

JUVENIL DERMATOMYOSITT - JDM

OUS protokoll for utredning, oppfølging og behandling

BAKGRUNN:

- Autoimmun sykdom med debut før fylte 18 år.
- Sjelden, årlig insidens 2-4 / million barn (tilsvarende 2-4 nye tilfeller årlig i Norge).
- 60-70% jenter.
- Andre undergrupper av juvenile idiopatiske inflammatoriske myopatiser (IIM) er svært sjeldne (juvenil polymyositt og overlapp former)
- Vanlige symptomer:
 - utslett (gottrons tegn/papler, heliotropt utslett, annet)
 - proksimal, symmetrisk muskelsvakhet/nedsatt utholdenhet. Obs nedsatt funksjon.
 - Andre organer som øsofagus (svelgvansker), tarm (magesmerter/tarmblødning), hjerte og lunger (hjertebank, dyspnoe, tørrhoste, brystmerter) kan også rammes.
- *Vaskulopati* er sentral i patogenesen både av hudaffeksjon, myositt og indre organ manifestasjoner
- Ingen økt cancer forekomst ved den juvenile formen.
- Myositt spesifikke antistoffer (MSA) har økende betydning for beskrivelse av ulike fenotyper og prognose.
- Heterogen sykdom, ulike kliniske fenotyper knyttet til autoantistoff, ofte må behandlingen skreddersys

UTREDNING OG OPPFØLGING:

Hvis JDM er en aktuell diagnose, vurder følgende undersøkelser:

Blodprøver

- Generelle (hematologi, SR og CRP, nyre og lever funksjons prøver)
- Thyreoideaprøver, elektrolytter, vit D (for differensial diagnose mht andre former for myopati)
- Vurder blod utstryk (jfr SHARE)
- Infeksjonsprøver for differensial diagnose (f.eks CMV, EBV, Parvo serologi)
- Muskel enzymer (CK, LDH, ASAT, ALAT)
- ANA + Muskel spesifikke / assosierte antistoffer (MSA/MAA)
– *rekvireres på IMMI OUS – myositt (blot) under spesialanalyser*
- Immunglobuliner
- Troponin

Andre aktuelle undersøkelser

- Urin stix
- Hemofec
- Rtg Thorax,
- Vurder UL abdomen (v/ hepatosplenomegali / forhøyede transaminaser)

Hvis utslett mangler, vurder differensialdiagnoser som metabolske og mitokondrie myopatiser samt muskeldystrofier (kontakt barnenevrologer):

- Prøver for metabolske / mitokondrie myopati
- Muskelbiopsi bør utføres
- EMG / nevrografi vurderes ved usikker diagnose og for å skille myopati fra nevropati
- EMG detekterer ikke alltid metabolske myopati – ved mistanke kontakt barnenevrolog

Typisk utslett (heliotropi og/eller gottron), symmetrisk proksimal muskelsvakhet, økning av minst ett muskelenzym og myosittforandringer på MR er nok til å stille diagnosen JDM

Organ spesifikke undersøkelser ved diagnose og oppfølging

Hud

- Ulike utslett kan sees- Atlas for hudaffeksjon, se Dugan 2009 (1)
- Ved diagnose og oppfølging anbefales bruk av validert metode for hudaffeksjon: DAS Hud, Se vedlegg
- Fototeknisk dokumentasjon av utslett anbefales
- Lav terskel for å involvere hudlege ved uttalt eller behandlingsresistent utslett
- Hudbiopsi kan vurderes v/ amyopatiske former

