

Harmonisierung der Diagnostik und Therapie der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis in Deutschland

Prozessbeschreibung und Kernaussagen

C. H. Hinze¹; D. Holzinger¹; E. Lainka²; J.-P. Haas³; F. Speth⁴; T. Kallinich⁵; N. Rieber⁶; M. Hufnagel⁷; A. F. Jansson⁸; C. Hedrich⁹; H. Winowski¹⁰; G. Horneff¹¹; D. Föll^{1, 12}

¹Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Münster, Münster; ²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätskinderklinik Essen, Essen; ³Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen; ⁴Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsmedizin Rostock, Rostock; ⁵Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Berlin, Berlin; ⁶Kinderklinik München Schwabing, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing, StKM GmbH und Klinikum rechts der Isar (AöR), Technische Universität München, München; ⁷Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg; ⁸Abteilung für Rheumatologie & Immunologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, München; ⁹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden; ¹⁰Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, St. Josef-Stift Sendenhorst, Sendenhorst; ¹¹Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Kinderklinik Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin, Sankt Augustin; ¹²für die PRO-KIND SJIA-Projektgruppe

Hintergrund

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA) ist gekennzeichnet durch eine systemische Entzündung (hektisches Fieber, typischer Hautausschlag, Serositis, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, humorale Akutphasenreaktion), in variabler Form begleitet oder gefolgt von chronischer Arthritis (1, 2). Die bestehenden Klassifikationskriterien der „International League of Associations for Rheumatology“ (ILAR) wurden jedoch kritisiert und sind wenig sensitiv für die Diagnosestellung in der klinischen Praxis (3, 4). Darüber hinaus existieren Klassifikationskriterien für den klinisch und pathophysiologisch eng verwandten adulten M. Still („Adult-Onset Still's Disease“ [AOSD]), z. B. die Yamaguchi- oder Fautrel-Kriterien (5, 6).

Die PRO-KIND-Initiative wurde von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) ins Leben gerufen und strebt die Entwicklung konsensbasierter Protokolle zur Harmonisierung von Diagnose- und Behandlungsansätzen in Deutschland an. Diese Initiative wurde unter der Annahme initiiert, dass Kinder mit pädiatrischen rheumatischen Erkrankungen in Deutschland derzeit entweder zu spät oder unzureichend behandelt werden. Um dieser Herausforderung gerecht zu werden, soll die PRO-KIND-Initiative die Anwendung harmonisierter standardisierter diagnostischer und therapeutischer Protokolle mit definierten Zielen fördern. Für die SJIA besteht eine Notwendigkeit für eine verbesserte Früherkennung, damit eine wirksame Behandlung früh eingeleitet werden kann.

In der Vergangenheit wurden Patienten mit SJIA vor allem mit Glukokortikoiden behandelt, jedoch auf Kosten erheblicher Nebenwirkungen (7, 8). Mittlerweile wurden erfreuliche Fortschritte durch die Einführung von Biologika erreicht, die auf Interleukin (IL)-1 oder IL-6 abzielen (9–11). Die Ergebnisse der Patienten mit SJIA haben sich aufgrund der Verfügbarkeit von wirksameren antirheumatischen Therapien und verbesserten Behandlungsstrategien deutlich verbessert (9–15).

Evidenzbasierte Leitlinien für die Behandlung von SJIA existieren in Deutschland, ihre Anwendung ist allerdings variabel (16). Es wurde zwischenzeitlich die Hypothese entwickelt, dass eine frühzeitige effektive Behandlung, innerhalb eines „Window of Opportunity“, den langfristigen Verlauf grundlegend verändern kann und hierdurch insbesondere das Risiko eines polyartikulären Verlaufes mit chronisch-destruktiver Arthritis verringert werden kann (17).

Das Ziel der PRO-KIND-Projektgruppe für SJIA war es daher, die derzeitigen Praxismuster hinsichtlich der SJIA-Behandlung in Deutschland zu erfassen sowie das evidenz- und konsensbasierte Vorgehen für die Diagnostik und Therapie zu harmonisieren, um schließlich Konsens-Behandlungsprotokolle für die SJIA vorzulegen.

Methodik

PRO-KIND SJIA-Projektgruppe und Expertengremium

Die SJIA-Projektgruppe hat ihre Arbeit im Oktober 2015 aufgenommen. Insgesamt nahmen zwölf erfahrene pädiatrische Rheumatologen an mehreren Online-Umfragen, fünf Telefonkonferenzen und ei-

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Dirk Föll
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D3
Domagkstraße 3, 48149 Münster
Tel.: 02 51/83-5 81 78
E-Mail: dfoell@uni-muenster.de

The German PRO-KIND project group on SJIA – status report 2017
arthritis + rheuma 2017; 37: 250–259

nem Präsenztreffen teil. Sie sammelten und analysierten die Literatur, planten den Prozess und entwarfen verschiedene Aussagen. Dazu gehörten die folgenden Schlüsselschritte:

1. Planung und Konsens über die Ziele der Projektgruppe,
2. Abruf von realen Patientendaten aus drei Registern in Deutschland (siehe Patientenpopulationen unten),
3. Sammeln von Evidenz aus der Literatur zu folgenden Themen: Diagnose-/Klassifikationskriterien oder Falldefinitionen, Diagnostik oder Differenzialdiagnose, therapeutische Ziele, Monitoring und Medikamente,
4. Übersicht über diagnostische und therapeutische Ansätze auf der Basis von klinischen Fall-Szenarios,
5. Analyse der Umfrageergebnisse durch die Projektgruppe und Formulierung von Aussagen auf der Grundlage der oben genannten Schritte, und
6. Diskussion und Konsentierung aller Aussagen in einer überarbeiteten Form während einer Konsens-Konferenz im Juni 2016 (► Abb. 1).

Patientenpopulationen

Aus zwei Registern und einer Inzeptionskohorte wurden Daten zur aktuellen Praxis der Behandlung von SJIA in Deutschland abgerufen. Es wurden alle Patienten mit einer Diagnose „SJIA“ analysiert, unabhängig davon, ob ILAR-Klassifizierungskriterien erfüllt waren oder nicht.

