www.printo.it/pediatric-rheumatology/AT/intro

Juvenile Idiopathische Arthritis

Version von 2016

3. DIAGNOSE UND THERAPIE

3.1 Welche Laboruntersuchungen müssen durchgeführt werden?

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung müssen neben einer Untersuchung der Gelenke und Augen bestimmte Laboruntersuchungen durchgeführt werden, um die Form der JIA besser zu identifizieren und um zu bestimmen, ob bei einem Patienten das Risiko für die Entwicklung spezieller Komplikationen, wie z. B. einer chronischen Iridozyklitis, besteht.

Der Rheumafaktor (RF) ist ein Antikörper, der mittels einer Laboruntersuchung nachgewiesen werden kann. Fällt der Test positiv aus und wird der RF über längere Zeit und in hohen Konzentrationen nachgewiesen, deutet dies auf den entsprechenden JIA-Subtypen hin.

Antinukleäre Antikörper (ANA) werden häufig bei Patienten mit oligoartikulärer JIA mit frühem Krankheitsbeginn nachgewiesen. Bei diesen JIA-Patienten besteht ein hohes Risiko für eine chronische Iridozyklitis und sie sollten daher regelmäßigen (alle drei Monate) augenärztlichen Spaltlampenuntersuchungen unterzogen werden.

HLA-B27 ist ein zellulärer Marker, der bei bis zu 80 % der Patienten, die unter Enthesitis-assoziierter Arthritis leiden, positiv ist. Dagegen ist er nur bei 5 - 8 % der gesunden Menschen nachweisbar.

Nützlich ist auch die Untersuchungen der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP), um das Ausmaß der allgemeinen Entzündung zu messen. Doch die Diagnose ebenso wie die Behandlungsentscheidungen basieren im stärkeren Umfang auf dem klinischen Erscheinungsbild als auf Laboruntersuchungen.

Je nach gewählter Therapie müssen regelmäßige Laboruntersuchungen durchgeführt werden (wie z. B. Erstellung eines Blutbilds, Leberfunktionstest, Urinuntersuchung), um Nebenwirkungen der Behandlung und eine mögliche symptomlos verlaufende Medikamententoxizität festzustellen. Die Entzündung im Gelenk wird hauptsächlich durch eine körperliche Untersuchung und gelegentlich mittels bildgebender Verfahren wie Ultraschall bewertet. Ferner können Röntgen- oder MRT-Aufnahmen (Magnetresonanztomographie) nützlich sein, um die Gesundheit und das Wachstum der Knochen zu bewerten und die Therapie entsprechend anzupassen.

3.2 Wie können wir die JIA behandeln?

Es gibt keine spezielle Behandlung zur Heilung der juvenilen idiopathischen Arthritis. Ziel der Behandlung ist es, Schmerzen, Müdigkeit und Steifigkeit zu lindern, Schäden an Gelenken und Knochen vorzubeugen, Verformungen zu reduzieren, die Mobilität zu fördern und gleichzeitig das Wachstum und die Entwicklung des Kindes bei allen Arthritis-Formen zu fördern. In den letzten zehn Jahren waren enorme Fortschritte bei der Behandlung von juveniler idiopathischer Arthritis zu verzeichnen, die auf die Einführung von neuen Medikamenten, den so genannten Biologika, zurückzuführen sind. Einige Kinder können jedoch „behandlungsresistent" sein. Das bedeutet, dass die Erkrankung trotz Therapie weiterhin aktiv ist und die Gelenke entzündet sind. Es gibt zwar Richtlinien für die Therapieentscheidung, doch die Behandlung muss für jedes Kind individuell festgelegt werden. Es ist sehr wichtig, dass die Eltern in die Behandlungsentscheidung einbezogen werden.
Die Therapie basiert hauptsächlich auf der Gabe von Medikamenten, die die systemischen Entzündungen und/oder Gelenkentzündungen eindämmen. Darüber hinaus besteht sie aus Rehabilitationsmaßnahmen zur Erhaltung der Gelenkfunktion und zur Vorbeugung von Verformungen.
Die Therapie ist sehr komplex und bedarf der Zusammenarbeit von Spezialisten aus verschiedenen Fachgebieten (Pädiatrie, Rheumatologie, Orthopädie, Physio- und Ergotherapie, Augenheilkunde).
In diesem Kapitel werden die derzeitigen Strategien zur Behandlung der JIA beschrieben. Weitere Informationen über die einzelnen Medikamente sind im Kapitel „Medikamentöse Therapien" zu finden. Bitte beachten

