© 2016 by Elsevier GmbH - Angemeldet als DGKJ e.V.

Juvenile idiopathische Arthritis (S2) 1 1 Update der interdisziplinären S2-Therapieleitlinie (2. Aufl.) (21).

G. DÜCKERS [2]

N. GUELLAC FÜR DIE KONSENSUSGRUPPE THERAPIE DER JIA

2

Die Mitglieder der Konsensusgruppe sind am Kapitelende aufgeführt.

EINLEITUNG

Ziele der Therapie

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Zuweisung der Patienten an Ärzte und Ärztinnen mit Kompetenz und Erfahrung in der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Die Ziele der Therapie sind die rasche und effektive Entzündungsbehandlung mit entsprechender Schmerzbekämpfung, die Kontrolle der Grunderkrankung und gegebenenfalls die Remissionsinduktion, die Vermeidung von körperlicher Behinderung durch Gelenkkontrakturen, Gelenkdestruktion, Wachstumsstörung in den betroffenen Gelenken mit der Folge von Fehlstellungen, Erhalt der Sehkraft, Vermeidung der Schädigung innerer Organe, Unterstützung bei psychosozialer Belastung des Patienten und der Familie, Gewährleistung einer weitgehend störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen. Diesen Zielen wird man sich durch eine koordinierte, problemorientierte und multidisziplinäre Betreuung mit einer gesicherten Kommunikation aller Beteiligten nähern. Die Versorgung rheumakranker Kinder und Jugendlicher bedeutet eine kontinuierliche Rehabilitation mit sozialer Teilhabe und bei möglichst uneingeschränkter Lebensqualität. JIA-Patienten schätzen auf einer zehnstufigen Skala ihre krankheitsbezogene Lebensqualität schlechter ein als ihre allgemeine Lebensqualität (14). Kinder mit JIA geben eine geringere Lebensqualität an als gesunde Gleichaltrige (48). Eltern von Kindern mit JIA schätzen die Lebensqualität ihrer Kinder schlechter ein als die betroffenen Kinder selbst (57). Von einer guten Übereinstimmung zwischen der Lebensqualitätseinschätzung rheumakranker Kinder und ihrer Eltern berichten dagegen April et al. (1). Die Übereinstimmung war bei jüngeren Kindern im psychosozialen Bereich höher, während bei Kindern mit längerer Erkrankungsdauer die Übereinstimmung bei der globalen Lebensqualitätseinschätzung am höchsten war.

METHODIK

Um die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit JIA auch in Zukunft sichern zu können und dem stetigen Wandel der therapeutischen Möglichkeiten gerecht zu werden, ist eine Aktualisierung der S2-Therapieleitlinie der JIA von 2008 entsprechend der derzeitigen Studienlage durchgeführt worden. Nach dem Stichtag der Literatursuche (30.06.2007) und Beendigung des Konsensusprozesses 2007 waren Arbeiten erschienen, die die therapeutischen Aussichten erweitern und nicht in der 1. Auflage einbezogen werden konnten. Die Empfehlungen, der Hintergrundtext und die Anhänge wurden daraufhin überprüft, ob einer der aufgeführten Punkte eine Änderung erforderlich macht: neue Erkenntnisse (Primärstudien, systematische Übersichtsarbeiten), neue Erkenntnisse in Bezug auf Nutzen-/Risiko-Bilanzen einzelner Maßnahmen,

insbesondere Arzneimittel, Änderungen gesetzlicher Vorgaben (Zulassungen), Rückmeldung der Leitlinien-Anwender über Unzulänglichkeit und/oder Ungenauigkeiten bestimmter Empfehlungen bzw. Angaben, Barrieren gegenüber der Umsetzung der Empfehlungen, Fehler in der ersten Ausgabe der Therapieleitlinie. Auf dieser Basis wurde durch die Leitlinienkoordinatoren (T. Niehues, N. Guellac) eine systematische Literaturrecherche nach folgender Suchstrategie durchgeführt: Als Stichwörter wurden verwandt: juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis and therapy; als Suchbegrenzungen (Limits) in PUBMED www.ncbi.nlm.nih.gov : humans, published since 30.06.2007, all child 0–18 years, clinical trial. Nach manuellem Ausschluss von Studien zur Diagnostik der JIA, Uveitis, Impfung, Transition, Ca-Supplementation und Kosten wurden 17 Studien als Quellen hinzugezogen und hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet. Der Stichtag war der 15.01.2010. Basierend auf diesen Studien wurden Kernaussagen formuliert und den Teilnehmern zugeschickt. Die Konsensusfindung erfolgte im Rahmen einer ganztägigen Konsensuskonferenz am 15.01.2010 in Krefeld mit einer Beteiligung von 95% unter der Leitung von Herrn PD Dr. H. Sitter (AWMF) und Herrn Prof. Dr. T. Niehues. In einem abschließenden Delphiverfahren wurden die Ergebnisse erneut überarbeitet. Die Leitlinie mit den Kernaussagen und Empfehlungen wurde erneut an die Konsensusgruppe versandt und im Konsens aller Teilnehmer verabschiedet.

THERAPIE

Die Therapie wird nach strukturierter Übergabe (Transition) an Einrichtungen der Erwachse-nenrheumatologie fortgesetzt. Zur Qualitätssicherung sind eine Teilnahme an der Kerndokumentation und eine Zertifizierung der Behandlungsstätte anzustreben. Eine rechtzeitige Diagnostik (innerhalb von ein bis zwei Monaten) sowie Erfassung der Krankheitsaktivität auf validierten Skalen (z.B. PED-ACR) sind zur Evaluierung des Therapieerfolgs wesentlich.

