

Behandlungsstrategien Die verschiedenen Formen von Arthritis bei Kindern und Jugendlichen lassen sich zur Remission bringen, wenn die Therapie rechtzeitig beginnt. Dafür steht eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, die jeweils auf den Subtyp abgestimmt zum Einsatz kommen.

Von Dr. Ivan Foeldvari

Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine heterogene Gruppe von autoimmunen Erkrankungen unklarer Genese (1), die sich mit Arthritis manifestiert und verschiedene Langzeitverläufe nehmen kann (2). Die Erkrankung beginnt vor dem 16. Lebensjahr, nach 6 Wochen Erkrankungsdauer kann die Diagnose gestellt werden. Sie ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter mit einer geschätzten Inzidenz von 2 bis 20 auf 100.000 Kinder und einer geschätzten Prävalenz von 16 bis 150 Fällen pro 100.000 (3, 4). Nach der International League of Association of Rheumatology (ILAR) gibt es 7 Kategorien der juvenilen JIA (5) (Tab. 1). Die verschiedenen Subtypen unterscheiden sich bezüglich des Musters der Gelenkbeteiligung, der Anzahl der betroffenen Gelenke, des Vorhandenseins einer Uveitis und einer eventuellen Assoziation mit Fieberschüben und Serositis.

Diagnose und Präsentation der JIA

Die klassische Präsentation der JIA – außer bei der systemischen JIA – sind im Kleinkindalter Bewegungsfaulheit, Kaufaulheit und besonders morgendliche Anlaufschwierigkeiten. Letztere können sich auch als staksiges Laufen präsentieren. Schmerzen stehen bei Kleinkindern nicht im Vordergrund. In Gelenken machen sich diese im Kindesalter erst dann bemerkbar, wenn die Patientinnen und Patienten diese besser benennen können. Bei Jugendlichen kommen häufig Fersenschmerzen, Knacken im Kiefergelenk oder Schmerzen beim Kauen als Beschwerden dazu. In jedem Alter kann eine andauernde Gelenk-

schwellung auffallen (Abb. 1). In Hüftgelenken, Kreuzbeingelenken oder Kiefergelenken kann man äußerlich keine Schwellung beurteilen. Es muss kein Laborwert auffällig sein, um die Diagnose zu stellen, doch können Laborwerte wie Entzündungsparameter wegweisend sein. ANA (antinukleäre Antikörper) und HLA-B27 (RF-Positivität) können positiv sein, aber sind sie nicht vorhanden, schließt dies keine JIA aus. Eine Spaltlampenuntersuchung ist auch sehr hilfreich, um bei Risikopatientinnen und -patienten die „weiße Uveitis“ rechtzeitig feststellen zu können. Unbehandelt kann der Verlauf der JIA zu signifikanten Einschränkungen der Beweglichkeit führen, eventuell zur Schädigung von Organen oder sogar zum Tod (6).

Subtypen der JIA

Die **juvenile systemische Arthritis (sJIA)**, die ungefähr 10 Prozent der Patientinnen und Patienten betrifft, ist die einzige Form, die mit hohem Fieber zwischen 40 und 41°C assoziiert ist. Dieses Fieber zeigt einen typischen, täglich in Spitzen auftretenden Verlauf. Die sJIA kann mit einem flüchtigen, nicht juckenden Hautausschlag einhergehen (Abb. 2), auch eine Serositis und sehr selten eine interstitielle Lungenerkrankung und pulmonale Hypertension (7) können auftreten.

Die **juvenile oligoartikuläre Arthritis (oJIA)** ist die häufigste Form der JIA, bei der weniger als 5 Gelenke in den ersten 6 Monaten betroffen sind. Diese Form kann in eine erweiterte juvenile oligoartikuläre Arthritis übergehen, bei der dann 5 oder mehr Gelenke kumulativ betroffen sind. Als extraartikuläre Manifestation kann eine anteriore



Abb. 1: Geschwollenes Knie rechts bei Oligoarthritis (oJIA)



