

Medikamentöse Therapie

- Einführung
- Welche Medikamente stehen uns zur Verfügung?
- Wo greifen die antirheumatisch wirksamen Medikamente in den rheumatischen Prozess ein?
- Die Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)
- Die Gruppe der "Basistherapeutika"
- Die Gruppe der Immunsuppressiva/Zytostatika
- Die Gruppe der cortisonhaltigen Medikamente
- Wann können die Medikamente abgesetzt werden?
- Welche neueren Entwicklungen sollten beachtet werden?
- Was versteht man unter „alternativen“ Medikamenten?
- Medikamentöse Therapie – Zusammenfassung
- Tabellen

Einführung

Medikamente werden bei rheumatischen Erkrankungen hauptsächlich aus drei Gründen eingesetzt:

- Verhinderung von bleibenden Gelenk- und Organschäden und von weiteren Erkrankungskomplikationen
- Linderung der Beschwerden
- Abkürzung, möglichst Beendigung der Grundkrankheit

Nur bei einigen Sonderformen kindlich-rheumatischer Arthritiden (= Gelenkentzündungen) kennen wir die Erkrankungsursache und verfügen deshalb über eine ursächlich wirkende Therapie, z.B. Antibiotikagabe bei Borrelien-bedingter Arthritis. Die Ursache/n der rheumatischen Erkrankungen im engeren Sinne, wie die juvenile idiopathische Arthritis (JIA), kennen wir bislang jedoch nicht. Für die JIA wurde 1999 deshalb international die Bezeichnung juvenile idiopathische Arthritis (JIA) vorgeschlagen, wobei „idiopathisch“ so viel bedeutet wie „Ursache unbekannt“. Auch wenn die JIA also bislang nicht ursächlich behandelt werden kann, so verfügen wir doch

über eine große Auswahl wirksamer Medikamente. So kann für jedes betroffene Kind in aller Regel ein befriedigender Weg gefunden werden. Die medikamentöse Behandlung ist für die meisten Kinder notwendig, u.a. weil ohne Medikamente die Krankengymnastik wegen der Schmerzen nicht befriedigend durchgeführt werden könnte, sich Schmerz- und entzündungsbedingte Gelenkfehlhaltungen verstärken und zu Fehlstellungen führen würden, insbesondere würde sich das Risiko entzündungsbedingter Gelenkzerstörungen und Organschäden erhöhen.

Medikamente weisen **erwünschte** (hier: die angestrebte antirheumatische Wirkung) und **unerwünschte Wirkungen** (oft als „Nebenwirkungen“ bezeichnet) auf. Mit Recht sind die Eltern und auch die Kinder deshalb oftmals beunruhigt. Die Beipackzettel der Medikamentenpackungen, besorgte Nachfragen von Verwandten, Freunden, Nachbarn oder auch des Apothekers („Muss Ihr Kind tatsächlich diese starken Medikamente einnehmen?“) verstärken nicht selten diese Bedenken. Hinzu kommt die in aller Regel lange Dauer der Behandlung. So verwundert es nicht, wenn alle anderen therapeutischen Maßnahmen wie Krankengymnastik, Ergotherapie oder Hilfsmittelversorgung gern angenommen werden, der medikamentösen Behandlung oftmals jedoch zunächst große Vorbehalte entgegen gebracht werden.

Wesentliche Voraussetzungen für eine gute, möglichst nebenwirkungsarme medikamentöse Therapie sind:

- Auswahl der Präparate und medikamentöse Einstellung durch einen kinderrheumatologisch erfahrenen Arzt. Die Behandlung durch den Spezialisten soll gewährleisten, dass die Medikamente immer fachgerecht eingesetzt werden und ihre Auswahl nach dem neuesten Stand des medizinischen Wissens erfolgt.
- Aufklärung der Eltern und, falls vom Alter her möglich, auch des Kindes, über die Wirkungsweise einschließlich der unerwünschten Wirkungen der verwendeten Medikamente. Eltern und Patient sollen dabei auch erfahren, dass schwere oder bleibende Medikamentenschäden sogar bei jahrelanger Einnahme durch die regelmäßigen ärztlichen Kontrollen fast immer zu verhindern sind (s. u.).
- Eine vertrauensvolle und verlässliche Zusammenarbeit zwischen Eltern/ Kind, dem Kinderrheumatologen und dem Kinder- bzw. Hausarzt. Die Ärzte sind in der Beurteilung von

Wirkung und Nebenwirkungen auf die tägliche Beobachtung der Kinder durch die Eltern angewiesen. Den Eltern kommt die wichtige Aufgabe zu, dem Kind die Medikamente regelmäßig nach Verordnungsplan zu geben, auf erwünschte und unerwünschte Wirkungen zu achten und dem Arzt Auffälligkeiten umgehend mitzuteilen.

Durch die so gewährleistete fachgerechte Anwendung der medikamentösen Therapie lassen sich schwere unerwünschte Wirkungen in aller Regel vermeiden, größere Probleme bzw. bleibende Medikamentenschäden sind selten. Wichtig in diesem Zusammenhang sind die exakte Einnahme zu den empfohlenen Tageszeiten und die regelmäßigen ärztlichen Kontrollen einschließlich Laborkontrollen (Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Entzündungswerte, Urinstatus). Wir legen deshalb besonderen Wert darauf, dass Eltern und Kinder genau über Einnahmezeiten, Dosierungen, mögliche unerwünschte Wirkungen und notwendige ärztliche Kontrollen mittels eines Verordnungsplanes auch schriftlich informiert werden. Dabei werden sie gleichzeitig darüber aufgeklärt, wie sie sich in besonderen Situationen wie z.B. Urlaubsreisen, zwischenzeitlich auftretenden Windpocken oder Operationen verhalten sollen.

Welche Medikamente stehen uns zur Verfügung?

Die antirheumatisch wirksamen Medikamente werden in verschiedene Gruppen eingeteilt (Tab. 6): nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), die "Basistherapeutika" im engeren Sinne, Immunsuppressiva/ Zytostatika als Basistherapeutika im weiteren Sinn, Cortison-Präparate, neuere, in Erprobung befindliche Substanzen und "alternative", oft besser als „komplementär“ (d.h. ergänzend) bezeichnete Medikamente. Diese Gruppen sollen hinsichtlich ihrer Wirkungsweise, Anwendung und ihrer unerwünschten Wirkungen besprochen werden.

Vorausgeschickt sei, dass wir demselben Medikament unter verschiedenen Namen begegnen können: Wenn eine pharmazeutische Firma ein neues Medikament einführt, so besitzt sie darauf ein über viele Jahre geltendes Patent. Während dieser Zeit darf keine andere Firma dieses Medikament herstellen oder verkaufen, d.h. es gibt dieses Medikament nur unter einem einzigen Namen. Beispiel: Leflunomid wird nur unter dem Namen Arava[®] verkauft (das hochgestellte „®“ bedeutet, dass es sich um einen firmeneigenen, nach Werbegesichtspunkten ausgewählten Namen handelt). Nach Ablauf des Patentschutzes dürfen auch andere Firmen das Medikament herstellen

bzw. verkaufen. Diese Firmen wählen für dieselbe Substanz nun jeweils eigene Namen. So wurde etwa das nichtsteroidale Antirheumatikum Diclofenac von der ursprünglichen Herstellerfirma unter dem Namen Voltaren® abgegeben. Inzwischen wird Diclofenac auch von „Nachahmerfirmen“ unter mehr als 30 verschiedenen Firmennamen verkauft. Man spricht bei diesen „Nachahmer-Präparaten mit derselben Wirksubstanz von „Generica“ (Einzahl „Genericum“). Die Nachahmerfirmen haben für diese Präparate keine Forschungs- bzw. Entwicklungskosten und geben sie in aller Regel billiger ab als die Firma, die das Präparat ursprünglich entwickelt hat. Man kann davon ausgehen, dass die Nachahmer-Präparate bzw. Generica dieselbe Wirksamkeit aufweisen wie das Originalpräparat.

Wo greifen die antirheumatisch wirksamen Medikamente in den rheumatischen Prozess ein?