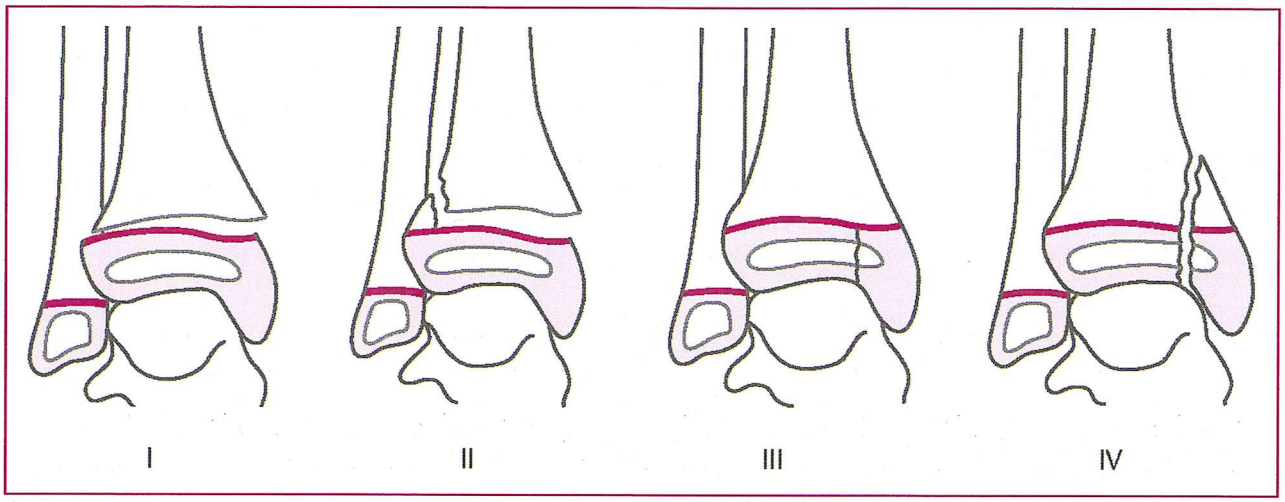
Kausale Therapie

Eine kausale Therapie steht aufgrund der unbekannten Ätiologie der JIA nicht zur Verfügung.

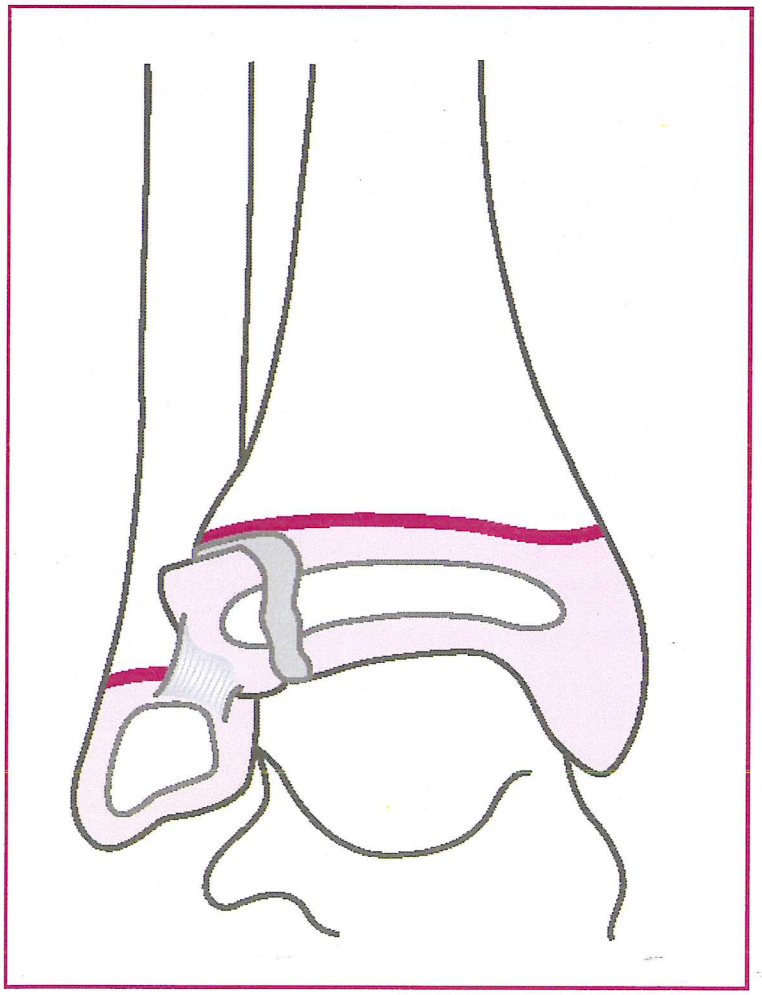
Medikamentöse Therapie

Die Studienlage zu den Medikamenten ist mit ihren Dosierungen, Zulassungen, usw. in Tabelle H2-1 dargestellt. Auf besondere unerwünschte Wirkungen wird im Folgenden eingegangen, eine detaillierte Darstellung der unerwünschten Wirkungen und Kontraindikationen ist in der entsprechenden Fachinformation und den einschlägigen Werken nachzusehen (u.a. www.rote-liste.de). Die Behandlungsschemata der häufigsten JIA-Formen sind in den Abbildungen H2-1, H2-2 bzw. H2-3 dargestellt.