Muskel inkludert svelgfunksjon

- Ved diagnose og oppfølging anbefales bruk av validert metode for:
 - Muskelstyrke: «manual muscle test» (MMT-8); score 0-80 hvor 80 = max styrke
 - Muskelutholdenhet: «child myositis assessment scale» (CMAS); score 0-52 hvor 52 = max utholdenhet
 - MMT og CMAS gjøres av fysioterapeut- bør forhåndsbestilles før kontroller.
 - Anbefaler at DAS muskel benyttes av lege. Se vedlegg
- MRI lårmuskulatur (uten kontrast):
 - STIR eller T-2 vektet serie *avdekker inflammasjon*; T1 vektet serie – *avdekker skade*
 - Funn av myositt / fasciitt) støtter diagnosen
 - Funn av subkutant ødem er en risikofaktor for utvikling av kalsinose (2)
 - brukes i oppfølging for å skille mellom *sykdomsaktivitet* (aktiv myositt/fasciitt) og *skade* (atrofi, fibrose, fettinfiltrasjon og kalsinose)
- Muskelbiopsi (åpen biopsi) anbefales ved diagnosetidspunkt selv om det ved typisk utslett + muskelsvakhet ikke er nødvendig for å stille diagnosen. Kan ha prognostisk betydning. Bør alltid gjøres ved atypisk debut og ved manglende utslett.
- Svelgfunksjon bør undersøkes hos alle. Involver logoped som kan være med i vurderingen om det bør bestilles videofluoroskopi «svelfilming» (us svelgfunksjon under gjennomlysning) eller Rtg øsofagus med barium kontrast.

Lunge

- Barnelungevurdering med lungefunksjonsundersøkelse (spirometri og gasdiffusjon) av alle ved diagnose.
- Ved lungesyntomer og/eller nedsatt lungefunksjon og/eller positiv MDA-5 eller antisyntetaseantistoffer anbefales HRCT thorax.
- Hos pasienter med nedsatt utholdenhet pga myositt kan lungesyntomer underrapporteres
- Lungesyntomer og lungefunksjon bør følges (da lungeaffeksjon kan oppstå i forløpet) min årlig initialt, videre min hvert 2-3. år. HRCT på klinisk indikasjon

Hjerte

- EKG og ekkokardiografi bør gjøres av alle ved diagnose

- Hjerteundersøkelser bør gjentas hos høyrisiko pasienter (hypertensjon, vedvarende høy sykdomsaktivitet eller kronisk sykdomsforløp og høy kumulativt steroid dose)

GI

- Husk mulighet for tarmvaskulitt. Ved magesmerter, us for blødning med hemofec

Kalsinose

- Se etter kalsinose hos alle ved diagnose og oppfølging
- Diagnostisering og vurdering av utbredelse av kalsinose evalueres med vanlig rtg us evt. MRI (diskuter evt med radiolog)
- Husk at kalsinose oftest debuterer 2-3 år etter sykdomsdebut, men kan opptre etter mange år

Ledd

- Leddstatus ved diagnose og oppfølging. Vurder artritt og kontrakturer (kan komme sekundært til myositt pga muskelforkortning). Ultralyd kan være til hjelp.

Nevrologisk affeksjon

- MRI cerebri ved mistanke CNS involvering

Kapillaroskopi

- for å følge *vaskulopati*, - bør gjøres ved diagnose og oppfølging (spesielt viktig ved mistanke oppbluss og planlagt medikament endring)

Utdypende om autoantistoff:

- Det anbefales å måle MSA og MAA (spesielt ved overlapp symptomer)
- Ett MSA påvises hos > 50% av pasientene

Tabell 1: Myosittspesifikke auto antistoffer v/ JIIM, forekomst, fenotype og utkomme fra (3)