1. Die Kinder-Kerndokumentation ist seit 1997 ein zentrales Register des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) in Berlin mit dem Ziel, Patienten mit pädiatrischen rheumatischen Erkrankungen longitudinal zu überwachen. Klinische Daten, einschließlich aktueller und vergangener antirheumatischer Therapien, Erfassung der Krankheitsaktivität durch Ärzte, Untersuchungsergebnisse und einschlägige Laborbefunde werden jährlich eingegeben. Daten von 2007 bis 2013 waren für die Analyse verfügbar (n = 125).
2. Die Inzeptions-Kohorte von neu diagnostizierten Patienten mit JIA (ICON-JIA) in Deutschland ist eine kontrollierte Beobachtungsstudie, um Patienten

mit einer neueren Diagnose von JIA, d.h. innerhalb von zwölf Monaten vor Einschluss, für mindestens zehn Jahre in elf großen Deutschen Zentren zu überwachen. ICON-JIA begann im Jahr 2010 und sammelt verschiedene Daten, alle drei Monate im ersten Jahr und alle sechs Monate danach (für SJIA n = 34).

3. Das Autoinflammatory Disease (AID)-Register sammelt Daten von Patienten mit verschiedenen Autoinflammationskrankheiten einschließlich SJIA. In 42 deutschen Zentren werden detaillierte klinische Daten und Laborwerte bei Routine- und Akutbesuchen gesammelt (n = 251).

Online-Befragung zur aktuellen klinischen Praxis

Um die aktuell in Deutschland vorherrschenden Konzepte in der klinischen Praxis besser zu verstehen, wurde eine Online-Befragung mit sechs verschiedenen klinischen Szenarien entwickelt (sogenannte „Fallvignetten“). Mit den Fallvignetten sollte ein Spektrum klinischer Befunde reflektiert werden, die bei Patienten mit vermutter, wahrscheinlicher oder definitiver SJIA zu sehen sind. Die klinischen Szenarien enthielten Informationen über die Krankheitsentwicklung, die Familienanamnese, die Reiseanamnese, das Muster des Fiebers, das Muster des Hautausschlags, die körperlichen Untersuchungsergebnisse (einschließlich des Vorhandenseins oder Fehlens von Arthritis, Arthralgien, Myalgien, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Serositis) und essenzielle Labordaten (einschließlich Blutbild, CRP, BSG, Ferritin, Transaminasen, LDH, Albumin, Fibrinogen, Triglyzeride, Gerinnung) sowie Arzt- und Patienten-Einschätzungen der Krankheitsaktivität. Es wurden Fragen zum diagnostischen Vorgehen, zur (Arbeits-/Verdachts-)Diagnose und zur Behandlung gestellt. Zusätzlich zu den zwölf Mitgliedern der Projektgruppe bildeten weitere 22 Kinderrheumatologen mit besonderer Erfahrung mit SJIA das Experten-Panel dieser Umfragen.

Konsens-Verfahren

Die Muster für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Verdacht auf bzw. bei gestellter Diagnose einer SJIA wurden aus der Online-Befragung zusammengestellt, und Evidenz für ausgewählte klinische Fragen wurde aus der Literatur extrahiert. Basierend auf diesen Daten wurden Aussagen über eine Online-Umfrage unter Experten in der Diagnose und Behandlung von SJIA entwickelt und beurteilt; jede Aussage konnte ohne weitere Bemerkung akzeptiert werden, bedingt akzeptiert (mit Verbesserungsvorschlägen) oder abgelehnt werden. Nach dieser Online-Befragung wurden die Aussagen am 24. Juni 2016 auf einer Konsens-Konferenz in Münster verfeinert und verabschiedet. In dieser Konsens-Konferenz waren zwanzig kinderrheumatologische Experten und eine Patientenvertreterin anwesend, und der Prozess wurde von einer ausgebildeten Moderatorin geleitet sowie unterstützt von drei Wissenschaftlern, die keine pädiatrischen Rheumatologen sind.

Für jedes einzelne Statement wurden die folgenden Verfahren durchgeführt: Zunächst wurde die Aussage und ihr Hintergrund von einem einzelnen Expertenmitglied präsentiert. Anschließend hatte jeder Teilnehmer der Konsens-Konferenz eine Minute Zeit, um Meinungen und Änderungswünsche zu äußern. Nach Erörterung gab es eine Abstimmung über ein elektronisches Auswahlssystem (Audience Response System), um die wichtigsten drei Themen zu identifizieren, die eine weitere Diskussion benötigen, gefolgt von einer 15-minütigen offenen Diskussion dieser Themen, um das Statement weiter zu verbessern. Anschließend fand eine endgültige Runde mit anonymer Abstimmung mittels eines elektronischen Abstimmungssystems statt, bei der jeder Teilnehmer die jeweilige Aussage akzeptieren oder ablehnen konnte.

Evidenzniveau und Stärke der Empfehlungen

Wir haben die Systematik des „Oxford Centre for Evidence-based Medicine levels of evidence and grades of recommendation“ verwendet, um die Evidenz für die ent-