Vereinfacht lässt sich die Entstehung der juvenilen idiopathischen Arthritis und anderer rheumatischer Erkrankungen so beschreiben, wie in Abbildung 7 dargestellt. Ein oder mehrere „Auslöser“ (man denkt hier z.B. an Viren) können bei Menschen mit entsprechender Veranlagung das Immunsystem (= Körperabwehrsystem) zu fortlaufenden Entzündungsreaktionen veranlassen. In der Folge entstehen z.B. am Gelenk die typischen klinischen Entzündungszeichen Schwellung, Erwärmung, Schmerz und Bewegungseinschränkung. Wünschenswert wären Medikamente bzw. Behandlungsstrategien, die in der Krankheitsentstehungskette ganz links eingreifen (Abb. 7), also ursächlich wirken. Da wir über den oder die Auslöser der Erkrankung bislang lediglich Vermutungen haben (s.o.; z.B. Viren?) und auch die individuelle Veranlagung nicht ändern können (Abb. 7), verfügen wir bislang über keine ursächliche Behandlung. Mit Hilfe der derzeit verfügbaren Medikamente lässt sich die rheumatische Grunderkrankung aber in den meisten Fällen dennoch gut beeinflussen.

Diese Substanzen greifen wie folgt in den Erkrankungsprozess ein:

Schmerzmittel, wie Paracetamol wirken rein symptomatisch (ganz rechts in der dargestellten Krankheitsentstehungskette in Abb. 7, in der Abb. nicht eingezeichnet). Die nichtsteroidalen Antirheumatika wirken antientzündlich. Die sogenannten „Basistherapeutika“ und die Immunsuppressiva/ Zytostatika sollen das Immunsystem umstimmen („immunmodulierend“ wirken) und so den nachfolgenden rheumatischen Entzündungsprozess verhindern. Cortisonpräparate wirken sowohl auf das Immunsystem, als auch direkt auf den

Entzündungsprozess ein. Die TNF α -Hemmstoffe hemmen das stark entzündungsfördernd wirkende TNF α (Tumor-Nekrose-Faktor α).

Was versteht man unter nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)?

Die NSAR stellen eine Gruppe direkt antientzündlich wirkender Medikamente dar. Die Bezeichnung „nichtsteroidal“ soll sie von den Cortisonpräparaten (= "Steroide") abgrenzen. Schon in geringerer Dosierung weisen sie auch fiebersenkende und schmerzstillende Wirkungen auf und gehören deshalb zu den häufigst verordneten Medikamenten überhaupt (z.B. Aspirin®). In der Kinderrheumatologie bestehen Erfahrungen mit den in Tabelle 7 aufgeführten NSAR.

Wie wirken die nichtsteroidalen Antirheumatika?

Ihre entzündungshemmende Wirkung beruht hauptsächlich auf einer Hemmung der körpereigenen Prostaglandinbildung. Prostaglandine sind hormonähnliche Substanzen, die der Körper unter anderem für die Auslösung von Entzündungsreaktionen benötigt. Wird die körpereigene Herstellung der Prostaglandine vermindert, so nimmt auch die Entzündungsreaktion ab. Die Verminderung der Prostaglandinherstellung durch die NSAR erfolgt über eine Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (Abkürzung COX). Enzyme sind Eiweißmoleküle, die biochemische Reaktionen in unserem Körper beschleunigen; ohne Enzyme würden die vielfältigen biochemischen Reaktionen in unserem Körper so langsam ablaufen, daß dies mit dem Leben nicht vereinbar wäre. Die Cyclooxygenase wird bei der Prostaglandin-Produktion benötigt. Die Cyclooxygenase 1 (COX-1) ist hauptsächlich bei der Entstehung der Prostaglandine in „Funktionsgewebe“ wie Magen-Darm-Trakt, Nieren und Blutplättchen (Thrombozyten) beteiligt. Dagegen entstehen die an Entzündungsreaktionen beteiligten Prostaglandine unter der Wirkung der Cyclooxygenase 2 (COX-2). Die herkömmlichen NSAR hemmen sowohl die COX-1 als auch die COX-2. Zahlreiche unerwünschte Wirkungen der NSAR (s.u.), insbesondere die am Magen-Darm-Trakt, entstehen durch Hemmung der COX-1. Als besonderer Vorteil der neueren selektiven COX-2-Hemmer (selektiv bedeutet in diesem Zusammenhang: diese Substanzen hemmen nahezu ausschließlich die COX-2, nicht die COX-1) wird ein geringeres Auftreten unerwünschter Wirkungen am Magen-Darm-Trakt angesehen. Wegen unerwünschter Wirkungen im Bereich des Herz-Kreislaufsystems bei Erwachsenen wurde ein Teil der für Erwachsene

bereits zugelassenen COX-2-Hemmer wie Rofecoxib (Vioxx®) wieder vom Markt genommen. Bislang ist keines der COX-2-selektiven NSAR für Kinder zugelassen. Die Wirkung der NSAR beginnt kurze Zeit, nachdem sie eingenommen wurden. Das Maximum ist je nach Präparat nach zwei bis mehreren Stunden erreicht. Die meist erwünschte Dauerwirkung wird durch die regelmäßige Einnahme des richtig dosierten Medikamentes gewährleistet.

Wann werden die nichtsteroidalen Antirheumatika eingesetzt?

In der Regel werden NSAR eingesetzt, sobald die rheumatische Gelenkentzündung diagnostiziert worden ist. Insofern stellen sie bei der juvenilen idiopathischen Arthritis die zuallererst verwendeten Medikamente dar.

Was ist bei der Einnahme der nichtsteroidalen Antirheumatika zu beachten?

Kleinkinder akzeptieren Medikamente in Saftform eher. Diese ist in Deutschland für die Präparate Indometazin (Indopäd®) und Ibuprofen (z.B. Ibuflam®) verfügbar (Tab.7; Stand Sommer 1999). Naproxen-Saft (Proxen®) muß z.Zt. über die Schweiz bezogen werden und wird deshalb von den Krankenkassen meist nicht mehr bezahlt. Die Saftform hat aber vor allem den Vorteil, dass hier eine genaue Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht möglich ist. Für die genaue Dosierung des Saftes wird den Eltern eine 2-Milliliter- oder 5-Milliliter-Spritze ausgehändigt, mit deren Hilfe sie die erforderliche Menge aus der Flasche entnehmen, z.B. 1,5 Milliliter oder 3 Milliliter. Dagegen sind die NSAR-Tabletten bzw. -Kapseln meist für Erwachsene angefertigt. So bedeutet die Verabreichung einer einzigen Kapsel, etwa einer 25 mg Indometazin-Kapsel., z.B. für ein Kleinkind mit 12 kg Körpergewicht die gesamte Tagesmenge oder sogar mehr, so dass nur eine Kapsel pro Tag verabreicht werden könnte und eine gleichmäßige Verteilung über den Tag nicht möglich wäre.

Viele NSAR werden im Körper relativ rasch inaktiviert. Man spricht dann von einer kurzen „Halbwertszeit“ (HWZ) des entsprechenden Präparates. Die HWZ ist die Zeit, in der die Hälfte der eingenommenen Medikamentenmenge im Körper abgebaut bzw. ausgeschieden ist. Medikamente mit kurzer HWZ, z.B. Aspirin®, müssen häufiger über den Tag verteilt eingenommen werden (meist drei- oder viermal), damit die Medikamentenkonzentration im Blut noch ausreichend hoch, also

wirksam ist. Präparate mit längerer HWZ brauchen dagegen nur ein- oder zweimal pro Tag gegeben zu werden (z.B. Proxen®).

Welche unerwünschten Wirkungen können auftreten?

Hier kann keine vollständige Auflistung der unerwünschten Wirkungen der NSAR gegeben werden; vielmehr sind diese z.B. im Beipackzettel, in der „Roten Liste“ (Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie) oder in der einschlägigen Literatur nachzulesen. An dieser Stelle werden lediglich einige wichtige Nebenwirkungen und das damit verbundene erforderliche Handeln beispielhaft dargestellt. Die unerwünschten Wirkungen sind bis auf wenige Besonderheiten der einzelnen Präparate für die verschiedenen NSAR-Substanzen gleichartig, können sich beim einzelnen Kind jedoch je nach Medikament unterschiedlich auswirken. Unverträglichkeit für ein bestimmtes nichtsteroidales Antirheumatikum muss deshalb keineswegs bedeuten, dass auch die übrigen NSAR in gleicher Weise nicht vertragen werden. Bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen lohnt sich also der Versuch der Umstellung auf ein anderes Präparat.

Die mit Abstand häufigsten unerwünschten Wirkungen der NSAR stellen Beschwerden von Seiten des Magen-Darm-Traktes dar, wie Übelkeit, Brechreiz, Magenschmerzen bis hin zum Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür. Gefährdet sind vor allem ältere Menschen. Alle NSAR können solche Magenbeschwerden verursachen und sollen deshalb nie auf nüchternen Magen, sondern nur direkt nach den Mahlzeiten, ggf. mit einem Becher Joghurt oder einem Glas Milch, eingenommen werden.