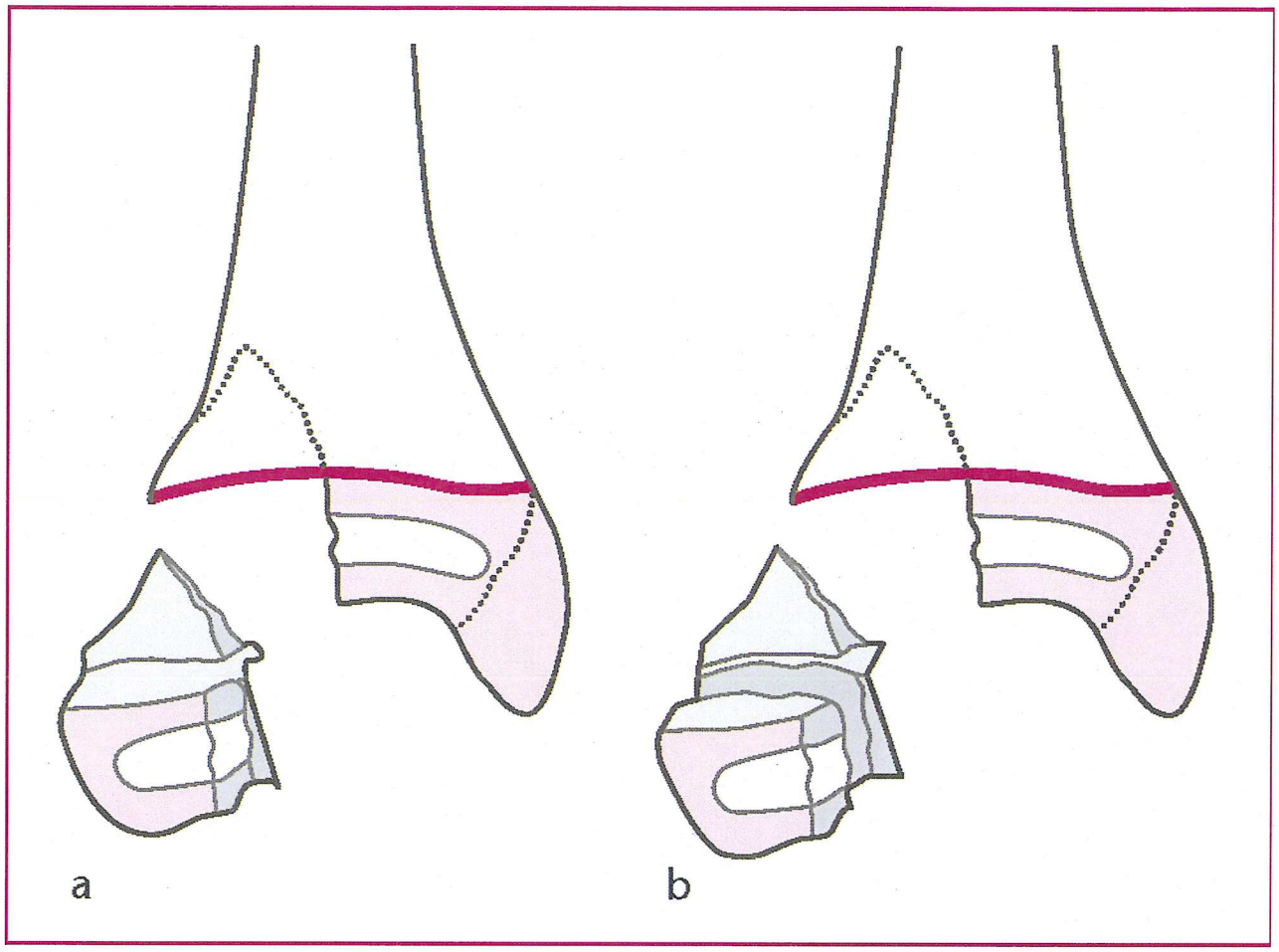
Behandlungsschema Oligoarthritis. [1] Nichtsteroidale Antirheumatika, [2] intraartikulär Triamcinolonhexacetonid, [3] Methotrexat (DMARD = Disease-modifying antirheumatic Drugs)



Behandlungsschema Polyarthritis. [1] Nichtsteroidale Antirheumatika, [2] lokal bevorzugt bei Eskalation, systemisch so niedrig wie möglich, [3] Methotrexat (DMARD = Disease-modifying antirheumatic Drugs)



Behandlungsschema systemische JIA. [1] Nichtsteroidale Antirheumatika, [2] Methotrexat (DMARD = Disease-modifying antirheumatic Drugs)



Zulassungstabelle (adaptiert von H. Michels Tabelle der Kommission der Pharmakotherapie der GKJR, Zulassungsstatus gemäß Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Rote Liste, www.roteliste.de)

Tabelle H2-1

Arzneimittel	Dosierung (mg/kg KG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Kinder-rheumatologie	Evidenzstärke	Literatur
NSAR Diclofenac Ibuprofen	2–3 in 3 Einzeldosen, bei Retardpräparaten 1 Einzeldosis möglich 20–40 in 3–4 Einzeldosen	ab 14 Jahren ab 6 Monaten	Schmerz, Entzündung, chronische Arthritiden bei rheumatoider Arthritis, JIA	I I	(22, 40) (19)
Indometacin	1–3 in 2–3 Einzeldosen	ab 2 Jahren		II	(75)
Meloxicam	0,125–0,25	ab 15 Jahren		II	(66)
Naproxen	10–15	ab 14 Jahren		I	(37, 40, 41)

Arzneimittel	Dosierung (mg/kg KG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Kinder-rheumatologie	Evidenzstärke	Literatur
Celecoxib	6 in 2 Einzeldosen oder 12 in 1 Einzeldosis	keine Zulassung für Kinder		II	(16)
Glukokortikoide					
a) systemisch Prednison/-olon, Methyl-prednisolon	0,1–0,2 (max. 5 mg/Tag) → Dauertherapie (initial ggf. höhere Dosierung)	alle	JIA: z.B. bei schwerer SJIA, schwerer Peri-/Myokarditis, schwerer Uveitis mit Hypotonie oder zystischem Makulaödem, Unverträglichkeit anderer Medikamente („low-dose"), u.U. als „Überbrückungs-therapie" auch in höherer Dosierung, z.B. 2 mg/kg KG/Tag, bis zur Wirksamkeit einer Therapie mit „DMARDs" Kollagenosen, Vaskulitis-syndrome	III	(35, 55, 75)
Orale Hochdosis-Therapie	1,0–2,0 Prednisolon-Äquivalent	alle	s.o.	III	(35, 55, 75)
Orale Mitteldosis-Therapie	0,2–1,0 Prednisolon-Äquivalent	alle	s.o.	III	(35, 55, 75)
Orale Niedrigdosis-Therapie	< 0,2 bzw. < 4 mg/m ^{2} Körperoberfläche Prednisolon-Äquivalent	alle, v.a. bei der erosiven meist seropositiven Polyarthritis eingesetzt	s.o.	III	(49)
Pulstherapie	> (5-)10 Prednisolon-Äquivalent, üblicherweise 10–30 Methyl-prednisolon i.v. (maximal 1 g/Gabe); für 1–3 Tage		s.o.	III	(50)
Glukokortikoide		ab 5 Monaten		I	(83, 84)

Arzneimittel	Dosierung (mg/kg KG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Kinder-rheumatologie	Evidenzstärke	Literatur
b) intraartikulär Triamcinolonhexacetonid	0,5–1,0 in große Gelenke, in kleinere Gelenke entsprechend angepasst: z.B. max. 2 in Fingergelenke – Injektionen in das gleiche Gelenk sollten nicht beliebig wiederholt werden (maximal 1-mal/Quartal) – nach Injektionen in tragende Gelenke sind diese für max. 24 h zu entlasten		Arthritis, Tendovaginitis		
DMARDs Sulfasalazin	30–50	ab 6 Jahren	aktive juvenile idiopathische Oligoarthritis, die nicht ausreichend auf NSAR und oder lokale GCInjektion angesprochen haben; aktive juvenile idiopathische Polyarthritis, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben	II	(59, 60)
Zytotoxische Medikamente Methotrexat	10–20 mg/m2 KOF pro Woche (oral, i.m., i.v.) –	ab 2 Jahren	polyartikuläre Formen der schweren, aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis	I	(18, 52)