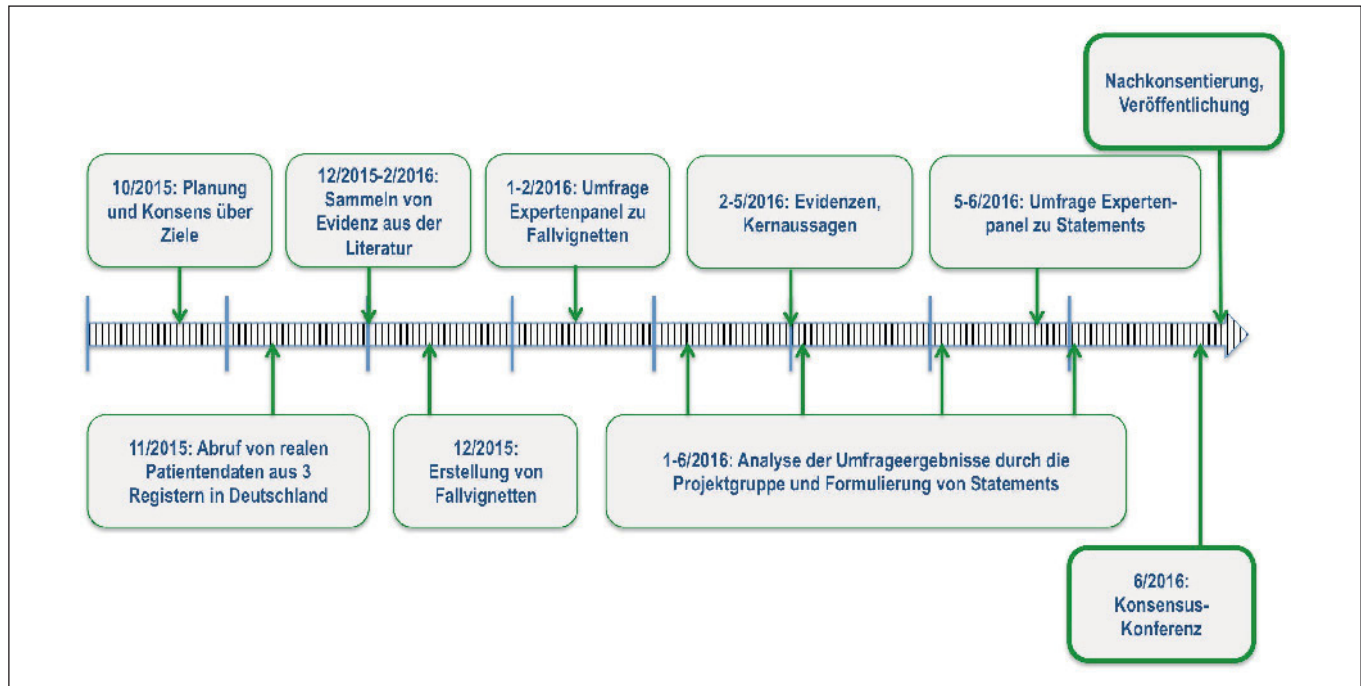


Abb. 1 Darstellung der Prozessschritte: Die SJIA-Projektgruppe hat ihre Arbeit im Oktober 2015 aufgenommen. Insgesamt nahmen zwölf erfahrene pädiatrische Rheumatologen an mehreren Online-Umfragen und fünf Telefonkonferenzen teil. Sie sammelten und analysierten die Literatur, planten den Prozess und entwarfen verschiedene Aussagen. Zusätzlich zu den Mitgliedern der Projektgruppe bildeten weitere 22 Kinderreumatologen mit

besonderer Erfahrung mit SJIA das Experten-Panel der Umfragen. Schließlich wurden die Statements auf einer Konsens-Konferenz verfeinert und verabschiedet. An dieser Konsens-Konferenz nahmen 20 kinderrheumatologische Experten teil, als nicht abstimmungsberechtigte Teilnehmer außerdem eine Patientenvertreterin, eine Moderatorin und drei Assistenten.

wickelten Aussagen weiter zu unterstützen (18). Evidenzgrade reichen von 1 bis 5 und Empfehlungsstufen von A bis D.

Ergebnisse

Charakterisierung der Patienten mit SJIA-Diagnose

Nur 60% bzw. 57% der SJIA-Patienten im AID-Register bzw. der ICON-JIA-Kohorte hatten jemals im Verlauf eine Arthritis. ► Abbildung 2 zeigt die klinischen Patientenmerkmale im Detail. Eine wichtige Einschränkung bestand darin, dass die verfügbaren Labordaten meist nicht in der initialen maximal-entzündlichen Krankheitsphase erhoben wurden, sondern zum Zeitpunkt der Einschusses in die Register, z. B. im Fall der ICON-JIA-Kohorte bis zu zwölf Monate nach der ersten Diagnosestellung und meistens bereits nach Therapiebeginn.

Aktuelle medikamentöse Behandlung basierend auf Register- und Kohorten-Daten

Die Daten über die Behandlung und den Krankheitsverlauf der SJIA wurden aus der Kinder-Kerndokumentation, der ICON-JIA-Kohorte und dem AID-Register (► Abb. 3) zusammengestellt.

Die Beurteilbarkeit ist dadurch eingeschränkt, dass aufgrund der größeren Zeitabstände zwischen den einzelnen Dokumentationszeitpunkten die genaue Abfolge der durchgeführten Behandlungen nicht aus den verfügbaren Daten abgeleitet werden kann.

Diagnostisches Vorgehen bei SJIA-Verdacht in verschiedenen klinischen Szenarien

Insgesamt 28 von 33 Adressaten beantworteten die Online-Umfrage zu den Fallvignetten (85% Rücklaufquote). Es wurden insgesamt sechs verschiedene Fallszenarien

bearbeitet, um das mögliche Spektrum der klinischen SJIA-Präsentation abzubilden. Die folgenden diagnostischen Schritte wurden als wesentlich (mindestens 50% Zustimmung) angesehen, zusätzlich zu den Parametern, die bereits als Teil des Fall-Szenarios dargestellt wurden (Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung über alle Fall-Szenarien):

- Echokardiografie: $97,8 \pm 3,4\%$,
- Blutkulturen: $96,8 \pm 2,4\%$,
- Abdomensonografie: $90,4 \pm 9,4\%$,
- S100-Proteine im Serum: $91,4 \pm 2,9\%$,
- Thoraxröntgen: $85,4 \pm 3,6\%$,
- Immunglobuline im Serum: $79,9 \pm 3,7\%$,
- EKG: $75,1 \pm 8,2\%$,
- Urinanalysen: $75,7 \pm 3,3\%$,
- Autoantikörper: $70,5 \pm 5,7\%$,
- Gelenksonografie: $69,9 \pm 3,6\%$,
- peripherer Blutausschlag: $68,6 \pm 4,4\%$,
- Komplement im Serum: $61,9 \pm 6,0\%$,
- Knochenmarkaspiration: $55,4 \pm 9,4\%$,
- Serum-Procalcitonin: $50,3 \pm 6,2\%$.