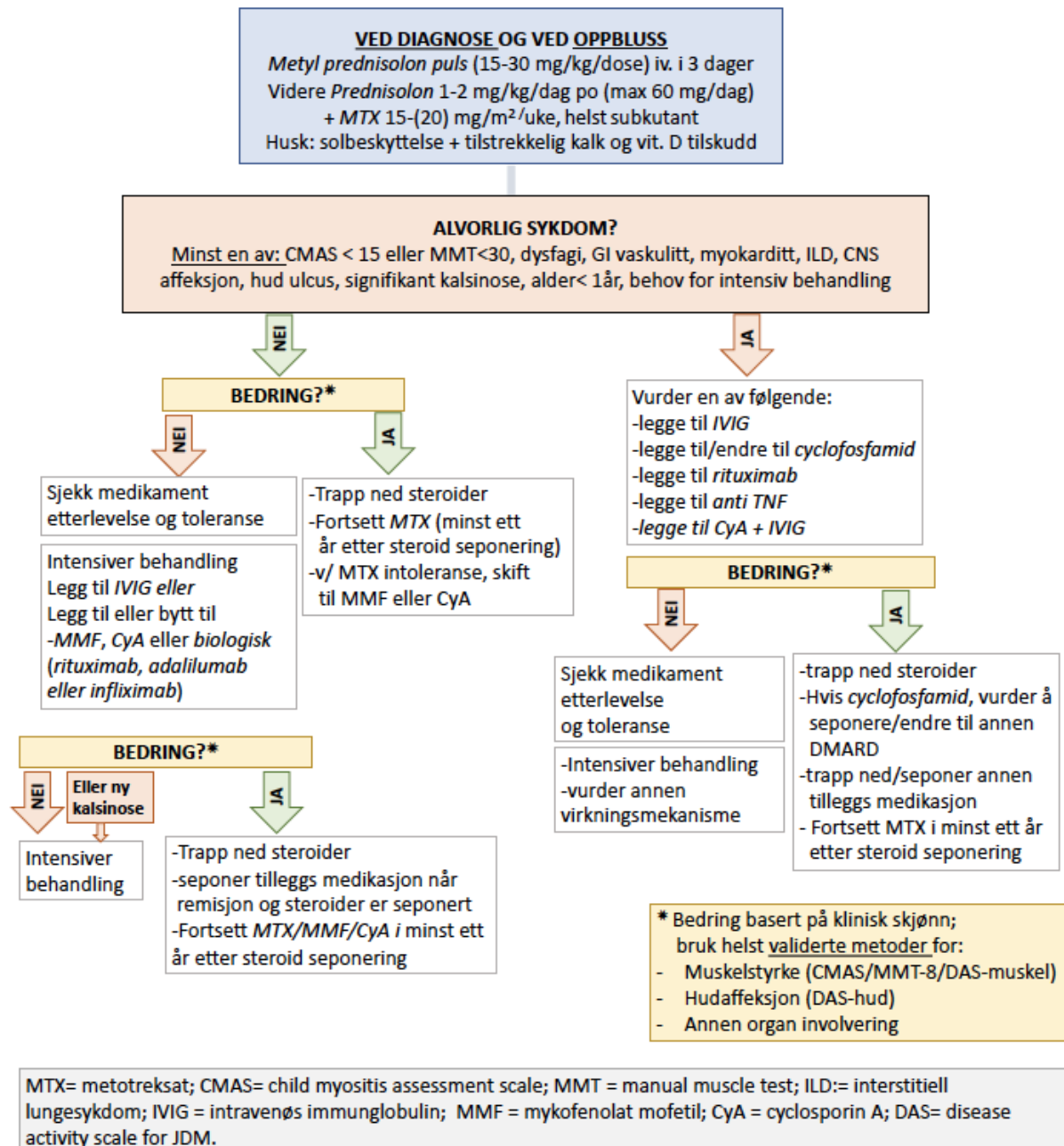
	Forekomst v/JIIM	Fenotype	Utkomme
Anti-TIF1γ (= anti p155/140)	22-29%	Alvorlig hudaffeksjon og lipodystrofi (4, 5)	Lav mortalitet (6)
Anti-NXP2 (= anti-MJ)	20-25%	Alvorlig muskelsvakhet, <u>kalsinose</u> , GI blødning, dysfagi, hudsår (6-9)	Vedvarende sykdomsaktivitet, lav mortalitet, økt risiko for innleggelser (6)
Anti-MDA5^a	7-38%	<u>Hos kaukasiere</u> : Mild myositt, ulcerasjoner, artritt og ILD (10) <u>Hos Øst Asiater</u> : CAMD og RP-ILD (11)	<u>Hos kaukasiere</u> : bedre utkomme, ofte remisjon (10) <u>Hos Øst Asiater</u> : Høy mortalitet (12)
Anti-Mi2	3-10%	Klassisk dermatomyositt utslett og muskelsvakhet	God behandlingsrespons, benignt forløp (6, 8)
Anti-tRNA Syntetaser (anti Jo1, PL-7 og 12, EJ, OJ)	< 5%	Antisyntetasesyndrom: feber, myositt, artritt, raynaud, mekanikerhender, ILD	Høy mortalitet, spesielt pga ILD (6)
Anti SRP	< 2%	Ikke utslett. Nekrotiserende myositt, alvorlig svakhet, høy CK	Høy risiko for innleggelse, kronisk sykdomsforløp, ofte rullestol (6)
Anti-HMGCR	Ukjent	Nekrotiserende autoimmun myositt (13)	Ukjent
Anti-SAE	< 1%	Kan debutere som CAMD, utvikle muskelsvakhet	Ukjent

JIIM: juvenil idiopatisk inflammatorisk myopati;^a populasjonsavhengig forekomst, høy hos øst-asiater; CAMD: clinically amyopathic dermatomyositis; RP-ILD: rapidly progressive interstitial lung disease.