Arzneimittel	Dosierung (mg/kg KG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Kinder-rheumatologie	Evidenzstärke	Literatur
	bei Therapiebeginn ist die orale Applikation kindgerechter – bei höherer Dosierung ist die parenterale, s.c.-Gabe möglich – eine Anfangsdosierung von 10–15 mg/m2 KOF in einer Einzeldosis wird empfohlen – eine maximale Steigerung auf 20 mg/m2 KOF ist sinnvoll				
Zytotoxische Medikamente					
Azathioprin	1,5–3,0	keine Zulassung für Kinder		II	(37)
Leflunomid	für Kinder noch nicht eindeutig festgelegt: Für Schulkinder gilt eine Dosis über 3 Tage zu 100 mg/Tag, ab dem 4. Tag 10 mg/Tag bei einem Körpergewicht von unter 20 kg. Alternierend ist eine Dosis zwischen 10 und 20 mg/Tag zwischen 20 und 40 kg KG, und eine Dosis von 20 mg/Tag ab einem Gewicht von 40 kg zu wählen	keine Zulassung für Kinder		III	(17, 69)
Biologische Therapien					

Arzneimittel	Dosierung (mg/kg KG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Kinder-rheumatologie	Evidenzstärke	Literatur
Etanercept	0,8 in 1–2 Injektionen/Woche	ab 4 Jahren	JIA/Polyarthritis bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von MTX	I	(20, 25, 26, 28, 46, 56)
Adalimumab	20–40 mg/kg/m ^{2} KOF	ab 4 Jahren	schwere JIA/Polyarthritis/Uveitis bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von MTX	I	(46) (63)
Infliximab	6; die notwendigen Applikationsintervalle sind noch unklar	keine Zulassung für JIA, ab 6 Jahren Zulassung für Morbus Crohn		III	
IL-1-Inhibitoren					
Anakinra	1–2	keine Zulassung für Kinder		II	(31, 43)
Canakinumab	4	keine Zulassung für JIA, ab 4 Jahren Zulassung für Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS)		III	
IL-6-Rezeptorantikörper					
Tocilizumab	8–12	keine Zulassung für Kinder; seit 2008 in Japan zugelassen für SoJIA und polyartikuläre JIA	systemische JIA	I	(82)
Kostimulationsantagonisten Abatacept	10	ab 6 Jahren	zugelassen in Kombination mit MTX zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären JIA, wenn das Ansprechen auf andere DMARDs einschließlich eines	I	(64)

Arzneimittel	Dosierung (mg/kg KG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Kinder-rheumatologie	Evidenzstärke	Literatur
			TNFα-Antagonisten nicht ausreichend ist		

Abkürzungen:

DMARDs – Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; EAA – Enthesitis-assoziierte Arthritis; ED -Einzeldosis; JDM – juvenile Dermatomyositis; JIA – juvenile idiopathische Arthritis [*Nach dem Vorschlag eines international zusammengesetzten Gremiums soll der Begriff bzw. die Klassifikation „juvenile idiopathische Arthritis" (JIA) die bislang verwendeten Klassifikationen „juvenile rheumatoide Arthritis" (JRA, USA) und" juvenile chronische Arthritis" (JCA, Europa) ersetzen, sobald eine Evaluation erfolgt ist. Letzteres ist noch nicht erfolgt. Zudem weist die neue Klassifikation noch Schwächen auf und hat sich insbesondere in den USA bislang nicht durchgesetzt. Dennoch wird nach entsprechender Diskussion in der vorliegenden Zusammenstellung der Begriff JIA verwendet.*]; JSLE – juveniler SLE; KOF – Körperoberfläche; KS – Kawasaki-Syndrom; MAS – Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom; MTX – Methotrexat; NSAR – nichtsteroidale Antirheumatika; Poly -Polyarthritis; qm – Quadratmeter; RF – Rheumafaktor; sJIA – systemische JIA; SLE – systemischer Lupus erythematodes; UEW – unerwünschte Wirkungen; Wo – Woche

1 Erfahrung der Konsensusgruppe

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR wirken über die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase und werden meist gut vertragen. Hauptsächliche unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, zentralnervöse Störungen wie z.B. Konzentrationsstörungen und selten interstitielle Nephritis. Die Wirksamkeit ist belegt für Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen **(Evidenzstärke I** für alle drei Wirkstoffe) und Indometacin, Meloxicam **(Evidenzstärke II** für beide Wirkstoffe). Der Nutzen von Celecoxib ist in einer randomisierten, doppelblinden Mulitcenterstudie belegt worden (16). Unerwünschte Wirkungen der Celecoxibgruppen unterschieden sich nicht signifikant von denen der Naproxengruppe.

Konsens: NSAR werden als Therapie der JIA empfohlen: Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen und Indometacin **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IA)** Wenn diese nicht eingesetzt werden können, kann Celecoxib verabreicht werden **(Evidenzstärke II und Empfehlungsgrad B/C).**

Glukokortikoide (GC)

Intraartikuläre Injektionen von Depot-Kortikosteroiden stellen eine hochwirksame und komplikationsarme Therapieoption dar **(Evidenzstärke II).** Sie können fakultativ als initiale Therapie eingesetzt werden. Die Behandlungsergebnisse im Kurz- und auch im Langzeitverlauf sind mit Triamcinolonhexacetonid signifikant besser als mit Triamcinolonacetonid, unabhängig von Krankheitsdauer und Ausmaß der lokalen Entzündung (83, 84). Die Injektion mehrerer Gelenke zum gleichen Zeitpunkt ist einer konsekutiven Injektion zu verschiedenen Zeitpunkten vorzuziehen (zeitlich limitierte Suppression der Hypophysen-NNR-Achse [23]). Zur Vermeidung zusätzlicher Belastungen ist eine individuelle Entscheidung über die Durchführung in

Kurznarkose, Analgosedierung oder Lokalanästhesie notwendig. In 1–3% muss mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden, von denen lokale Fettgewebsnekrosen wegen kosmetischer Probleme besonders zu beachten sind. Gelenkinfektionen treten bei Einhaltung der Empfehlungen gemäß der AWMF-Leitlinie zur Hygienemaßnahmen bei intraartikulären Punktionen und Injektionen (http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/029-006.htm) sehr selten auf.

