



Treat to target 2015

Artritis idiopática juvenil

Juan Carlos Nieto González

Servicio de Reumatología

Unidad de Reumatología pediátrica

H.G.U. Gregorio Marañón. Madrid



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



Conflictos de interés

He recibido honorarios por colaboraciones de Abvvie, Roche Farma, Pfizer, MSD, BMS y UCB.



Agenda

- 1.- Concepto treat to target**
- 2.- Esquemas de tratamiento**
- 3.- Objetivos del tratamiento**
- 4.- Criterios de respuesta y remisión**
- 5.- Espaciamiento y suspensión del tratamiento**
- 6.- Biomarcadores**
- 7.- Conclusiones**

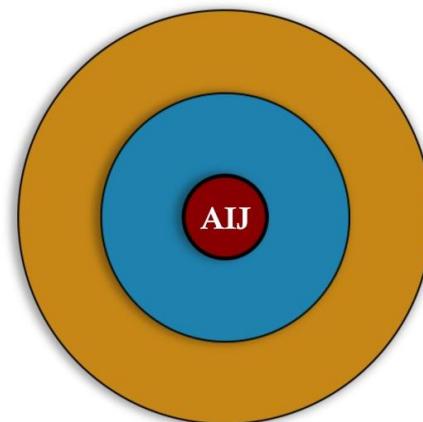




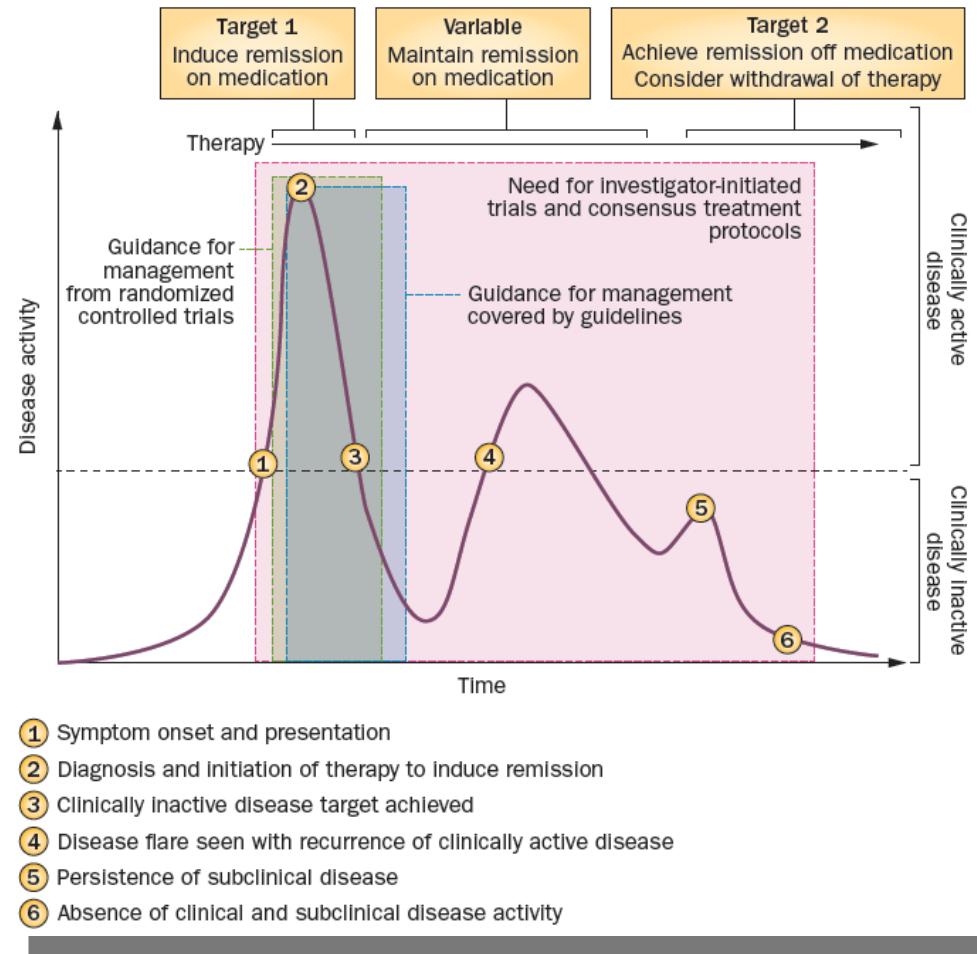
