

# Update rond de behandeling van kinderreuma

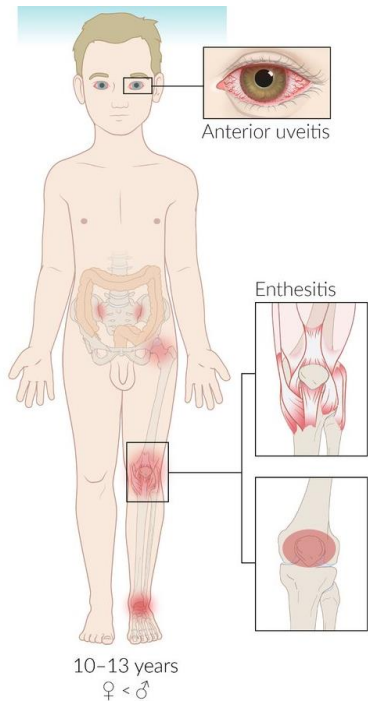
Lien De Somer

18-03-2023

UZ Leuven, PEDIATRIC RHEUMATOLOGY AND IMMUNE-INFLAMMATORY DISEASES

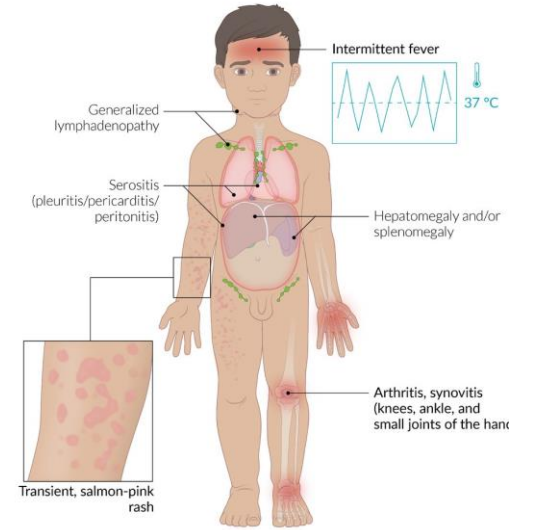
# Juvenile idiopathische artritis

## Juvenile oligoarthritis



## Juvenile polyarthritis

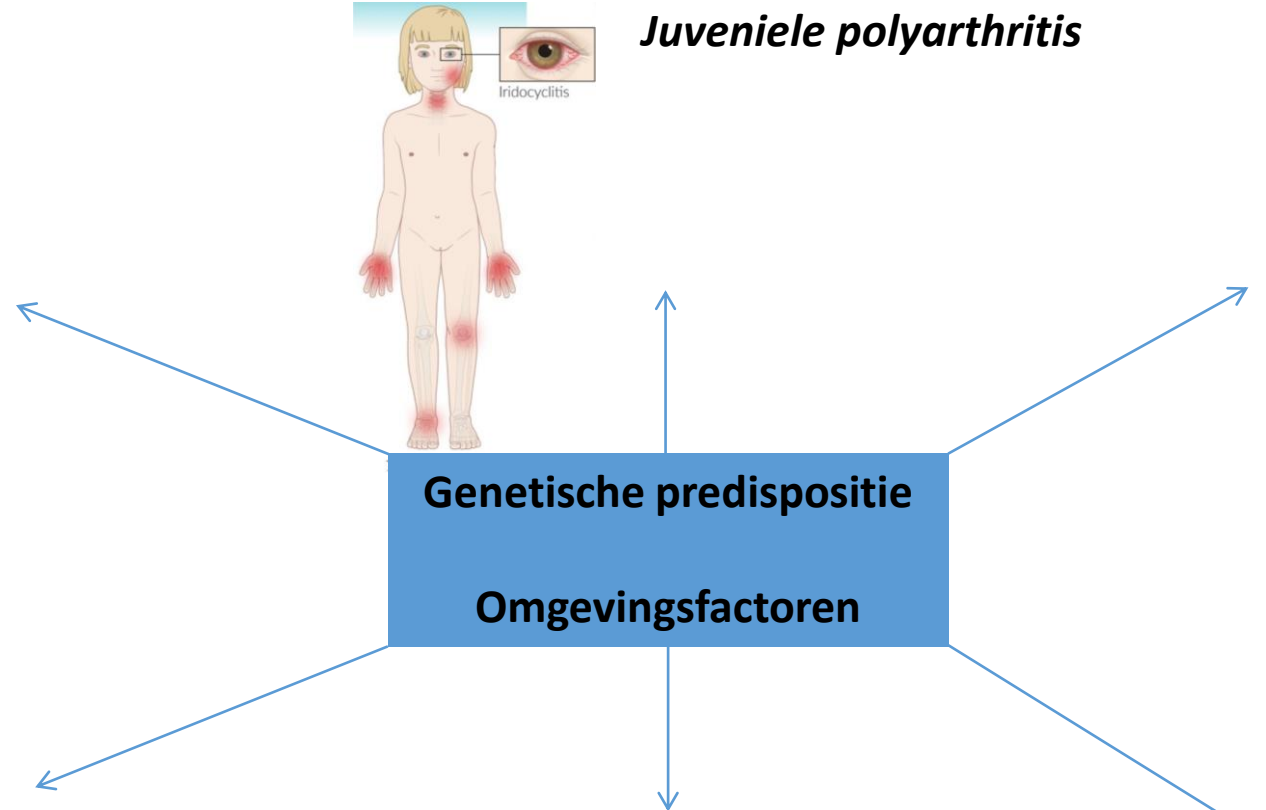