Konsens: Intraartikuläre Injektionen von kristalloidem Glukokortikoid (Triamcinolonhexacetonid) werden empfohlen und können fakultativ als initiale Therapie eingesetzt werden. Dabei ist eine Besserung der lokalen Entzündungsaktivität, der Schmerzen, Schwellung und der Beweglichkeit belegt **(Empfehlungsgrad IIA).** Triamcinolonhexacetonid ist effektiver als Triamcinolonacetonid in der lokalen Remissions-Induktion **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IB).**

Glukokortikoide können systemisch als schnell wirksame Substanzen bei hochaktiver Erkrankung eingesetzt werden. Als Indikationen kommen z.B. in Frage: die Überbrückung des Zeitraums bis zum Wirkungseintritt so genannter DMARDs (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs), bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (Morbus Still), Vaskulitis bei seropositiver Polyarthritis oder schwere aktive Uveitis, insbesondere mit zystoidem Makulaödem oder Hypotonie (s. Beitrag H8 „Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis"). Trotz der weitverbreiteten Anwendung existieren keine standardisierten Therapieregime und Dosierungen, sondern ausschließlich Empfehlungen in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter. Die verschiedenen GC-Dosierungen und Therapieregime sind in der Zulassungstabelle (s. Tab. H2-1) aufgeführt **(alle Evidenzstärke III).**

Die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen korreliert bei systemischer Behandlung im Wesentlichen mit der Dauer der Therapie und der Dosis. Neben iatrogenem Cushing-Syndrom und Wachstumshemmung sind unter hochdosierter Langzeitbehandlung bedeutsam: Infektionsgefährdung, arterielle Hypertonie, Myopathie, Verhaltens- und Wesensveränderungen, Osteoporose, diabetische Stoffwechsellage, Thromboseneigung, Magen-Darm-Ulzera mit Blutungen insbesondere bei der Kombination mit NSAR, Katarakt und Glaukom, Atrophie des subkutanen Gewebes, Steroid-Akne u.a.

Konsens: GC in systemischer Applikation werden als schnell wirksame Substanzen bei hoher Krankheitsaktivität empfohlen. Sie sind z.B. indiziert bei: systemischer Manifestation (systemische JIA), Organmanifestationen der JIA (z.B. Herz, Auge), der seropositiven JIA und zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von DMARDs **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).** Ein mehrmonatiger Einsatz von systemischen GC bei anderen Verlaufsformen kann nicht empfohlen werden. Ein langfristiger Einsatz in der Dosis ≥ 0,2 mg Prednisolon-Äquivalent/kg/Tag ist wegen der zu erwartenden unerwünschten Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht zu empfehlen **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).**

Methotrexat, Biologika, Basistherapeutika und Immunsuppressiva

Konsens: Basistherapeutika und Immunsuppressiva werden bei der polyartikulären JIA eingesetzt, wenn NSAR oder lokale Therapiemaßnahmen (intraartikuläre Instillation von Steroiden) nicht zum Erfolg geführt haben. Sie können mit NSAR und Steroiden kombiniert werden. Gemeinsam ist den Medikamenten ein langsamer Wirkungseintritt, der bis zu 3 Monate und länger dauern kann.

Methotrexat (MTX)

Methotrexat (MTX) wird innerhalb der Basistherapeutika und Immunsuppressiva am häufigsten eingesetzt. Eine sichere Kontrazeption ist erforderlich. Bei leichten Unverträglichkeitsreaktionen ist der Einsatz von Folsäure in der Dosierung von 1 × 1 mg pro Tag oder 1 × 5 mg pro Woche 24–48 h nach Methotrexatapplikation zu empfehlen. Die Prophylaxe mit Folsäure kann vertreten werden (17, 52, 66, 80). Der positive Einfluss einer Therapie mit MTX auf die Lebensqualität (HQL) ist gesichert (7).

Konsens: Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit ist MTX zur Verminderung der Krankheitsaktivität zu empfehlen. Eine Indikation besteht bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR und/oder intraartikulärer Steroidapplikationen, hohem Steroidbedarf und/oder hoher Krankheitsaktivität. Die Wirksamkeit von Methotrexat ist bei einer parenteralen oder oralen Gabe von 10–15 mg/m ^{2} /Woche in einer Einzeldosis in der Regel erreicht **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IA).**

Biologika

- **TNF-Inhibitoren.** Die TNF-Inhibition durch Adalimumab und Etanercept erweist sich als wirksam (44–46, 56, 64) **(Evidenzstärke I).** Infektionen und die Induktion von Autoimmunerkrankungen sind mögliche Therapierisiken. Vor Therapiebeginn sollte eine sorgfältige Diagnostik erfolgen und eine chronische Infektion ausgeschlossen oder ausreichend behandelt sein (z.B. Tuberkulose, Hepatitis B und C). Ein erhöhtes Risiko für ein Auftreten von malignen Erkrankungen insbesondere von Lymphomen ist nicht auszuschließen. Die FDA hat 2008 und 2009 in den USA eine diesbezügliche Warnung ausgesprochen und die GKJR hat 2009 und 2010 (27, 29) in einem Positionspapier eine Stellungnahme hierzu erarbeitet, die u.a. folgende Punkte beinhalten: Indikation sorgfältig prüfen, Begleitmedikation berücksichtigen (z.B. Risiko durch begleitende Immunsuppressiva) Voruntersuchungen und Nachsorge (http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm , GKJR 2009: Meldung der FDA über Fälle von Malignomen bei Anti-TNF-behandelten Patienten). Bei allen Biologika und damit auch TNF-Inhibitoren sind die Langzeitrisiken bei Kindern und Jugendlichen noch nicht abschließend bewertbar.
- **Etanercept** ist seit 2000 zugelassen. In einer randomisierten kontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit in der Behandlung der polyartikulären JIA nachgewiesen werden. In offenen Langzeitstudien wurden anhaltende Effektivität und Langzeitverträglichkeit über zumindest 8 Jahre dokumentiert. (44, 47). Zu Etanercept stehen Registerdaten zu mehr als 2000 Patienten im Kindes- und Jugendalter zur Verfügung (20, 25, 28, 56). Der Nachweis einer Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Methotrexat oder anderen DMARDs gegenüber einer alleinigen Therapie mit Etanercept wurde bislang nicht eindeutig erbracht (25).
- **Adalimumab.** In einer randomisierten kontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Adalimumab in einer Dosierung von 24 mg/m ^{2} subkutan 1-mal pro 2 Wochen bei der polyartikulären JIA nachgewiesen werden. (46). Der Nachweis einer Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Methotrexat gegenüber einer alleinigen Therapie mit Adalimumab wurde bislang nicht eindeutig erbracht (46).