Treat to target

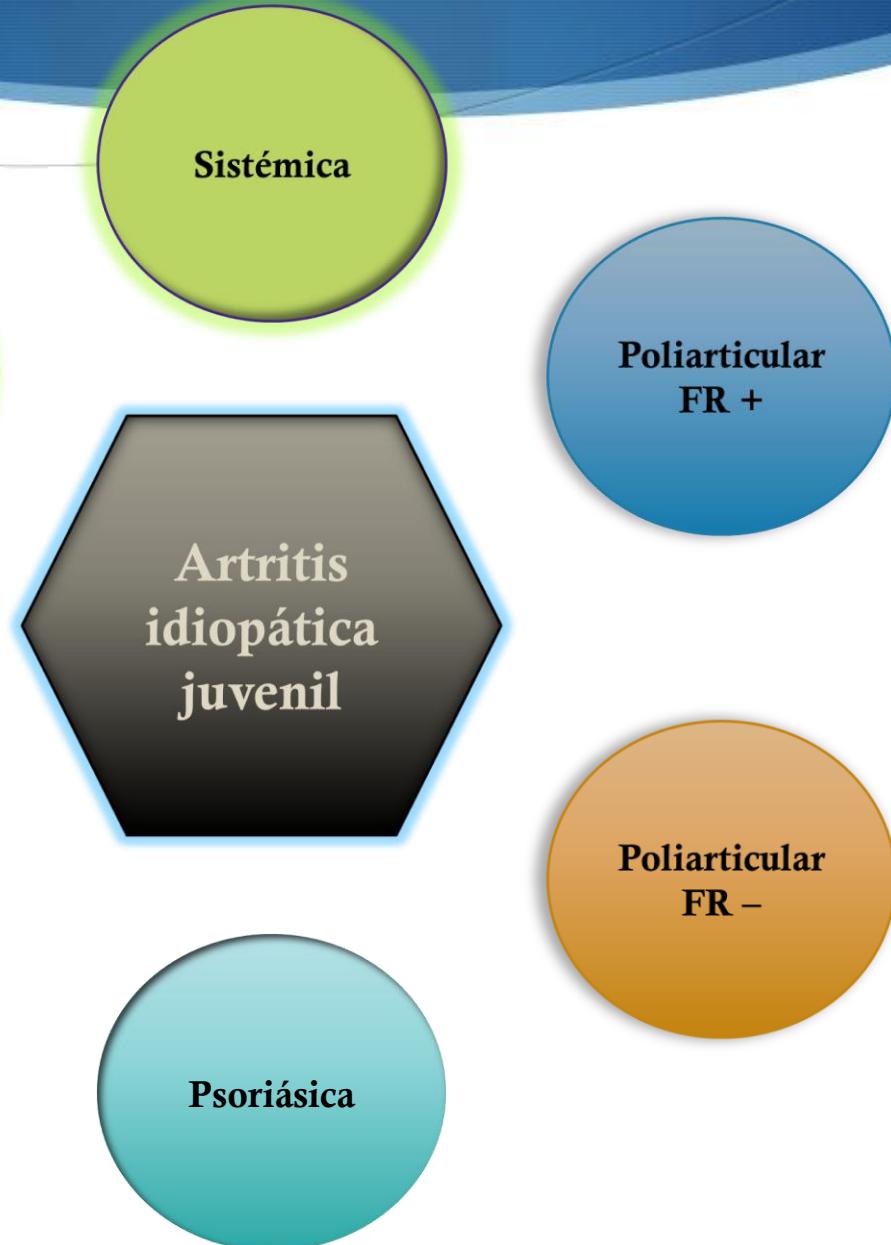
✓ Tratamiento por objetivos

Consolaro A, et al. Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(4 Suppl 73):S157-62



- 1.- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69:631-7.
- 2.- van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann Rheum Dis. 2014;73:958-67
- 3.- Coates LC. Treating to target in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2015 Mar;27(2):107-10.
- 4.- Nurmohamed MT. Treat to target in rheumatoid arthritis: Good for the joints but also for the heart? Arthritis Rheumatol. 2015 Mar 16. doi: 10.1002/art.39096. [Epub ahead of print]