Abb. 2: Klassischer Ausschlag bei juveniler systemischer Arthritis

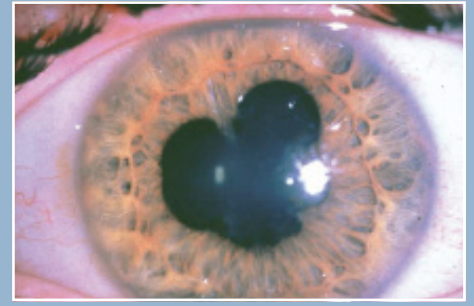


Abb. 3: Weiße Uveitis ohne Rötung der Sklera mit Verklebung der Pupille

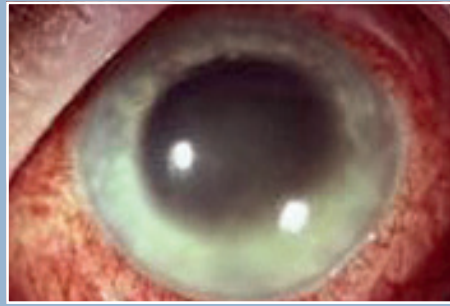


Abb. 4: Rote Uveitis mit Rötung der Sklera



Abb. 5: Daktylitis des rechten zweiten Zehs

„weiße Uveitis“ (Abb. 3) auftreten, die weder mit einer Rötung noch mit Schmerzen einhergeht. Diese Form der Uveitis ist auch eine extraartikuläre Manifestation bei Rheumafaktor (RF)-negativer **polyartikulärer Arthritis (pJIA)**. Bei RF-negativer pJIA sind in den ersten 6 Monaten 5 oder mehr große und kleine Gelenke betroffen. Das Muster der Gelenkbeteiligung ist jedoch eindeutig anders als bei einer RF-positiven pJIA. Bei Patientinnen und Patienten mit oJIA und pJIA kann eine eher niedrigtitrige ANA-Positivität bestehen. Eine „weiße Uveitis“ kann auch bei einem Teil der Betroffenen mit **juveniler idiopathischer psoriatischer Arthritis (PsJIA)** auftreten. Diese Form der Uveitis kann unerkannt zur Erblindung führen (8). Die **juvenile idiopathische Enthesitis-assoziierte Arthritis (enthJIA)** ist eine juvenile Form der Spondylarthritis. Sie präsentiert sich mit einer Enthesitis (Sehnenansatzentzündung), typischerweise am Achillessehnenansatz oder im Hüftbereich lateral, im Bereich des Trochanters major und mit einer peripheren Arthritis. Häufig sind die Hüftgelenke oder andere Gelenke der unteren Extremität betroffen. Während oder nach der Pubertät kommt bei einem Teil der Patientinnen und Patienten die axilläre Beteiligung (Beteiligung des Kreuzbeingelenks und der Wirbelsäule) hinzu. Nur um 50 Prozent der Betroffenen sind HLA-B27-positiv, daher kann das Nichtvorhandensein von HLA-B27 nicht als Ausschlussparameter gelten. Extraartikuläre Manifestationen der enthJIA sind die schmerzhafte anteriore „rote Uveitis“ (Abb. 4) und die entzündliche Darmerkrankung. Die PsJIA ist eine „Verwandte“ der enthJIA. Bei dieser Form hat ein biologischer Elternteil Schuppenflechte oder der Patient/die Patientin selbst. Oder es finden sich Merkmale wie Tüpfel an den Nägeln oder Daktylitis (diffuse Schwellung eines Fingers oder Zehs) (Abb. 5). RF-positive pJIA tritt nur bei 5 Prozent der Patientinnen und Patienten auf. Sie haben eine frühe Form der rheumatoiden Arthritis, die bereits vor dem 16. Lebensjahr beginnt, mit dem gleichen Gelenkmuster wie eine rheumatoide Arthritis mit symmetrischer Klein- und Großgelenkbeteiligung von 5 oder mehr Gelenken. Anti-Citrullin-Antikörper spielen auch nur bei RF-positiver pJIA eine Rolle. Nach ILAR-Kriterien (Tab.1) gibt es eine Subgruppe, die „andere Arthritis“,