Konsens: Die Wirksamkeit von Etanercept und Adalimumab ist bei polyartikulär verlaufender JIA nachgewiesen. Eine Indikation besteht bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, intraartikulären Steroiden und fehlendem Ansprechen auf MTX bzw. bei Unverträglichkeit von MTX **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IA).**

- **Infliximab.** Als Resultat einer kontrollierten randomisierten Doppelblindstudie zeigte Infliximab keine signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo (64). Eine Therapie mit Infliximab erfordert eine Kombination mit Methotrexat. Bei der JIA ist Infliximab ein Reservemedikament.

Interleukin-1-Inhibitoren

- **Anakinra** ist ein Interleukin-1-Rezeptorantagonist. Eine ausreichende Wirksamkeit bei polyartikulärer JIA konnte in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie nicht nachgewiesen werden (31). Lequerré et al. (43) haben gezeigt, dass ein Einsatz von Anakinra bei einem Teil der Kinder und Jugendlichen mit systemischer JIA effektiv ist.
- **Canakinumab,** ein Interleukin-1β-Antikörper, bindet selektiv IL-1β ohne Interferenz zu IL-1α oder IL-1RA. Canakinumab ist zur Behandlung hereditärer IL-1-assoziierter Fiebersyndrome zugelassen. Eine Studie zum Einsatz bei der systemischen JIA ist noch nicht abgeschlossen.
- **Rilonacept.** Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinie stehen zur JIA keine veröffentlichten Ergebnisse aus klinischen Studien zur Verfügung.

IL-6-Rezeptorantikörper

- **Tocilizumab** ist ein rekombinanter IL-6-Rezeptor-Antikörper. Die Wirksamkeit bei der systemischen JIA wurde bei japanischen Kindern und Jugendlichen in einer randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen (82). Tocilizumab ist in Japan seit 2008 zur Behandlung der systemischen und polyartikulären JIA zugelassen. Eine multinationale europäische Studie zum Einsatz bei der systemischen JIA und eine zum Einsatz bei polyartikulären JIA sind zum Stichtag der Literatursuche noch nicht abgeschlossen.

Konsens: Bei therapierefraktärer systemischer JIA können Anakinra und Tocilizumab empfohlen werden **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IIA).**

Kostimulationsantagonisten

- **Abatacept** ist ein rekombinantes lösliches Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens 4 (CTLA-4) und dem IgG_1-Fc-Fragment. In einer randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie (65) ist die Wirkung von Abatacept in einer Dosis von 10 mg/kg bei Kindern mit polyartikulärer therapierefraktärer JIA nachgewiesen. Ein therapeutischer Effekt ist erst nach mehrmonatiger Therapie zu erwarten. Das Medikament wird monatlich infundiert, in etwa 3% muss mit Infusionsreaktionen gerechnet werden. Über langfristige Risiken kann aufgrund zu kleiner Fallzahlen und kurzer Beobachtungszeiten noch keine Aussage gemacht werden.

Konsens: Bei Patienten mit polyartikulärer JIA ohne systemische Manifestationen kann bei Versagen von MTX und TNF-α-Inhibitoren Abatacept erwogen werden **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIC).**

Andere Basistherapeutika und Immunsuppressiva

- **Leflunomid.** In einer doppelblind durchgeführten Studie über 32 Wochen bei 94 Kindern erwies sich Leflunomid im Vergleich zu MTX als etwas schwächer wirksam (69). Bei Niereninsuffizienz, schweren Immundefekten, eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie ist Leflunomid kontraindiziert. Eine lange Halbwertszeit ist zu beachten. Bei Kombination mit hepatotoxischen DMARDs kann das Risiko schwerer unerwünschter Wirkungen erhöht werden. Als häufige unerwünschte Wirkung stellt sich eine leichte Blutdruckerhöhung ein. Eine sichere Kontrazeption ist erforderlich.
- **Sulfasalazin.** Eine geringe Wirksamkeit nach 24 Wochen Therapiedauer ist in einer plazebo-kontrollierten randomisierten Studie belegt (60, 61). Eine gute Effektivität bei der Behandlung von Patienten mit der JIA-Subgruppe Enthesitis-Arthritis konnte noch nicht eindeutig bewiesen werden. Es ist nicht geeignet für den Einsatz bei systemischer JIA, da es mit der Auslösung von dem Makrophagen-aktivierenden Syndrom in Verbindung gebracht wird. Bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel und einer Hypersensitivität gegenüber Sulfonamiden darf es nicht eingesetzt werden.
- **Azathioprin.** Die Wirksamkeit ist in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 16 Wochen geprüft. Nach 8 Wochen wurde die JIA-Krankheitsaktivität nur gering reduziert (37). Bei zwei Patienten musste die Therapie wegen schwerer Nebenwirkungen (u.a. Leukopenie) abgebrochen werden. Die Bestimmung der Thiopurinmethyltransferaseaktivität (TPMT) kann gegebenenfalls zur Vermeidung schwerer unerwünschter Wirkungen beitragen.

Konsens: Wenn MTX und Etanercept nicht wirken oder eingesetzt werden können, dann wird der Einsatz von Sulfasalazin (z.B. bei Enthesitis-assoziierter Arthritis) oder Leflunomid empfohlen **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IIB).**

Autologe Stammzelltransplantation

Zur Einschätzung der autologen Stammzelltransplantation bei Kindern mit refraktärer JIA gibt es nur Studien mit dem **Evidenzstärke III** (6). Aufgrund schwerer unerwünschter Wirkungen (MAS, Infektionen) und der damit verbundenen z.T. hohen Letalität steht diese Therapie in Einzelfällen am Ende der Maßnahmen.

Nichtmedikamentöse Therapie

Physiotherapie, Ergotherapie und Hilfsmittel

Eine adäquate Physio- und Ergotherapie durch spezialisierte Physio-/Ergotherapeuten ist für die Behandlung von Patienten mit JIA von Vorteil **(Evidenzstärke II)** (12, 36, 47, 72). Sie sind notwendige Eckpfeiler der langfristigen Versorgung (8). Die Therapieziele der Physiotherapie sind in der Tabelle H2-2 aufgelistet.

Therapieziele der Physiotherapie

Tabelle H2-2

Ziele der Physiotherapie
Entspannung und Schmerzlinderung
Erhalten bzw. Wiederherstellen der normalen Gelenkbeweglichkeit
Vermeiden von Kontrakturen
Dehnen und Aktivieren der entsprechenden Muskulatur
Aufbau der Muskelkraft
Bahnen physiologischer Bewegungsabläufe

Abhängig von der Entzündungsaktivität erfolgt ein passiv-assistives Durchbewegen unter milder Traktion, nach Abklingen der akuten Entzündung erfolgen aktive rehabilitative Übungen, im Langzeitverlauf Ausdauertraining z.B. im Rahmen der medizinischen Rehabilitation zur Teilnahme an Schulsport und andere sportliche Aktivitäten.