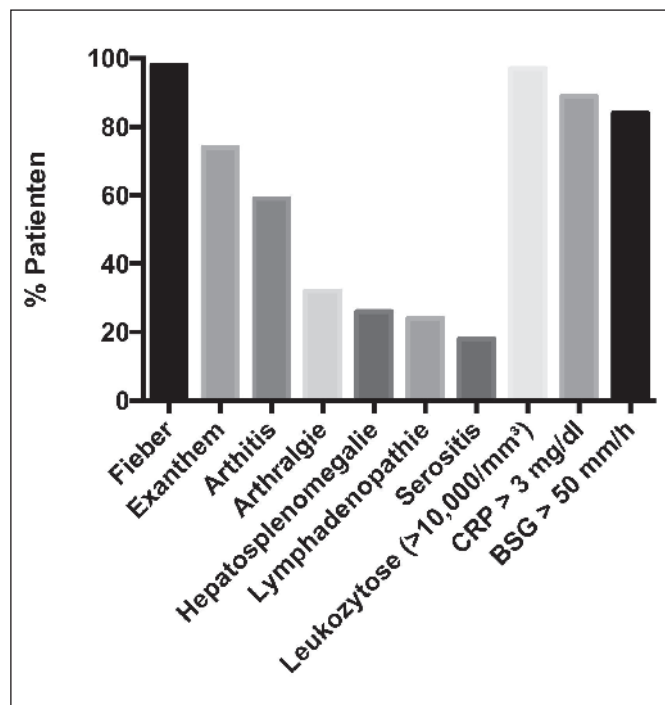


Abb. 2

Charakteristik der erfassten Patienten mit SJIA-Diagnose: Es wurden Daten von insgesamt 207 Patienten aus dem AID-Register sowie 35 Patienten aus der UCON-JIA Inzeptionskohorte ausgewertet. Während nur 59,9 % (AID-Register) bzw. 57,1 % (ICON-JIA) der Patienten jemals im Follow-Up eine Arthritis hatten, standen Zeichen der systemischen Autoinflammation bei Einschuss in die Register im Vordergrund. Hier passen auch die deutlich erhöhten Entzündungszeichen in den Laboruntersuchungen.

welche Parameter berücksichtigt werden sollten, um das Ansprechen auf die Behandlung zu beurteilen, und in welcher Zeit bestimmte therapeutische Ziele erreicht werden sollten. Es ist offensichtlich, dass systemische Glukokortikoide eine bevorzugte Behandlungsmethode für SJIA in Deutschland sind, da zwischen 58 % bis 91 % der Experten die Verwendung von Glukokortikoiden in den verschiedenen Szenarien vorschlagen würden. Nichtsteroidale Antirheumatika wurden von 48 % bis 71 % der Befragten vorgeschlagen als ergänzende Therapie. Auch Biologika (Anakinra, Canakinumab oder Tocilizumab) wurden häufig als Ersttherapie bevorzugt, je nach Szenario von 29 % bis 50 % der Befragten. Auch Methotrexat (MTX) würden je nach Szenario 14 % bis 41 % der Befragten in der Initialtherapie verwenden, besonders in einer Konstellation mit bereits bestehender chronischer Arthritis.

Konsenterte Statements zur Diagnostik und Therapie der SJIA

Während der abschließenden Konsens-Konferenz wurden einzelne Aussagen (Statements) entwickelt und konsentiert (► Tab. 1, ► Tab. 2). Für das Statement 1 (Falldefinitionen für zu entwickelnde PRO-KIND-Protokolle) wurden die aktuellen SJIA- und AOSD-Klassifizierungskriterien sowie die Falldefinition der Childhood Arthritis & Rheumatology Research Association (CARRA) identifiziert und analysiert. Für das Statement 2 (Diagnostik und Differenzialdiagnosen) wurde eine Literatursuche über verschiedene in Deutschland routinemäßig verwendete Biomarker durchgeführt. Besonders maligne Erkrankungen können eine SJIA imitieren, was in Statement 3A berücksichtigt wurde (19–22). Infektionen können einige der bedeutsamsten klinischen Manifestationen der SJIA imitieren. Da die Wahrscheinlichkeit für verschiedene Infektionen stark von klinischen Umständen, Expositionen und Risikofaktoren abhängt, kam die Arbeitsgruppe in Statement 3B zu dem Schluss, dass die generelle Diagnostik bezüglich spezifischer Infektionen nicht unter allen Umständen gerechtfertigt ist, sondern dass ein rationaler klinischer Ansatz bei der Untersuchung von Infektionen umgesetzt wer-

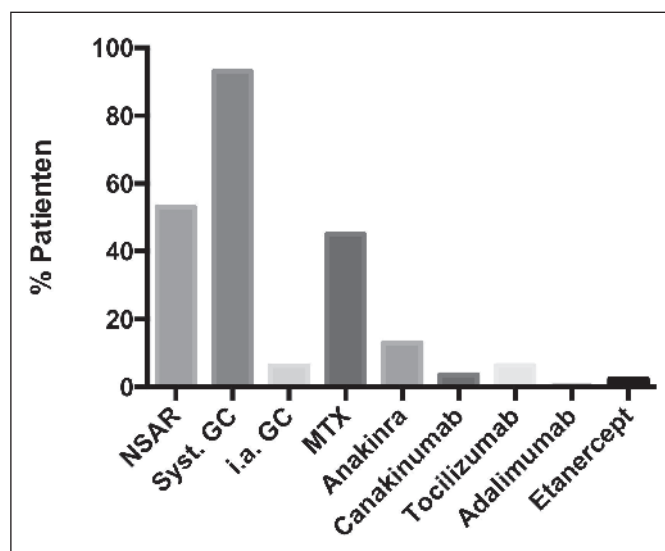


Abb. 3

Eingesetzte Medikamente bei 410 SJIA-Patienten in drei Registern: Die Daten wurden aus dem AID-Register (n=251), der Kinder-Kerndokumentation (n=125) sowie der Inzeptionskohorte ICON-JIA (n=34) zusammengestellt; NSAR=nichtsteroidale Antirheumatika, Syst. GC=systemische Glukokortikoide, i.a. GC=intraartikuläre Glukokortikoide, MTX=Methotrexat.