Sie, dass für jedes Land eine spezielle Liste mit zugelassenen Medikamenten existiert und dass nicht alle aufgeführten Medikamente in allen Ländern erhältlich sind.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) galten in der Vergangenheit als Standardtherapie bei allen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) und anderen rheumatischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Es handelt sich dabei um Medikamente zur symptomatischen Behandlung mit antiinflammatorischer (entzündungshemmender) und antipyretischer (fiebersenkender) Wirkung. Symptomatische Behandlung bedeutet, dass NSAR nicht in der Lage sind, die Krankheit zum Abklingen zu bringen, sondern dazu dienen, die entzündungsbedingten Symptome unter Kontrolle zu bringen. Die am häufigsten eingesetzten NSAR sind Naproxen und Ibuprofen. Aspirin ist zwar wirksam und kostengünstig, wird heutzutage jedoch viel seltener verabreicht, da es das Risiko für eine Toxizität (Vergiftung) birgt (systemische Wirkung bei hohem Blutspiegel, Lebertoxizität insbesondere bei systemischer JIA). NSAR sind in der Regel gut verträglich. Magenbeschwerden, eine der häufigsten Nebenwirkungen bei Erwachsenen, sind bei Kindern unüblich. Manchmal ist ein NSAR wirksam, während der Patient auf ein anderes kein Ansprechen gezeigt hat. Von einer Kombination unterschiedlicher NSAR wird abgeraten. Die optimale Wirkung auf die Gelenkentzündungen tritt nach einer mehrwöchigen Therapie ein.

Gelenkinjektionen (Gelenkeinspritzungen)

Gelenkeinspritzungen werden verabreicht, wenn bei einem oder mehreren Gelenken eine starke Krankheitsaktivität zu verzeichnen ist, die die normale Gelenkbewegung behindert oder dazu führt, dass die Gelenkbewegung sehr schmerzhaft ist. Bei dem eingespritzten Medikament handelt es sich um ein lang wirksames Kortisonpräparat. Vorzugsweise wird Triamcinolon-Hexacetonid verwendet, da es eine lang anhaltende Wirkung (häufig über mehrere Monate) besitzt und die Aufnahme in den Körperkreislauf minimal ist. Triamcinolon-Hexacetonid ist das Mittel der Wahl bei der oligoartikulären Form und wird bei anderen JIA-Typen ergänzend eingesetzt. Diese Art von Therapie kann in demselben Gelenk mehrere Male wiederholt werden. Je nach Alter des Kindes, Art des betroffenen Gelenks und Anzahl der zu

behandelnden Gelenke kann die Einspritzung in das Gelenk unter örtlicher Betäubung oder mit zu inhalierendem Schmerzmittel (Lachgas) bei älteren Kindern oder unter Vollnarkose (in der Regel bei jüngeren Kindern) erfolgen. Von mehr als 3 - 4 Injektionen pro Jahr in dasselbe Gelenk wird aufgrund mangelnden Wissens um die Verträglichkeit abgeraten.
Bei Bedarf oder bis die Wirkung anderer Medikamente einsetzt, werden Gelenkeinspritzungen in der Regel in Verbindung mit anderen Therapien verabreicht, um eine schnelle Linderung der Schmerzen und eine Verbesserung der Steifigkeit herbeizuführen.

Zweitlinienmedikamente

Zweitlinienmedikamente werden bei Kindern eingesetzt, bei denen die Polyarthritis trotz angemessener Therapie mit NSAR und Kortikosteroid-Injektionen fortschreitet. Zweitlinienmedikamente werden normalerweise zusätzlich zur bereits eingeleiteten NSAR-Therapie verabreicht, die solange notwendig fortgesetzt wird. Die Wirkung der meisten Zweitlinienmedikamente setzt erst nach mehreren Behandlungswochen oder -monaten vollständig ein.

Methotrexat

Es besteht kein Zweifel, dass Methotrexat weltweit das Zweitlinienmedikament der ersten Wahl zur Behandlung von Kindern mit JIA ist. Die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Methotrexat bei mehrjähriger Gabe wurden in mehreren Studien nachgewiesen. In der medizinischen Fachliteratur wurde nun die wirksame Maximaldosis festgelegt (15 mg/Quadratmeter Körperoberfläche entweder oral oder parenteral – in der Regel mittels Injektionen in das Unterhautfettgewebe – verabreicht). Daher gilt die einmal wöchentliche Gabe von Methotrexat insbesondere bei Kindern mit polyartikulärer JIA als Mittel der Wahl. Methotrexat ist bei den meisten Patienten wirksam. Es verfügt über eine entzündungshemmende Wirkung. Aus ungeklärten Ursachen bewirkt es bei einigen Patienten jedoch auch ein verzögertes Fortschreiten der Erkrankung oder bringt diese sogar zum Abklingen. Methotrexat ist in der Regel gut verträglich, wobei eine Magenunverträglichkeit und ein Anstieg der Lebertransaminasen zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen. Während der Behandlung müssen regelmäßig Labortests durchgeführt werden, um den Patienten hinsichtlich möglicher Schädigungen durch das Medikament (Toxizität)