Bei Bedarf hilft die Ergotherapie zur Verbesserung körperlicher und sozialer Folgeerscheinungen. Hierzu gehört die funktionelle Therapie mit passiv-assistivem Bewegen der oberen Extremität, speziell der Hand- und Fingergelenke, funktionelles Training über spezielle handwerkliche Materialien, Gelenkschutztraining, Arbeitsplatzgestaltung sowie Herstellung und Kontrolle von Hilfsmitteln (54). Schulungsmaßnahmen der Eltern bzw. Jugendlicher sind wichtig für die regelmäßige häusliche, eigenständige Physiotherapie.

Konsens: Strukturierte Behandlungen durch einen speziell geschulten bzw. spezialisierten Physiotherapeuten/Ergotherapeuten in Kombination mit der medikamentösen Therapie und Anleitung zur krankheitsadaptierten täglichen eigenständigen Übungsbehandlung werden empfohlen, um die Gelenkbeweglichkeit zu erhalten bzw. zu verbessern **(Empfehlungsgrad IIA).** Speziell angefertigte Hilfsmittel zur Korrektur von Achsenabweichungen, Vermeidung von Fehlbelastungen, Stabilisierung der Gelenke (z.B. Hand-, Finger-, Fuß-orthesen) werden individuell empfohlen, nach individueller ärztlicher Empfehlung getragen und sind wirksam **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IB).**

Die folgenden Empfehlungen beruhen ausschließlich auf Expertenmeinungen und lassen sich durch lange klinische Erfahrungen begründen. Kontrollierte Studien im Kindes- und Jugendalter stehen aus.

Thermotherapie

Kälteapplikationen (Kältekammer, Kaltluft, Eis, Alkoholwickel, Cryopacks) wirken an den Gelenken schmerzlindernd, entzündungshemmend und abschwellend. Sie sind im akuten Stadium effektiv **(Evidenzstärke III).** Die Applikationsdauer sollte bei 10–15 Minuten liegen. Wärmeanwendungen (Fangopackung/Gel-Packung/Heiße Rolle) wirken über die Durchblutungsförderung schmerzlindernd und muskelentspannend. Sie werden im nicht akuten Stadium direkt an den Gelenken eingesetzt, und können auf die hypertone Muskulatur in jedem Stadium der Erkrankung appliziert werden.

Elektro-, Ultraschalltherapie, Massage, Lymphdrainage

Ultraschalltherapie wirkt im Sinne einer hochfrequenten Mikromassage des Gewebes **(Evidenzstärke III)** (Tiefenwärme). Elektrische Ströme und Phonophorese werden zur Schmerzlinderung, Entzündungshemmung und Verbesserung der Durchblutung von Haut und Muskulatur eingesetzt. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) als Gleichstromtherapie besitzt den Vorteil, dass sie auch zur Heimtherapie bei chronischen Gelenkschmerzen, Enthesitiden und Schmerzverstärkungssyndromen eingesetzt werden kann **(Evidenzstärke III).** Der Einfluss zu hoher Ströme auf Wachstumsfuge, Knorpel und Knochen ist zu berücksichtigen. Die Massage wirkt schmerzlindernd, entspannend, gewebelösend und abschwellend. Durch weiche entspannende Massage werden hypertone Muskelgruppen, die das Gelenk in der Schonhaltung fixieren, reflektorisch detonisiert. Mit Hilfe der Lymphdrainage lässt sich der Druck in akut entzündeten Gelenken reduzieren und somit die Schmerzen und die Schmerzschonhaltung verringern.

Konsens: Der Einsatz von Thermotherapie, Elektro-, Ultraschalltherapie, Massage und Lymphdrainage ist zu empfehlen. Die Kältetherapie ist bei akuten Gelenkentzündungen indiziert **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IIA),** Elektro- und Ultraschalltherapie sind bei Enthesitiden und Tenosynovitiden zu empfehlen **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIB).**

Sportliche Aktivitäten und Bewegung

Dosierte sportliche Belastung fördert die Entwicklung und die Krankheitsbewältigung von Kindern mit JIA (73, 74). Langzeitstudien zu juveniler Arthritis und körperlicher Aktivität stehen jedoch aus. Der positive Effekt dosierter sportlicher Aktivität auf Sauerstoffverbrauch und Leistungsfähigkeit (in Bezug auf Gelenkbeweglichkeit und soziale Integration) innerhalb von kontrollierten Übungsprogrammen ist belegt **(Evidenzstärke II)** (73, 74, 76, 77). Sport kann nach Abklingen der akuten Entzündung nach individueller Absprache der Sportarten und Trainingsintensität in Abhängigkeit von der Gelenkmanifestation im schmerzfreien Bereich durchgeführt werden. Gelenkbelastende Sportarten können an entzündeten Gelenken zur Beschleunigung erosiver Prozesse führen. Die Lebensqualität und soziale Integration kann durch Partizipation im Sport verbessert werden.

Konsens: Der Einsatz von sportlichen Aktivitäten ist abhängig von Gelenkbefall, von lokaler Entzündungsaktivität und allgemeiner Krankheitsaktivität zu empfehlen. Es sollte auf gelenkentlastende und -schonende Sportarten geachtet werden **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IA).**

Chirurgische Therapiemaßnahmen

Zur Einschätzung der offenen und geschlossenen arthroskopischen Synovialektomie in der Behandlung von JIA gibt es nur Studien mit der **Evidenzstärke III** (78). In Einzelfällen kann die offene oder arthroskopische Synovialektomie eine effektive Therapie sein. Am ehesten wird sie bei therapieresistentem Verlauf am Knie oder auch an Schulter-, Ellenbogen- oder Sprunggelenk erforderlich. Die Indikation sollte nur nach einem interdisziplinären Konsens zwischen Rheuma-Chirurgen und Kinderrheumatologen gestellt werden. Eine adäquate physiotherapeutische Nachbehandlung ist erforderlich (78).

Weitergehende operative Maßnahmen wie (Teil-)Arthrodese oder Endoprothetik sind nur nach Abschluss des Wachstums als Ultima Ratio im therapieresistenten Einzelfall zu erwägen. Bei der JIA ist eine diagnostische Arthroskopie nicht indiziert, da das Risiko schmerzbedingter Schon- und Fehlhaltung sowie von Kontrakturen besteht. Eine Radiosynoviorthese ist im Kindes- und Jugendalter nicht indiziert, da es keine hinreichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit gibt.