## Systemische JIA



## Juvenile arthritis met enthesitis ("juvenile spondylarthropathie")

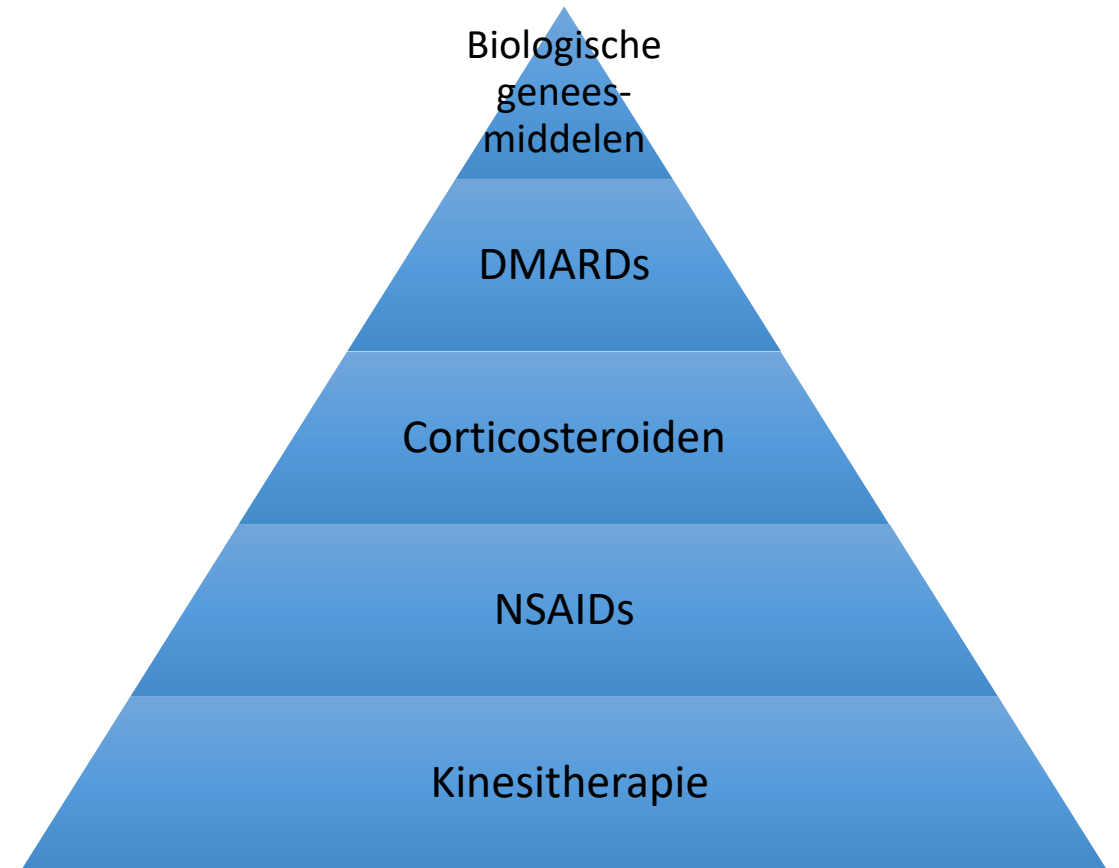
## Ongedifferentieerde arthritis

## Juvenile psoriatische arthritis

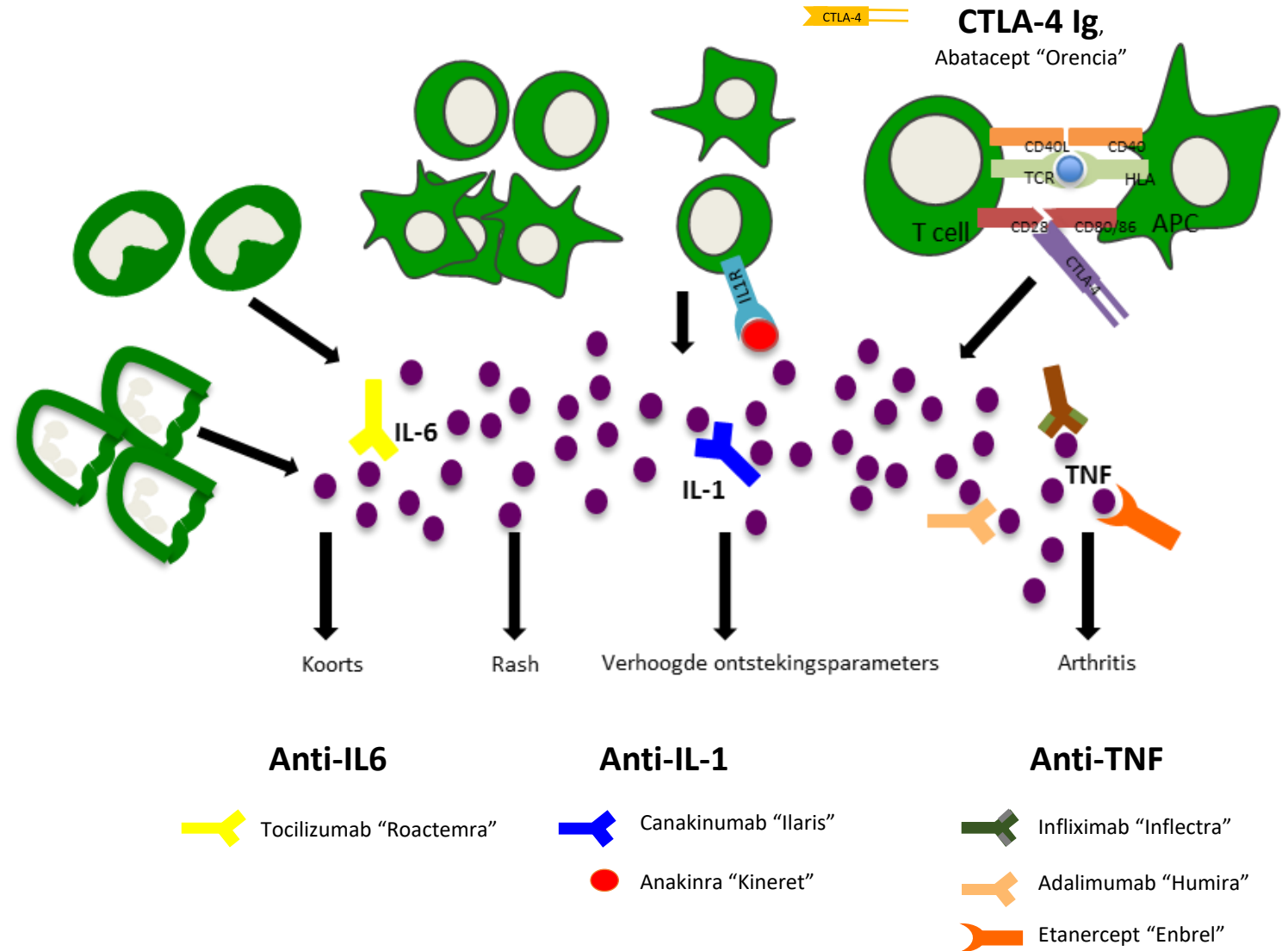
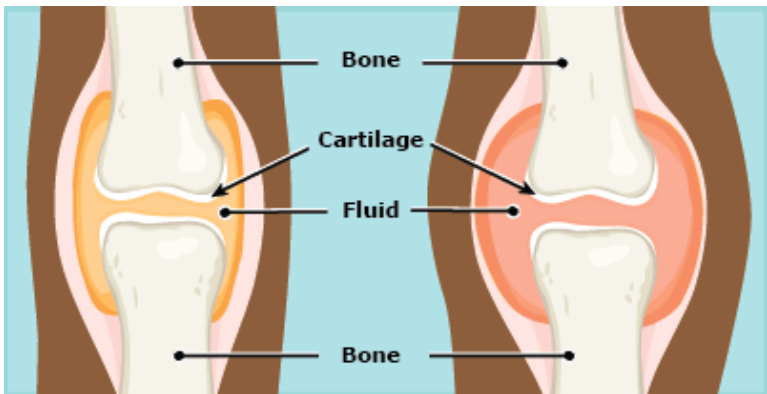