zu überwachen.
Methotrexat ist mittlerweile in vielen Ländern weltweit zur Anwendung bei juveniler idiopathischer Arthritis zugelassen. Empfohlen wird außerdem die Kombination von Methotrexat mit Fol- oder Folinsäure, einem Vitamin, das zur einer Senkung des Risikos für Nebenwirkungen (insbesondere solche, die die Leberfunktion betreffen) führt.

Leflunomid

Leflunomid stellt eine Alternative zu Methotrexat dar und wird insbesondere bei Kindern eingesetzt, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat aufweisen. Leflunomid wird in Tablettenform verabreicht. Die Wirksamkeit dieser Behandlung wurde in Studien mit JIA-Patienten nachgewiesen. Dieses Medikament ist jedoch teurer als Methotrexat.

Salazopyrin und Cyclosporin

Auch andere nicht biologische Therapeutika, wie z. B. Salazopyrin, haben sich als wirksam zur Behandlung der JIA erwiesen. Sie sind in der Regel jedoch weniger verträglich als Methotrexat. Mit Salazopyrin gibt es erheblich weniger Erfahrungen als mit Methotrexat. Bis heute wurden keine geeigneten Studien über JIA zur Bewertung der Wirksamkeit anderer möglicherweise wirksamer Medikamente, wie z. B. Cyclosporin, durchgeführt. Salazopyrin und Cyclosporin werden derzeit seltener eingesetzt. Dies gilt insbesondere für Länder, in denen Biologika flächendeckend zur Verfügung stehen. Cyclosporin ist ein wertvolles Medikament, das in Kombination mit Kortikosteroiden zur Behandlung des Makrophagenaktivierungssyndroms bei Kindern mit systemischer JIA eingesetzt wird. Beim Makrophagenaktivierungssyndrom handelt sich um eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Komplikation der systemischen JIA, die sich infolge einer massiven allgemeinen Aktivierung des Entzündungsprozesses ergibt.

Kortikosteroide

Kortikosteroide („Kortinsone") sind stark wirksame entzündungshemmende Medikamente, deren Anwendung jedoch begrenzt ist, da sie langfristig mit verschiedenen signifikanten Nebenwirkungen, einschließlich Osteoporose und Wachstumsstörungen, einhergehen. Dennoch sind Kortikosteroide wertvoll zur Behandlung von

systemischen Symptomen, die sich gegenüber anderen Therapien als resistent erweisen, sowie zur Behandlung von lebensbedrohlichen systemischen Komplikationen und außerdem als „Überbrückungsmedikament" zur Kontrolle der akuten Erkrankung solange, bis Zweitlinienmedikamente anschlagen.
Topische Kortikosteroide (Augentropfen) werden bei der Behandlung der Iridozyklitis (Regenbogenhautentzündung, Uveitis) eingesetzt. In schwereren Fällen können Kortikosteroide um den Augapfel herum eingespritzt werden.

Biologika

In den letzten Jahren wurden als Biologika bezeichnete Medikamente auf dem Markt eingeführt, die ganz neue Therapieperspektiven eröffnet haben. Ärzte verwenden diesen Begriff für Medikamente, die mit Mitteln der Biotechnologie und gentechnisch veränderten Organismen (Bioengineering) hergestellt werden und sich im Gegensatz zu Methotrexat oder Leflunomid hauptsächlich gegen spezielle Moleküle (Tumornekrosefaktor oder TNF, Interleukin 1, Interleukin 6 oder ein T-Zellen stimulierendes Molekül) richten. Man hat herausgefunden, dass Biologika wirksam zur Hemmung des bei JIA typischen Entzündungsprozesses eingesetzt werden können. Es gibt mittlerweile unterschiedliche Biologika, die beinahe alle speziell für die Anwendung bei JIA zugelassen sind (siehe Kinderarzneimittelverordnung weiter unten).