Die antithrombotische („Blut verdünnende“) Wirkung der NSAR, besonders des Aspirin®, wird therapeutisch zur Thromboseprophylaxe, z.B. nach Operationen, ausgenutzt. Sie kommt durch eine Hemmung bzw. Schädigung der Cyclooxygenase 1 in den Blutplättchen- zustande (vgl. oben COX-1/2.; Blutplättchen = Thrombozyten). Dies kann zu vermehrter Blutungsbereitschaft führen. Dann fallen die Kinder z.B. durch eine über das übliche Maß hinaus gehende Anzahl „blauer Flecken“ an den Schienbeinen oder durch Nasenbluten auf. Besonders beachtet werden muss diese Wirkung vor Operationen, etwa vor einer Mandeloperation. Die NSAR müssen eine Woche vor einer geplanten Operation abgesetzt werden. – Selektive COX-2-Hemmer haben keine antithrombotische Wirkung.

Die analgetische (= schmerzstillende) Wirkung der NSAR kann dazu führen, dass z.B. bei Mittelohrentzündungen anfangs keine Schmerzen auftreten und die Diagnose deshalb verspätet in einem Krankheitsstadium gestellt wird, in dem bereits Schäden am Trommelfell oder an den Gehörknöchelchen aufgetreten sind. Darum sollen Kinder, die mit NSAR behandelt werden, bei oberen Luftwegsinfekten („Schnupfen“) frühzeitig mit dem Ohrenspiegel untersucht werden. Vor allem in höherer Dosierung können die NSAR Schwindelgefühl und Ohrensausen verursachen. Zu den unerwünschten Wirkungen auf das zentrale Nervensystem gehören Müdigkeit und Kopfschmerzen. Krampfanfälle stellen ein Vergiftungssymptom dar, das bei Überdosierung auftreten kann. Je nach Symptomatik können Absetzen, Dosisverminderung oder Umsetzen auf ein anderes Präparat erforderlich werden.

Alle anderen unerwünschten Wirkungen der NSAR sind vergleichsweise selten. Dazu gehören Begünstigung von Asthmaanfällen bei Kindern, die unter Asthma leiden, Verminderung der roten und/oder weißen Blutkörperchen, allergische Reaktionen, erkennbar an Hautausschlägen. Durch Sonnenlicht begünstigte Hautausschläge unter Naproxen (Proxen®) machen im allgemeinen Absetzen des Medikamentes erforderlich.

Was verstehen wir unter "Basistherapeutika"?

Für die „Basistherapeutika“ gibt es noch weitere Namen wie „Langzeitantirheumatika“ oder „krankheitsmodifizierende Medikamente“. Entsprechend dem stark vereinfachten Schema in Abbildung 7 stellt das Immunsystem den Angriffspunkt der Basistherapeutika dar. Diese Medikamente greifen im Vergleich zu den NSAR also mehr an der „Basis“ des Krankheitsprozesses ein (daher der Name „Basistherapeutika“). Von den Basistherapeutika erhoffen wir uns dementsprechend eine tiefergehende Wirkung auf den rheumatischen Entzündungsprozess.

Gemeinsam ist den verschiedenen Basistherapeutika, dass ihr Wirkungseintritt verzögert, meist erst nach 2-3 Monaten, eintritt und dass sie nur auf den rheumatischen Schmerz, nicht etwa auf Kopfschmerzen (wie die NSAR, z.B. Aspirin®) einwirken. Therapieerfolge werden etwa bei 2/3 der Patienten erzielt. Die therapeutische Einstellung auf Basistherapeutika erfordert spezielle Erfahrung und bleibt deshalb in der Regel dem Kinderrheumatologen bzw. der Spezialklinik vorbehalten.

Welche Basistherapeutika kennen wir? (vgl. Tabelle 8)

Von den Basistherapeutika im engeren Sinn werden heute vor allem noch Chloroquin/ Hydroxychloroquin und Sulfasalazin eingesetzt, während Gold und D-Penicillamin nur noch selten verwendet werden (Abb.7, Tab. 8). Im weiteren Sinn können auch die Immunsuppressiva/Zytostatika zu den Basistherapeutika gerechnet werden (s. u.).

Wann werden die Basistherapeutika eingesetzt?

Basistherapeutika verwenden wir immer dann, wenn die Wirkung der NSAR für eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität nicht ausreicht, also vor allem bei polyarthritischen Verlaufsformen, aber auch bei hartnäckigen Oligoarthritis. Die NSAR werden dabei in aller Regel weitergegeben und nicht etwa abgesetzt.

Gibt es subgruppenbezogene Richtlinien für den Einsatz der „Basistherapeutika im engeren Sinne“?

Wir gehen davon aus, dass die Basistherapeutika grundsätzlich bei allen Subgruppen (Beginnformen, Verlaufsformen, s.o.) der juvenilen idiopathischen Arthritis wirken können. Chloroquin und Hydroxychloroquin (Resochin®/ Quensyl®) verwenden wir vorwiegend bei der frühkindlichen ANA-positiven Oligoarthritis, während Sulfasalazin seine beste Wirksamkeit bei den HLA-B27- positiven Kindern zu haben scheint. Nicht verwendet werden diese Präparate bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis („Still-Syndrom“), da sie hier nicht nur Erkrankungsschübe, sondern auch schwerwiegende Komplikationen wie das „Makrophagen aktivierende Syndrom“ (MAS) begünstigen können.

Welche unerwünschten Wirkungen sind bei den Basistherapeutika zu beachten?

Wiederum werden auch hier nicht alle bekannt gewordenen unerwünschten Wirkungen vollständig aufgelistet, sondern lediglich schwerpunktartig dargestellt (vgl. NSAR). Weitere Informationen sind im Beipackzettel verfügbar, aber natürlich auch durch ein Gespräch mit dem Arzt zu bekommen. Bei der Anwendung von Antimalariamitteln (Chloroquin/ Hydroxychloroquin) sehen wir unerwünschte Wirkungen verhältnismäßig selten. Auftreten können Hellerwerden der Haare, Hautausschläge, vermehrte Lichtempfindlichkeit der Haut, Magen-Darmstörungen, Blutbildveränderungen. Bei Kindern mit bekanntem Anfallsleiden können Anfälle begünstigt

werden; solche Kinder sollen deshalb von einer Therapie mit Antimalariamitteln ausgenommen werden. Am wichtigsten sind die allerdings extrem selten beobachteten unerwünschten Wirkungen auf die Netzhaut, die zu bleibenden Sehschäden führen können. Wir empfehlen deshalb $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ jährliche spezielle augenfachärztliche Kontrollen und begrenzen die Therapie meist auf zwei bis drei Jahre. Unter diesen Vorsichtsmaßnahmen haben wir Netzhautschäden niemals beobachten müssen. Die Einlagerung von (Hydroxy-) Chloroquin in die Hornhaut wird vom Kind selbst nicht bemerkt, führt nicht zu Sehverlust und verschwindet nach Absetzen der Therapie.

Auch bei Sulfasalazin (Azulfidine®) muss mit Beschwerden von Seiten des Magen-Darmtraktes gerechnet werden. Darüber hinaus sind Blutbildveränderungen, Hautausschläge, Nebenwirkungen von Seiten des ZNS wie Kopfschmerzen oder Wahrnehmungsstörungen und Nierenfunktionsstörungen möglich. Eine eventuell auftretende Verminderung der Spermienzahl normalisiert sich nach Absetzen des Präparates.

Was versteht man unter Immunsuppressiva/ Zytostatika?

Als weitere therapeutische Möglichkeit stehen als „Basistherapeutika“ im weiteren Sinne die Immunsuppressiva/ Zytostatika zur Verfügung. Dazu gehören in der Kinderrheumatologie die in Tabelle 9 aufgelisteten Medikamente. Immunsuppressiva entfalten ihre antirheumatische Wirkung durch „Suppression“, d.h. Dämpfung, des Immunsystems, das ja bei der Entstehung der entzündlichen-rheumatisch Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielt (Abbildung 7). Wie die „Basistherapeutika“ im engeren Sinne (s.o.) entfalten sie ihre Wirkung erst im Verlauf von Wochen bis Monaten.

Welche Immunsuppressiva/Zytostatika werden in der Kinderrheumatologie verwendet?