# Behandeling van juveniele arthritis

- Pijn management
- Ontstekingsremmend effect
- Behoud van gewrichtsfunctie en spiermassa
- Normale groei
- Algemeen welzijn van het kind en zijn familie






# Behandeling van juveniele arthritis

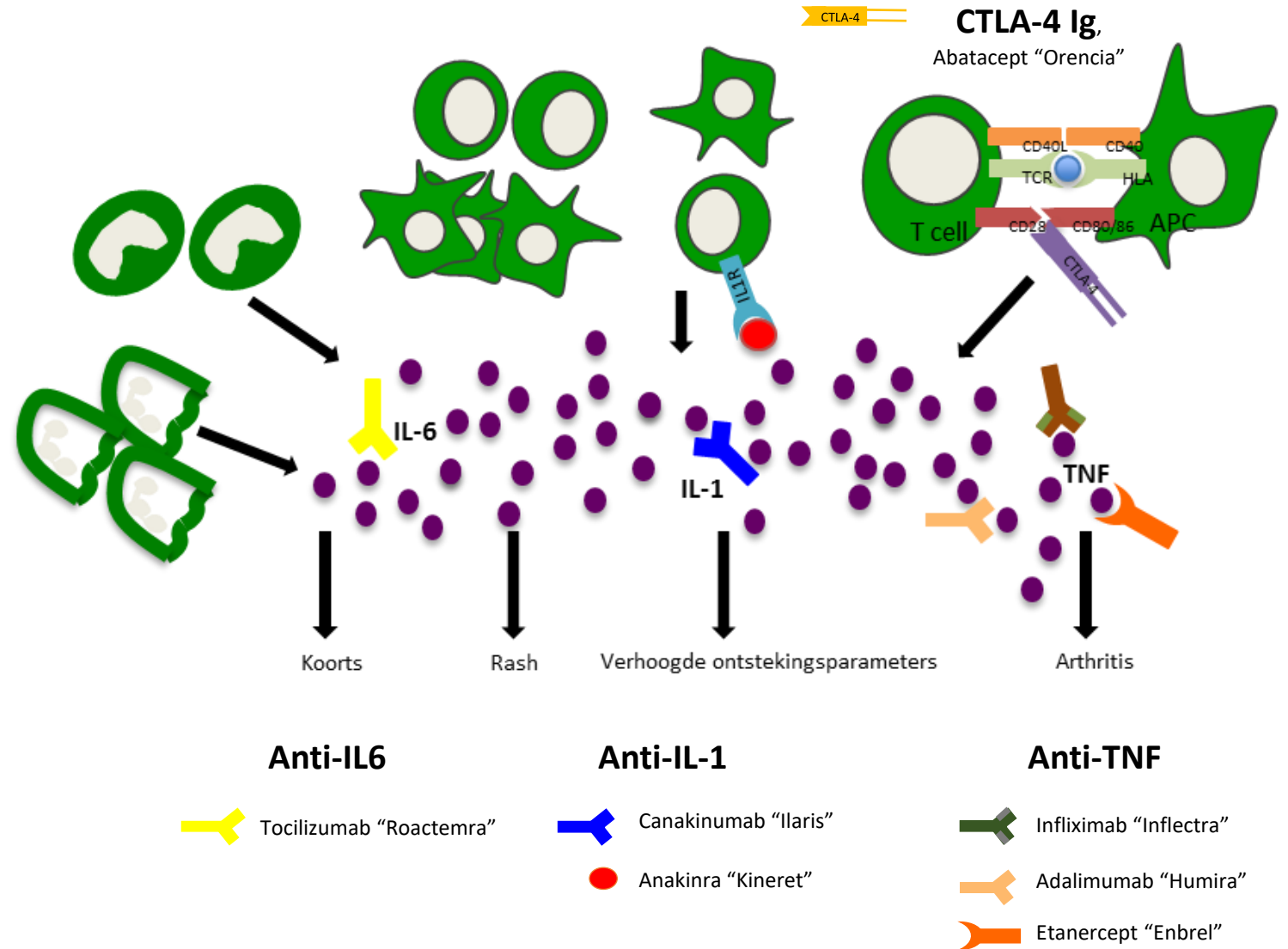
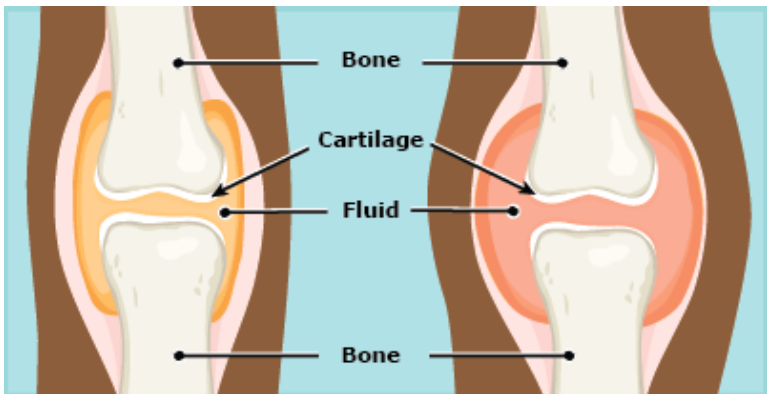


# TNF inhibitoren

- Rationale:
  - TNF- $\alpha$  wordt teruggevonden in het gewrichtsvocht en in het bloed bij kinderen met JIA
  - Bij volwassenen: associatie tussen hoge waren voor TNF- $\alpha$  en aanwezigheid van gewrichtsschade
- Neveneffecten:
  - Infusie/injectie reactie, verhoogde vatbaarheid voor bovenste luchtweginfecties
  - (Opportunistische infecties (bacterieel, viraal (varicella), schimmel, TBC))
  - Geen evidentie voor een verhoogde kans op ontwikkelen van kwaadaardige aandoeningen

ETANERCEPT (Enbrel®) 	ADALIMUMAB (Humira®) 	INFLIXIMAB (Remicade®) 
Fully human TNF receptor-IgG1	Fully human IgG1 monoclonal Ab	Chimeric monoclonal Ab (Murine-human)
0.8 mg/kg/ <b>w SC</b>	24 mg/m <sup>2</sup> / <b>2w SC</b>	6-10 mg/kg/ <b>4-8w IV</b>
≥ 2y polyarticular JIA ≥ 12y psoriatic JIA and ERA (Behçet's disease, DADA2....)	≥4y polyarticular JIA ≥6y ERA ≥2y pediatric uveitis (Behçet's disease, Hidradenitis suppurativa...)	>6y Crohn-Colitis Ulcerosa