Anti-TNF-Medikamente

Bei Anti-TNF-Medikamenten handelt es sich um Wirkstoffe, die den Tumornekrosefaktor (TNF), einen zentralen Vermittler der Entzündungsprozesse, wirksam hemmen. Sie werden entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht und sind bei den meisten Patienten wirksam. Ihre Wirkung setzt relativ schnell ein, und bei einer Dauer von wenigen Behandlungsjahren haben sie sich bisher als unbedenklich erwiesen (siehe nachfolgendes Kapitel „Unbedenklichkeit"). Es bedarf jedoch längerer Verlaufskontrollen, um mögliche langfristige Nebenwirkungen nachzuweisen. Biologika, einschließlich verschiedener Arten von TNF-Hemmern, sind die bei JIA am häufigsten eingesetzten Präparate und sie unterscheiden sich erheblich in Bezug auf den Verabreichungsweg und die Verabreichungshäufigkeit. So wird Etanercept beispielsweise ein- bis

zweimal wöchentlich und Adalimumab alle zwei Wochen in das Unterhautfettgewebe injiziert, während Infliximab einmal monatlich über eine intravenöse Infusion verabreicht wird. Andere Medikamente (z. B. Golimumab und Certolizumab Pegol) befinden sich noch in der Erprobungsphase für die Anwendung bei Kindern, und es gibt weitere Moleküle, die derzeit an Erwachsenen untersucht werden und zukünftig auch für Kinder zur Verfügung stehen könnten.
In der Regel werden Anti-TNF-Therapien bei fast allen Formen der JIA eingesetzt. Als Ausnahme gilt die persistierende Oligoarthritis, die normalerweise nicht mit Biologika behandelt wird. Ihre Anwendungsgebiete bei systemischer JIA sind dagegen begrenzter. Bei diesen Patienten werden normalerweise andere Biologika eingesetzt, wie z. B. Anti-IL-1 (Anakinra und Canakinumab) oder Anti-IL-6 (Tocilizumab). Die Anti-TNF-Wirkstoffe werden entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht. Wie bei allen Zweitlinienmedikamenten muss die Gabe dieser Wirkstoffe unter strengster ärztlicher Überwachung erfolgen.

Anti-CTL4-Ig (Abatacept)

Das Medikament Abatacept besitzt einen anderen Wirkmechanismus, der sich gegen eine Gruppe von weißen Blutzellen, die sogenannten T-Lymphozyten, richtet. Derzeit darf es zur Behandlung von Kindern mit Polyarthritis eingesetzt werden, die auf Methotrexat oder andere Biologika nicht ansprechen.

Anti-Interleukin-1 (Anakinra und Canakinumab) sowie Anti-Interleukin-6 (Tocilizumab)

Diese Medikamente sind besonders nützlich zur Behandlung der systemischen JIA. Normalerweise wird zu Beginn der Behandlung der systemischen JIA mit Kortikosteroiden gearbeitet. Doch Kortikosteroide sind zwar wirksam, können jedoch Nebenwirkungen verursachen, die sich insbesondere auf das Wachstum auswirken. Wenn die Krankheitsaktivität nicht innerhalb eines kurzen Zeitraums (in der Regel einige Monate) mit Kortikosteroiden in den Griff zu bekommen ist, ergänzen Ärzte die Behandlung durch Anti-IL-1- (Anakinra oder Canakinumab) oder Anti-IL-6- (Tocilizumab) Medikamente, um sowohl die systemischen Erscheinungen (Fieber) als auch die Arthritis zu behandeln. Bei Kindern mit systemischer JIA bilden sich die systemischen Manifestationen gelegentlich spontan zurück, wobei die

Arthritis jedoch fortbesteht. In diesen Fällen kann Methotrexat als Monotherapie oder in Kombination mit einem Anti-TNF-Wirkstoff oder Abatacept verabreicht werden. Tocilizumab kann bei systemischer und bei polyartikulärer JIA eingesetzt werden.

Sonstige ergänzende Behandlungen

Rehabilitation

Rehabilitation ist eine wichtige Komponente der Behandlung. Sie umfasst geeignete Übungen sowie bei Bedarf die Anwendung von Gelenkschienen, um das Gelenk in einer angenehmen Position auszurichten und Schmerzen, Steifigkeit, Muskelverkürzungen und Gelenkverformungen zu verhindern. Die Rehabilitation sollte früh einsetzen und muss regelmäßig erfolgen, um die Gesundheit der Gelenke und Muskeln zu verbessern bzw. aufrechtzuerhalten.

Orthopädische Operation

Die Hauptgründe für eine orthopädische Operation sind prothetischer Gelenkersatz (meistens Hüfte und Knie) bei Vorliegen von Gelenkzerstörungen sowie die chirurgische Entlastung des Weichgewebes bei dauerhaften Kontrakturen.