Als Substanz mit dem günstigsten Verhältnis erwünschte/unerwünschte Wirkungen gilt derzeit das Methotrexat. Mit Azathioprin (Imurek®) verbinden sich über 35 Jahre Erfahrung in der Kinderrheumatologie. Ciclosporin A (Sandimmun®), ein aus dem Bereich der Organtransplantation kommendes Medikament, wird seit einigen Jahren auch in der Kinderrheumatologie verwendet. Hinzu kommen als neuere Präparate das Leflunomid (Arava®) und das Mycophenolatmofetil (Cellcept®). Zugelassen für die Kinder- und Jugendrheumatologie sind das Methotrexat und das Azathioprin, für die Behandlung der rheumatischen Regenbogenhautentzündung zudem das

Ciclosporin. - Die Auswahl erfolgt individuell nach Wirksamkeit und Verträglichkeit. Chlorambucil und Cyclophosphamid (Leukeran®, Endoxa®) gehören zu den Zytostatika im engeren Sinne, und zwar zu den alkylierenden Substanzen. Sie entfalten ihre Wirkung, indem sie sich mit der DNS („Erbsubstanz“) im Zellkern verbinden. Durch Hemmung des Zellwachstums wirken sie vor allem auf schnell wachsende Gewebe wie das blutbildende System und das Immunsystem. Ihr Hauptanwendungsgebiet ist die Krebstherapie. Die hier in Frage kommenden Leukeran® und Endoxan® gehören zu den stärksten antirheumatisch wirksamen Medikamenten. Ihre Anwendung ist jedoch wegen ihrer potentiell krebserzeugenden Wirkung auf wenige schwerwiegende Erkrankungsprobleme begrenzt (s.u.).

Wann werden Immunsuppressiva/Zytostatika eingesetzt?

Methotrexat (MTX) und Imurek® werden bei systemischer JIA eingesetzt, wo die Basistherapeutika im engeren Sinne wie Sulfasalazin nicht in Frage kommen, solange noch "systemische" Symptome wie Fieber und/oder Hautausschläge auftreten (s.o.). Darüber hinaus kommen sie bei polyarthritischen, eventuell auch bei schwer verlaufenden oligoarthritischen Verlaufsformen zur Anwendung, wenn Basistherapeutika wie Chloroquin nicht ausreichend wirken. Bei rheumafaktor-positiver Polyarthrititis, die im Krankheitsverlauf zur Gelenkzerstörung neigt, verwenden wir heute MTX in der Regel primär und haben damit bessere Ergebnisse. Bei rheumatischer Iridozyklitis (Regenbogenhautentzündung) werden Immunsuppressiva, insbesondere Methotrexat, Azathioprin und Ciclosporin A eingesetzt, wenn Cortisonaugentropfen und -salbenbehandlung nicht ausreichend wirken.

Das Hauptanwendungsgebiet für Leukeran® ist die Amyloidose, eine schwere Komplikation hochentzündlicher Verlaufsformen der JIA. Amyloidose-gefährdet sind vor allem Kinder mit systemischer JIA. Die Amyloidose kann zu Funktionsstörungen und schließlich Organausfall, insbesondere der Nieren, führen. Durch einen zeitlich begrenzten Einsatz von Leukeran® kann die Prognose bei Kindern mit Amyloidose nicht selten erheblich gebessert werden. Endoxan® verwenden wir bei Kollagenosen mit schwerer Organbeteiligung und bei sogenannten systemischen Vaskulitiden (= rheumatische Erkrankung der Blutgefäße). Bei der JIA bleibt Endoxan® Spezialproblemen, wie Begleitvaskulitiden (= Blutgefäßentzündungen) oder schwerst verlaufende Iridozyklitis, vorbehalten.

Bleiben die Therapieerfolge durch Immunsuppressiva nach Absetzen erhalten?

Leider kommt es nach Absetzen dieser Medikamente nicht selten zum Wiederaufflammen der rheumatischen Entzündungsaktivität ("Rezidiv"). Deshalb setzen wir nie abrupt, sondern schrittweise über Monate ab und führen oft gleichzeitig überlappend ein anderes Medikament als Ersatz in die Behandlung ein.

Welche unerwünschten Wirkungen sind bei Immunsuppressiva/Zytostatika zu beachten?

Auch hier können nicht alle bekannt gewordenen unerwünschten Wirkungen vollständig aufgelistet, sondern lediglich schwerpunktartig dargestellt werden (weitergehende Informationen durch den behandelnden Arzt, die Beipackzettel oder durch die „Rote Liste“). Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen hängen mit der Hauptwirkung dieser Präparate zusammen, nämlich der "Suppression" (Bremsung) des Zellwachstums. Davon sind schnell wachsende Gewebe wie das Immunsystem und das blutbildende Knochenmark besonders betroffen. So kann eine durch Hemmung des Immunsystems vermehrte Infektionsgefährdung gegeben sein, oder es können Infektionen schwerer verlaufen. Infolge der Wirkung auf das Knochenmark können eine Verminderung der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen auftreten. Da die in der Rheumatologie verwendeten Dosierungen im Vergleich zur Krebstherapie eher gering sind, steht diese Problematik meist nicht im Vordergrund. Durch Dosisreduktion oder vorübergehendes Absetzen, bei Infektionsverdacht ergänzt durch eine antibiotische oder antivirale Behandlung (Acyclovir/Zovirax® bei Windpocken oder Gürtelrose), können diese Situationen meist gut beherrscht werden. Wichtig ist das rechtzeitige Erkennen solcher Komplikationen.

Bei MTX sind Beschwerden von Seiten des Magen-Darmtraktes wie Übelkeit oder Bauchweh nicht selten. Da die Wochendosis meist an einem Tag gegeben wird, sind diese Probleme somit zeitlich relativ begrenzt. Ein besonderes Problem bei MTX stellt das bei ca. 1/3 der Kinder sich entwickelnde Ekelgefühl dar, das so ausgeprägt sein kann, dass Absetzen nötig wird. Maßnahmen wie Verabreichung des MTX als Flüssigkeit (aus eigentlich zur Injektion vorgesehenen MTX-Ampullen) in Orangensaft, gleichzeitige Gabe von Zofran® oder die subkutane Verabreichung können das Ekelgefühl vermindern. - Wegen möglicher Wirkungen auf die Leber müssen die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden. Wird das Alkoholverbot während der MTX-Therapie

eingehalten, sind bleibende Leberschäden aber sehr selten. Flüssige, einschließlich pflanzliche Medikamente können Alkohol enthalten, z.B. Sandimmun®. Dies muss im Einzelfall mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Bei einer langdauernden MTX-Therapie (Jahre) muss gelegentlich eine feingewebliche Leberuntersuchung erwogen werden, was aber wegen inzwischen vorliegender günstiger Resultate aus Langzeitbeobachtungen nicht mehr allgemein empfohlen wird. Hartnäckiger Husten kann ein Hinweis auf allerdings seltene Lunge-Nebenwirkungen sein. NSAR (s.o.) können die Konzentration von Methotrexat im Blut und damit erwünschte und unerwünschte Wirkungen verstärken. NSAR sollten deshalb in einem zeitlichen Abstand zum Methotrexat verabreicht werden.

Auch bei Azathioprin (z.B. Imurek®) können Magen-Darmstörungen, Erhöhung der Leber- und Bauchspeicheldrüsenwerte auftreten. Selten (bei ca. 3 pro 1000 Menschen) muss mit einer angeborenen Überempfindlichkeit gegenüber Azathioprin infolge eines angeborenen Mangels an dem Enzym TPMT (= Thiopurinmethyltransferase) gerechnet werden (Enzyme = Eiweißmoleküle, die biochemische Reaktionen in unserem Körper beschleunigen). Das TPMT hat die Aufgabe, das Azathioprin zu inaktivieren. Ist TPMT nicht ausreichend vorhanden, so verbleiben zu hohe Azathioprinmengen im Körper, so dass unerwünschte Wirkungen auftreten. Dies zeigt sich dann schon in der Einstellphase auf das Medikament: die Kinder entwickeln Fieber, Übelkeit und eventuell auch eine Verminderung der roten und/oder weißen Blutkörperchen und/oder der Blutplättchen. Nach Absetzen von Azathioprin verschwindet diese Symptomatik wieder. Deshalb lassen wir bei allen Kindern, die Azathioprin erhalten sollen, das TPMT vor Therapiebeginn in einem Speziallabor bestimmen.

