosiert (in der Langzeittherapie, z.B. bei erheblicher Morgensteifigkeit)

<0,15 mg/kg, ggf. alternierend <0,2mg/kg KG alle 48 h

Steroidpulstherapie (bei hoher Krankheitsaktivität, immobilisierender Erkrankung, kritischen extraartikulären Manifestationen)

Methylprednisolon, 10-30mg/kg als Kurzinfusion an 3 konsekutiven Tagen, maximal 1000 mg. Wiederholbar nach 2-4 Wochen

5.4. Intraartikuläres Triamcinolonhexacetonid

- Eine Indikation zur intraartikulären Therapie mit Kortikosteroiden kann bei jeder aktiven Arthritis bestehen. Diese kann ein initialen Therapiebaustein darstellen oder im Verlauf zusätzlich zu anderen Therapiemassnahmen erfolgen. Die Therapie lässt sich in mehrmonatigen Intervallen wiederholen; Triamcinolonhexacetonid (TH) ist anderen Präparaten vorzuziehen.
- Dosis für TH 0,5-1mg/kg Körpergewicht in große Gelenke (Knie, Hüfte, Schulter), bis zu 0,5 mg/kg in mittelgroße Gelenke (Hand- Sprung-, Ellenbogengelenke) und bis 2 mg pro kleinem Gelenk (Finger-, Zehen).

5.5. Methotrexat (MTX)

Bei allen Patienten indiziert, wenn nach der initialen diagnostischen Phase weiterhin eine aktive Polyarthrit besteht.

- Dosis 10-20 mg/qm/ 1 x pro Woche
- Applikationsweg: p.o. oder s.c.
- Zusätzlich optional zu empfehlen: Folsäure 5 mg, 1x/Woche 24 Stunden nach Methotrexat
- Der Einsatz von Methotrexat kann aufgrund einer doppelblind-Plazebo-kontrollierten Studie bei polyartikulärer JIA mit dem Evidenzgrad 1A begründet werden (7)

5.6. Sulfasalazin

- Dosis 30-50mg/kg/Tag, einschleichend über z.B. 2 – 4 Wochen
- Nur bei HLA-B27 positiven Patienten
- Eventuell in Kombination mit MTX
- Der Einsatz von Sulfasalazin kann aufgrund der Ergebnisse einer doppelblind-Plazebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 3 begründet werden (8).

5.7. Hydroxychloroquin

- Dosis 5-7 mg/kg Base bezogen auf Idealgewicht
- Keine Indikation als Monotherapie.
- Ausnahmsweise in Kombination mit Methotrexat.
- Der Einsatz von Hydroxychloroquin kann aufgrund der Ergebnisse einer doppelblind-Plazebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 3 begründet werden (9).

5.8. Leflunomid

- Nicht zugelassen, daher keine Empfehlung zur Therapie
- Dosis bei Kindern bis 20 kg Körpergewicht 10 mg tägl., bei 20-40 kg KG 15 mg tgl. (entsprechend alternierend 10 mg und 20 mg tgl.) und über 40 kg 20 mg tgl.
- Einsatz von Leflunomid kann aufgrund einer doppelblind-Plazebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 3 begründet werden (10)

5.9. Etanercept

- Dosis 2 x 0,4 mg oder 1 x 0,8 mg/Woche bzw. 0,8 mg/kg/Wo in 1-2 Injektionen
- maximal 50mg/Wo
- Der Einsatz von Etanercept kann aufgrund einer doppelblind-Plazebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 1A begründet werden (11).

5.10. Adalimumab

- Bis Alter 13 Jahre 24 mg/qm alle 2 Wo, maximal 40 mg/Injektion. Ab 13 Jahre 40mg/2 Wochen. In Ausnahmefällen 40mg/Woche.
- Der Einsatz von Adalimumab kann aufgrund einer doppelblind-Plazebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 1A begründet werden (12).

5.11. Tocilizumab

- Dosis i.v. 8 mg/kg/4 Wo bei ≥ 30 kgKG, 10 mg/kg/4 WO bei <30 kg KG
- maximal 800mg/Anwendung
- Der Einsatz von Tocilizumab kann aufgrund einer doppelblind-Plazebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 1A begründet werden (13)

5.12. Abatacept

- Dosis: 10mg/kg Woche 0, 2 und 4 dann alle 4 Wochen
- Kombination mit Methotrexat
- Der Einsatz von Abatacept kann aufgrund einer doppelblind-Plazebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 1A begründet werden (14).