Esquemas de tratamiento

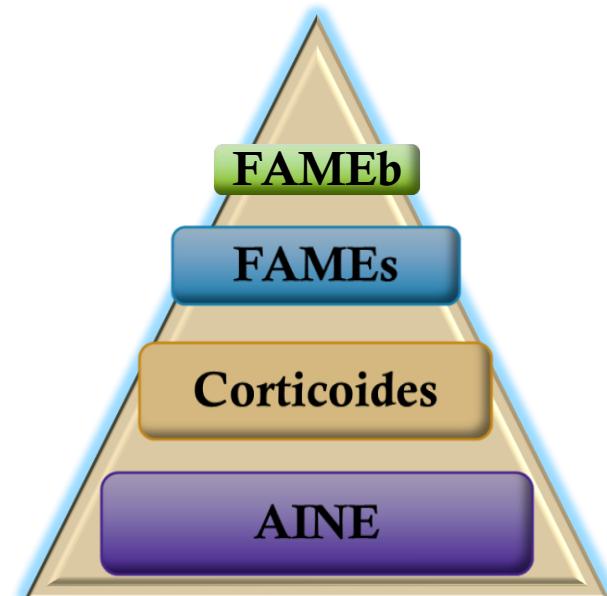
Anti-inflamatorios no-esteroideos

Infiltraciones intra-articulares

Corticoides sistémicos

FAME sintéticos

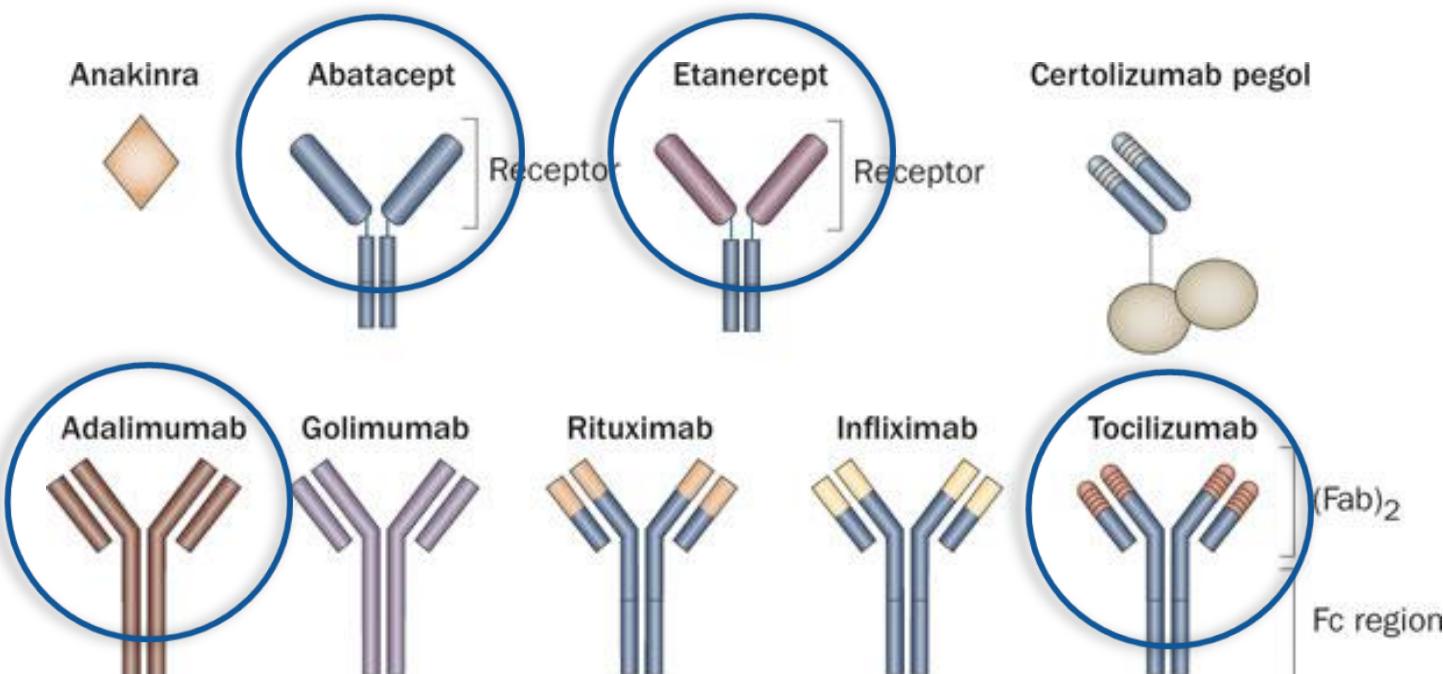
FAME biológicos







Fármacos biológicos





Fármacos biológicos

Diseños de estudio pediátrico

	Etanercept	Adalimumab	Infliximab	Abatacept	Tocilizumab sistémica	Tocilizumab poliarticular
ACRped 70 (%)	36	71	22,4	28	70,7	64,6
ACRped 90 (%)	-	28	-	13	37,3	-
Remisión (%)	-	-	-	13	-	-
Objetivo 1º	nº brotes	nº brotes	ACRped 30	tº brote	tº brote	nº brotes
Tº abierto (sem)	12	16	48	16	12	16
Tº ciego (sem)	16	32	14	24	92	24



Rheumatology Care & Research
Vol. 63, No. 4, April 2011, pp 465–482
DOI 10.1002/acr.20460
© 2011, American College of Rheumatology

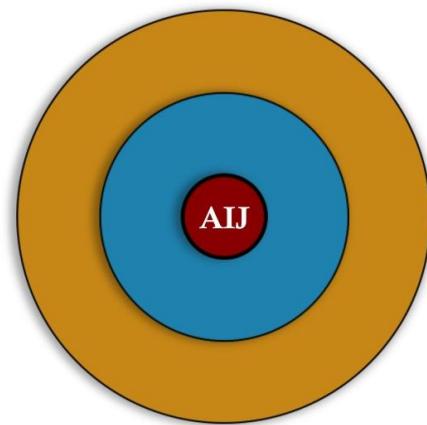
SPECIAL ARTICLE

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

TIMOTHY BEUKELMAN,¹ NIVEDITA M. PATKAR,¹ KENNETH G. SAAG,¹ SUE TOLLESON-RINEHART,²
RANDY Q. CRON,¹ ESI MORGAN DeWITT,³ NORMAN T. ILOWITE,⁴ YUKIKO KIMURA,⁵
RONALD M. LAXER,⁶ DANIEL J. LOVELL,³ ALBERTO MARTINI,⁷ C. EGLA RABINOVICH,⁸ AND
OLINO RUPERTO⁷



- ✓ Número de articulaciones afectadas
- ✓ AIJ sistémica vs oligo/poliarticular
- ✓ AIJ con sacroileítes





Criterios de respuesta y remisión

ACR pediátrico 30/50/70/90