BEHANDLING

Flyt skjema (Fig 1)– basert på SHARE anbefalingene (14)

- Jevning oppfølging, første gang etter 4 uker. Ved hver visitt, se etter holdepunkt for alvorlig sykdom, i såfall skift til denne behandlingsplanen
- Flytskjema gjelder både ved diagnose og oppbluss
- For oversikt over aktuelle medikamenter og foreslåtte doser, se tabell nr 2



Rasjonale for tidlig aggressiv behandling:

Holdepunkt for at tidlig og aggressiv behandling gir:

- rask kontroll over sykdomsaktivitet
- bedring av fysisk funksjon
- bevaring av normal vekst og utvikling
- redusert skade (eks kalsinose) og mortalitet
- Effekt må balanseres mot bivirkninger

HUSK: Hjørnestein i behandlingen: steroider og metotreksat

Støttebehandling

a) Daglig bruk av solkrem med høy faktor, minst faktor 30 (15)

- JDM utslett er fotosensitivt

b) Kalk og vit D tilskudd

- så lenge pasienten får steroider
- NB. Gjelder også pasienter med kalsinose, ingen holdepunkt for at kalktilskudd forverrer kalsinose

c) Gastroprotektive medikamenter ved bruk av kortikosteroider

d) Fysioterapi

- Forebygge kontrakturer, muskelsvakhet, dekondisjonering og nedsatt fysisk funksjon
- Viktig med langvarig oppfølging
Selv når sykdommen er under remisjon kan man oppleve fatigue (16) og nedsatt anaerob og aerob utholdenhet (17)
- Mål å komme tilbake til sportsaktiviteter

Utdypende om behandling

Initial behandling

- Start høydose kortikosteroider
 - Metylprednisolon 15-30 mg/kg i 3 dager initialt etterfulgt av
 - Prednisolon 1-2 mg/kg/dag – max 60 mg/dag (størst dose hos de minste barna).
Kan gis i en dose, vurder å dele i 2 doser
- Metotreksat 15 – (20) mg/m²/ uke helst subkutant, max dose 25 mg/uke
- Som alternativ til metotreksat kan Cyclosporin A 2.5-7.5 mg/kg/dag delt på 2 dose vurderes, like effektiv som metotreksat, men med flere bivirkninger
- Ved hudaffeksjon kan man vurdere tillegg av hydroksyklorokin 5-6.5 mg/kg/dag (max 400 mg daglig), obs lite litteratur på effekt
- Vurder tillegg av IVIG (spesielt ved svelgproblemer)

Hvis metotreksat intoleranse

- Mycofenolat mofetil trygt og effektivt alternativ
- Cyclosporin A kan prøves, men gir oftere mer bivirkninger enn metotreksat

Prednisolon nedtrapping:

- Ut fra foreliggende litteratur anbefales behandlingsvarighet med prednisolon 1-2 år gitt stadig bedring uten tegn på oppbluss
- Publiserte konsensus baserte (18, 19) og evidens baserte (20) anbefalinger vedrørende prednisolon nedtrapping er alle basert på startdose 2 mg/kg/dag

Refraktær eller alvorlig sykdom

- Flere aktuelle behandlingsalternativ (se flytskjema og tabell 2)
- Cyclofosamid aktuell spesielt ved hud/ tarm vaskulitt og ILD
- Rituximab mest aktuell hos MSA positive pasienter