Andere Tests wurden von weniger als 50 % der Teilnehmer als wesentlich angesehen (in der Reihenfolge der absteigenden Frequenz aufgeführt): Rheumafaktor, löslicher IL-2-Rezeptor im Serum, Serum-Amyloid A, Plasma-Zytokine, Lymphozyten-Subpopulationen, Lumbalpunktion, NK-Zell-Degranulation, Lungenfunktionsprüfung, NK-Zell-Funktion, Ganzkörper-MRT, MRT von schmerzhaften Gelenken oder PET-CT.

Therapeutisches Vorgehen bei SJIA auf der Grundlage von Fall-Szenarien

Eine weitere Frage war, wie die Experten bei aufrechterhaltenem Verdacht auf SJIA oder bestätigter SJIA-Diagnose therapeutisch initial vorgehen würden. Die Szenarien beinhalteten auch Fälle, die ILAR-Klassifikationskriterien für SJIA nicht erfüllten. Darüber hinaus haben wir gefragt,

Tab. 1 Konsens-Statements zur Diagnose der SJIA

Statements	Konsens	Evidenz und Stärke*
Statement 1		
Protokolle der PRO-KIND SJIA-Projektgruppe gelten für folgende Patienten mit neu auftretender Erkrankung:		
(A) Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA) nach ILAR-Kategorisierung = definitive SJIA	100 %	1a, A
(B) Patienten mit Verdacht auf SJIA, die das ILAR-Kriterium der Arthritis nicht erfüllen = wahrscheinliche SJIA	100 %	4, D
Statement 2		
(A) Der Nachweis einer erhöhten Entzündungsaktivität (in der Regel Erhöhung von CRP, BSG, Leukozyten oder Ferritin) ist für die Diagnosestellung bei Erstmanifestation einer SJIA essenziell.	100 %	1b, A
(B) Die Bestimmung von spezifischen Autoantikörpern kann für den Ausschluss anderer Erkrankungen sinnvoll sein.	100 %	5, D
(C) Die Phagozyten-spezifischen S100-Proteine können bei der Differenzierung zwischen einer SJIA und anderen Ursachen fieberhafter Erkrankungen hilfreich sein. Die Studienlage zur Wertigkeit des IL-18 und des Procalcitonins bei der Diagnosestellung einer SJIA ist nicht ausreichend.	100 %	2b–4, C
Statement 3		
(A) Onkologische Erkrankungen stellen wichtige Differenzialdiagnosen zur SJIA dar. Bei Verdacht sollte eine erweiterte Diagnostik inklusive Röntgen Thorax, Sonografie von Abdomen und Lymphknoten, Knochenmarkpunktion (KMP) und ggf. eine Lymphknoten-PE oder PE anderer erkrankter Organe erfolgen. Die Indikation einer KMP sollte vor einer Steroidtherapie kritisch geprüft werden. Erhöhte LDH, Harnsäure sowie Zytopenien können wegweisend sein.	100 %	5, D
(B) Infektionen stellen wichtige Differenzialdiagnosen zur SJIA dar. Eine klinisch adaptierte Fokussuche sollte durchgeführt werden (siehe Leitlinie „FUO“ AWMF).	100 %	5, D
(C) Hereditäre autoinflammatorische Syndrome sind wichtige Differenzialdiagnosen für SJIA. Molekulare Gentests sollten verfolgt werden, wenn klinischer Verdacht für ein bekanntes erbliches autoinflammatorisches Syndrom vorliegt.	91,7%**	5, D
(D) Es gibt keine Daten aus kontrollierten Studien zur Wertigkeit bildgebender Verfahren (MRT, Sonografie, PET) für die Diagnosestellung einer SJIA. MRT und Sonografie stellen, neben dem Gelenkstatus, bewährte Verfahren zur Erfassung der Gelenk- und Organmanifestationen, Abgrenzung von wichtigen Differenzialdiagnosen und zum Monitoring der Krankheitsaktivität dar.	100 %	5, D
(E) Grundsätzlich gilt, dass bei ungenügendem Ansprechen auf eine antirheumatische Therapie die Diagnose SJIA kritisch zu überprüfen ist.	100 %	5, D

ILAR = international league of associations for rheumatology; SJIA = systemische juvenile idiopathische Arthritis

*Evidenzgrad und Stärke der Empfehlung gemäß Oxford Centre for Evidence-based Medicine

**Konsens wurde in einer Post-hoc-Umfrage nach dem Konsensmeeting unter 22 Experten erzielt

den sollte, der sich an der Deutschen S1-Richtlinie zu Fieber unklarer Genese orientiert (23). Es gibt keine ausreichenden Daten, um den Nutzen verschiedener Bildgebungsstudien für die Diagnosestellung der SJIA zu belegen, weshalb das Statement 3C auf Expertenmeinung basiert. Da die meisten Patienten mit SJIA ein Ansprechen auf Glukokortikoid-, Anti-IL1- oder Anti-IL6-Therapie zeigen, sollte bei fehlendem Therapieansprechen die SJIA-Diagnose kritisch überprüft werden (Statement 3D) (9–11).

Statement 4 berücksichtigt die allgemeinen Therapieziele, während Statement 5 verfügbare Medikamente bewertet. Die Therapieziele sollten nacheinander erreicht

werden, und bei Nichterreichen eines Therapieziels sind Änderungen in der Behandlung erforderlich. Die Teilnehmer der Konsens-Konferenz betonten, dass frühe Therapieziele sich vor allem auf die Verbesserung systemischer Entzündungszeichen konzentrieren (gemessen an der Abwesenheit von Fieber und einer deutlichen Verringerung des CRP um mindestens 50 %), während die Zwischen- und späteren Behandlungsziele auf eine Gesamtverbesserung und den Schweregrad einer Arthritis zielen. Zu diesem Zweck umfasst das Zwischenziel die globale Arzteinschätzung (PGA) und die Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis und/oder den JADAS-Score (JADAS-10), der für verschiedene Katego-

rien von JIA einschließlich SJIA validiert wurde. Die weiteren Statements definieren Behandlungsoptionen (unter Berücksichtigung von „Treat-to-Target-Strategien“) für die Initial-Behandlung bei wahrscheinlicher (Statement 6) und definierter Diagnose (Statement 7) einer SJIA.