Tab. 1: Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) nach ILAR (Petty et al.) (5)

| Kategorie | Definition |
|---|---|
| Systemische Arthritis (sJIA) | Arthritis und Fieber (intermittierend, Dauer mindestens 2 Wochen) und mindestens ein weiteres Kriterium: flüchtiger erythematöser Hautausschlag, generalisierte Lymphknotenvergrößerung, Hepato- und/oder Splenomegalie, Serositis |
| Oligoarthritis (oJIA) | Arthritis in 1 bis 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate |
| • persistierend | • kumulativ im Verlauf, maximal 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen |
| • erweitert | • nach den ersten 6 Erkrankungsmonaten > 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen |
| Rheumafaktor-negative Polyarthritiden (pJIA) | Arthritis in > 4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und negativer Test auf RF (mindestens 2-mal im Abstand von 3 Monaten) |
| Psoriasisarthritiden (PsJIA) | Arthritis und Psoriasis oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: Daktylitis, Nagelveränderungen (Tüpfelung oder Onycholyse), Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades |
| Enthesitis-assoziierte Arthritis (enthJIA) | Arthritis und Enthesitis oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/oder entzündlicher Rückenschmerz lumbosakral, HLA-B27-Nachweis, Jungen mit einem Erkrankungsbeginn > 6 Jahre, akute (symptomatische) anteriore Uveitis, ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroilitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Angehörigen 1. Grades |
| andere Arthritis | Arthritiden, die nicht eindeutig den definierten Subgruppen 1 bis 5 zugeordnet werden können |

Tab. 2: Angewandte csDMARDs zur Behandlung der JIA: Indikation und Dosierung

| Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) | Zulassung | Dosierung |
|---|---|--|
| Methotrexat (MTX) | Ab 2 Jahren: polyarthritische Formen der schweren aktiven JIA | 10–15mg/m ² /Woche po oder s.c. |
| Sulfasalazin | Ab 6 Jahren: unzureichendes Ansprechen auf NSAR und/oder lokale Glukokortikoidinjektion | 50 mg/kgKG bis zu 3.000 mg/Tag max. |

Tab. 3: Inaktive Erkrankung nach Wallace et al. (23)

- kein Hinweis auf aktive Arthritis
- kein Fieber, Ausschlag, Splenomegalie, generalisierte Lymphadenopathie zu JIA assoziiert
- keine aktive Uveitis (muss noch definiert werden) (23)*
- Senkung und CRP im Normbereich
- ärztliche Beurteilung der Krankheitsaktivität an der best-möglichen Position an der Skala

* Definition der Uveitis-Inaktivität erfolgte später (24)

welche nicht eindeutig den definierten Subgruppen 1 bis 5 zugeordnet werden kann.

Es ist wichtig, alle Formen der JIA möglichst früh im Krankheitsverlauf zu diagnostizieren, da man heute von einem „therapeutischen Fenster“ spricht. Es ist in den ersten 3 bis 12 Monaten der Erkrankung „geöffnet“, in denen eine effektive Therapie begonnen werden sollte, die zur Inaktivität der Erkrankung führt und die volle Mobilität erhält (9, 10).

Therapieoptionen

Welche Arten von Therapien sind möglich? Auf der untersten Stufe der medikamentösen Therapie stehen die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Sie werden bei mildem oligoartikulären Verlauf, bei Enthesitis und oligoartikulärer Beteiligung der enthJIA und der PsJIA eingesetzt. Bei polyartikulärem Verlauf oder beim Nichtansprechen auf NSAR kommen die krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamente (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) ins Spiel. Die DMARDs werden aufgeteilt in konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) wie Methotrexat (MTX) und Sulfasalazin (Tab. 2), auf spezifische Molekularstrukturen abzielende (targeted) tsDMARDs wie Tofacitinib und biologische DMARDs (bDMARD) wie Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab etc. (Tab. 4). Letztere sind speziell gegen bestimmte Entzündungsbotenstoffe oder deren Rezeptoren gerichtet.

Inzwischen gibt es Biosimilar-DMARDs (bsDMARD). Das sind Nachahmerpräparate von Biologika. Für bDMARDs, die keinem Patentschutz mehr unterliegen, können Biosimilars auf den Markt gebracht werden. Der Name Biosimilar zeigt, dass es sich dabei um möglichst ähnliche, gleichwirkende Antikörper handelt, die jedoch nicht identisch mit dem Originalpräparat sind.