5.13. Golimumab

- Dosis: 30mg/qm s.c. alle 4 Wochen
- Es besteht eine Zulassung für Kinder Jugendliche mit Polyarthrit ab einem Gewicht von 40 kg.
- Der Einsatz von Golimumab kann aufgrund einer doppelblind-Plazebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 3 begründet werden (15)

5.14. Therapiealgorithmen

Die nachfolgenden Therapiealgorithmen stellen Möglichkeiten zur Abfolge von Therapieentscheidungen dar.

Die Auswahl der Therapie obliegt der Entscheidung des behandelnden Arztes. Die Auswahl der einzelnen Präparate obliegt ebenso der Entscheidung des behandelnden Arztes. Die Zulassung des Präparate soll beachtet werden. Bei Vorliegen einer Uveitis soll erwogen werden, Adalimumab den Vorzug vor Etanercept zu geben.

Grundsätzlich kann parallel eine Therapie mit NSAR, eine niedrig dosierte systemische Therapie mit Kortikosteroiden und die intraartikuläre Applikation von Triamcinolonhexacetonid nach Bedarf indiziert sein (adjuvante Therapie).

Die Effektivität der Therapie soll anhand des JADAS in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. Nach Beginn einer Therapie mit Methotrexat ist eine Beurteilung der Effektivität nach 3-6 Monaten sinnvoll. Die Entscheidung zu einem Therapiewechsel soll in Abhängigkeit der Verbesserung des JADAS, dem Erreichen eines Therapieziels unter Berücksichtigung der entzündlichen Aktivität (aktive Gelenke) erfolgen.

Literatur

- 1 Dückers et al, Klin Padiatr 2011; 223: 386–394
- 2 Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. Durban 1997. J Rheumatol 1998;25:1991-4.
- 3 Petty RE, Southwood TR, Manners P et al.: J Rheumatol. 2004;31: 390-2)
- 4 Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH. J Rheumatol 2004; 31: 2290-4
- 5 Consolaro et al, Arthritis Rheumatology, 2012; 64: 2366–2374
- 6 Horneff G, Becker I. Rheumatology (Oxford). 2014 Jul;53(7):1229-34
- 7 Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N et al : N Engl J Med. 1992, 326:1043-9
- 8 Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ et al: Arthritis Rheum 1998;41: 808-816
- 9 Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, et al: N Engl J Med. 1986;314: 1269-76
- 10 Silverman E, Mouy R, Spiegel L et al: N Engl J Med. 2005;352:1655-66
- 11 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al: N Engl J Med 342: 763-769
- 12 Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al: N Engl J Med. 2008;359: 810-20
- 13 Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z et al. Ann rheum dis 2014-205351
- 14 Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al: Lancet. 2008;372:383-91
- 15 Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N et al.: Ann Rheum Dis 2016

Therapiealgorithmus 1

Primäre Therapieentscheidung: Methotrexat

- Überprüfungsintervall: 3-6 Monate

Eskalation der Therapie: Wechsel zu einem der zugelassenen Biologika (Adalimumab/Etanercept/Tocilizumab)

- Überprüfungsintervall: 3-6 Monate

Eskalation der Therapie: Wechsel zu einem anderen zugelassenen Biologika (Adalimumab/Etanercept/Tocilizumab)

- Adjuvante Therapie: NSAR, low dose Steroide, i.a. TH nach Bedarf

Therapiealgorithmus 2

Primäre Therapieentscheidung: Methotrexat

- Überprüfungsintervall: 3-6 Monate

Eskalation der Therapie: Kombinationstherapie mit einem der zugelassenen Biologika (Adalimumab/Etanercept/Golimumab/Tocilizumab)

- Überprüfungsintervall: 3-6 Monate

Eskalation der Therapie: Wechsel zu einem anderen zugelassenen Biologika (Abatacept/ Adalimumab/Etanercept/Golimumab/Tocilizumab)

- Adjuvante Therapie: NSAR, low dose Steroide, i.a. TH nach Bedarf

Therapiealgorithmus 3

Primäre Therapieentscheidung: i.a. Steroide in aktive Gelenke + MTX 15 mg/qm

- Überprüfungsintervall: 3-6 Monate

Eskalation der Therapie: erneute i.a. Steroide in aktive Gelenke

- Überprüfungsintervall: 3-6 Monate

Eskalation der Therapie: 1. Biologium +/- MTX, + i.a. Steroide

- Überprüfungsintervall: 3-6 Monate

Eskalation der Therapie: 2. Biologikum +/-MTX + i.a. Steroide

Adjuvante Therapie: NSAR, low dose Steroide, i.a. TH nach Bedarf

Therapiealgorithmus 4

Primäre Therapieentscheidung: Steroide hochdosiert (ggf. Pulse) + Methotrexat

- Überprüfungsintervall: 3-6 Monate

Eskalation der Therapie: Kombinationstherapie mit einem der zugelassenen Biologika (Adalimumab/Etanercept/Golimumab/Tocilizumab)