# Behandeling van juveniele arthrititis

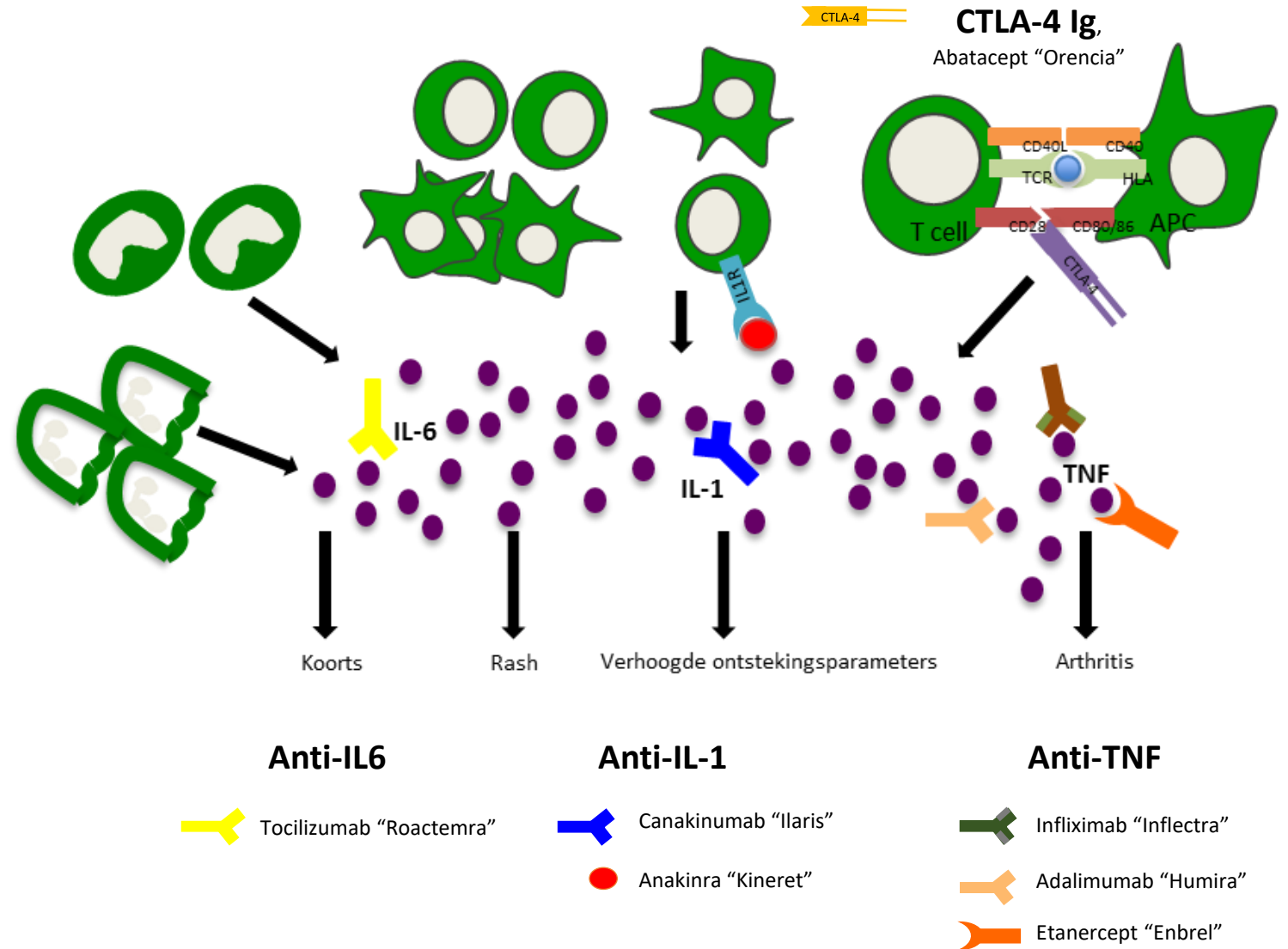
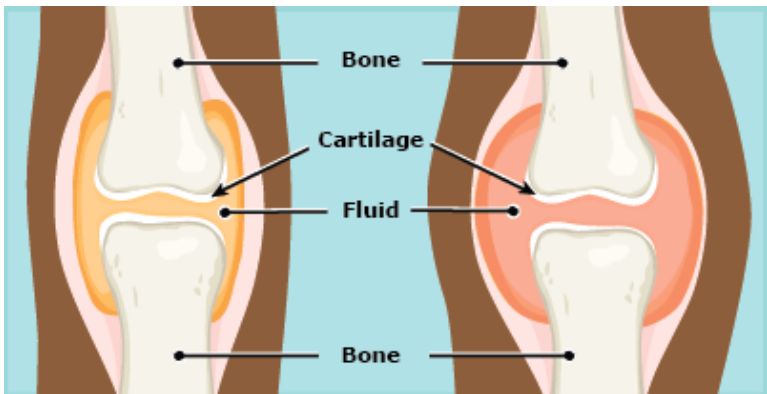


# IL-1 blokkade

- Rationale:
  - IL-1 $\beta$  is een sterk ontstekings eiwit > systemische inflammatie
  - Stimuleert synoviocyten en chondrocyten om ontstekings eiwitten en enzymen aan te maken die leiden tot gewrichtsschade
- Neveneffecten
  - Huidreactie op plaats van injectie
  - Verhoogde vatbaarheid voor infecties
  - Afwijkingen in het bloed en de leverfunctie

ANAKINRA (Kineret®)	CANAKINUMAB (Ilaris®)
Fully human recombinant form of IL1-Ra	Fully human anti-IL-1 $\beta$ monoclonal Ab
1-4 mg/kg/d SC	4-8 mg/kg/4-8w SC
CAPS sJIA	CAPS sJIA FMF, TRAPS, HyperIgD

# Behandeling van juveniele arthrititis





# IL-6 blockade

- **Rationale:** IL-6 is een ontstekings eiwit waarvan we weten dat dit een rol speelt bij sJIA (koorts, thrombocytosis, arthritis) alsook in verschillende autoinflammatoire ziektebeelden
- **Neveneffecten:**
  - Allergische reactie (solucortef, antihistaminicum)
  - Verhoogde vatbaarheid voor infecties
  - Neutropenia, stijging van leverenzymen
  - Ontwikkeling van MAS
  - (Pulmonaire hypertensie, intestinale bloeding)

## TOCILIZUMAB (Roactemra®)

Humanized anti-IL6 receptor Ab (soluble and membrane bound IL-6)

