

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

Ergebnisse der Arbeitsgruppe Polyarthritis in der GKJR-Kommission PRO-KIND

F. Weller-Heinemann; G. Ganser; M. Sailer-Höck; A. Günther; I. Foeldvari; G. Horneff

Arbeitsgruppe Polyarthritis in der GKJR-Kommission PRO-KIND

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 somatischen und psychosozialen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gerd Horneff
Asklepios Klinik Sankt Augustin
Zentrum für Neonatologie und Allgemeine Pädiatrie
Arnold-Janssen-Str. 29, 53575 Sankt Augustin
Tel.: 022 41/249 200, Fax: 022 41/2 49 203
E-Mail: g.horneff@asklepios.com

Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND)
Results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis
arthritis + rheuma 2017; 37: 136–141

Auch auf internationaler Ebene wurden Netzwerke gegründet, die auf der Basis von Therapieempfehlungen Protokolle zu einer Vereinheitlichung der Therapie erstellen und über Outcome-Analysen 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 sechs Wochen persistierende Arthritiden mit einem Erkrankungsbeginn bis zum vollendeten 16. Lebensjahr nach Ausschluss anderer Ursachen. Eine Subklassifikation in sechs Diagnosekategorien erfolgt nach Ablauf der ersten sechs Erkrankungsmonate in Abhängigkeit von der Anzahl betroffener Gelenke und extraartikulärer Manifestationen. Bei einer Polyarthritis sind in den ersten sechs Erkrankungsmonaten zumindest fünf Gelenke entzündlich betroffen. Die Erkrankung zeigt i. d. R. eine Symmetrie und eine Mitbeteiligung auch kleiner Gelenke. Unterschieden wird zwischen der Rheumafaktor-positiven Polyarthritis und der Rheumafaktor-negativen Polyarthritis. 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 fünf 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 sechs Wochen Dauer
- Vorliegen von kumulativ zumindest fünf betroffenen Gelenken (Polyarthritis) in den ersten sechs Erkrankungsmonaten
- Ausschluss anderer Ursachen für eine Arthritis – Vorliegen von zumindest fünf beteiligten Gelenken in den ersten sechs Erkrankungsmonaten
- Ausschluss andere JIA-Kategorien (Psoriasis, HLA-B27 bei ♂ > 6 J., systemische Krankheitszeichen)
- Definition der Arthritis: Entzündlich bedingte Schwellung und/oder entzündlich bedingte schmerzhaftige 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 sowie 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 Gelenkspaltver-schmälerung)

4.1.2. Aktivitätsparameter (Ref. 5)

Definition einer JADAS-Remission

- JADAS10 ≤ 1

Definition von minimaler Aktivität

- JADAS10 ≤ 3,8

Definition einer akzeptablen Krankheitsaktivität aus Elternsicht

- JADAS10 ≤ 5,4

Definition von moderater Aktivität

- JADAS10 > 3,8 und ≤ 10,5

Definition von hoher Aktivität

- JADAS10 > 10,5

Tab. 1

Cut-off für Verbesserungen im JADAS10

	JADAS10 zu Baseline		
	> 5–15	> 15–25	> 25–40
	ΔJADAS10 absolut		
Cut-off für Verbesserung	4	10	17
	ΔJADAS10 relativ		
Cut-off für Verbesserung	41 %	53 %	57 %

4.1.3. Definition von Sicherheitsparametern und Kontrollintervallen

- Klinische Kontrolle alle vier bis sechs Wochen bis eine Besserung eingetreten ist, dann alle drei Monate
- Blutbild inklusive Differenzierung, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Kreatinin, ASAT, ALAT, GGT, LDH alle vier bis sechs Wochen bis eine Besserung eingetreten ist, dann alle drei 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 JADAS10 (Definition für JADAS-Ansprechen, Ref. 6) (▶ Tab. 1)
- 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 tägliche Steroiddosis von $\geq 0,2$ mg/kg
- Die Verschlechterung (erneute Zunahme) des JADAS
- Therapieziel „inaktive Erkrankung“ nach 4.1.4. nicht erreicht

4.1.6. Indikation für einen Therapiewechsel

- Nichterreichen eines JADAS-Ansprechens (wie definiert nach ►Tabelle 1) zu Monat 3
- Nichterreichen einer JADAS-„parent minimal acceptable disease activity“ Monat 6 (JADAS10 \leq 5,4)
- Nichterreichen JADAS-MDA \leq 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 fünf 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 Medikamentes 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 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 (BSG Urteil Az: B 1 KR 37/00 R vom 19.03.2002).