Criterios de remisión de Wallace

JADAS 10; 27; 71



Medidas de respuesta

ACR pediátrico 30/50/70/90

Evaluación global del paciente o padres (0-10)

Evaluación global del médico (0-10)

C-HAQ

Número de articulaciones activas

Número de articulaciones limitadas

Velocidad de sedimentación

Medida de respuesta en ensayos clínicos

Mejoría del 30/50/70 ó 90% en al menos 3 dominios sin empeoramiento similar en ninguno



Medidas de respuesta

Criterios de remisión de Wallace

No clínica sistémica (fiebre, rash, adenopatías,...)

Evaluación global del paciente ó padres de 0

No uveítis activa

No articulaciones activas

Velocidad de sedimentación y proteína C reactiva normales

Rigidez matutina menor a 15 minutos

Utilizado en
práctica clínica

Remisión
CON
medicación (6
meses con
tratamiento)

Remisión SIN
medicación (12
meses sin
tratamiento)



Medidas de respuesta



JADAS 10; 27; 71

Evaluación global del paciente o padres (0-10)

Evaluación global del médico (0-10)

Número de articulaciones activas
(0-10; 0-27; 0-71)

Velocidad de sedimentación normalizada (0-10)

JADAS 27	Oligoartritis	Poliartritis
Remisión	<1	
Mínima actividad	1-2	1-3.8
Sintomatología aceptable	2-3	3.8-4.3
Enfermedad activa	>3	>4.3

Consolaro A, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;15;61:658-66.

¿Es mejor tratar según treat to target?