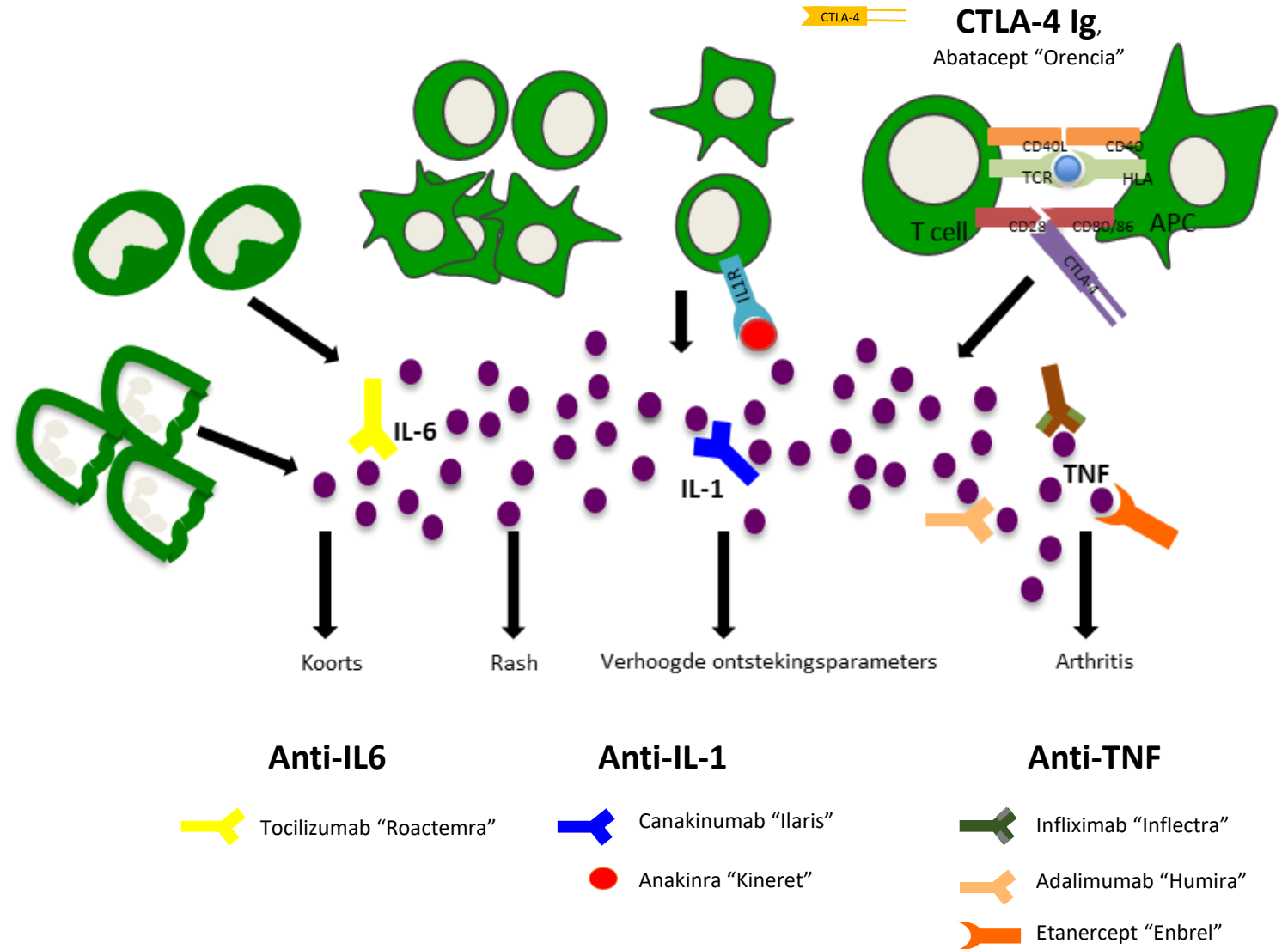
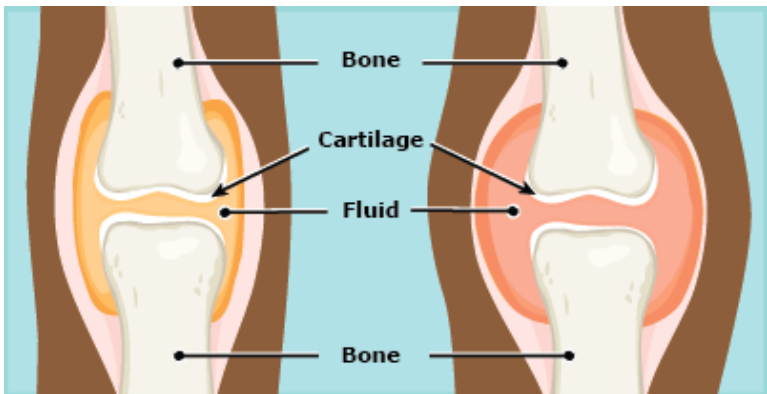
8-12 mg/kg/2-4w IV or 162 mg/2-3 w SC

≥2y Refractory sJIA

≥2y Polyarticular JIA

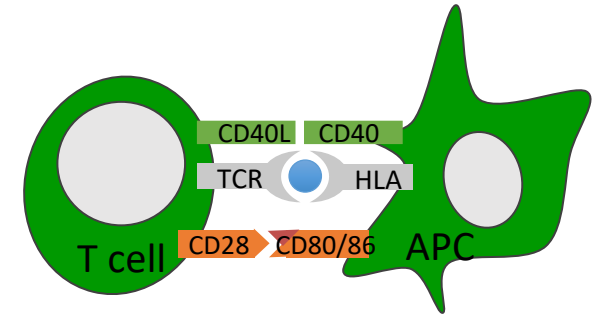
(refractory uveitis patients, Castleman disease, Takayasu arteritis, ...)

# Behandeling van juveniele arthritis



# CTLA-4 Ig

- **Rationale:** CTLA-4 verhindert het 2<sup>de</sup> signaal bij Tcel activatie->T cel anergie
- **Neveneffecten:**
  - Heel goed veiligheidsprofiel
  - Verhoogde vatbaarheid voor infecties
  - Monitoring CBC and liver transaminases