Diskussion

Wir haben konsens- und evidenzbasierte Aussagen für die Diagnosestellung und Initialbehandlung der SJIA in Deutschland entwickelt, die eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung von harmonisierten Konsens-Therapieprotokollen (CTPs) dar-

Tab. 2 Konsens-Statements zur Therapie der SJIA

Statements	Konsens	Evidenz und Stärke
Statement 4 – Therapieziele (Targets)		
(A) Das Gesamtziel der Therapie ist das Erreichen einer klinisch inaktiven Erkrankung im Idealfall ohne Glukokortikoide und letztlich einer klinischen Remission. Ein Erreichen einer klinisch inaktiven Erkrankung (nach Wallace-Kriterien) innerhalb von sechs bis zwölf Monaten wird angestrebt.	100 %	2A
(B) Als Zwischenziele werden angestrebt: <ul style="list-style-type: none"> Abwesenheit von Fieber innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn, Verbesserung von CRP um mindestens 50 % innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn, deutliche Verbesserung der Erkrankungsaktivität innerhalb von vier Wochen nach Therapiebeginn, d.h. die Verbesserung der ärztlichen Globaleinschätzung um mindestens 50 % und/oder Reduktion der Zahl der aktiven Gelenke um 50 % und/oder ein JADAS10-Score von max. 5,4. 	100 %	2A
Statement 5 – Verfügbare Medikamente		
(A) NSAR und DMARDs: In der Therapie der SJIA können optional NSAR (z. B. Naproxen und Ibuprofen) verwendet werden, obwohl keine Daten aus randomisierten placebokontrollierten Studien vorliegen. Einzig zugelassenes DMARD für die Behandlung der SJIA ist Methotrexat (MTX).	92 %	4B
(B) Biologika: Positive Daten zur Behandlung der SJIA mit Biologika liegen vor für: IL-1 Blockade (Anakinra und Canakinumab), IL-6 Blockade (Tocilizumab) sowie eingeschränkt TNF- α -Blockade (Etanercept).	90 %	1A
(C) Glukokortikoide: Hochdosierte systemische Glukokortikoide sind bei der SJIA eine effektive und bewährte Therapie.	100 %	1A
(D) Glukokortikoide: Intraartikuläre Glukokortikoide können bei der SJIA zur Behandlung der Arthritis eingesetzt werden.	91 %	4C
Statement 6 – Therapie bei wahrscheinlicher SJIA		
(A) Initialtherapie: Bei wahrscheinlicher/m SJIA/Still-Syndrom können in der Akuttherapie hochdosierte Glukokortikoide zum Einsatz kommen, als i. v.-Pulstherapie und/oder tägliche Glukokortikoide mit konsekutiver Dosisreduktion. Bei wahrscheinlicher SJIA/Still-Syndrom kann in der Akuttherapie außerdem Anakinra zum Einsatz kommen, auch als Monotherapie ohne Glukokortikoide. Der Einsatz von Canakinumab oder Tocilizumab wird aktuell diskutiert.	100 %	2A
(B) Bei initial ungenügendem Ansprechen (Zwischenziel nicht erreicht) kann eine Wiederholung der Glukokortikoidpulstherapie bzw. eine Dosiserhöhung der unter 6A genannten Medikamente zum Einsatz kommen. Bei initial ausschließlicher Glukokortikoidtherapie besteht die Möglichkeit einer Therapieerweiterung mit IL-1-Blockade oder IL-6-Blockade. Bei initialer Monotherapie mit Anakinra kann zusätzlich eine Therapie mit Glukokortikoiden oder der Wechsel des Biologikums zum Einsatz kommen.	100 %	1A/2A
(C) Bei anhaltenden oder wiederauftretenden Zeichen einer systemischen Aktivität gilt: Unter bisher ausschließlicher Glukokortikoidtherapie oder Glukokortikoidabhängigkeit werden Biologika-Therapien mit IL-1- bzw. IL-6-Blockade eingesetzt. Falls Biologika bereits eingeführt wurden, kommt sowohl eine Dosissteigerung als auch ein Biologikawechsel in Frage.	100 %	1A/2A
(D) Bei Entwicklung eines MAS oder Auftreten einer Arthritis kommen die entsprechenden Therapieprotokolle für diese Manifestationsformen zum Einsatz.	100 %	4B
Statement 7 – Therapie bei definitiver SJIA		
(A) Initialtherapie: Bei SJIA mit Arthritis können in der Akuttherapie hochdosierte Glukokortikoide zum Einsatz kommen, als i. v.-Pulstherapie und/oder tägliche Glukokortikoide mit konsekutiver Dosisreduktion. Optional kommen NSAR, MTX und intraartikuläre Glukokortikoide zum Einsatz.	100 %	2A
(B) Alternative Initialtherapie: Bei SJIA mit Arthritis kann in der Akuttherapie eine IL-1-Blockade oder IL-6-Blockade zum Einsatz kommen; dies ist auch in Kombination mit Glukokortikoiden und/oder MTX möglich.	100 %	1A
(C) Bei initial ungenügendem Ansprechen (Zwischenziel nicht erreicht) kann eine Wiederholung der Glukokortikoidpulstherapie bzw. eine Dosiserhöhung der unter 7A,B genannten Medikamente zum Einsatz kommen. Bei initialer Glukokortikoidtherapie besteht die Möglichkeit einer Therapieerweiterung mit IL-1-Blockade oder IL-6-Blockade. Bei initialer Monotherapie mit einem der o. g. Biologika kann zusätzlich eine Therapie mit Glukokortikoiden (systemisch oder lokal), der Wechsel des Biologikums, oder die Therapieerweiterung mit MTX zum Einsatz kommen.	100 %	1A
(D) Bei vorwiegend arthritischem Verlauf und Ineffektivität der zugelassenen Biologika (IL-1- und IL-6-Blockade) können als Zweitlinientherapien auch TNF-Blocker (z. B. Etanercept, Adalimumab) oder Abatacept eingesetzt werden. Eine MTX-Therapie ist vor allem bei polyartikulärem Verlauf sinnvoll, außerdem können intraartikuläre Glukokortikoide eingesetzt werden.	100 %	2B
(E) Bei Entwicklung eines MAS im Rahmen einer SJIA kommen die entsprechenden Therapieprotokolle für diese Manifestationsform zum Einsatz.	100 %	4C

stellen. Es besteht deutlicher Konsens in Deutschland, dass Patienten mit wahrscheinlicher SJIA (noch vor Auftreten einer chronischen Arthritis) mit CTPs für SJIA behandelt werden können.