3.3 Gibt es alternative/ergänzende Therapien?

Es gibt zahlreiche ergänzende und alternative Therapien, so dass dies ein verwirrendes Thema für Patienten und ihre Angehörigen sein kann. Sie sollten sorgfältig über die Risiken und Nutzen solcher Therapien nachdenken, da deren Nutzen nur unzureichend nachgewiesen wurde und sie sowohl in Bezug auf den zeitlichen Aufwand, die Belastung für das Kind und auch die Kosten unverhältnismäßig sein können. Wenn Sie ergänzende und alternative Therapien ausprobieren möchten, besprechen Sie diese Möglichkeiten bitte mit Ihrem Kinderrheumatologen. Bei einigen dieser Therapien können Wechselwirkungen mit den konventionellen Medikamenten auftreten. Die meisten Ärzte stehen alternativen Therapien nicht ablehnend gegenüber, sofern Sie sich an die ärztlichen Anweisungen halten. Es ist sehr wichtig, dass Ihr Kind die verschriebenen Medikamente nicht absetzt. Wenn Medikamente, wie z. B. Kortikosteroide, notwendig sind, um die Erkrankung zu kontrollieren, kann es sehr gefährlich sein, diese

abzusetzen, während die Krankheit noch aktiv ist. Bitte besprechen Sie alle Fragen zu Medikamenten mit dem behandelnden Arzt Ihres Kindes.

3.4 Wann sollte mit den Behandlungen begonnen werden?

Es gibt mittlerweile internationale und nationale Empfehlungen, die Ärzten und Familien die Wahl der Behandlung erleichtern.
Kürzlich hat die wissenschaftliche Vereinigung der US-amerikanischen Rheumatologen (American College of Rheumatology (ACR)) internationale Empfehlungen herausgegeben (unter www.rheumatology.org), und weitere werden derzeit von der europäischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (Paediatric Rheumatology European Society (PRES)) erstellt (unter www.pres.eu). Einzelne nationale Fachgesellschaften verfügen ebenso über Therapieempfehlungen und Leitlinien wie z. B. die deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR).
Gemäß diesen Empfehlungen sind Kinder mit weniger ausgeprägter Erkrankung (wenige betroffene Gelenke) normalerweise zunächst mit NSAR und Kortikosteroid-Injektionen zu behandeln.
Bei stärker ausgeprägter JIA (mehrere betroffene Gelenke) wird zunächst Methotrexat (oder seltener Leflunomid, ohne Zulassung für Kinder) verabreicht, und wenn dies keine ausreichende Wirkung zeigt, wird ein Biologikum (normalerweise ein Anti-TNF- oder Anti-IL-6-Wirkstoff) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat hinzugefügt. Bei Kindern, die auf die Behandlung mit Methotrexat oder Biologika nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen, kann ein anderes Biologikum eingesetzt werden (ein anderes Anti-TNF/Anti-IL-6-Medikament oder Abatacept).

3.5 Was lässt sich zu Kinderarzneimittelverordnung, Anwendung gemäß Zulassung und zulassungsüberschreitender Anwendung sowie zukünftigen Therapieoptionen sagen?

Bis vor 15 Jahren war die Anwendung von Medikamenten zur Behandlung von JIA und vielen anderen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter nicht ausreichend erforscht. Das bedeutet, dass Ärzte die Medikamente aufgrund von persönlichen Erfahrungen oder basierend auf an erwachsenen Patienten durchgeführten Studien verschrieben haben.