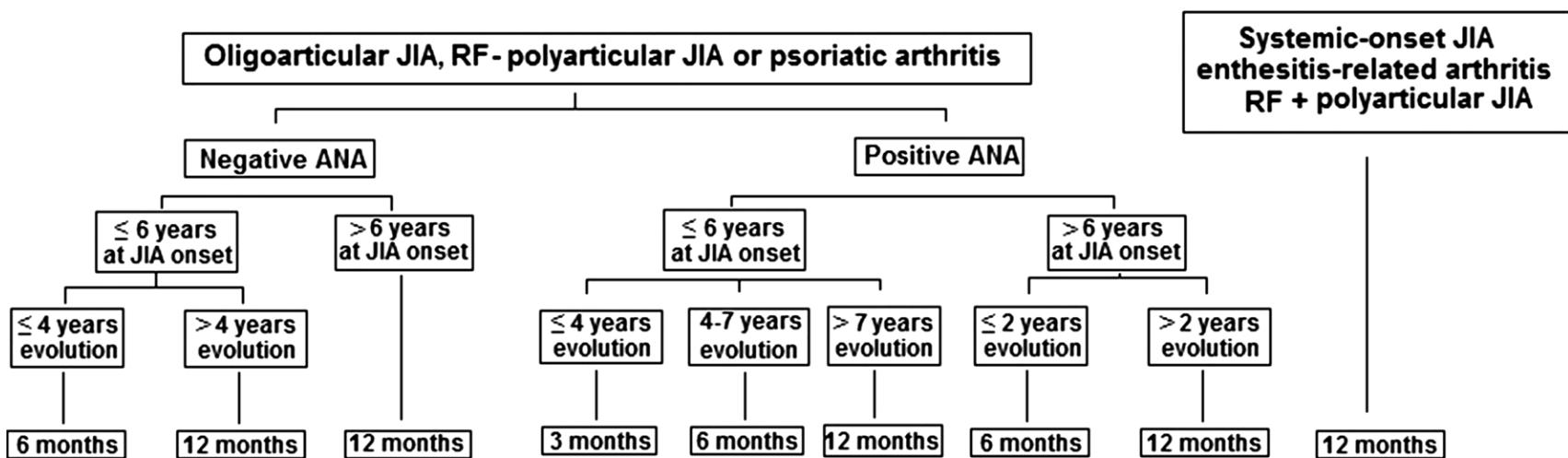
- ✓ TRial of Early Aggressive Therapy (TREAT)
- ✓ 48 pacientes con AIJ poliarticular con alta actividad inflamatoria
- ✓ Los pacientes tratados de forma precoz tuvieron periodos de enfermedad clínicamente inactiva mayores

Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J, Spalding SJ, Brunner HI, Milojevic D, Schanberg LE, Higgins GC, O'Neil KM, Gottlieb BS, Hsu J, Punaro MG, Kimura Y, Hendrickson A. Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:2459-65.