Ist TPMT nicht ausreichend vorhanden, sehen wir von einer Azathioprin-Therapie ab. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Ciclosporin A stellen das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen und Blutdrucksteigerungen dar. Diese Gefahr kann durch regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks, der „Nierenwerte“ und der Konzentration des Medikamentes im Blut wesentlich vermindert werden. Ohnehin werden in der Rheumatologie relativ niedrige Dosierungen von Ciclosporin A verwendet. Sobald der „Nierenwert“ Kreatinin im Blut eine zu hohe Konzentration erreicht, vermindern wir die Ciclosporin A-Tagesdosis oder setzen das Medikament ab. Weitere unangenehme Wirkungen von Ciclosporin A sind Vermehrung der Körperbehaarung, Zahnfleischwucherungen, Störungen von

Seiten des Magen-Darm-Traktes oder Missempfindungen („Brennen“) an Händen und Füßen. Zu beachten ist, dass bei gleichzeitiger Einnahme bestimmter Medikamente wie Erythromycin (z.B. Pädiathrocin®) sich die Ciclosporin-Blutkonzentration und damit auch die Nebenwirkungen erhöhen können.

Das Leflunomid (Arava®) kann zu einer Blutdruckerhöhung, zu Störungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes wie Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen, zu Haarausfall und auch zu Kopfschmerzen führen. Ferner müssen wie bei den anderen Immunsuppressiva Blutbild und Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden. Treten unerwünschte Wirkungen auf, so wird die Tagesdosis von Leflunomid vermindert. Reicht das nicht aus, wird es abgesetzt. Wegen seiner langen Halbwertszeit (vgl. NSAR) von ca. 14 Tagen bleibt Leflunomid lange im Körper. Bei Bedarf kann es aber mit Hilfe des Medikamentes Cholestyramin rasch über den Darm ausgeschieden werden.

Wie bei anderen Immunsuppressiva muss auch bei Mycophenolatmofetil (MMF) (Cellcept®) mit erhöhter Infektgefährdung, mit Veränderungen des Blutbildes und der Blutplättchen, mit Störungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes, mit Nierenfunktionsstörungen, Blutdruckveränderungen und Kopfschmerzen gerechnet werden. Wie bei allen anderen antirheumatisch-medikamentösen Therapien lassen sich die unerwünschten Wirkungen durch regelmäßige ärztliche und Laborkontrollen in aller Regel früh- bzw. rechtzeitig erkennen, so daß entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können.

Die langfristige Einnahme von Immunsuppressiva/Zytostatika ist mit einem gewissen Risiko für die Entwicklung bösartiger Erkrankungen wie Leukämie verbunden. Dieses Risiko steigt mit der Gesamtmenge der eingenommenen Substanz und besteht vor allem für die Zytostatika Leukeran® und Endoxan®. Wenn die eingenommene Leukeran-Gesamtmenge begrenzt wird (ca. 500 mg/m² Körperoberfläche), so kann das Risiko deutlich vermindert werden. Bei Methotrexat sind solche Komplikationen äußerst selten. Das gleiche gilt für den Einsatz von Imurek® in der Kinderrheumatologie. Bei Ciclosporin A, Leflunomid und MMF besteht diese Problematik in ähnlicher Weise. Vor dem Einsatz von Immunsuppressiva/Zytostatika müssen diese Fragen mit den Eltern und, sofern vom Alter her möglich, auch mit dem Kind besprochen werden.

Können die Immunsuppressiva/Zytostatika die Sexualfunktionen beeinträchtigen?

Immunsuppressiva/Zytostatika dürfen wegen Missbildungsgefahr für das ungeborene Kind nicht während einer Schwangerschaft eingenommen werden. Rheumapatientinnen im gebärfähigen Alter mit immunsuppressiver/zytostatischer Behandlung dürfen nicht schwanger werden. Verhütungsmaßnahmen müssen rechtzeitig, am günstigsten vor Therapiebeginn, mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Mit einer Schwangerschaft soll mindestens sechs Monate nach Absetzen dieser Medikamente gewartet werden. Ebenso gilt für männliche Patienten, dass unter immunsuppressiver/zytostatischer Behandlung die Zeugung eines Kindes unterbleiben muss und erst erfolgen darf, wenn diese Medikamente mindestens sechs Monate abgesetzt sind. - Bei Männern, seltener bei Frauen, muss nach einer länger dauernden Therapie mit Chlorambucil (Leukeran®) oder Cyclophosphamid (Endoxan®) mit bleibender Sterilität gerechnet werden, d.h. es können nach einer solchen Therapie keine Kinder mehr gezeugt werden.

Tumornekrosefaktor-alpha-blockierende Substanzen - eine neue Gruppe von Antirheumatika

Bei dem „Tumornekrosefaktor-alpha“ (TNF α) handelt es sich um ein sogenanntes Zytokin. Zytokine sind hormonähnliche, Informationen zwischen den Zellen vermittelnde Botenstoffe im Immunsystem. Medikamente, die sich gegen bestimmte Zytokine richten, werden als Anti-Zytokine bezeichnet. Solche Medikamente stehen seit einigen Jahren zur Verfügung. Sie sind oft außerordentlich gut wirksam und stellen einen der wesentlichen therapeutischen Fortschritte in der antirheumatischen Therapie während der letzten Jahrzehnte dar. Durchwegs sind sie im Vergleich zu den herkömmlichen Arzneimitteln sehr teuer, was mit ihrem komplizierten Aufbau (Eiweißmoleküle) und der deshalb komplizierten Herstellung zusammenhängt. Etanercept etwa ist derzeit etwa hundertmal teurer als Methotrexat.

Bei der Entstehung der rheumatischen Entzündung spielt das Zytokin TNF α eine wichtige Rolle. Wird die Wirkung von TNF α vermindert, so wird die Entzündungsreaktion schwächer. Heute in der antirheumatischen Therapie zur Verfügung stehende medikamentöse Gegenspieler des TNF α sind Etanercept (Enbrel®), Adalimumab (Humira®) und Infliximab (RemicadeR). Für diese Medikamentengruppe wird auch der Begriff „biologische Medikamente“ oder kurz „Biologika“ verwendet. Dieser Begriff zielt auf die Eiweißstruktur der Anti-Zytokine, aber auch auf ihren

gezielten Angriffspunkt innerhalb des Immunsystems, nämlich Gegenspieler des TNF α zu sein. In der Kinder- und Jugendrheumatologie ist Etanercept (Enbrel[®]) seit 2000 für die antirheumatische Therapie der Polyarthrititis im Rahmen einer JIA zugelassen. Für die beiden anderen Präparate, die in der Erwachsenenrheumatologie bereits verwendet werden, wird die Zulassung für Kinder im Laufe der kommenden ein bis zwei Jahre erwartet. Es handelt sich um Medikamente, die Eiweißmoleküle darstellen und sich als sehr wirksam vor allem in den nichtsystemischen Fällen mit hoher rheumatischer Entzündungsaktivität erwiesen haben. „Nichtsystemisch“ heißt: keine Fieberschübe und keine Hautausschläge wie bei der systemischen JIA („Still-Syndrom“). Denn beim Still-Syndrom zeigte sich bei diesen Medikamenten eine geringere Wirksamkeit. Während wir bei der JIA mit Polyarthrititis für Etanercept mit 70-80% Erfolgen rechnen, zeigt sich für die systemische JIA lediglich eine ca. 30%ige Effektivität.

Werden die TNF α -blockierenden Substanzen geschluckt oder gespritzt?

Wie bereits erwähnt, haben die Anti-TNF α -blockierenden Substanzen eine Eiweißstruktur. Wenn Eiweiße über den Mund („oral“) eingenommen werden, so werden sie im Magen und den nachfolgenden Darmabschnitten durch Verdauungsenzyme in ihre Einzelbausteine, die Aminosäuren, zerlegt. So wären Etanercept, Adalimumab und Infliximab nicht wirksam, wenn man sie schlucken würde, vielmehr müssen sie gespritzt werden, das Etanercept subkutan (d.h. unter die Haut) ein- bis zweimal pro Woche, das Adalimumab ebenfalls subkutan, aber nur alle 14 Tage, das Infliximab dagegen als intravenöse Infusion alle 4-6 Wochen.

Welche Unterschiede zwischen den verschiedenen TNF α - blockierenden Substanzen sollten noch beachtet werden?