Tabell 2. Oversikt over brukte medikamenter og foreslåtte doser

	Initial behandling ^a	Refraktær sykdom	Kommentarer	Foreslåtte doser	Refs.
Kortikosteroider					
Metyl prednisolon	X	X	Initialbehandling. (redusert biotilgjengelighet av perorale kortikosteroider)	15 - 30 mg/kg IV 3 dager på rad	(21-26)
Prednisolon	X	X	Standard behandling	Start dose 1-2 mg/kg, max 60 mg/dag. (de fleste anbefaler 2 mg/kg)	(18, 21-23, 27, 28)
Konvensjonelle syntetiske DMARDs / cytostatika					
Metotreksat	X	(X)	Standardbehandling Vist bedre effekt en prednisolon alene i RCT, subkutan hvis mulig	15 (-20) mg/ m ² eller 1 mg/kg ukentlig <i>Ved OUS anbefales max 25 mg uke</i>	(21, 22, 27, 28)
Cyclosporin A	(X)	X	Vist bedre effekt en prednisolon alene i RCT, , men mer bivirkninger enn MTX. <i>Mål cyclosporinspeil</i>	2.5-5(7.5 mg)/kg/dag delt på 2 daglige doser	(27, 29)
IVIg	(X)	X	Effekt på dysfagi, hud og muskel, steroidsparende	2g/kg IV; maks 70g hver 2. uke X 3, så hver måned (hver dose over 2 dager) eller hver måned fra start opp til 2 år.	(22, 30-34)
Hydroksyklorokin	(X)	X	Vanligvis brukt for milde tilfeller, også ved hudaffeksjon, lite data <i>Årlige øyekontroller</i>	5–6.5 mg/kg/dag (maks 400 mg/dag)*	(30, 35, 36)
Mykofenolat mofetil		X	Effekt på hud og muskel, steroid sparende. Aktuell v/ MTX intoleranse. Kan kombineres med MTX. <i>Mål mykofenolat speil</i>	20 mg/kg/dag delt på 2 doser <i>eller</i> 800-1350 m ² /dag delt på 2 doser	(37, 38)
Tacrolimus		X	Svært lite data, mest brukt for hudaffeksjon		(39)
Cyclofosamid	(X)	X	Ved livstruende sykdom med hud og tarm vaskulitt, ILD, dysfagi. Også ved alvorlig behandlingsrefraktær sykdom. <i>Obs fertilitet</i>	500-1000 mg/m ² / max 1.2 g hver måned iv i alt 6 ganger. Med blære proteksjon. GOSH (UK): 500mg/ m ² /max 500 g iv hver 2.ukeX3, videre 750mg/2/max 1.2 g) hver 3-4 uke, totalt 6-7 doser	(40-42)
Biologiske DMARDs					
Rituximab	(X)	X	83% av refraktære pasienter viste bedring i RCT, bedre effekt ved juvenil sykdom, og hos pasienter som er antistoff positive: eks Jo1/Mi2/SRP)	575 mg/m ² ved kroppsoverflate <1.5/m ² ; 750 mg/m ² ved kroppsoverflate > 1.5/m ² maks 1g, 2 doser med 2 ukers mellomrom	(21, 43, 44)
Infliximab	(X)	X	Vist bedring i case serie, inkludert effekt på kalsinose	(3) -6 mg /kg/uke i uke 0, 2, 4 , videre hver 8. Uke. I UK brukt månedlig	(45-47)
Adalimumab	(X)	X	Lite data, noe effekt hud og muskel	24 mg/m ² hver 14. dag opp til maksimum 40 mg	(46, 47)

^a Alternativer i parentes kan være aktuelle som initial behandling ved alvorlig sykdom eller ved hud affeksjon.

Annen, mer eksperimentell behandling

Abatacept

- En case report (48)
- Pågående studie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594735?cond=dermatomyositis&rank=6>

JAK inhibitorer

- JDM er en interferondrevet sykdom, økt interferon ekspresjon kan gi vaskulopati / endotelskade. JAK inhibitorer påvirker interferon aktivering
- Medikamentet forsøkt hos behandlingsrefraktære pasienter i USA og UK, alder 6-20 år (49),
- 2 case reports JDM, en på baricitinib (50) og en på ruxolitinib (51)
- Case serie (4 pasienter 6-20 år) fra USA baricitinib - Klinisk effektiv og trygg (52)

Autolog stamcelle transplantasjon

- Eksperimentell behandling, Er brukt med effekt hos noen få svært syke pasienter (53-55)