5.2. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

- Keine NSAR-Monotherapie (ohne Kortikosteroidinjektionen) bei Patienten mit aktiver Arthritis
- NSAR-Monotherapie (ohne zusätzliche Therapie) für länger als zwei Monate un-

geeignet für Patienten mit aktiver Arthritis, unabhängig von schlechter Prognose

- Die empfohlenen Dosierungen gängiger NSAR sind in ►Tabelle 2 aufgeführt.

5.3. Systemische Steroide

- Eine systemische hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden kann indiziert sein bei erheblicher immobilisierender Krankheitsaktivität (►Tab. 3)
- Eine systemische niedrigdosierte Therapie mit 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

5.4. Intraartikuläres Triamcinolonhexacetonid

- Eine Indikation zur intraartikulären Therapie mit Kortikosteroiden kann bei jeder aktiven Arthritis bestehen. Diese kann einen 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 0,5–1 mg/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-, Zehengelenke).

Medikation	Tagesdosis	Bemerkung
Naproxen	10–15 mg/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 16 Jahre 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

Tab. 2

Empfohlene Dosierungen von gängigen NSAR

5.5. Methotrexat (MTX)

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

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

5.6. Sulfasalazin

- Dosis 30–50 mg/kg/Tag, einschleichend über z. B. 2–4 Wo
- Nur bei HLA-B27-positiven Patienten
- Eventuell in Kombination mit Methotrexat
- Der Einsatz von Sulfasalazin kann aufgrund der Ergebnisse einer Doppelblind-Placebo-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-Placebo-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. und über 40 kg 20 mg tgl.
- Einsatz von Leflunomid kann aufgrund einer Doppelblind-Placebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 3 begründet werden (10)

Tab. 3 Einsatz von systemischen Steroiden

Hochdosiert (bei erheblicher immobilisierender Krankheitsaktivität)	Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon in einer Dosis bis 2 mg/kg pro Tag in 3 ED für ca. 2 Wo 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 <0,2 mg/kg KG alle 48 h
Steroidpulstherapie (bei hoher Krankheitsaktivität, immobilisierender Erkrankung, kritischen extraartikulären Manifestationen)	Methylprednisolon, 10–30 mg/kg als Kurzinfusion an 3 konsekutiven Tagen, maximal 1000 mg. Wiederholbar nach 2–4 Wo

5.9. Etanercept

- Dosis 2x0,4 mg oder 1x0,8 mg/Wo bzw. 0,8 mg/kg/Wo in 1–2 Injektionen
- Maximal 50 mg/Wo
- Der Einsatz von Etanercept kann aufgrund einer Doppelblind-Placebo-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 40 mg/2 Wo. In Ausnahmefällen 40 mg/Wo
- Der Einsatz von Adalimumab kann aufgrund einer Doppelblind-Placebo-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 800 mg/Anwendung
- Der Einsatz von Tocilizumab kann aufgrund einer Doppelblind-Placebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 1A begründet werden (13)

5.12. Abatacept

- Dosis: 10 mg/kg Wo 0, 2 und 4 dann alle 4 Wo
- Kombination mit Methotrexat
- Der Einsatz von Abatacept kann aufgrund einer Doppelblind-Placebo-kontrollierten Studie bei der polyartikulären

juvenilen Arthritis mit dem Evidenzgrad 1A begründet werden (14)

5.13. Golimumab

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

5.14. Therapiealgorithmen

Die nachfolgenden Therapiealgorithmen (► siehe Kasten auf Seite 140) 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 der 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 drei bis sechs Monaten sinnvoll. Die Entscheidung zu einem Therapiewechsel soll in Abhängigkeit der Verbesserung des

Therapiealgorithmen

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 Biologikum (Adalimumab/Etanercept/Tocilizumab)
- Adjuvante Therapie: NSAR, Low-dose-Steroide, i. a. TH nach Bedarf

Therapiealgorithmus 3

- Primäre Therapieentscheidung: i. a. Steroide in ≥ 5 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. Biologikum \pm MTX, + i. a. Steroide
- Überprüfungsintervall: 3–6 Monate
- Eskalation der Therapie: 2. Biologikum \pm MTX + i. a. Steroide
- 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 Biologikum (Abatacept/ Adalimumab/Etanercept/ Golimumab/Tocilizumab)
- 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 Biologikum (Abatacept/Adalimumab/Etanercept/Golimumab/Tocilizumab)
- Adjuvante Therapie: NSAR nach Bedarf, low dose orale Steroide nach Bedarf, i. a. TH nach Bedarf

JADAS, dem Erreichen eines Therapieziels unter Berücksichtigung der entzündlichen Aktivität (aktive Gelenke) erfolgen.