In der Tat war es in der Vergangenheit schwierig, klinische Studien im Bereich der Kinder- und Jugendrheumatologie durchzuführen. Dies lag einerseits an der fehlenden Finanzierung für Studien an Kindern und andererseits an einem mangelnden Interesse der pharmazeutischen Industrie an dem kleinen und nicht lukrativen pädiatrischen Markt. Vor einigen Jahren hat sich diese Situation dramatisch geändert. Grund war die Einführung des Gesetzes mit dem Titel „Best Pharmaceuticals for Children Act" in den USA sowie einer speziellen Gesetzgebung für die Entwicklung von Medikamenten für Kinder (Paediatric Regulation) in der Europäischen Union (EU). Diese Initiativen zwangen die pharmazeutischen Unternehmen im Prinzip dazu, die Medikamente auch an Kindern zu untersuchen.
Die in den USA und der EU in Zusammenarbeit mit zwei großen Netzwerken – der Organisation für internationale Studien in der Kinder- und Jugendrheumatologie (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO unter www.printo.it)), der weltweit über 50 Länder angehören, und der in Nordamerika ansässigen Studiengruppe für die Zusammenarbeit in der Kinder- und Jugendrheumatologie (Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG unter www.prcsg.org)) – eingeleiteten Initiativen hatten positive Auswirkungen auf die Entwicklungen in der Kinder- und Jugendrheumatologie und insbesondere auf die Entwicklung neuer Therapien für Kinder mit JIA. Hunderte von Familien mit Kindern mit JIA, die in den PRINTO- oder PRCSG-Zentren weltweit behandelt wurden, haben an diesen klinischen Studien teilgenommen, die allen Kindern mit JIA die Möglichkeit geben, mit Medikamenten behandelt zu werden, die speziell für sie geprüft wurden. Manchmal erfordert die Teilnahme an diesen Studien die Anwendung eines Placebos (d. h. eine Tablette oder eine Infusion ohne Wirkstoff), um sicherzustellen, dass das Prüfmedikament mehr Nutzen als Schaden bringt.
Aufgrund dieser wichtigen Forschungstätigkeiten ist heute eine Reihe von Medikamente speziell für die Anwendung bei JIA zugelassen. Das bedeutet, dass Regulierungsbehörden, wie die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA, die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und verschiedene Nationalbehörden, die wissenschaftlichen Informationen aus klinischen Studien geprüft haben und den pharmazeutischen Unternehmen die Erlaubnis erteilt haben, auf dem Medikamentenetikett anzugeben, dass seine Anwendung bei Kindern wirksam und unbedenklich ist.

Die Liste der speziell für JIA zugelassenen Medikamente umfasst Methotrexat, Etanercept, Adalimumab, Abatacept, Tocilizumab und Canakinumab.
Derzeit werden zahlreiche weitere Medikamente an Kindern untersucht. Daher besteht die Möglichkeit, dass Ihr Kind von seinem Arzt gebeten wird, an einer solchen Studie teilzunehmen.
Es gibt andere Medikamente, die nicht offiziell zur Anwendung bei JIA zugelassen sind. Dazu zählen verschiedene nichtsteroidale Antirheumatika, Azathioprin, Cyclosporin, Anakinra, Infliximab, Golimumab und Certolizumab. Diese Medikamente können auch ohne eine zugelassene Indikation eingesetzt werden (so genannte zulassungsüberschreitende Anwendung), und der Arzt Ihres Kindes kann deren Anwendung besonders in solchen Fällen vorschlagen, in denen keine anderen Therapien zur Verfügung stehen.

3.6 Welches sind die wichtigsten Nebenwirkungen der Therapie?

Die zur Behandlung der JIA eingesetzten Medikamente sind in der Regel gut verträglich. Magenunverträglicheiten, die häufigste Nebenwirkung von NSAR (die daher mit dem Essen einzunehmen sind), treten bei Kindern seltener auf als bei Erwachsenen. NSAR können einen erhöhten Blutspiegel bestimmter Leberenzyme verursachen; doch dieses Ereignis tritt außer bei Aspirin selten auf.
Methotrexat ist ebenfalls gut verträglich. Nicht selten treten Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, auf. Um den Patienten hinsichtlich einer möglichen Toxizität (Schädigung der Organe) zu überwachen, ist es wichtig, die Leberenzyme im Rahmen von Routineblutuntersuchungen zu testen. Die häufigste Auffälligkeit bei den Laborwerten ist eine Erhöhung der Leberenzyme, die sich nach Absetzen des Medikaments oder nach einer Senkung der Methotrexat-Dosis wieder normalisieren. Die Verabreichung von Folin- oder Folsäure hat sich als wirksam zur Reduzierung der Häufigkeit von Lebertoxizität erwiesen. Nur selten treten Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Methotrexat auf.
Salazopyrin ist einigermaßen gut verträglich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Hautausschlag, Magen-Darm-Probleme, Hypertransaminasämie (Lebervergiftung) und Leukopenie (erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen, was zu einem Infektionsrisiko führt). Daher