Etanercept (Enbrel[®]) unterscheidet sich von den anderen beiden Substanzen durch einen anderen Wirkungsmechanismus. Ein Etanerceptmolekül besteht aus jeweils zwei TNF α -Rezeptoren, wie sie praktisch identisch auch in unserem Körper vorkommen; jeweils zwei der TNF α -Rezeptoren sind durch ein Immunglobulinteil miteinander verbunden. Rezeptoren sind antennen-ähnliche Strukturen, mit denen die Zellen Signale empfangen. So wirkt das für uns lebensnotwendige TNF α -Molekül dadurch, dass es auf der Zelloberfläche den TNF α -Rezeptor aufsucht, zu dem es wie ein Schlüssel in ein Schloss passt. Durch diesen Schlüssel-Schloss-Kontakt wird ein Signal ausgelöst, das dem Zellkern zu verstehen gibt, dass er mit der Herstellung von

Entzündungsmolekülen beginnen soll. Wird Etanercept und damit TNF α -Reptoren gespritzt, so werden ein Teil der TNF α -Moleküle, die sonst an den Oberflächen der Immunzellen Entzündungsreaktionen (s.o. Schlüssel-Schloss-Kontakt) ausgelöst hätten, abgefangen, so dass die Entzündungsreaktion ausbleibt oder deutlich geringer ausfällt.

Adalimumab (Humira®) und Infliximab (Remicade®), wie schon erwähnt, noch nicht für die Kinder- und Jugendrheumatologie zugelassen, sind monoklonale Antikörper, die gegen TNF α gerichtet sind und dadurch deren Wirkung hemmen. „Monoklonal“ bedeutet, dass die Antikörper alle aus derselben Zelllinie hergestellt wurden und deshalb eine identische Molekül-Struktur aufweisen.

Welche unerwünschten Wirkungen sind bei den TNF α - blockierenden Substanzen zu beachten?

Wie bei allen Medikamenten können Überempfindlichkeitsreaktionen, bei Etanercept und Adalimumab vor allem an der Einstichstelle, beim Infliximab (das ja per intravenöser Infusion verabreicht wird) als Allgemeinreaktion, auftreten. Die wichtigste unerwünschte Wirkung dieser Medikamentengruppe ist die erhöhte Infektionsgefährdung. Vor jeder Behandlung mit diesen Substanzen muss eine Tuberkulose ausgeschlossen werden. Wichtig ist, dass aus kleinen Infekten schwere Infektionen werden können, wenn nicht sorgfältig beobachtet und gegengesteuert wird. In der Praxis kommt es vor allem darauf an, dass bei fieberhaften Infekten die Anti-TNF α -Therapie unterbrochen oder zumindest vermindert wird. Darüber muss jeweils der behandelnde Arzt entscheiden. Er wird auch festlegen, ob zusätzlich ein Antibiotikum verabreicht werden muss. Wie auch bei den Immunsuppressiva – während der Behandlung mit TNF α -blockierenden Substanzen dürfen keine Lebendimpfungen durchgeführt werden. Gelegentlich sind Blutbildveränderungen und Leberenzym erhöhungen zu beobachten, so dass unter einer Behandlung mit TNF α -blockierenden Substanzen regelmäßige Kontrollen des Blutbildes einschließlich der Blutplättchen und der Leberwerte erfolgen müssen. Selten treten Autoimmunreaktionen mit Bildung von Autoantikörpern auf. Vereinzelt wurde über Veränderungen im Sinne einer multiplen Sklerose berichtet. Patienten, in deren Familien Fälle von multipler Sklerose bekannt sind, sollten nicht mit diesen Medikamenten behandelt werden. Erst nach langfristigen Beobachtungen wird zweifelsfrei geklärt werden können, ob TNF α -blockierende Substanzen das Risiko für die Entwicklung

bösartiger Erkrankungen erhöhen. Ausreichende Erfahrungen über die Wirkung von TNF α -Hemmstoffen auf die Schwangerschaft liegen nicht vor, so dass diese Medikamente nur eingenommen werden dürfen, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen ist.

Cortison – warum wird die Therapie oft ungern akzeptiert?

Cortisonpräparate werden bei kindlich-rheumatischen Erkrankungen nicht selten zu lange und zu hochdosiert eingesetzt, was einerseits zu erheblichen unerwünschten Wirkungen und beim Versuch einer Dosisverminderung zu einem Krankheitsrückfall führt.

Dabei ist eine hochdosierte Langzeittherapie in der Regel anfangs gar nicht beabsichtigt: Wer das Leiden kleiner Kinder mit hochaktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis erlebt hat mit Fieberschüben, Schüttelfrösten, Kurzatmigkeit, heftigen Schmerzen und steifen Gelenken, versteht, dass in einer solchen Situation Cortisonpräparate eingesetzt werden, da sie meist verblüffend rasch zum Verschwinden dieser schweren Symptomatik führen. Wegen der bekannten unerwünschten Wirkungen einer Cortison-Langzeittherapie (s.u.) wird von Anfang an beabsichtigt, die hohe Cortisonanfängsdosis nach spätestens vier bis sechs Wochen auf eine unproblematische Erhaltungsdosis zu vermindern. Bekanntlich gelingt dies dann aber oft nicht, da auch bei relativ vorsichtiger Dosisreduktion die Krankheitssymptome in aller Heftigkeit bereits bei noch hoher Gesamtdosis wieder auftreten. Die Cortisondosis muss dann erneut erhöht werden, nicht selten auf eine noch höhere Tagesdosis als zuvor, damit die Krankheitssymptomatik erneut kontrolliert werden kann. Im weiteren Verlauf muss die hohe Cortisontagesdosis dann oft über eine lange Zeit gegeben werden, damit es nicht erneut zu einem Krankheitsrückfall kommt. Nunmehr entwickeln die Kinder die gefürchteten Cortison-Nebenwirkungen: u. a. Wachstumsstillstand, Gewichtszunahme, Osteoporose etc. (s. u.).

Es kommt also darauf an, in solchen schweren Erkrankungssituationen, in denen man ohne Cortisonpräparate meist nicht auskommt, Wege zu finden, die nicht „automatisch“ in eine hochdosierte Cortison-Langzeittherapie einmünden. Oft kann dies auch bei Anwendung bestimmter Therapieverfahren gelingen (s. u.). Cortison und verwandte Substanzen sind lebensnotwendige Hormone, die unser Körper in der Nebennierenrinde herstellt. Zu den vielfältigen Wirkungen des Cortison gehören immunsupprimierende und stark antientzündliche Effekte (Abbildung 7), was die gute Wirksamkeit dieser Präparate bei entzündlich-rheumatischen

Erkrankungen erklärt. Zu lange Einnahme und zu hohe Dosis ziehen jedoch zwangsläufig weitere Wirkungen nach sich: Knochenentkalkung (Osteoporose), Übergewicht, Akne, vermehrte Körperbehaarung, Bluthochdruck, Muskelschwäche, Infektanfälligkeit, grauer Star, grüner Star, bei Kindern sind vor allem die Wachstumsstörungen (Kleinwuchs) gefürchtet.

Sollte wegen der unerwünschten Wirkungen auf Cortisonpräparate verzichtet werden?

Cortisonpräparate haben nach wie vor eine wichtige Rolle in der medikamentösen Rheumatherapie. In bestimmten Situationen kommen wir nach wie vor ohne sie nicht aus. Wenn sie gezielt und problemorientiert eingesetzt werden und Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden, müssen Cortisonpräparate bei guter Wirksamkeit keineswegs mit erheblichen unerwünschten Wirkungen verbunden sein.

In welcher Darreichungsform können Cortisonpräparate verabreicht werden?

Wir sprechen von „systemischer“ Verabreichung, wenn das Cortisonpräparat entweder als Tablette über den Mund (-> Magen-Darmtrakt) oder als Spritze subkutan unter die Haut, intramuskulär oder aber intravenös gegeben wird. Eine Sonderform der intravenösen Therapie stellt die „Pulstherapie“ dar (s. u.). Davon abzugrenzen ist die „lokale“ Therapie, bei der nur eine örtlich begrenzte Anwendung vorgenommen wird. Hierher gehören die Cortisontropfen und -salbenbehandlung am Auge sowie die Injektion direkt in das Gelenk (z.B. Lederlon®).

In welchen Erkrankungssituationen wenden wir Cortison systemisch an?

Hier kommen vor allem Verläufe in Frage, bei denen eine erhebliche systemische Erkrankungsaktivität behandelt werden muss, z.B. belastende Fieberschübe mit Schüttelfrost oder eine erhebliche Herzbeteiligung. Darüber hinaus können hochentzündliche Krankheitsbilder mit starken Gelenkschwellungen und -schmerzen den Einsatz von Cortison erforderlich machen, wenn andere Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind (Tab.9).