Manifestaciones extraarticulares

Uveítis



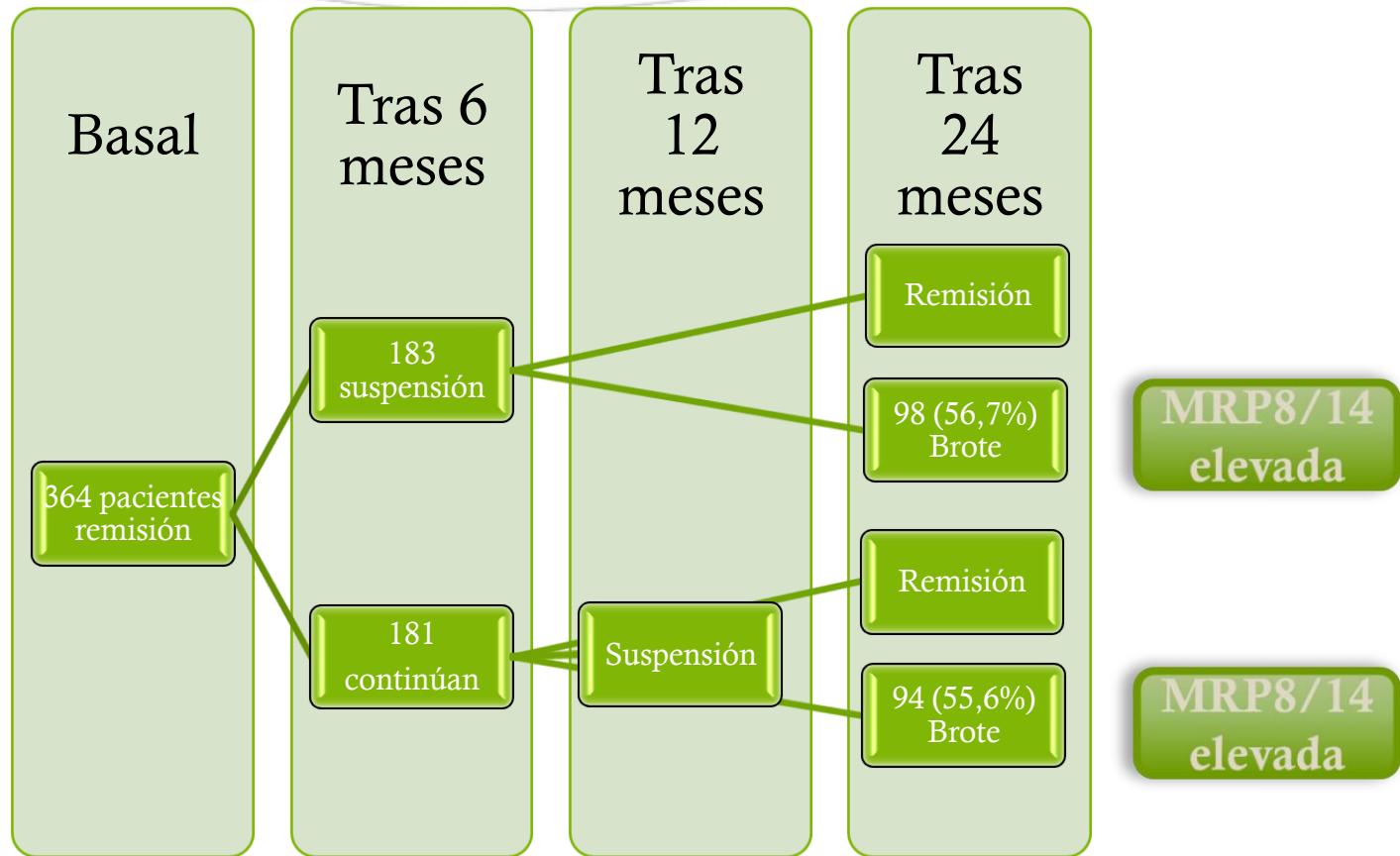
Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, Díaz J, Escudero J, Fonollosa A, de Vicuña CG, Hernández V, Merino R, Peralta J, Rúa MJ, Tejada P, Antón J. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int.* 2015 Feb 6. [Epub ahead of print]