Therapeutisches Fenster

Es ist sehr wichtig, bei mittelschweren oder schweren Verläufen, csDMARDs, bDMARDs oder tsDMARDs rechtzeitig einzusetzen, um

das therapeutische Fenster zu nutzen. Die Wirkung der Biologika überwiegt in der Langzeitperspektive die potenziellen Nebenwirkungen (11–14).

In einer Publikation aus dem Jahr 2021 von Ong et al. (15) im Rahmen der STOP-JIA-Studie (16) konnte gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten, die in den ersten 3 Monaten nach der Erstvorstellung mit DMARDs behandelt wurden, am besten auf eine Therapie mit Biologika (bDMARDs) angesprochen haben, verglichen mit denen, bei denen nach 4 bis 12 Monaten Erkrankungsdauer eine Therapie mit bDMARDs begonnen wurde. Mit jedem Monat Verzögerung nach den ersten 3 Monaten ergab sich eine verminderte Chance für das beste Ansprechen. Auch die Langzeitdaten aus dem deutschen „Biologika in der Kinderrheumatologie“-Register (BiKeR) und dem Register für „Juvenile Arthritis-Methotrexate-Biologics longterm Observation“ (JuMBO) unterstützen dieses Konzept. Kinder, die in den ersten 24 Monaten der Erkrankung einen bDMARD bekamen, hatten nach 10 Jahren eine deutlich höhere Chance auf eine inaktive Erkrankung als jene, bei denen die Therapie mit bDMARD später startete (17). Auch eine kanadische Kohorte (18) zeigte: Mit dem späteren Ansetzens einer Therapie mit MTX in Kombination mit einem bDMARD verringerte sich mit jedem Jahr die Chance, eine Inaktivität zu erreichen. Man muss hier anmerken, dass nach den aktuellen Zulassungen und Leitlinien bDMARDs für pJIA-Patientinnen und -patienten erst nach Nichtansprechen auf MTX, das heißt nach mindestens 12 Wochen MTX-Therapie, angefangen werden können (19). Falls sich eine MTX-Unverträglichkeit entwickelt, kann man früher mit den Biologika oder tsDMARDs starten (19).

In der BeSt-for-Kids-Studie von Hissink Muller et al. (20) wurden 3 Therapiearme verglichen. Ersttherapie zu Beginn der Erkrankung: ein 1. Arm mit MTX oder Sulfasalazin (csDMARD); ein 2. Arm mit MTX (csDMARD) für die ersten 6 Wochen kombiniert mit Prednison und ein 3. Arm mit MTX in Kombination mit dem bDMARD Etanercept. Nach 24 Monaten war, unabhängig von der Therapie, bei 71 Prozent der Patientinnen und Patienten die Erkrankung inaktiv und bei 39 Prozent konnte die Medikation abgesetzt werden. In der gleichen Studie hat man die größte positive Zunahme des Z-Scores bezüglich Knochendichte in der frühen MTX-Therapie in Kombination mit Etanercept gesehen (21).

In der STOP-JIA Studie (16) schien die frühe Kombinationstherapie von MTX mit einem bDMARD am wirksamsten zu sein und in der Best-for-Kids-Studie am effektivsten bezüglich der Normalisierung der Knochendichte. Insgesamt deuten diese Daten darauf hin, dass eine frühe DMARDs-Therapie, besonders mit einem bDMARD, die effektivste Wirkung zu haben scheint.

Bei jeder Art von entzündungshemmender Therapie ist es wichtig, bei Bedarf zusätzlich Krankengymnastik oder Ergotherapie anzuwenden, um die volle Beweglichkeit und Ausdauer der Patientinnen und Patienten bei den täglichen Aktivitäten und beim Sport wiederzugewinnen.

„Treat-to-Target“-Konzept

Ein anderes wichtiges Konzept der Behandlung ist das „Treat to Target“-Konzept. Der Begriff „Treat-to-Target“ bezeichnet die zielgerichtete Therapie, die bei unterschiedlichen chronischen Erkrankungen zur Anwendung kommt. Dabei geht es darum, so frühzeitig wie möglich in den Krankheitsverlauf einzugreifen und diesen mithilfe von DMARDs positiv zu beeinflussen. Das „Treat-to-Target“-Konzept beinhaltet die Definition eines bestimmten Therapieziels, die regelmäßige Kontrolle der Therapiefortschritte hinsichtlich des Behandlungsziels und bei Bedarf eine Anpassung der Therapie, um eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität bzw. eine inaktive Erkrankung zu erreichen (22).