Eine seltene Komplikation rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter ist das „Makrophagen aktivierende Syndrom“ (MAS). Dabei kommt es, wohl ausgelöst durch Viren oder durch Medikamente (vgl. oben), zu einem schweren Krankheitsbild mit Verminderung der roten und weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen (Thrombozyten), Leberwerterhöhung und

Bewusstseinsstörungen. Hier muss schnellstens u.a. mit Cortisonpräparaten behandelt werden. Wenn im Rahmen einer chronischen rheumatischen Iridozyklitis sich an der Stelle des schärfsten Sehens („Macula lutea“ = lateinisch „gelber Fleck“) Flüssigkeit eingelagert wird (Ödem) („zystisches Makulaödem“), so besteht die Gefahr einer bleibenden Schädigung mit Einschränkung des Sehvermögens. In dieser Situation muss unverzüglich gehandelt und systemisch mit Cortisonpräparaten behandelt werden.

Als Überbrückung bis zum Einsetzen der Wirkung einer gerade begonnenen Behandlung mit „Basistherapeutika“ und/oder Immunsuppressiva können wir die Infusions-Pulstherapie einsetzen. Dabei wird Methylprednisolon (Urbason®) hochdosierte an drei aufeinanderfolgenden Tagen oder mit je einem Tag Pause in einer Kurzinfusion gegeben. Bei Bedarf kann der „Cortisonpuls“ nach vier Wochen wiederholt werden. In unserer Erfahrung handelt es sich dabei um ein nebenwirkungsarmes Vorgehen.

Welche Möglichkeiten bestehen bei länger dauernder systemischer Cortisontherapie, drohende unerwünschte Wirkungen gering zu halten?

Eine möglichst niedrige Cortisontagesmenge, die günstigerweise in einer Morgendosis verabreicht wird, ist vorteilhaft. Wenn es die Erkrankungssituation erlaubt, sollte man nicht mit einer hohen Cortisondosis beginnen. Stattdessen sollte versucht werden, sofort mit der angestrebten niedrigen Dosierung auszukommen. Dies wird vor allem dann gelingen, wenn gleichzeitig mit einem „Langzeitantirheumatikum“, z.B. mit Methotrexat, begonnen wird („Cortison-Spareffekt“ der Langzeitantirheumatika). Die Zeit bis zum verzögerten Wirkungseintritt des Langzeitantirheumatikums (s.o.) kann gegebenenfalls mit einer Cortison-Pulstherapie überbrückt werden („Überbrückungs-Behandlung“, s.o.). Die täglich verabreichte Menge sollte bei längerfristiger Gabe nach Möglichkeit deutlich unter 0,2 mg Prednison/ kg Körpergewicht liegen. Weiter vermindern lassen sich die Häufigkeit und die Ausprägung der unerwünschten Wirkungen, wenn Cortison nicht täglich gegeben werden muss, sondern die doppelte Tagesmenge jeden zweiten Tag verabreicht werden kann mit jeweils einem dazwischen liegenden cortisonfreien Tag. Hier muss angefügt werden, dass diese nebenwirkungsmindernden Maßnahmen auch die Wirksamkeit der Cortisontherapie herabsetzen und deshalb nicht immer möglich sind. Individuelle Unterschiede in der Cortisonempfindlichkeit sind zu beachten.

Wann brauchen wir die örtliche Cortisontherapie?

Je lokaler sich der Entzündungsprozess abspielt desto „lokaler“ soll auch die Behandlung sein. „Lokal“ (= „örtlich“) bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Medikament nicht über den Mund/Magen-Darmtrakt und auch nicht über eine intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Spritze verabreicht wird und im gesamten Organismus wirkt. Stattdessen wird das Medikament nur im Bereich eines bestimmten Körperteiles eingesetzt, entweder äußerlich, z.B. als Augentropfen oder Augensalbe, oder über eine Spritze direkt in das Gelenk („intraartikulär“): Bei der Behandlung der rheumatischen Regenbogenhautentzündung (Iridozyklitis) hat sich die systemische Cortisonbehandlung bis auf einige Ausnahmen nicht bewährt (Tab. 9). Statt dessen werden Cortison-Augentropfen- bzw. -Augensalben angewendet, deren Dosierung augenfachärztlich dem jeweiligen Befund an der Spaltlampe angepasst wird. Bei geschwollenen Gelenken, insbesondere, wenn die krankengymnastische Behandlung an eine Grenze gestoßen ist, können oft eindrucksvolle Behandlungserfolge durch Injektion eines speziellen Cortisonpräparates (Triamcinolon-Hexacetonid = Lederlon®) in das Gelenk erzielt werden.

Ist die örtliche Cortisontherapie nebenwirkungsfrei?

Leider muss auch bei der lokalen Cortisontherapie mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden (für die bei systemischer Gabe auftretenden Nebenwirkungen: siehe oben). Am Auge können sich ein erhöhter Augeninnendruck ("grüner Star") und /oder eine Augenlinsentrübung ("grauer Star") entwickeln. Zudem ist das Auge durch Cortisonaugensalbe und/oder -augentropfen vermehrt infektionsgefährdet; in der Praxis sehen wir erfreulicherweise aber nur selten infektiöse Komplikationen. Die Infektionsgefährdung stellt auch bei der Gabe von Cortison in das Gelenk das Hauptproblem dar, wird jedoch bei fachgerechtem Vorgehen und sterilen Bedingungen nur äußerst selten gesehen. Zu beachten sind bei Lederlon®-Gabe narbenähnliche Hautveränderungen am Injektionsort durch Schädigung des Unterhautfettgewebes, womit wir in 3-5% der Fälle rechnen. Sie können sich aber über die Jahre zurückbilden. Im Rahmen der Lederlon®-Injektion in das Gelenk sind auch Kalkablagerungen im Gelenk und lokale Wachstumsstörungen beobachtet worden.

Wann können die Medikamente abgesetzt werden?

Die Faustregel gilt, dass die antirheumatische Therapie je nach Verlauf etwa 3-6 Monate über das Verschwinden der Krankheitserscheinungen einschließlich Normalisierung der Labor-

Entzündungswerte hinaus geführt werden soll. Zur Vermeidung von Rückfällen wird nicht abrupt, sondern vorsichtig schrittweise über Monate abgesetzt. Dabei wird jeweils immer nur ein Medikament reduziert, nicht zwei gleichzeitig. Bei einem Krankheitsrückfall wäre sonst unklar, welches der beiden Medikamente dafür verantwortlich ist. Bleibt das Kind ohne Medikamente zwei Jahre lang erscheinungsfrei, so spricht man von einer "Remission". Man meint damit, dass der Patient die Erkrankung nunmehr überwunden haben könnte.

Welche weiteren Therapiemöglichkeiten sind zu beachten?

Neben Kombinationen von „Basistherapeutika“ und/oder Immunsuppressiva, wie sie zunehmend auch in der Kinderrheumatologie eingesetzt werden, sollen noch die intravenös verabreichten Immunglobuline und die autologe Knochenmarkstransplantation als neue Therapiemöglichkeiten erwähnt werden. Bei den Kombinationen von zwei oder sogar mehr „Basistherapeutika“ bzw. Immunsuppressiva erhofft man sich eine stärkere antirheumatische Wirkung ohne Mehrauftreten von Nebenwirkungen. In der Praxis hat sich dies oft bestätigt. Entsprechende kontrollierte Medikamentenstudien wie in der Erwachsenenrheumatologie wurden bei Kindern jedoch bislang nicht durchgeführt.