Evidens bak behandlingsanbefalinger

1. Evidens baserte retningslinjer:
Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis (SHARE) 2016 (15)
2. Konsensus baserte retningslinjer:
 - a) Behandlingsprotokoller fra CARRA - basert på hvordan JDM i praksis behandles i Nord-Amerika.
 - Initial behandling av moderat alvorlig JDM, 3 protokoller (2010, Huber) (22)
 - Initial behandling av JDM der hudaffeksjon dominerer (2017, Kim) (56)
 - Vedlikeholdsbehandling av moderat alvorlig JDM (2012, Huber) (18)
 - Vedlikeholdsbehandling av persisterende hudaffeksjon (2017, Huber) (57)
 - b) Praksis og konsensusbaserte strategier inkl. treat to target / tight control fra Tyskland og Østerrike (19, 58)
3. To Randomiserte kontrollerte studier
 - a) PRINTO studie: Ny diagnostierte pasienter: Open label, sammenlignet 3 armer:
 - i) prednisolon alene, ii) prednisolon + mtx og iii) prednisolon + cyclosporin (27)
 - b) RIM studien: Behandlingsrefraktære pasienter med inflammatorisk myopati (barn og voksne), Rituximab in Myositis (43) med oppfølgingsstudie (44)
4. Ellers en rekke case serier / case reports

1. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG, International Myositis A, Clinical Studies G. Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol Online J.* 2009;15(2):1.
2. Kimball AB, Summers RM, Turner M, Dugan EM, Hicks J, Miller FW, et al. Magnetic resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. Implications for diagnosis and therapy. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1866-73.
3. Tansley SL, McHugh NJ. Serological subsets of juvenile idiopathic inflammatory myopathies - an update. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;1-11.
4. Bingham A, Mamyrova G, Rother KI, Oral E, Cochran E, Premkumar A, et al. Predictors of Acquired Lipodystrophy in Juvenile-Onset Dermatomyositis and a Gradient of Severity. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(2):70-86.
5. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology(Oxford).* 2008.

6. Rider LG, Shah M, Mamyrova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(4):223-43.
7. Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, Gunawardena H, Arnold K, Wedderburn LR, et al. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (Oxford)*. 2014.
8. Espada G, Maldonado Cocco JA, Fertig N, Oddis CV. Clinical and serologic characterization of an argentine pediatric myositis cohort: identification of a novel autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa protein. *JRheumatol*. 2009;36(11):2547-51.
9. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WE, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1807-14.
10. Tansley SL, Betteridge ZE, Gunawardena H, Jacques TS, Owens CM, Pilkington C, et al. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):R138.
11. Kobayashi I, Okura Y, Yamada M, Kawamura N, Kuwana M, Ariga T. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is a diagnostic and predictive marker for interstitial lung diseases associated with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*. 2011;158(4):675-7.
12. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2009.
13. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(3):150-7.
14. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):329-40.
15. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2016.
16. Takken T, van der Net J, Helders PJ. Anaerobic exercise capacity in patients with juvenile-onset idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 2005;53(2):173-7.
17. Mathiesen PR, Orngreen MC, Vissing J, Andersen LB, Herlin T, Nielsen S. Aerobic fitness after JDM-a long-term follow-up study. *Rheumatology*. 2013;52(2):287-95.
18. Huber AM, Robinson AB, Reed AM, Abramson L, Bout-Tabaku S, Carrasco R, et al. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):546-53.
19. Hinze CH, Oommen PT, Dressler F, Urban A, Weller-Heinemann F, Speth F, et al. Development of practice and consensus-based strategies including a treat-to-target approach for the management of moderate and severe juvenile dermatomyositis in Germany and Austria. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):40.
20. Giancane G, Lavarello C, Pistorio A, Oliveira SK, Zulian F, Cuttica R, et al. The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):24.
21. Rider LG, Katz JD, Jones OY. Developments in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(4):877-904.
22. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, Kim S, Lang B, Lindsley CB, et al. Protocols for the Initial Treatment of Moderately Severe Juvenile Dermatomyositis: Results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):219-25.
23. Seshadri R, Feldman BM, Ilowite N, Cawkwell G, Pachman LM. The role of aggressive corticosteroid therapy in patients with juvenile dermatomyositis: a propensity score analysis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(7):989-95.
24. Rouster-Stevens KA, Gursahaney A, Ngai KL, Daru JA, Pachman LM. Pharmacokinetic study of oral prednisolone compared with intravenous methylprednisolone in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(2):222-6.
25. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(4):505-11.
26. Klein-Gitelman MS, Waters T, Pachman LM. The economic impact of intermittent high-dose intravenous versus oral corticosteroid treatment of juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res*. 2000;13(6):360-8.
27. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*. 2015.
28. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, Parker S, Tran D, Tyrrell PN, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3570-8.
29. Kobayashi I, Yamada M, Takahashi Y, Kawamura N, Okano M, Sakiyama Y, et al. Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):371-4.
30. Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL, Griffin TA, Huber AM, Lang B, et al. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across North America: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) JDM Treatment Survey. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1953-61.
31. Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, Feldman BM. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2089-94.
32. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED, Feldman BM. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol*. 2000;27(10):2498-503.
33. Levy DM, Bingham CA, Kahn PJ, Eichenfield AH, Imundo LF. Favorable Outcome of Juvenile Dermatomyositis Treated without Systemic Corticosteroids. *J Pediatr*. 2009.
34. Liu K, Saarela O, Feldman BM, Pullenayegum E. Estimation of causal effects with repeatedly measured outcomes in a Bayesian framework. *Stat Methods Med Res*. 2020;29(9):2507-19.
35. Olson NY, Lindsley CB. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1989;16(12):1545-7.
36. Thorbinson C, Oni L, Smith E, Midgley A, Beresford MW. Pharmacological Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*. 2016;18(3):181-95.
37. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, Pachman LM. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(10):1446-51.
38. Dagher R, Desjonqueres M, Duquesne A, Quartier P, Bader-Meunier B, Fischbach M, et al. Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis: a case series. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):711-6.