Obwohl SJIA derzeit nach den ILAR-Klassifizierungskriterien für JIA klassifiziert wird, unterscheiden sich seine Pathogenese, die klinischen Merkmale und das Therapieansprechen von anderen Kategorien der JIA. Pathogenetisch gilt die SJIA zumindest in der Initialphase als eine autoinflammatorische Erkrankung (1, 24). Ein vermutlich identisches klinisches Syndrom wurde bei Erwachsenen identifiziert, d. h. AOSD, für dessen Klassifikation die Yamaguchi- oder Fautrel-Kriterien angewendet werden können (5, 6). Der wichtigste Unterschied besteht darin, dass für die ILAR-Klassifikation der SJIA eine chronische Arthritis erforderlich ist, während dies für die Klassifikation der AOSD nicht der Fall ist. Anfänglich zeigen viele betroffene Kinder typische Symptome einer SJIA, allerdings ohne Arthritis, und werden dennoch als SJIA diagnostiziert (4).

Diese Patienten ähneln klinisch eher einer systemischen Autoinflammationskrankheit als einer Form von JIA. Unsere Daten aus der klinischen Praxis, die Evidenz aus der Literatur sowie die konsentrierte Expertenmeinung unterstützen die Verwendung des Begriffs „wahrscheinliche SJIA“ für diese Patienten. Es ist wichtig zu beachten, dass wichtige Differenzialdiagnosen für Patienten mit vermuteter SJIA existieren, einschließlich infektiöser, maligner oder hereditärer Erkrankungen. Diese Differenzialdiagnosen sollten v. a. bei Patienten mit wahrscheinlicher SJIA berücksichtigt und gegebenenfalls ausdrücklich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus verbessert sich unser Verständnis der Pathophysiologie der SJIA (25, 26). Die Serum-Proteine S100A8/A9 (Calprotectin) und S100A12 sind sensitiv und relativ spezifisch für den Nachweis von aktiver SJIA in der hochentzündlichen Systemphase und können in das diagnostische Vorgehen bei vermuteter (V. a.) SJIA integriert werden (27–29). Die Routine-Analyse von S100-Proteinen ist mittlerweile in der klinischen Praxis in Deutschland etabliert.

Es besteht Konsens in Deutschland über das Ziel, die Glukokortikoid-Exposition

und Nebenwirkungen zu minimieren. Das explizite Therapieziel ist es, innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nach Beginn der Behandlung eine Glukokortikoid-freie klinisch inaktive Erkrankung (clinical inactive disease; CID) zu erreichen. Einige Teilnehmer sprachen sich für einen kürzeren Zeitrahmen von drei Monaten für dieses Ziel aus, es konnte aber kein Konsens erzielt werden. Die angegebenen Ziele erscheinen auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien und Ergebnisdaten aus den Anfangskohorten realistisch (10, 15, 30, 31). Idealerweise sollten alle Patienten mit SJIA die Möglichkeit haben, an Krankheitsregistern teilzunehmen, um langfristig den Verlauf der Erkrankung und einflussnehmende Faktoren besser zu verstehen. Wir haben auf der Basis der hier vorgestellten Prozessschritte Protokolle entwickelt, die für das Management von Patienten mit wahrscheinlicher oder definitiver Diagnose einer SJIA angewendet werden können. Die detaillierten Ergebnisse inklusive der Protokolle sind aktuell zur Veröffentlichung eingereicht und werden zeitnah vorliegen.

Es muss betont werden, dass unsere Aussagen und Rückschlüsse in Bezug auf die Diagnose einer wahrscheinlichen oder definitiven SJIA konsensbasiert sind und nicht unbedingt den optimalen Weg zur Diagnose und Therapie der SJIA darstellen. Allerdings sind wir der Auffassung, dass die Harmonisierung des Patientenmanagements wichtig ist, um unterschiedliche Ansätze vergleichen zu können und langfristig zu verbessern. Außerdem sollten die verfügbaren Register verbessert werden, damit detaillierte und relevante Informationen über Krankheitsverläufe untersucht werden.

Idealerweise werden die Protokolle im Sinne einer kontinuierlichen Qualitätsverbesserung weiterentwickelt (32). Darüber hinaus ist es wichtig, dass der deutsche Ansatz mit internationalen Empfehlungen oder Protokollen zur Diagnose und Behandlung von SJIA vereinbar ist (12–14). Wir gehen davon aus, dass unsere Aussagen gut mit bestehenden Empfehlungen oder Behandlungsprotokollen übereinstimmt. Es gibt wichtige Einschränkungen unserer Arbeit:

Zusammenfassung

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA) ist eine schwerwiegende autoinflammatorische Erkrankung, oft verbunden mit Fieber und Arthritis. Die Diagnosestellung kann besonders zu Anfang der Erkrankung schwierig sein. Eine frühe Therapie ist jedoch wünschenswert, um Komplikationen zu vermeiden und den Verlauf der Erkrankung positiv zu beeinflussen. Obwohl effektive Therapieoptionen bestehen, insbesondere Glukokortikoide, Interleukin-1- oder Interleukin-6-Blockade, ist die Anwendung dieser Therapien in Deutschland sehr heterogen. Im Rahmen der Initiative PRO-KIND der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie wurden mittels Harmonisierung praxis- und konsensbasierte Diagnostik- und Therapieprotokolle identifiziert, die die derzeitige Therapie der SJIA in Deutschland widerspiegeln und als Grundlage für weitere Optimierung dienen können.

1. Die Patientendaten aus den Registern waren teilweise unvollständig,
2. Outcomedaten bei Patienten mit wahrscheinlicher SJIA sind begrenzt, und
3. die Aussagen sind vor allem konsensbasiert und meistens nicht evidenzbasiert.