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 Kinder-rheumatologie (PRO-KIND) folgte einem mehrschrittigen Prozess. Zunächst wurden alle Mitglieder der GKJR per E-Mail aus der Geschäftsstelle eingeladen zu einem Vorbereitungstreffen am 15.01.2015 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 erythematoses und
9. zur juvenilen Dermatomyositis

als besonders dringlich zu behandelnde Diagnosen begründet. Einer Einladung der GKJR vom 03.03.2015 nach, waren alle Mitglieder zur aktiven Beteiligung aufgerufen. Zur Partizipation an den neun Projekten zeigten sich bis zum 30.03.2015 46 Mitglieder als interessiert, 21 an einer Mitarbeit an einem Projekt, 15 an einer Mitarbeit

in zwei Projekten, drei in drei, fünf in vier und zwei in fünf 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 sechs Mitglieder ihre Bereitschaft. Der weitere Prozess bestand aus mehreren Schritten:

Konsentierung von 17 Empfehlungen innerhalb der Arbeitsgruppe in drei Telefonkonferenzen (am 26.05.2015, 20.07.2015, 28.07.2015). 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 Mitglie-

dern zur Konsentierung vorgelegt. Dies erfolgte durch eine Web-basierte Befragung (SurveyMonkey), zu der am 15.11.2015 sowie am 06.12.2015 seitens der Geschäftsstelle eingeladen wurde. Die Umfrage wurde am 07.01.2016 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 Webumfrage beteiligten Zentren dokumentiert. Aus größeren Einrichtungen haben i. d. R. mehrere Ärzte an der Umfrage teilgenommen, sodass die Kerndokumentation 57 der Umfrageteilnehmer widerspiegelt. Zudem haben Ärzte aus elf Einrichtungen an der Umfrage teilgenommen, deren Patienten in 2014 nicht in der Kerndokumentation dokumentiert wurden.

Im Rahmen der Webumfrage 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.

► Tabelle 4 gibt die Zustimmungshäufigkeit von 68 Teilnehmern der Webumfrage wieder.

1. Die Ergebnisse der Webumfrage wurden analysiert und es wurde ein sehr hoher Grad der Zustimmung festgestellt. Insgesamt wurde eine Zustimmung zwischen 86,7% und 98,3% erreicht, wodurch formal alle Aussagen als konsentiert angenommen wurden.
2. Das Ergebnis der Webumfrage wurde in einem Face-to-face-Konsentierungstreffen am 09.03.2016 vorgestellt. Wiederholt geäußerte Veränderungsvorschläge aus der Webumfrage 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 Winderschall, Frank Weller-Heinemann.

Tab. 4
Zustimmungshäufigkeit der 68 Teilnehmer der Webumfrage

Aussage	Ich stimme zu	Ich stimme zu und möchte einen Vorschlag machen	Ich stimme nicht 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%

Literatur

1. Dückers et al. *Klin Padiatr* 2011; 223: 386–394.
2. Petty RE et al. *Durban* 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991–1994.
3. Petty RE et al. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–392.
4. Wallace CA et al. *J Rheumatol* 2004; 31: 2290–2294.
5. Consolaro et al. *Arthritis Rheumatology* 2012; 64: 2366–2374.
6. Horneff G, Becker I. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (7): 1229–1234.
7. Giannini EH et al. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043–1049.
8. Van Rossum MA et al. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 808–816.
9. Brewer EJ et al. *N Engl J Med* 1986; 314: 1269–1276.
10. Silverman E et al. *N Engl J Med* 2005; 352: 1655–1666.
11. Lovell DJ et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 763–769.
12. Lovell DJ et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 810–820.
13. Brunner HI et al. *Ann Rheum Dis* 2014–2015:351.
14. Ruperto N et al. *Lancet* 2008; 372: 383–391.
15. Brunner HI et al. *Ann Rheum Dis* 2017. [in print]