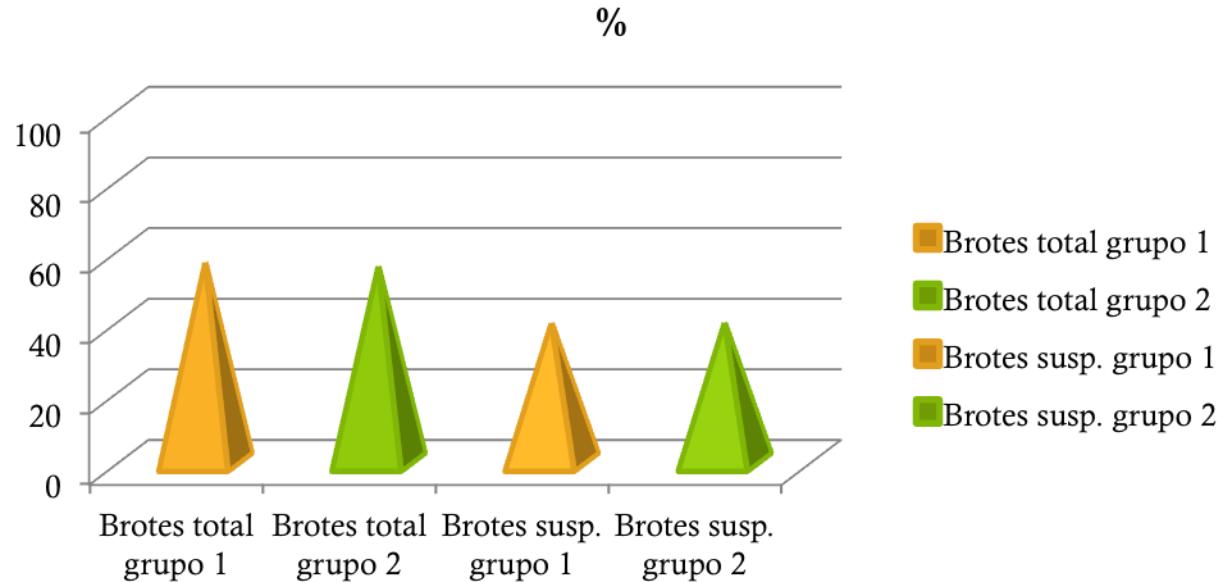


Espaciamiento y suspensión

Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial.

- ✓ **Estrategia de suspensión de tratamiento en pacientes con AIJ en remisión**
- ✓ **Remisión con medicación de 6 ó 12 meses (183 vs 181 pacientes)**
- ✓ **Objetivo primario → Nº de brotes a los 2 años tras la suspensión**
- ✓ **Midieron Proteínas S100 (MRP8/14) en el momento de la suspensión**





Los niveles de MRP8/14 (marcador de activación de la fagocitosis) fueron mayores en los pacientes que presentaron brote. En aquellos pacientes con brote temprano (3 meses) los niveles eran mayores que en el resto de pacientes (a mayor nivel de MRP8/14 mayor riesgo de brote temprano).



Biomarcadores

- ✓ Proteínas S100
- ✓ Sinovitis subclínica (ecografía vs RMN)





Proteínas S100

- ✓ **Los niveles elevados de proteínas MRP8/14 predicen brote en pacientes con AIJ.**
- ✓ **Los niveles elevados de Proteínas MRP8/14 podrían predecir buena respuesta a metotrexato**

1.- Rothmund F, Gerss J, Ruperto N, Däbritz J, Wittkowsky H, Frosch M, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Holzinger D, Gohar F, Vastert SJ, Brik R, Deslandre CJ, Melo-Gomes JA, Saad Magalhaes C, Barcellona R, Russo R, Gattorno M, Martini A, Roth J, Foell D; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Validation of relapse risk biomarkers for routine use in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:949-55.

2.- Moncrieffe H, Ursu S, Holzinger D, Patrick F, Kassoumeri L, Wade A, Roth J, Wedderburn LR. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1467-76.



Ecografía

- ✓ La sinovitis subclínica no se ha asociado con mayor riesgo de brote
- ✓ En desarrollo las definiciones consensuadas de sinovitis

1.- Magni-Manzoni S, Scirè CA, Ravelli A, Klersy C, Rossi S, Muratore V, Visconti C, Lanni S, Merli P, Montecucco C. Ultrasound-detected synovial abnormalities are frequent in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis, but do not predict a flare of synovitis. Ann Rheum Dis. 2013;72:223-8.

2.- Juan Carlos Nieto-González, Paz Collado, Daniel Clemente, Juan Carlos López-Robledillo, Alina Boteanu, Ana Rodríguez, M^a Luz Gamir, Esperanza Naredo, Indalecio Monteagudo. Predictive value of subclinical synovitis detected by Doppler ultrasound in relation to flare in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with biologic therapy after tapering biologic therapy; preliminary results. Accepted as poster 15-6180 EULAR 2015.



Resonancia magnética

- ✓ **Más de la mitad de pacientes con AIJ podrían presentar sinovitis subclínica medida por RMN**
- ✓ **El valor predictivo de la sinovitis subclínica medida por RMN no ha sido estudiado en AIJ**

1.-Brown A, Hirsch R, Laor T, Hannon MJ, Levesque MC, Starz T, Francis K, Kwok CK. Do patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission have evidence of persistent inflammation on 3T magnetic resonance imaging? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1846-54



Conclusiones

- ✓ **Treat to target es el presente del tratamiento de la AIJ**
- ✓ **El objetivo es la remisión**
- ✓ **Los biomarcadores bioquímicos o de imagen pueden jugar un papel importante en el manejo del tratamiento**





**Gracias por
vuestra atención**