Wie ist die inaktive Erkrankung bei JIA definiert? Wallace et al. (23) haben als Erste die inaktive Erkrankung definiert (Tab. 3): kein Hinweis auf aktive Arthritis, kein Fieber, kein Hautausschlag, keine

Splenomegalie oder generalisierte Lymphadenopathie, keine aktive Uveitis (damals ohne Definition), Senkung und CRP sind im Normbereich, und die ärztliche Beurteilung der Erkrankungsaktivität zeigt den möglichst besten Wert. Inzwischen haben Foeldvari et al. (24) die inaktive Erkrankung bei Uveitis definiert und veröffentlicht.

Nach Klein-Wieringa et al. (25) führen ein früher Start mit einem DMARD bei JIA und die Verfolgung der „Treat-to-Target“-Strategie zu einer effektiven Kontrolle der Erkrankung. Ravelli et al. (26) haben die Ergebnisse einer multinationalen Arbeitsgruppe bezüglich der Empfehlungen für die „Treat-to-Target“-Strategie formuliert: Es sollte nach 3 Monaten eine 50-prozentige Reduktion der Erkrankungsaktivität erreicht werden und nach 6 Monaten eine inaktive Erkrankung. Die artikuläre wie extraartikuläre Aktivität sollten erfasst und dokumentiert werden. Diese Ziele sind „Idealziele“, wie Schoemaker et al. (27) gezeigt haben, und es ist in der realen Welt ganz wichtig, im Rahmen der gemeinsamen Therapieentscheidung mit den Betroffenen und deren Eltern „eigene“ Therapieziele zu definieren (shared decision). Die Ziele weichen häufig von den abstrakten Zielsetzungen des „Treat-to-Target“-Konzepts ab.

Definierte Therapieschemata

Für einige, aber nicht für alle Formen der JIA sind inzwischen die „Treat-to-Target“-Strategien mit Definition der Erfassung des Ansprechens publiziert:

Polyartikulär verlaufende JIA (pJIA)

Eines der ersten Konzepte in Deutschland wurde für die pJIA entwickelt (28). Dieses Konzept kann auch bei der oJIA, die auf NSAR nicht angesprochen hat, angewendet werden (29). Alle Patientinnen und Patienten sollen bei 5 aktiven Gelenken möglichst MTX 10 bis 20 mg/m² Körperoberfläche/Woche erhalten. In unserem Zentrum starten wir mit 15 mg/m²/Woche oral oder subkutan. Von der Schwere der Erkrankung abhängig, kann eine systemische oder orale Glukokortikoid-Brückentherapie durchgeführt werden. Falls kein ausreichendes Ansprechen erreicht wurde, beginnt nach 3 Monaten die Therapie mit einem bDMARD.

Für die Behandlung der pJIA sind verschiedene Wirkungskonzepte zugelassen: Tumornekrose-Faktor-Inhibitoren wie Etanercept, Adalimumab und Golimumab, der Anti-IL-6-Antikörper Tocilizumab und der Co-Stimulationsmodulator Abatacept (Tab. 4). Seit September 2021 ist der targeted DMARD Tofacitinib, ein Januskinase-Inhibitor (JAK-Inhibitor), als erstes orales Biologikum zur Behandlung der pJIA zugelassen (Tab. 4). Tofacitinib gibt es als Saft und als Tablette, die Tabletten kann man bei Bedarf auflösen. Diese Therapien sind ab dem 2. Lebensjahr zugelassen. Nach 3 bis 4 Monaten einer Therapie mit bDMARDs oder tsDMARDs würde bei Nichterreichen einer inaktiven Erkrankung auf ein anderes bDMARD oder tsDMARD gewechselt werden. Heutzutage wird ein Wechsel auf ein DMARD mit einem anderen Wirkungsmechanismus bevorzugt.

Beim Therapiewechsel ist es wichtig, im Rahmen einer „shared decision“ mit den Betroffenen und ihren Eltern zu einer Übereinkunft zu kommen, ob diese einen Wechsel auch für sinnvoll und vorteilhaft halten. Unter Therapie mit einem Biologikum ist bei 60 bis 70 Prozent der Patientinnen und Patienten mit einem guten Ansprechen zu rechnen, demgegenüber ist bei 30 bis 40 Prozent ein Wechsel der Therapie notwendig.