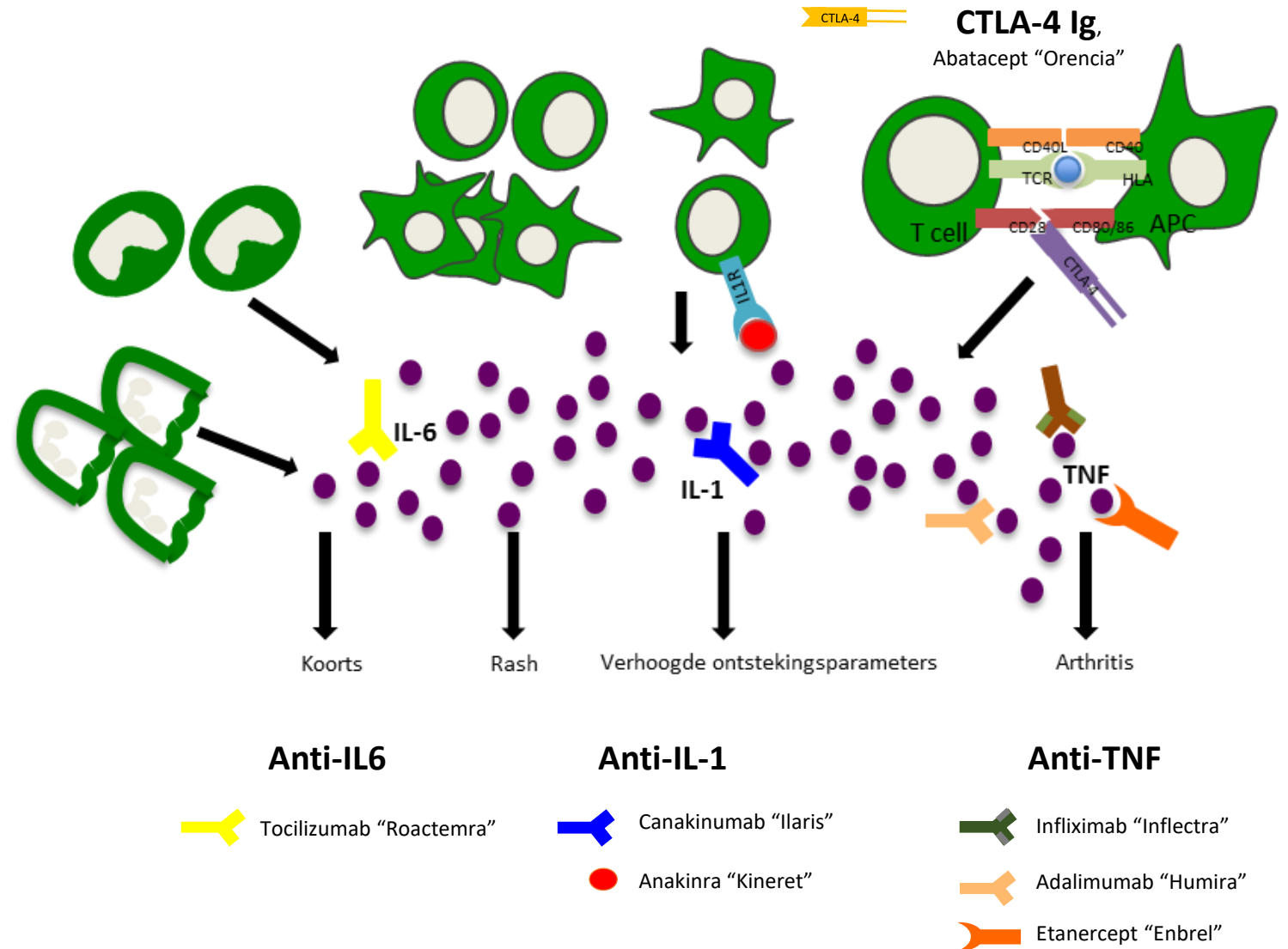
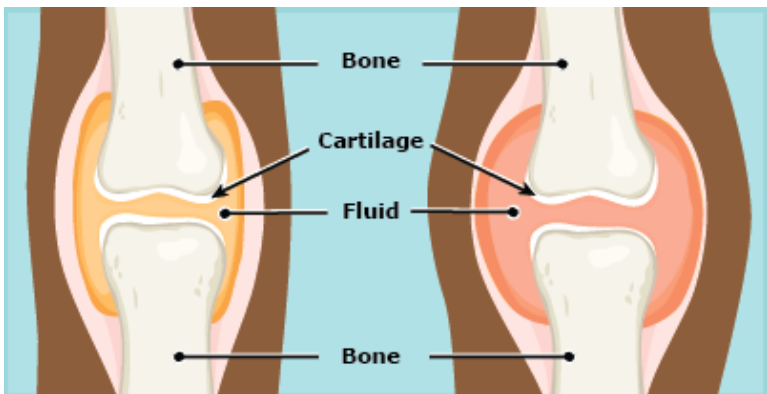
## Abatacept (Orencia®)

CTLA-4 Ig

10 mg/kg IV/4w OF 50-87,5-125mg SC/w

≥6y Polyarticular JIA refractory to DMARDs and 1 TNF blocker

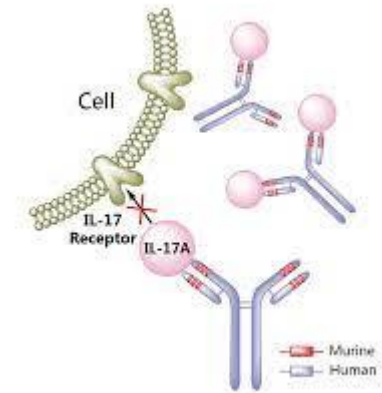
# Behandeling van juveniele arthritis: IL-17 blockade