39. Hassan J, van der Net JJ, van Royen-Kerkhof A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin Rheumatol*. 2008;27(11):1469-71.
40. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(4):491-6.
41. Moraitis E, Arnold K, Pilkington C, Juvenile Dermatomyositis Research Group. Effectiveness of Intravenous Cyclophosphamide in Severe or Refractory Juvenile Dermatomyositis – A National Cohort Study: UK and Ireland. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl 10):130-1.
42. Deakin CT, Campanilho-Marques R, Simou S, Moraitis E, Wedderburn LR, Pullenayegum E, et al. Efficacy and Safety of Cyclophosphamide Treatment in Severe Juvenile Dermatomyositis Shown by Marginal Structural Modeling. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018;70(5):785-93.
43. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):314-24.
44. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(3):740-9.
45. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis
1. *Rheumatology(Oxford)*. 2008.
46. Boulter EL, Beard L, Ryder C, Pilkington C, Grp JDR. Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Agents in the Treatment of Refractory Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):S795-S.
47. Campanilho-Marques R, Deakin CT, Simou S, Papadopoulou C, Wedderburn LR, Pilkington CA. Retrospective analysis of infliximab and adalimumab treatment in a large cohort of juvenile dermatomyositis patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):79.
48. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY, Rider LG. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr*. 2012;160(3):520-2.
49. Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. *Paediatr Drugs*. 2017;19(5):423-34.
50. Papadopoulou C, Hong Y, Omoyinmi E, Brogan PA, Eleftheriou D. Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Brain*. 2019.
51. Aeschlimann FA, Fremont ML, Duffy D, Rice GI, Charuel JL, Bondet V, et al. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain*. 2018;141(11):e80.
52. Kim H, Dill S, O'Brien M, Vian L, Li X, Manukyan M, et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2020.
53. Enders FB, Delemarre EM, Kuemmerle-Deschner J, van der Torre P, Wulffraat NM, Prakken BP, et al. Autologous stem cell transplantation leads to a change in proinflammatory plasma cytokine profile of patients with juvenile dermatomyositis correlating with disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):315-7.
54. Holzer U, van Royen-Kerkhof A, van der Torre P, Kuemmerle-Deschner J, Well C, Handgretinger R, et al. Successful autologous stem cell transplantation in two patients with juvenile dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):88-92.
55. Zhu J, Su G, Lai J, Dong B, Kang M, Li S, et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory juvenile dermatomyositis: a case-series study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):72.
56. Kim S, Kahn P, Robinson AB, Lang B, Shulman A, Oberle EJ, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with skin predominant disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):1.
57. Huber AM, Kim S, Reed AM, Carrasco R, Feldman BM, Hong SD, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Clinical Treatment Plans for Juvenile Dermatomyositis with Persistent Skin Rash. *J Rheumatol*. 2017;44(1):110-6.
58. Hinze CH, Speth F, Oommen PT, Haas JP. Current management of juvenile dermatomyositis in Germany and Austria: an online survey of pediatric rheumatologists and pediatric neurologists. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):38.