Enthesitis-assoziierte Arthritis (enthJIA)

Hospach et al. haben vor Kurzem ein aktuelles Therapieschema für die enthJIA veröffentlicht (30) (Abb. 6, S. 16). Bei peripherer und axillärer Beteiligung wird zuerst eine Therapie mit NSAR empfohlen. Bei rein peripherer Arthritis wird zur Therapieintensivierung MTX 15 mg/m²/Woche oder Sulfasalazin 50 mg/kgKG/Tag auf 2 Einzeldosen verteilt verwendet. Bei Nichtansprechen nach 12 Wochen wird eine

Tab. 4: Angewandte tsDMARDs und bDMARDs zur Behandlung der JIA: Indikation und Dosierung

| Targeted DMARDs (tsDMARDs) | Zulassung | Dosierung |
|--|---|---|
| Tofacitinib – Januskinase-Inhibitor | Ab 2 Jahren: pJIA und psJIA , die auf eine vorangegangene DMARDs-Therapie unzureichend angesprochen haben | oral als Tablette oder Suspension 10 – < 20 kgKG: 2 x 3,2 mg/Tag 20 – < 40 kgKG: 2 x 4 mg /Tag > 40 kgKG: 2 x 5 mg/Tag |
| Biol. DMARDs (bDMARDs) | | |
| Etanercept – Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α)-Antagonist | Ab 2 Jahren: extended oJIA und pJIA Ab 12 Jahren: PsJIA, enthJIA | 0,8 mg/kgKG/Woche max. 50 mg/Woche s. c. |
| Adalimumab – Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α)-Antagonist | Ab 2 Jahren: extended oJIA und pJIA und nicht-infektiöse anteriore Uveitis Ab 6 Jahren: enthJIA | ≤ 30 kgKG: 20 mg alle 2 Wochen s. c. ab 30 kgKG: 40 mg alle 2 Wochen s. c. |
| Golimumab – Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α)-Antagonist | Ab 2 Jahren: in Kombination mit MTX-Behandlung d. pJIA bei Kindern, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben | 30 mg/m ² alle 28 Tage, max 50 mg/Gabe |
| Abatacept – Co-Stimulationshemmer an den T-Zellen | i. v. ab 6 Jahren: mäßig bis schwer aktive pJIA , wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARDs-Therapie einschl. MTX nicht ausreichend ist. s. c. ab dem 2. Lebensjahr | 6-17 Jahre und < 75 kgKG: 10 mg/kg i. v. alle 4 Wochen (init. einmalig nach 2 Wochen) > 75 kgKG: 750 mg i. v. alle 4 Wochen (init. einmalig nach 2 Wochen) 10 – 25 kgKG: 50 mg/Woche s. c. 25 – 50 kgKG: 87,5 mg/Woche s. c. > 50 kg: 125 mg/Woche s. c. |
| Tocilizumab – Anti-Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist | Ab 2 Jahren: sJIA Ab 2 Jahren: pJIA Ab 1 Jahr (> 10 kgKG) | sJIA: < 30 kgKG 12 mg/kg alle 2 Wochen i. v. ≥ 30 kg KG 8 mg/kg alle 2 Wochen i. v. pJIA: < 30 kgKG 10 mg/kgKG alle 4 Wochen i. v. ≥ 30 kg 8 mg/kgKG alle 4 Wochen i. v. sJIA: < 30 kgKG: 162 mg alle 2 Wochen s. c. ; > 30 kgKG: 162 mg/Woche s. c. pJIA: < 30 kgKG: 162 mg alle 3 Wochen s. c. ≥ 30 kgKG bzw. > 2 Jahre: 162 mg alle 2 Wochen s. c. |
| Canakinumab – Interleukin-1-Inhibitor | Ab 2 Jahren: sJIA | ≥ 7,5 kg: 4 mg/kgKG (bis max. 300 mg) alle 4 Wochen s. c. |
| Anakinra – Interleukin-1-Inhibitor | Ab 8 Monaten mit einem Körpergewicht von 10 kg: sJIA | 1–2 mg/kgKG/Tag s. c. |
| sJIA: Systemische Arthritis; oJIA: Oligoarthritis; pJIA: Rheumafaktor-negative Polyarthritis; sJIA: Psoriasisarthritis; enthJIA: Enthesitis-assoziierte Arthritis | | |