- Überprüfungsintervall: 3-6 Monate

Eskalation der Therapie: Wechsel zu einem anderen zugelassenen Biologika (Abatacept/ Adalimumab/Etanercept/Golimumab/Tocilizumab)

Adjuvante Therapie: NSAR nach Bedarf, low dose orale Steroide nach Bedarf, I.a. TH nach Bedarf

6. Prozessbeschreibung

Die Erstellung der konsentierten Therapieprotokolle der GKJR – Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis im Rahmen des Projektes Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND) folgte einem mehrschrittigen Prozess. Zunächst wurden alle Mitglieder der GKJR per Email aus der Geschäftsstelle eingeladen zu einem Vorbereitungstreffen am 15.1.2015 in Sankt Augustin. Hier wurden neun verschiedene Projekte, (1) zur polyartikulären Juvenilen Idiopathischen Arthritis (JIA), (2) zur persistierenden oligoartikulären JIA, (3) zur ERA-JIA, (4) zur systemischen JIA, (5) zur JIA-Uveitis, (6) zum familiären Mittelmeerfieber, (7) zu CAPS/TRAPS/HIDS, (8) zum systemischen Lupus erythematodes und (9) zur juvenilen Dermatomyositis als besonders dringlich zu behandelnde Diagnosen begründet. Einer Einladung der GKJR vom 3.3.15 waren alle Mitglieder zur aktiven Beteiligung aufgerufen. Zur Partizipation an den 9 Projekten zeigten sich bis zum 30.03.2015 46 Mitglieder als interessiert, 21 an einer Mitarbeit an einem Projekt, 15 an einer Mitarbeit in 2 Projekten, 3 in 3, 5 in 4 und 2 in 5 Projekten.

Im Rahmen des Vorbereitungstreffens wurde ein mögliches Vorgehen zur Konsentierung von Protokollen durch Arbeitsgruppen und Fachgesellschaft vorgeschlagen. Die Vorstellung beinhaltete ein mehrstufiges Vorgehen mit verschiedenen Konsentierungsprozessen:

Erstellung eines „Entwurfes“ durch ≥ 1 Teilnehmer der Arbeitsgruppe



=> 1. Rundmail an übrige Teilnehmer der Arbeitsgruppe



=> Konsentierung innerhalb der Arbeitsgruppe (Als Konsens wird die Zustimmung von zumindest 80% der Teilnehmer definiert) mittels Telefonkonferenzen



=> Web-Survey 1: zur Konsentierung werden alle GKJR-Mitglieder aufgefordert (Als Konsens wird die Zustimmung von zumindest 80% der Teilnehmer definiert)



=> ggf. erneute Konsentierung innerhalb der Arbeitsgruppe



=> ggf. Web-Survey 2



=> Verabschiedung bei „face to face“ Meeting (alle GKJR-Mitglieder aufgefordert)



=> Autorisierung durch den Vorstand der GKJR und Zustimmung zur Publikation (Web und/ oder Print)

Zur Mitarbeit an dem hier vorgestellten Projekt „Therapieprotokolle der GKJR – Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis“ erklärten 6 Mitglieder ihre Bereitschaft. Der weitere Prozess bestand aus mehreren Schritten:

Konsentierung von 17 Empfehlungen innerhalb der Arbeitsgruppe in 3 Telefonkonferenzen (am 26.5.15, 20.7.15, 28.7.15). Ein Konsens wurde als erzielt definiert, wenn eine Zustimmung von zumindest 80% der Teilnehmer der Telefonkonferenz erreicht wurde. Teilnehmer der Arbeitsgruppe (in alphabetischer Reihung) Ivan Földvari, Gerd Ganser, Annette Günther, Gerd Horneff, Michaela Sailer-Höck, Frank Weller-Heinemann.

Der innerhalb der Arbeitsgruppe erzielte Konsens wurde anschließend allen Mitgliedern zur Konsentierung vorgelegt. Dies erfolgte durch eine Web-basierte Befragung (Survey-Monkey) zu der am 15.11.2015 sowie am 6.12.2015 seitens der Geschäftsstelle eingeladen wurde. Die Umfrage wurde am 7.1.2016 als beendet betrachtet. Insgesamt hatten 68 GKJR-Mitglieder an der Umfrage teilgenommen. Durch einen Quervergleich mit der Dokumentationshäufigkeit von JIA Patienten in der Kerndokumentation der Einrichtungen in denen die Teilnehmer der Umfrage tätig sind, wurde die Repräsentativität der Umfrageteilnehmer für die Versorgungssituation in Deutschland ermittelt. In der Kerndokumentation hatten 58 Einrichtungen in 2014 insgesamt 6691 Patienten mit JIA dokumentiert. Hiervon wurden 5085 (76%) von Ärzten aus 32 an der Web-Umfrage beteiligten Zentren dokumentiert. Aus größeren Einrichtungen haben i.d.R. mehrere Ärzte an der Umfrage teilgenommen so dass durch die Kerndokumentation 57 der Umfrageteilnehmer widerspiegelt. Zudem haben Ärzte aus 11 Einrichtungen an der Umfrage teilgenommen, deren Patienten in 2014 nicht in der Kerndokumentation dokumentiert wurden.