müssen wie bei Methotrexat auch unter Salazopyrin-Gabe routinemäßig Laboruntersuchungen durchgeführt werden.
Die langfristige Anwendung von Kortikosteroiden in hohen Dosierungen ist mit einigen erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Zu diesen zählen Wachstumsstörungen und Osteoporose. Kortikosteroide in höheren Dosierungen verursachen ein gesteigertes Hungergefühl, was wiederum zu Adipositas führen kann. Es ist daher wichtig, dass Kinder dazu angehalten werden, Nahrungsmittel zu essen, die ihren Hunger stillen, ohne jedoch die Kalorienaufnahme zu erhöhen.
Biologika sind - zumindest in den ersten Behandlungsjahren - in der Regel gut verträglich. Die Patienten müssen im Hinblick auf das Auftreten möglicher Infektionen oder anderer unerwünschter Ereignisse sorgfältig überwacht werden. Es soll jedoch noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass nur eine begrenzte Anzahl von Daten (nur wenige hundert Kinder haben an klinischen Studien teilgenommen) über begrenzte Zeiträume (Biologika werden erst seit dem Jahr 2000 eingesetzt) zur Verfügung stehen. Aus diesen Gründen gibt es mittlerweile verschiedene JIA-Register, die der Verlaufsbeobachtung von biologischen Behandlungen bei Kindern auf nationaler (z. B. Deutschland, Vereinigtes Königreich, USA und andere) und internationaler Ebene (z. B. Pharmachild, ein von PRINTO und PRES durchgeführte Projekt) dienen. Ziel ist eine engmaschige Überwachung von Kindern mit JIA, um zu untersuchen, ob langfristig (mehrere Jahre nach Verabreichung der Medikamente) Sicherheitsereignisse auftreten können.

3.7 Wie lange sollte die Behandlung durchgeführt werden?

Die Behandlung sollte solange fortgesetzt werden wie die Erkrankung andauert. Die Dauer der Erkrankung lässt sich nicht voraussagen; in den meisten Fällen bildet sich die JIA innerhalb eines Zeitraums von wenigen bis vielen Jahren spontan zurück. Der Verlauf der JIA zeichnet sich häufig durch ein wiederkehrendes Abklingen und Wiederaufflackern der Krankheit aus, was zu wichtigen Therapieänderungen führt. Das komplette Absetzen der Behandlung sollte erst dann in Betracht gezogen werden, wenn die Arthritis schon seit geraumer Zeit keine Symptome mehr gezeigt hat (≥ 6 - 12 Monate). Es stehen jedoch keine Daten über das mögliche Wiederauftreten der Erkrankung nach Absetzen eines Medikaments zur Verfügung. In der Regel beobachten

Ärzte den Verlauf der Krankheit, bis das Kind erwachsen ist, selbst wenn die Arthritis keine Symptome zeigt.

3.8 Augenuntersuchung (Spaltlampenuntersuchung): Wie oft und über welchen Zeitraum?

Bei Risikopatienten (insbesondere bei positivem ANA-Nachweis) muss mindestens alle drei Monate eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt werden. Patienten, bei denen eine Iridozyklitis aufgetreten ist, sollten entsprechend dem bei der augenärztlichen Untersuchung festgestellten Schweregrad der Augenbeteiligung noch häufiger untersucht werden.
Das Risiko für eine Iridozyklitis nimmt zwar mit der Zeit ab, doch eine Iridozyklitis kann auch noch viele Jahre nach Ausbruch der Arthritis auftreten. Daher ist es ratsam, Augenuntersuchungen über einen Zeitraum von vielen Jahren durchzuführen, auch wenn die Arthritis abgeklungen ist.
Eine akute Uveitis, die bei Patienten mit Arthritis und Enthesitis auftreten kann, verläuft symptomatisch (gerötete Augen, Augenschmerzen und Lichtempfindlichkeit bzw. Lichtscheu). Wenn diese Art von Beschwerden auftritt, ist eine sofortige Überweisung zum Augenarzt erforderlich. Anders als bei Iridozyklitis müssen hier für eine frühzeitige Diagnose keine regelmäßigen Spaltlampenuntersuchungen durchgeführt werden.

3.9 Wie sieht die Langzeitentwicklung (Prognose) der JIA aus?

Die Prognose bei Arthritis hat sich in den letzten Jahren erheblich verbessert, hängt jedoch nach wie vor vom Schweregrad oder der klinischen Form der JIA sowie einer frühen und richtigen Behandlung ab. Derzeit werden Forschungsstudien durchgeführt, mit dem Ziel, neue Medikamente und Biologika zu entwickeln und auch um die Behandlung allen Kindern zugänglich zu machen. Die Prognose bei Arthritis hat sich in den letzten zehn Jahren erheblich verbessert. Insgesamt werden ca. 40 % der Kinder 8 - 10 Jahre nach Ausbruch der Erkrankung nicht mehr auf Medikamente angewiesen sein und keine Symptome mehr zeigen (Remission), wobei die höchsten Remissionsraten bei den oligoartikulären persistierenden und systemischen Formen zu verzeichnen sind.