VEDLEGG NR 1

DISEASE ACTIVITY SCORE for Juvenil Dermatomyositt			Score	TOT
FUNKSJONELL STATUS				
<i>Velg en kategori og rapporter under TOT. Mulig score 0-3</i>				
Normal funksjon	<i>Greier å gå på skolen og holde følge med venner</i>		0	
Minimale begrensinger	<i>Følger venner, men problem med å løpe</i>		0.5	
Milde begrensinger	<i>Sliten etter å ha gått noen kvartaler, utmattet</i>		1	
Moderate begrensinger	<i>Trenger hjelp ved trappegang og daglige aktiviteter</i>		2	
Alvorlige begrensinger	<i>Trenger rullestol, kan ikke gå på skolen, gå i trapper mm</i>		3	
MUSKELSVAKHET			NEI	JA
<i>Score 1 hvis svakhet, legg sammen alle 1 (JA) og rapporter under TOT</i>				
<i>Mulig score 0-8</i>				
1.Nakke fleksor svakhet	<i>Undersøkes med barnet i ryggleie</i>	0	1	
2.Abdominal svakhet	<i>Gjøre sit-up på undersøkelsesbenk</i>	0	1	
3.Øvre proksimal svakhet	<i>Sitter med armene i skulderhøyde, gi motstand</i>	0	1	
4.Nedre proksimal svakhet	<i>Ryggleie – bein ca 20 grader opp, gi motstand</i>	0	1	
5.Gower`s sign	<i>Reise seg opp fra gulvet med armene i hodehøyde</i>	0	1	
6.Unormal gange	<i>Alle avvik registreres</i>	0	1	
7.Svelgproblemer	<i>Problem å svelge kjeks?</i>	0	1	
8.Nasal tale	<i>Si bokstaven E 3 ganger</i>	0	1	
HUD AFFEKSJON – TYPE				Score
<i>Velg en kategori og rapporter under TOT. Mulig score 0-4</i>				
Ikke tilstede eller helt borte			0	
Kun atrofiske forandringer			1	
Mildt erytem	<i>Blek rosa uten indurasjon</i>		2	
Moderat erytem	<i>Rose / rød med eller uten indurasjon</i>		3	
Alvorlig erytem	<i>Intens rosa / rød med indurasjon</i>		4	
HUD AFFEKSJON – UTBREDELSE				Score
<i>Velg en kategori og rapporter under TOT. Mulig score 0-3</i>				
Ingen	<i>Ikke tilstede</i>		0	
Fokal	<i>Inkludert leddnær hud</i>		1	
Diffus	<i>Inkludert ekstensorsiden av ekstremiteter og «sjal» område</i>		2	
Generalisert	<i>Inkludert trunkus</i>		3	
VASKULITT			NEI	JA
<i>Score 1 (JA) hvis tilstede – mulig score 0-1 (skal ikke legge sammen alle JA)</i>				
1. Øyelokk – erytem	<i>Rød lilla misfarging på øvre øyelokk</i>	0	1	
2. Øyelokk – kardilatasjon	<i>Små blodårer synlig på øyelokkskanten</i>	0	1	
3. Øyelokk – kartrombose	<i>Mer uttalt kardilatasjon på større deler av øyelokk</i>	0	1	
4. Neglseng - erytem	<i>Periungualt erytem</i>	0	1	
5. Neglseng – kardilatasjon		0	1	
6. Gane – kardilatasjon	<i>Kardilatasjon på den harde gane</i>	0	1	
7. Annet		0	1	
GOTTRONS PÅPLER				Score
<i>Score 1 hvis tilstede – mulig score 0-1</i>				
1.Ikke tilstede			0	
2.Tilstede	<i>Grader i mild, moderat eller alvorlig</i>		1	
SUMMER ALLE VERDIENE I TOT KOLONNEN FOR DAS TOTAL SCORE (Mulig score 0-20)				
SUM Funksjonell status + muskelsvakhet = DAS MUSKEL (Mulig score 0-11)				
SUM Hud affeksjon type + utbredelse + Vaskulitt + Gottrons papler = DAS HUD (Mulig Score 0-9)				