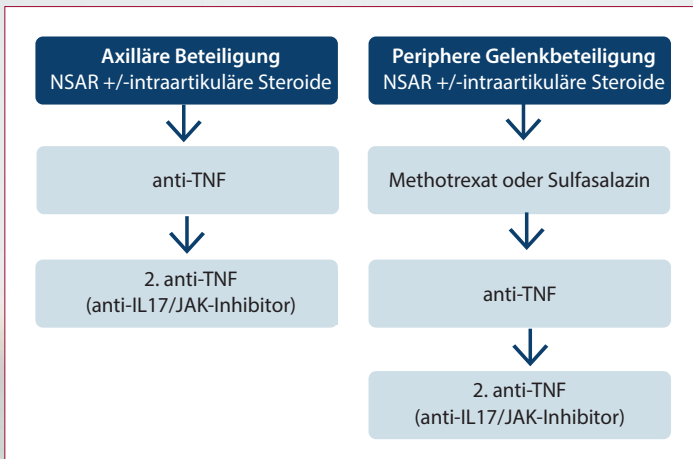


Abb. 6: Behandlungsalgorithmus für Enthesitis-assoziierte Arthritis (enthJIA) nach Hospach et al., modifiziert, Zeitschrift für Rheumatologie (30)

Therapieintensivierung mit einem TNF-Inhibitor (TNFi), Etanercept (ab dem 12. Lebensjahr) oder Adalimumab (ab dem 6. Lebensjahr) durchgeführt. Bei axillärer Beteiligung wird nach erfolgter NSAR-Therapie über mindestens 30 Tage bei Nichtansprechen eine Therapie mit TNFi, Etanercept oder Adalimumab empfohlen. Beim Nichtansprechen kann der TNFi gewechselt werden oder ein Off-Label-Antrag auf Secukinumab, ein IL-17-Antagonist, gestellt werden, für welchen die Zulassungsdaten als Kongresspräsentation vorliegen und in einer Fallserie die Wirksamkeit bei TNFi-Versagen bei enthJIA-Patienten beschrieben wurde (31).

Psoriasisarthritis (PsJIA)

Für psJIA gibt es eine gute aktuelle Therapieempfehlung aus Hongkong (32) (Abb. 7). Dieses Therapiekonzept ähnelt der Therapie der enthJIA und ist abhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten eine periphere oder axilläre Beteiligung haben. Von den bDMARDs ist Adalimumab ab dem 6. Lebensjahr und Etanercept ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Der neu zugelassene tsDMARD Tocilizumab wird ab dem 2. Lebensjahr eingesetzt.

Systemische Arthritis (sJIA)

Die sJIA ist die einzige Form, bei der die extraartikulären Symptome wie tägliches Fieber, flüchtiger Hautausschlag und Serositis besonders am Anfang der Erkrankung im Vordergrund stehen. Bei der Therapie ist es wichtig, möglichst kurzfristig diese extraartikulären Symptome zu kontrollieren und das „window of opportunity“ bzw. das „therapeutische Fenster“ zu nutzen (33). Hier spielen die Interleukin-1-Inhibitoren (Canakinumab und Anakinra) und die Interleukin-6-Inhibitoren (Tocilizumab) eine große Rolle (19). Glukokortikoide werden durch die bDMARDs ersetzt. Beim polyartikulären Verlauf ohne Fieber und andere systemische Symptome erfolgt die Behandlung wie bei der RF-negativen pJIA beschrieben (19).