Zusammenfassend wurden konsensbasierte Aussagen und Protokolle hinsichtlich der Diagnose und Therapie der SJIA entwickelt, um bestehende Strategien in Deutschland zu harmonisieren. Hierdurch sollen die Behandlungsergebnisse bei SJIA-Patienten verbessert werden.

Danksagung

Die Autoren danken Ulrike Wittkowski (Charité, Berlin), Georg Varga, Toni Weinhage, Carolyn Pretzer (Universitätsklinikum Münster) und Barbara Markus (Rheuma-Liga) für ihre wertvolle Unterstützung beim Konsens-Treffen. Wir sind auch dankbar für die Hilfe von Jana Hörstermann und Jens Klotsche (DRFZ, Berlin) bei Umfragen und Datenanalysen. Das ICON-Projekt (Fkz: 01ER1504) und das AID-Register (Fkz: 01GM1512D) werden

vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Die Initiative PRO-KIND (Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinder-rheumatologie) wird von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Rheumatologie (GKJR) unterstützt.

PRO-KIND SJIA-Projektgruppe

Claas H. Hinze, Dirk Holzinger, Dirk Föll (Universitätsklinik Münster, Münster), Elke Lainka (Universitätskinderklinik Essen, Essen), Johannes-Peter Haas (Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen), Fabian Speth (Universitätsmedizin Rostock, Rostock), Tilmann Kallinich (Universitätsmedizin Charité, Berlin) Nikolaus Rieber (Technische Universität München, München), Markus Hufnagel (Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg), Annette Jansson (Klinikum der Universität München, München), Christian Hedrich (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden), Hanna Winowski (St. Josef-Stift Sendenhorst, Sendenhorst)

PRO-KIND SJIA-Expertenpanel

Toni Hospach (Allgemeine und Spezielle Pädiatrie, Olgahospital, Stuttgart), Frank Weller, Hans-Iko Huppertz (Prof.-Hess-Kinderklinik, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen), Kirsten Mönkemöller (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Köln), Ulrich Neudorf (Klinik für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Essen, Essen), Elisabeth Weißbarth-Riedel (Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg), Angelika Thon (Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover), Eggert Lilienthal (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Josef-Hospital, Bochum), Thomas Lutz (Allgemeine Pädiatrie, Neuropädiatrie, Stoffwechsel, Gastroenterologie, Nephrologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg), Prasad T. Ommen (Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf), Rainer Berendes (Kinderkrankenhaus St. Marien, Landshut), Jens Berrang

(Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Klinikum Dortmund, Dortmund), Klaus Tenbrock (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen), Christoph Rietschel (Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Clementine Kinderhospital, Frankfurt), Georg Heubner (Städtisches Klinikum Dresden), Rolf-Michael Küster (Orthopädie Zentrum Altona, Hamburg), Thomas Berger (Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Datteln), Ivan Foeldvari (Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg), Gerd Ganser (Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, St. Josef-Stift, Sendenhorst), Kirsten Minden (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin), Helmut Wittkowski (Universitätsklinik Münster, Münster)

Sprecher der GKJR-Kommission PRO-KIND

Gerd Horneff (Asklepios Klinik Sankt Augustin, Sankt Augustin), Kirsten Minden (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin)

Literatur

- Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nature reviews Rheumatology* 2011; 7 (7): 416–426.
- Calabro JJ, Marchesano JM. Fever associated with juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 1967; 276 (1): 11–18.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 71 (9): 1437–1439.
- Behrens EM, Beukelman T, Gallo L et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASO-JAR). *The Journal of rheumatology* 2008; 35 (2): 343–348.
- Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *The Journal of rheumatology* 2001; 28 (2): 322–329.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *The Journal of rheumatology* 1992; 19 (3): 424–430.
- Ansell BM. Problems of corticosteroid therapy in the young. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1968; 61 (3): 281–282.
- Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, Pistoia V, Borrone C. 6-methylprednisolone „mini-pulses“: a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 1996; 25 (1): 24–27.
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine* 2012; 367 (25): 2385–2395.
- Quartier P, Allantaz F, Cimaz R et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Annals of the rheumatic diseases* 2011; 70 (5): 747–754.
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine* 2012; 367 (25): 2396–2406.
- 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 & research* 2011; 63 (4): 465–482.
- DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis care & research* 2012; 64 (7): 1001–1010.
- 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 and rheumatism* 2013; 65 (10): 2499–2512.
- 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 & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014; 66 (4): 1034–1043.
- Dueckers G, Guellac N, Arbogast M et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2012; 142 (2): 176–193.
- Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014; 66 (6): 1405–1413.
- Group OLoEW. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) 2009. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-level-evidence-march-2009/>.
- Koolman AH, Kamphuis SS, Weggelaar NM et al. [Children with fever peaks and bone and joint pain: systemic juvenile idiopathic arthritis or acute lymphoblastic leukemia after all?]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2002; 146 (35): 1613–1616.
- Suri D, Ahluwalia J, Sachdeva MU et al. Arthritic presentation of childhood malignancy: beware of

- normal blood counts. *Rheumatology international* 2011; 31 (6): 827–829.
21. Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM et al. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2011; 66 (10): 1665–1669.
 22. Trapani S, Grisolia F, Simonini G et al. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2000; 29 (6): 348–359.
 23. Kallinich T, Lainka E, Berner R, Niehues T. Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin: Fieber unklarer Genese 2013 [cited 2016]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-053.html>.
 24. Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford, England)* 2005; 44 (11): 1350–1353.
 25. Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2015; 112 (52): 15970–15975.
 26. Put K, Vandenhoute J, Avau A et al. Inflammatory gene expression profile and defective IFN-gamma and granzyme K in natural killer cells of systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2016.
 27. Gohar F, Kessel C, Lavric M et al. Review of biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis: helpful tools or just playing tricks? *Arthritis research & therapy* 2016; 18: 163.
 28. Holzinger D, Frosch M, Kastrup A et al. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 71 (6): 974–980.
 29. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58 (12): 3924–3931.
 30. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63 (2): 545–555.
 31. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64 (2): 557–567.
 32. Passo MH, Taylor J. Quality improvement in pediatric rheumatology: what do we need to do? *Current opinion in rheumatology* 2008; 20 (5): 625–630.

Anzeige