Bei systemischer JIA ist die Prognose uneinheitlich. Ungefähr die Hälfte der Patienten weist nur wenige Arthritis-Symptome auf, und die Erkrankung macht sich hauptsächlich durch regelmäßige Krankheitsschübe bemerkbar, wobei die Prognose letztendlich gut ist, da sich die Erkrankung häufig spontan zurückbildet. Bei der anderen Hälfte der Patienten zeichnet sich die Erkrankung durch eine persistierende Arthritis aus, wohingegen die systemischen Symptome im Lauf der Jahre immer mehr zurückgehen. Bei dieser Patientenuntergruppe kann es zu schweren Gelenkzerstörungen kommen. Und bei einer kleinen Minderheit dieser zweiten Patientengruppe schließlich halten die systemischen Symptome bei gleichzeitiger Gelenkbeteiligung an. Diese Patienten haben die schlechteste Prognose, da bei ihnen eine so genannte Amyloidose auftreten kann. Dabei handelt es sich um eine schwere Komplikation, die eine immunsuppressive Therapie erforderlich macht. Die Weiterentwicklung einer zielgerichteten biologischen Therapie mit Anti-IL-6- (Tocilizumab) und Anti-IL-1- (Anakinra und Canakinumab) Wirkstoffen wird wahrscheinlich zu einer erheblichen Verbesserung der Langzeitprognose führen.
Die RF-positive polyartikuläre JIA zeigt häufiger einen fortschreitenden Verlauf und kann zu schweren Gelenkschäden führen. Diese pädiatrische Form ist das Gegenstück der Rheumafaktor-positiven (RF) rheumatoiden Arthritis im Erwachsenenalter.
Die RF-negative polyartikuläre JIA ist komplex, sowohl in Bezug auf das klinische Erscheinungsbild als auch die Prognose. Dennoch ist die Gesamtprognose viel besser als für die RF-positive polyartikuläre JIA, da es nur bei ca. einem Viertel der Patienten zu Gelenkschäden kommt.
Bei der oligoartikulären JIA ist die Prognose für die Gelenke häufig gut, wenn die Erkrankung auf einige wenige Gelenke beschränkt bleibt (sogenannte persistierende Oligoarthritis). Patienten, bei denen sich die Gelenkbeteiligung auf mehr als 4 Gelenke ausdehnt (erweiterte Oligoarthritis), haben dieselbe Prognose wie Patienten mit polyartikulärer RF-negativer JIA.
Bei vielen Patienten mit Psoriasis-JIA gleicht die Erkrankung der oligoartikulären JIA, während die Krankheit anderer Patienten Ähnlichkeiten mit der Psoriasis-Arthritis im Erwachsenenalter aufweist.
Auch bei einer Enthesopathie-assoziierten JIA gibt es keine einheitliche Prognose. Bei einigen Patienten klingt die Erkrankung ab, während sie bei anderen fortschreitend verläuft und es zu einer Beteiligung des

Iliosakralgelenks kommen kann.
Aktuell stehen für die Frühphase der Erkrankung keine zuverlässigen klinischen oder labortechnischen Parameter zur Verfügung, und Ärzte können nicht vorhersagen, welche Patienten die schlechteste Prognose haben. Solche Prognosevariablen wären von erheblicher klinischer Bedeutung, da sie die Erkennung von Patienten ermöglichen würden, bei denen von Krankheitsbeginn an eine aggressivere Behandlung eingeleitet werden müsste. Andere Labormarker werden derzeit noch erforscht und sollen der Vorhersage dienen, wann die Behandlung mit Methotrexat oder Biologika abgesetzt werden sollte.

3.10 Wie sieht die Entwicklung (Prognose)der Iridozyklitis aus?

Bleibt eine Iridozyklitis unbehandelt, kann dies sehr schwerwiegende Folgen haben, wie z. B. Trübung der Linse der Augen (grauer Star) und Erblindung. Wird sie jedoch im Frühstadium behandelt, bilden sich die Symptome in der Regel unter der Therapie zurück, die aus Augentropfen zur Kontrolle der Entzündung und Erweiterung der Pupillen besteht. Wenn sich die Symptome mit Augentropfen nicht kontrollieren lassen, kann eine Behandlung mit Biologika verschrieben werden. Aktuell gibt es jedoch keine eindeutigen wissenschaftlichen Belege, die es ermöglichen, die beste Wahl zur Behandlung der schwerwiegenden Iridozyklitis vorzuschlagen, da das Behandlungsansprechen von Kind zu Kind unterschiedlich ist. Daher ist eine frühe Diagnose ein entscheidender Faktor für die Prognose. Ein grauer Star kann auch infolge einer Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden auftreten, insbesondere bei Patienten mit einer systemischen JIA.