# IL17 blockade

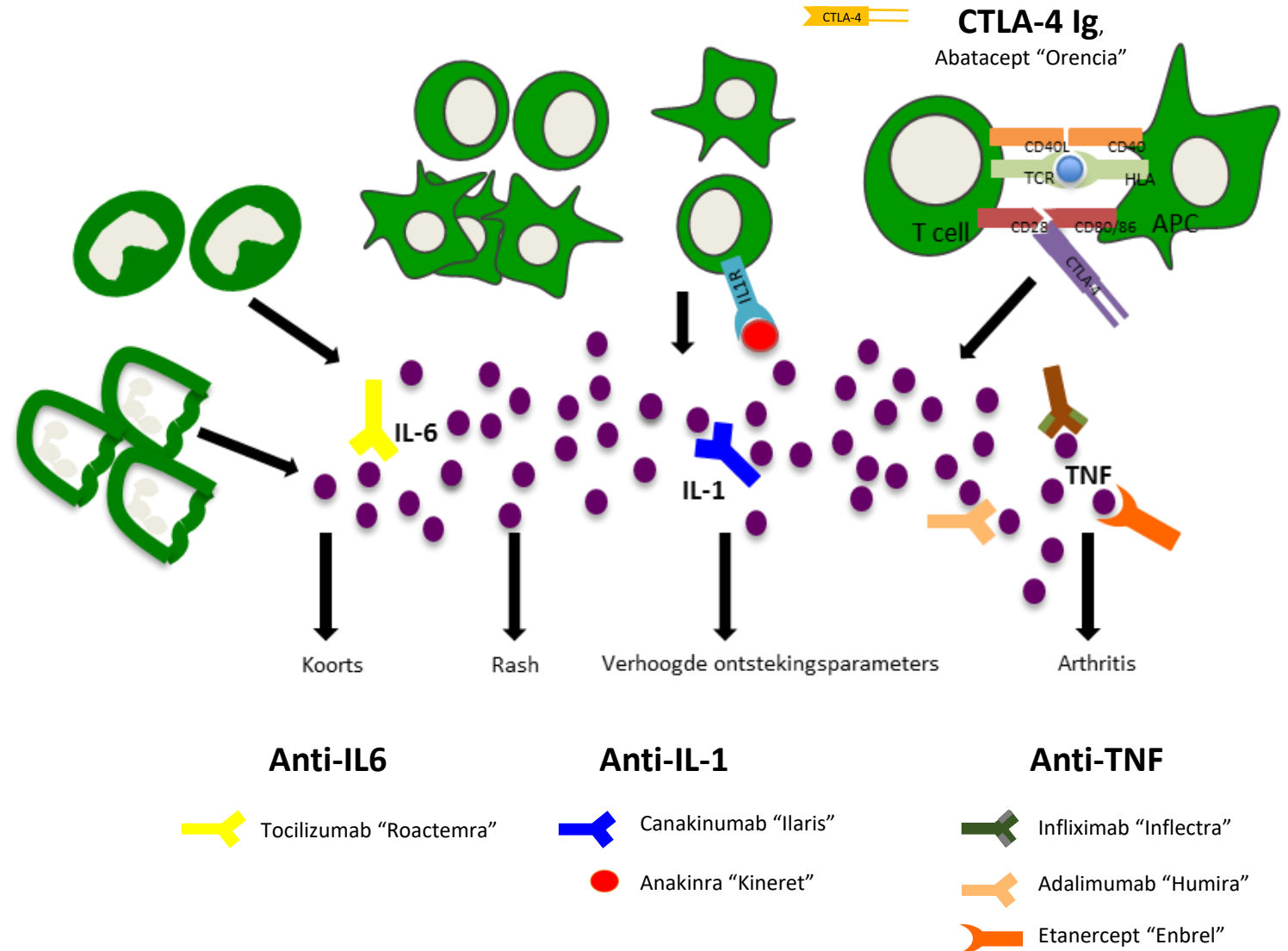
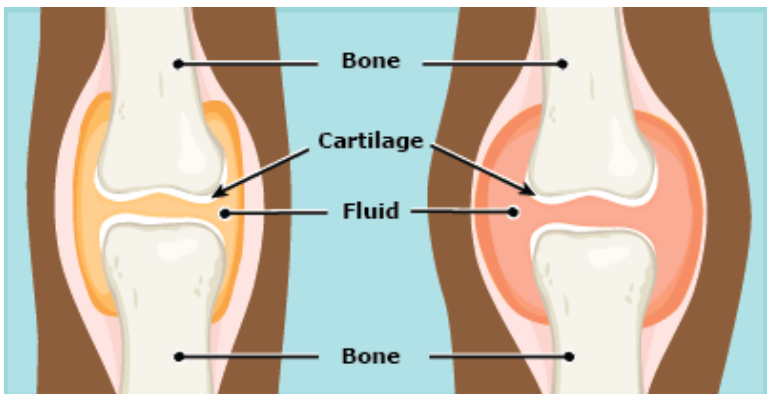
**Rationale: ERA en JPsA** worden op dit moment behandeld met MTX en TNF blokkade. De meeste patiënten behalen hiermee remissie van hun arthritis, maar een beperkt percentage ontsnapt aan deze therapie of wordt intolerant voor de medicatie. Ixekizumab (IL17 blockade) is goedgekeurd door de FDA voor de behandeling van psoriasis and psoriatic arthritis (PsA) wereldwijd, and voor spondyloarthritis (r-axSpA) bij volwassenen in de US.

**Side effects:** Infusie/injectie reacties, verhoogde vatbaarheid voor bovenste luchtweginfecties



Ixekizumab (Taltz®)	Secukinumab (Cosentyx®)
IL-17 A blocking Ab	IL-17 A blocking Ab
80 mg->40 mg/4w (<50 kg); 160 mg->80 mg/4w (≥ 50 kg)	75 mg (<50 kg); 150 mg (≥ 50 kg) (w1,2,3,4 -> 1x/4w)
ERA, juvenile psoriatic arthritis (No reimbursement)	ERA, juvenile psoriatic arthritis (No reimbursement)

# Behandeling van juveniele arthritis: JAK inhibition

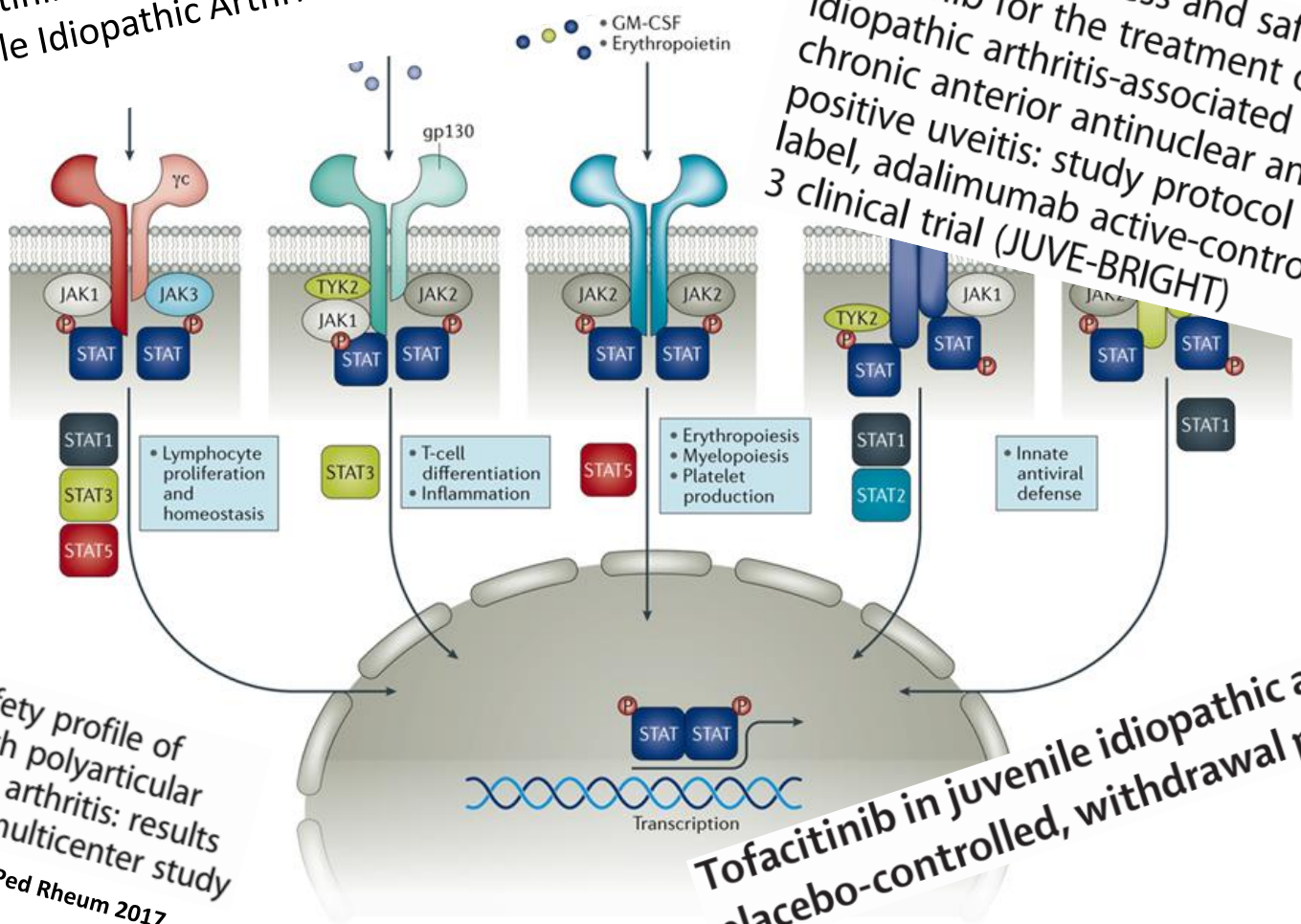


# JAK inhibition

Phase III trial: A Study of Baricitinib in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis (JUVE-BASIS)

Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clinical trial (JUVE-BRIGHT) *Trials 2021*

Tofacitinib: JAK 1&3  
Baricitinib: JAK 1&2



Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study *Ped Rheum 2017*

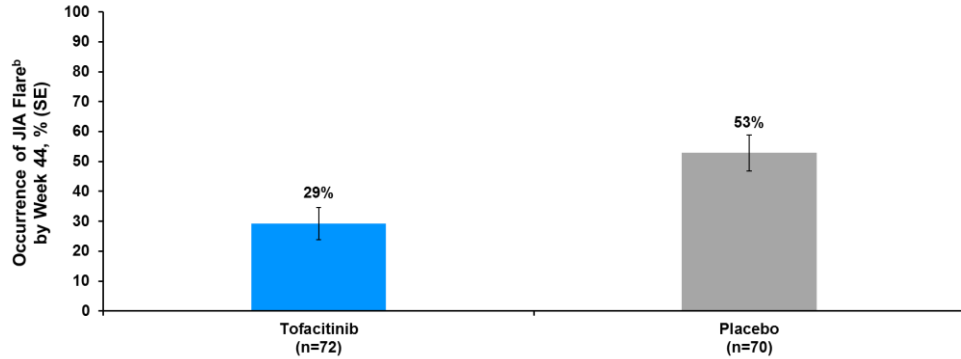
Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial *Lancet 2021*



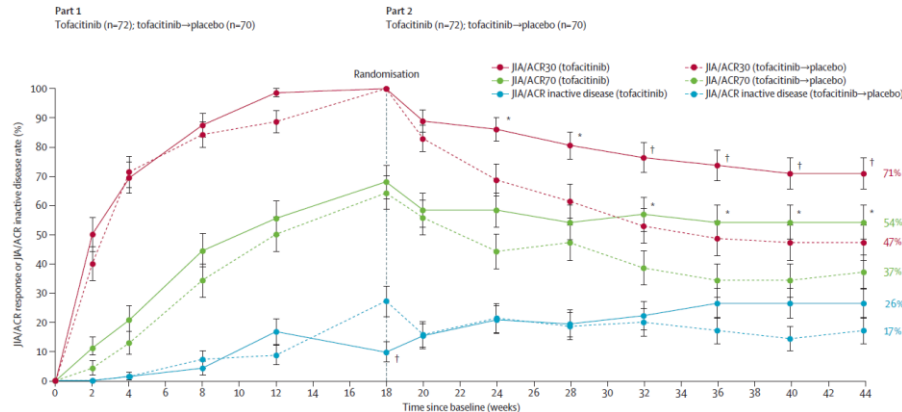
# Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial

Lancet 2021

Occurrence of JIA Flare in Double-blind Phase was Lower in Patients Receiving Tofacitinib



JIA/ACR30/70 Response Rates at Week 44 Were Higher With Tofacitinib vs Placebo



Patients with events, n (%)	Open-label (Weeks 0-18)	Double-blind (Weeks 18-44)	
	Tofacitinib <sup>a</sup> N=225	Tofacitinib <sup>a</sup> N=88	Placebo N=85
Death	0	0	0
Gastrointestinal perforation <sup>b</sup>	0	0	0
Hepatic events <sup>b</sup>	3 (1.3)	0	0
Herpes zoster <sup>b,c</sup>	2 (0.9)	0	0
Interstitial lung disease <sup>b</sup>	0	0	0
Major adverse cardiovascular events <sup>b</sup>	0	0	0
Malignancy (excluding NMSC) <sup>b</sup>	0	0	0
Macrophage activation syndrome <sup>b</sup>	0	0	0
Opportunistic infections <sup>b</sup>	0	0	0
Serious infections	3 (1.3)	1 (1.1) <sup>d</sup>	1 (1.2)
Thrombotic events (DVT, PE, <sup>b</sup> or ATE)	0	0	0
Tuberculosis <sup>b</sup>	0	0	0



# JAK inhibition

- Neveneffecten:
  - Verhoogde vatbaarheid voor bovenste luchtweginfecties, zona
  - Anemia, leukopenia. Hepatotoxiciteit.

Tofacitinib (Xeljanz)	Baricitinib (Olmiant)
Inhibition of JAK 1&3	Inhibition of JAK 1&2
≥ 2 years and 10 -> 20 kg: 6,4 mg/day BID ≥ 2 years and 20 -> 40 kg: 8 mg/day BID ≥ 2 years and ≥ 40 kg: 10 mg/day BID	1 to <2 years: 1.5-mg QD 2 to <6 years: 2-mg QD, >6 to: 4-mg QD.
JIA, rare autoinflammatory diseases (only in trials, MNP, no reimbursement)	JIA, rare autoinflammatory diseases (only in trials, MNP, no reimbursement)

## NEVENEFFECTEN:

- Infusiereacties of lokale reacties op plaats van injectie
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties (vnl bovenste luchtweginfecties):
  - Exclusie van TBC voor start behandeling
  - Intercurrente infectie: zo nodig tijdelijk onderbreken van de biologische therapie en een lagere drempel tot starten van antibiotica
  - Varicella: indicatie voor IV Zovirax
  - Vaccinaties
    - Primo levend afgezwakte vaccins zijn contra- geïndiceerd (mazelen/bof/rubella, gele koorts)
    - Griepvaccin
    - 13-valent conjugated antipneumococcal vaccine and 8 weeks later 23-valent polysaccharide vaccine
- Laboratorium monitoring
  - CBC, AST, ALT bij start behandeling en vervolgens 1x/3-4 months

# Take home messages

- Nieuwe inzichten in erfelijkheidsfactoren alsook in onderliggende mechanismen van JIA hebben aanleiding gegeven tot de ontwikkeling van nieuwe behandelingen
- Biologische geneesmiddelen zijn veilig en efficiënt in de behandeling van JIA, waardoor minder nood aan gebruik van corticosteroiden
- Bij ernstige vormen van JIA lijkt snelle agressieve behandeling en vroege introductie van biologische geneesmiddelen een voordeel op lange termijn te hebben
- Efficiënte behandeling zorgt voor betere outcome op latere leeftijd .