Im Rahmen der Web-Umfrage wurde die Zustimmung zu insgesamt 17 Aussagen erfragt. Antwortmöglichkeiten waren dabei entweder

Ich stimme zu

Ich stimme mit der wesentlichen Aussage überein. Ich möchte die unten genannte Veränderung vorschlagen.

Ich kann der Aussage nicht zustimmen ohne die unten genannte Veränderung

Ich kann der Aussage nicht zustimmen

Ich schlage folgende Veränderung vor: _____

Die ersten beiden Antwortmöglichkeiten waren dermaßen formuliert, dass eine Zustimmung ohne eine Bedingung erfolgt. Dabei gab es bei Wahl der zweiten Antwort die Möglichkeit zur Unterbreitung eines Vorschlags zur Veränderung. Bei Auswahl der dritten oder der vierten Antwort wurde der Aussage nicht zugestimmt, wobei die dritte Antwort die Zustimmung von einer Änderung der Aussage abhängig machte. Die Auswahl der ersten beiden Antwortmöglichkeiten wurde als Zustimmung definiert, die Auswahl der unteren wurde nicht als Zustimmung zur unveränderten Aussage gewertet.

Die nachfolgende Tabelle gibt die Zustimmungshäufigkeit von 68 Teilnehmern der Web-Umfrage das Ergebnis der Web-Umfrage wieder.

1. Die Ergebnisse der Webumfrage wurden analysiert und es wurde ein sehr hoher Grad der Zustimmung festgestellt. Insgesamt wurden eine Zustimmung zwischen 86,7% und 98,3% erreicht, wodurch formal alle Aussagen als konsentiert angenommen wurden.

2. Das Ergebnis der Web-Umfrage wurde in einem face to face Konsentierungstreffen am 9.3.2016 vorgestellt. Wiederholt geäußerte Veränderungsvorschläge aus der Web-Umfrage zu den 17 Aussagen wurden zusammengestellt. Vorgeschlagene Veränderungen wurden diskutiert und insofern diese die Aussagen veränderten auch protokolliert. Am Konsentierungstreffen teilgenommen haben (in alphabetischer Reihung) Ida Feddersen, Ivan Földvari, Dirk Föll, Gerd Ganser, Tilman Geikowski, Annette Günther, Johannes-Peter Haas, Christian Hedrich, Claas Hinze, Anton Hospach, Hans Huppertz, Gerd Horneff, Annette Jansson, Tilmann Kallinich, Gerhard Koch, Jasmin Kümmerle-Deschner, Elke Lainka, Hartwig Lehmann, Kirsten Minden, Kirsten Mönkemöller, Tim Niehues, Joachim Peitz, Martina Prelog, Axel Sauerbrey, Michaela Sailer-Höck, Klaus Tenbrock, Norbert Wagner, Daniel Windschall, Frank Weller-Heinemann.

Aussage	Ich stimme zu	Ich stimme zu und möchte einen Vorschlag machen	ich stimme nicht zu ohne Veränderung zu	ich stimme nicht zu
1	90,8%	4,6%	1,5%	3,1%
2	50,0%	40,6%	6,3%	3,1%
3	71,4%	20,6%	4,8%	3,2%
4	59,4%	26,6%	7,8%	6,3%
5	88,7%	6,5%	1,6%	3,2%
6	77,8%	15,9%	6,3%	0,0%
7	49,2%	42,6%	6,6%	1,6%
8	85,5%	12,9%	0,0%	1,6%
9	87,3%	7,9%	1,6%	3,2%
10	79,0%	19,4%	1,6%	0,0%
11	70,5%	26,2%	1,6%	1,6%
12	72,6%	19,4%	6,5%	1,6%
13	82,3%	11,3%	3,2%	3,2%
14	67,8%	20,3%	10,2%	1,7%
15	87,1%	11,3%	0,0%	1,6%
16	90,3%	6,5%	1,6%	1,6%
17	85,2%	9,8%	0,0%	4,9%