Reduktion oder Absetzen der medikamentösen Therapie

Für alle Therapien mit DMARDs gilt es nach einer bestimmten Dauer der inaktiven Erkrankung, die DMARDs auszuschleichen und abzusetzen. Ein Versuch ist sinnvoll, da ein Teil der Patientinnen und Patienten auch nach dem Absetzen der Medikation in Remission verbleibt. 70 Prozent, außer den von einer RF-positiven JIA Betroffenen, erreichen einer kanadischen JIA-Kohorte (34) zufolge eine Remission innerhalb von 2 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Medikation in den ersten 5 Jahren abgesetzt werden kann, liegt bei 67 Prozent. Es gibt keine international standardisierten Pläne für eine Reduktion und ein Absetzen der Medikation (35), keine der aktuellen veröffent-

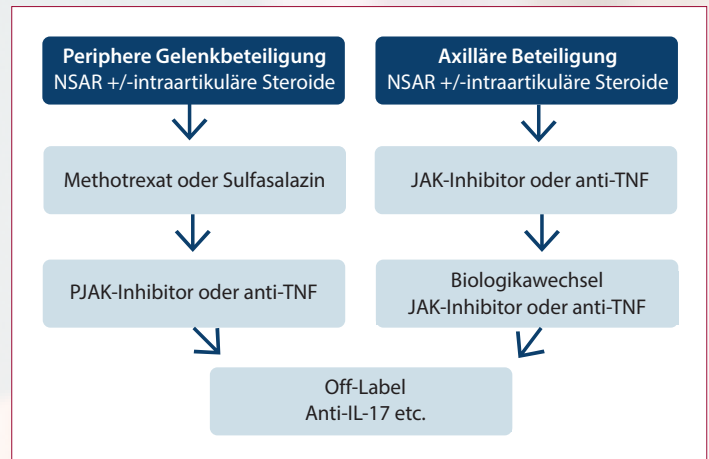


Abb. 7: Behandlungsalgorithmus für Psoriasisarthritis (PsJIA)

lichten Leitlinien hat sich mit dieser Problematik auseinandergesetzt (36). Nach einer Umfrage bei den Mitgliedern der Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) (37) hängt die Reduktion vom Subtyp der Erkrankung ab. Bei RF-positiver pJIA ist es am unwahrscheinlichsten, eine Reduktion zu erzielen, und bei den Patientinnen und Patienten mit persistierender oJIA am wahrscheinlichsten. Von 388 angeschriebenen Kolleginnen und Kollegen haben 124 die Umfrage beantwortet, davon setzten 75 Prozent nach 6 bis 12 Monaten Krankheitsremission ein DMARD ab.

Nach 120-monatiger Krankheitsremission unter Therapie sind nur 19 Prozent der Patientinnen und Patienten nach Absetzen in Remission verblieben. Eine andere Umfrage bei CARRA-Mitgliedern zu Medikation und Behandlung der sJIA hat ein noch bunteres Bild gezeigt (38). In unserem Zentrum geben wir die DMARDs nach dem Erreichen der Inaktivität der Erkrankung für 12 bis 24 Monate lang weiter, abhängig von der Schwere der Erkrankung. Nach 12 Monaten Inaktivität der Erkrankung versuchen wir, die Applikationsintervalle der Medikation zu reduzieren und dann nach 24 Monaten abzusetzen, wie auch die Mehrheit der Kolleginnen und Kollegen in der Umfrage.

Konklusion

Wenn die Erkrankung heutzutage rechtzeitig erkannt wird und die Patientinnen und Patienten im therapeutischen Fenster mit einer effektiven Therapie, dem „Treat-to-Target“-Konzept folgend behandelt werden, dann haben sie eine sehr gute Langzeitprognose, dass sie ihre volle Mobilität erhalten und keine Krankheitsschäden zurückbleiben. Sie können eine uneingeschränkte Lebensqualität genießen. Keines der aktuellen Medikamente „heilt“ die Erkrankung, sie kommt in einen Ruhezustand und braucht eine kontinuierliche Versorgung, teilweise bis zum Ende des Lebens. Wir bieten deshalb eine Transitionssprechstunde an.

Literaturverzeichnis im Internet unter www.aekhh.de/haeb-lv.html

Interessenkonflikte: vorhanden. Siehe unter www.aekhh.de/haeb-lv.html

Dr. Ivan Foeldvari

Schön Klinik Hamburg Eilbek
 Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
 Kompetenz-Zentrum für Sklerodermie im Kindesalter
 Kompetenz-Zentrum für autoimmune Uveitis im Kindesalter
 Lehrbereich des Asklepios-Campus der Semmelweis-Universität, Budapest
 E-Mail: sprechstunde@kinderrheumatologie.de
www.kinderrheumatologie.de