Die Immunglobuline werden etwa alle vier Wochen in einer Infusion verabreicht. Die Wirkung lässt sich – ähnlich wie bei den „Basistherapeutika“ – erst nach mehreren Monaten abschätzen. Als Nebenwirkungen sind u.a. akute Unverträglichkeitsreaktionen bekannt. Bei den Immunglobulinen handelt es um Eiweiße, die aus Blutplasma von Blutspendern gewonnen werden. Insofern besteht eine gewisse Gefährdung für eine Übertragung von Infektionen, insbesondere von Virusinfektionen. Durch die technische Bearbeitung der Präparate vor ihrer Verwendung ist diese Gefahr nach heutiger Kenntnis allerdings sehr gering. Grundlage der „autologen Knochenmarkstransplantation“ ist die Überlegung, dass bei der Entstehung der rheumatischen Entzündung das Immunsystem mit seinen Zellen eine wesentliche Rolle spielt (Abb. 7). Das Knochenmark ist die Bildungsstätte der verschiedenen Blutzellen (rote und weiße Blutkörperchen, Blutplättchen). Bei der autologen Knochenmarkstransplantation als Behandlung rheumatischer Erkrankungen wird das vorhandene Knochenmark durch Medikamente zerstört und anschließend aus den vorher aus dem eigenen Blut gesammelten Knochenmarksstammzellen ein neues Knochenmark aufgebaut. Dadurch erhofft man sich auch die Beseitigung der für die rheumatische Grunderkrankung verantwortlichen Immunzellen und damit quasi eine Heilung von der

rheumatischen Erkrankung. Eine akute und massive Infektionsgefährdung während der Behandlung besteht direkt nach der Zerstörung des eigenen Knochenmarks und während der Wochen, bis sich ein neues, funktionsfähiges Knochenmark aus den zurückgegebenen eigenen Knochenmarks-Stammzellen wieder gebildet hat. Das neue Knochenmark besitzt nun nicht mehr die krankmachenden Immunzellen. Dass diese sich später erneut entwickeln können, ist nicht sicher auszuschließen. Außer der akuten Infektionsgefährdung (s.o.) bestehen Befürchtungen, dass - ähnlich wie nach einer zytostatischen Therapie - sich nach Jahren bösartige Folgekomplikationen entwickeln könnten. Erste Berichte über so behandelte Rheumakinder sind sehr ermutigend. Jedoch gab es infolge von Akutkomplikationen leider auch Todesfälle. In der derzeitigen Form kann diese Behandlung deshalb nur für Kinder mit schwersten, lebensbedrohlichen Rheumaerkrankungen erwogen werden. Es besteht allerdings die Hoffnung, dass die Verträglichkeit der Behandlung in absehbarer Zeit weiter verbessert wird.

Medikamentöse Therapie – Zusammenfassung

Bislang gibt es noch keine ursächliche Behandlung für die JIA. Jedoch verfügen wir über eine große Auswahl wirksamer Medikamente, die - eingebettet in den Gesamtbehandlungsplan (□□ spezifische Krankengymnastik, Ergotherapie, Hilfsmittelversorgung u.a.) - für weitaus die meisten Kinder einen Behandlungserfolg bringen können. Die Medikamente sollten allerdings individuell und vor allem fachgerecht durch einen erfahrenen Kinderrheumatologen eingesetzt werden. Gerade bei der für die meisten Kinder guten Langzeitprognose sollte sichergestellt sein, dass das Nebenwirkungsrisiko durch die medikamentöse Therapie geringer ist als das der Erkrankung selbst.

Tabelle 6

Medikamente für die Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
 - "Basistherapeutika"
 - Immunsuppressiva / Zytostatika
 - TNF α -Hemmstoffe
 - Cortisonpräparate
 - Medikamente in Erprobung
 - „komplementäre“ Arzneimittel
-

Tabelle 7:

In der Kinderrheumatologie verwendete nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Medikament	Saftform verfügbar?
• Indometazin (z.B. Indopäd®)	Ja
• Naproxen (z.B. Proxen®)	Ja (in Deutschland über die Schweiz beziehbar)
• Diclofenac (z.B. Voltaren®)	Nein
• Ibuprofen (z.B. Ibuflam®)	Ja
• Meloxicam (Mobec®)	Nein
• Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin junior®)	Ja, als „Brause“

Tabelle 8:

„Basistherapeutika“: Basistherapeutika im engeren Sinn müssen von den Immunsuppressiva / Zytostatika abgegrenzt werden. Angegeben sind die chemischen Namen und in Klammern beispielhaft Firmennamen.

„Basistherapeutika im engeren Sinn“	Immunsuppressiva/ Zytostatika
<ul style="list-style-type: none">• Chloroquin, Hydroxychloroquin (Weimerquin®, Resochin junior®, Quensyl®)• Sulfasalazin (Azufidine RA®)• Gold (Tauredon®, Ridaura®)*• D-Penicillamin (Metalcaptase®, Trolovol®)*	<ul style="list-style-type: none">• Methotrexat (Lantarel®)• Azathioprin (Imurek®)• Ciclosporin A (Sandimmun®)• Leflunomid (Arava®)• Mycophenolat Mofetil (Cellcept®)• Chlorambucil (Leukeran®)• Cyclophosphamid (Endoxan®)

* nur noch selten eingesetzte Medikamente

Tabelle 9

Corticosteroide bei JIA - - wann?

Systemisch:

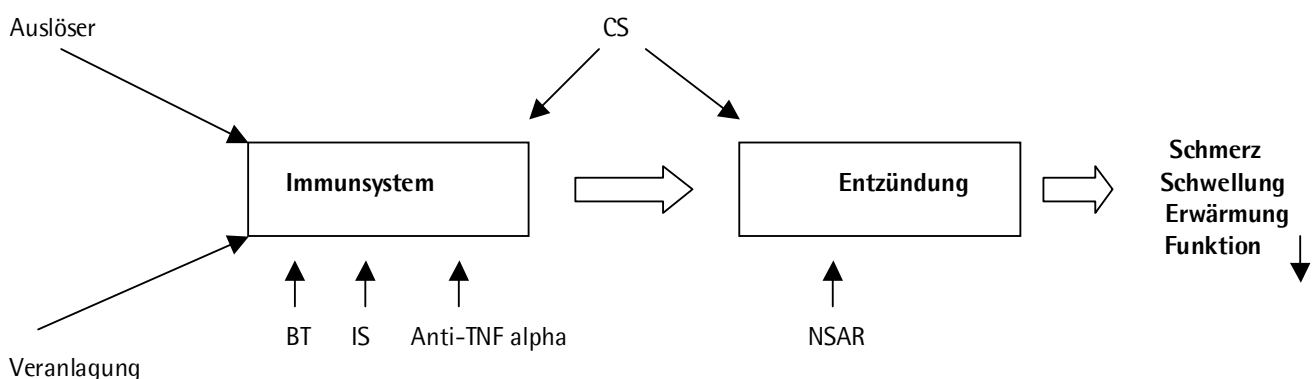
- wenn bei systemischer JIA oder bei schweren polyarthritischen Verläufen durch nichtsteroidale Antirheumatika, Basistherapeutika oder TNF α -Hemmstoffe kein ausreichender Effekt
- bei schweren Verläufen: z.B. vierwöchentliche intravenöse Pulstherapie als Überbrückungstherapie bis zum Wirkungsbeginn neu eingesetzter „Basistherapeutika“ anstelle einer kontinuierlichen Cortisontherapie
- bei Makrophagen-aktivierendem Syndrom (MAS) (s. Text)
- in einigen besonderen Situationen bei rheumatischer Iridozyklitis
- bei zystischem Makulaödem (s. Text)
- intravenöse Pulstherapie bei akutem Auftreten von hinteren Synechien*
- Unterbrechung eines anhaltenden Iridozyklitisschubes durch die Pulstherapie # präoperativ

Lokal:

- intraartikulär (= in das Gelenk)
- als Augentropfen/-salbe bei Iridozyklitis

* „hintere Synechien“ = Regenbogenhaut-Verklebungen mit der dahinter liegenden Augenlinse

Abbildung 7



LEGENDE ZU ABBILDUNG 7:

Wo wirken die Medikamente?

Stark vereinfachtes Schema über die Entstehung einer rheumatischen Gelenkentzündung:

Durch letztendlich noch unbekannte krankheitsauslösende Stoffe („Auslöser“, z.B. Viren) aus der Umwelt entwickelt sich bei entsprechend veranlagten Menschen („Veranlagung“, hierher gehören z.B. das HLA-B27 oder die familiäre Belastung mit „Schuppenflechte/Psoriasis“) eine Fehlregulation im Immunsystem. Dies führt zu anhaltenden Entzündungsreaktionen. Am Gelenk kommt es dadurch zu Schwellung, Erwärmung, Schmerz und Funktionseinschränkung. Therapeutisch können wir am Ende dieser Kette durch Kältepackungen, Schmerzmittel und Krankengymnastik einwirken („symptomatische Therapie“). Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wirken entzündungshemmend. Die „Basistherapeutika“ (BT) einschließlich der Immunsuppressiva/Zytostatika (IS) wirken auf das Immunsystem und sollen die Fehlregulationen günstig beeinflussen. Die TNF α -Hemmstoffe richten sich gezielt gegen TNF α , ein sogenanntes Zytokin mit starken entzündungsfördernden Eigenschaften (Anti-TNF α). Cortisonpräparate (CS) sind starke Entzündungshemmer, besitzen aber auch immunmodulierende Wirkungen.

CA Dr. Hartmut Michels

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie

Gehfeldstraße 24

82467 Garmisch-Partenkirchen

Telefon: 08821-7010

Telefax: 08821-73916

E-Mail: info@rheuma-kinderklinik.de