Konsens: Die Indikation für eine offene oder arthroskopische Synovialektomie sollte nur nach ausbleibendem Erfolg der konservativen Therapiemaßnahmen erwogen werden **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIB).**

Psychologische und soziale Interventionen

Die Literatursuche ergab zu psychologischen und sozialpädagogischen Interventionsmaßnahmen keine kontrollierten oder offenen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit JIA. Die folgenden Empfehlungen beruhen ausschließlich auf Expertenmeinungen und lassen sich durch lange klinische Erfahrungen begründen. Psychische Probleme und Störungen (s. Tab. H2-3) können als Belastungsreaktion auf die Erkrankung selbst oder als krankheitsunabhängige Begleiterscheinung auftreten und haben großen Einfluss auf die (Langzeit-)Compliance der Patienten.

Mögliche psychische Störungen

Tabelle H2-3

Potenzielle Tendenz zu psychischen Störungen (Entwicklungsstörungen, Lernstörungen, Verhaltensauffälligkeiten)
Körperliche Veränderungen aufgrund der Erkrankung und/oder medikamentöser Therapie (emotionale Krisen, Angst, Trauer, Aggression)
Konzentrations- und Schlafprobleme
Entwicklung von irrationalen und belastenden Krankheits- und Behandlungskonzepten
Erleben von Unselbstständigkeit und Kontrollverlust
Einschränkung bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten
Erleben einer Sonderrolle in wichtigen sozialen Bereichen sowie konfliktbehaftete soziale Vergleichsprozesse
Isolation und Depressivität bis in das Erwachsenenalter
Krankheitsunabhängige Verstärker (z.B. belastende Familien- oder Schulsituation)

Durch psychologische Diagnostik (Interviews, Tests) können Probleme und Symptome erkannt werden, die den Patienten den Umgang mit der Erkrankung erschweren. Schwerpunkte stellen Persönlichkeit, Familie, Freizeit, Schule und Freundeskreis dar. Im verhaltens- oder kurzzeittherapeutischen Einzelsetting können gemeinsam mit dem Patienten Lösungsstrategien erarbeitet werden. Dabei ist unter Umständen der Einbezug der Familie u.a. durch edukative und beratende Interventionen wichtig. Der Affinität von Kindern und Jugendlichen zu Gruppenaktivitäten entsprechend sind vor allem alterszentrierte Gesprächsgruppen (Patientenschulung, Edukation, themenzentrierte Angebote) effektiv. Da bei den jungen Rheumatikern der Selbsthilfeaspekt in organisierter Form wenig Anklang findet, ist dies bei klinischen Aufenthalten verstärkt durch Gruppenprozesse zu unterstützen.

Konsens: Eine frühzeitige psychologische Betreuung in der pädiatrisch-rheumatologi-schen Regelversorgung sollte erfolgen, um psychische Prozesse und spezifische Verhaltensauffälligkeiten zu erfassen und zu behandeln **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).**

Sozialpädagogische Betreuung

Eine frühzeitige und umfassende sozialpädagogische Betreuung (präventiv und integrativ) trägt dazu bei, Familien auf den Alltag mit der Erkrankung vorzubereiten. Lang anhaltender Stress aus dem sozialen Umfeld (Familie, Schule, Freizeit, Freunde) korreliert erfahrungsgemäß häufig mit Schmerzempfinden und Krankheitsaktivität.

Konsens: Eine sozialpädagogische Betreuung im Hinblick auf Integration in Schule, Beruf und Alltag sowie Eltern-/Patientenschulung wird empfohlen **(Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).**

Eltern- und Patientenschulung

Die Eltern-/Patientenschulung ist ein integrierter Bestandteil komplexer Behandlungsstrategien bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen. Unter Einsatz des überprüften und zertifizierten Schulungsprogramms der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wird systematisch Krankheits- und Behandlungswissen vermittelt, damit den Familien ein verbessertes Krankheitsmanagement gelingt. Eltern-/Patientenschulung kann ambulant oder stationär angeboten werden.

LITERATURVERZEICHNIS

Die Literaturverweise zum Beitrag finden Sie in der Online-Version unter www.elsevier.de/leitlinien-paediatrie .

Addendum

Nach dem Stichtag der Literatursuche 15.1.2010 sind inzwischen weitere Arbeiten erschienen, die im Zusammenhang mit dieser Leitlinie von Interesse sind (3, 9, 70). In diesem Zusammenhang verweisen wir z.B. auf die jüngst publizierten Empfehlungen der ACR zur Therapie der JIA (3). Insbesondere wird auch auf aktuelle Literatur im Zusammenhang mit dem Risiko für Malignome bei JIA im Zusammenhang mit TNF-blockierenden Substanzen und unabhängig von der Medikation hingewiesen (9, 70), sowie auf die Studie von Imagawa et al. (33) zum Einsatz von Tozilizumab bei polyartikulärer JIA. Diese Arbeiten werden im nächsten Konsensus-prozess und in der nächsten Überarbeitung der Leitlinie der Prüfung unterzogen und dann Eingang in überarbeitete Konsensusempfehlungen finden.

Konsensusgruppe

Dr. Martin Arbogast (Vereinigung für Kinderorthopädie)

Prof. Dr. Günther Dannecker (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dr. Gregor Dückers (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dr. Ivan Foeldvari (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dr. Michael Frosch (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dr. Gerd Ganser (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Nihal Guellac (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Prof. Dr. Arnd Heiligenhaus (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft)

Prof. Dr. Gerd Horneff (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dipl. psych. Arnold Illhardt (Psychologischer Dienst, St-Josef-Stift Sendenhorst)

Prof. Dr. Rüdiger Krauspe (Vereinigung für Kinderorthopädie)

Barbara Markus (Bundeselternsprecherin der Rheumaliga)

Dr. Hartmut Michels (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Prof. Dr. Tim Niehues (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Prof. Dr. Matthias Schneider (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie)

Dr. Wolfram Singendonk (Berufsverband für Kinder- und Jugendmedizin)

PD Dr. Helmut Sitter (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF)

Marianne Spamer (Zentraler Verband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten)

Prof. Dr. Norbert Wagner (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. T. Niehues, HELIOS Klinikum Krefeld

tim.niehues@helios-kliniken.de

Impressum
Datenschutz
User Guide
Elsevier AGB
Elsevier Portal
Elsevier Webshop
Checkmel Klinikstandards