

Pharmakotherapie – So behandeln wir¹

Zu den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter gehören die juvenile idiopathische bzw. chronische Arthritis, die Kollagenosen mit dem Lupus erythematoses disseminatus, der Dermatomyositis, der Sklerodermie und den Mischkollagenosen, die systemischen Vaskulitiden, im weiteren Sinne auch die para-/ postinfektiösen Arthritiden sowie einige seltenere Erkrankungen wie die infantile Sarkoidose oder die periodischen Fiebersyndrome. In der vorliegenden Übersicht wird der Einsatz der zur Verfügung stehenden antirheumatisch wirksamen Medikamente exemplarisch am Beispiel der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) dargestellt. Dieselben Substanzen kommen, teils in etwas modifizierten Therapieschemata, auch bei den Kollagenosen, bei den idiopathischen systemischen Vaskulitiden und anderen rheumatischen Erkrankungen zur Anwendung.

VORBEMERKUNG: Bei der JIA² handelt es sich ebenso wie bei den Kollagenosen oder den idiopathischen systemischen Vaskulitiden um eine ätiologisch ungeklärte Erkrankung, für die bislang keine ursächliche oder kurative Therapie zur Verfügung steht. Mit Hilfe eines mehrdimensionalen Therapieansatzes, der gleichberechtigt medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen umfasst und ein interdisziplinäres Handeln erfordert, kann jedoch für die meisten Kinder ein befriedigender therapeutischer Weg gefunden werden (3,4). Unmittelbares Therapieziel ist die Behandlung von Entzündung und Schmerzen sowie die Aufrechterhaltung der normalen Gelenkfunktionen.

- Zu den langfristigen therapeutischen Herausforderungen gehören die Verhinderung von irreversiblen Gelenkschäden,
- Visuseinschränkungen als Folge einer chronischen Iridozyklitis,

1 Die hier angegebenen Therapien und Dosierungen werden ohne Gewähr veröffentlicht. Die Verwendung dieser Angaben macht vor der praktischen Umsetzung eine nochmalige Überprüfung erforderlich. Für viele der angegebenen Substanzen liegen keine speziellen Zulassungen für das Kindesalter vor, was in der Praxis zu juristischen Problemen führen kann. – Stand August 2005.

2 Nach Vorschlag eines internationalen Gremiums soll der Begriff „juvenile idiopathische Arthritis“ (JIA) die bislang verwendeten Klassifikationen „juvenile rheumatoide Arthritis“ (JRA, USA) und juvenile chronische Arthritis (JCA,

- lokalen und allgemeinen Wachstumsstörungen,
- Organversagen als Folge einer Amyloid A-Amyloidose und „last, but not least“
- irreversiblen unerwünschten Medikamentenwirkungen.

Grundsätzlich stehen dieselben Medikamente zur Verfügung wie in der Erwachsenenrheumatologie, nämlich „nichtsteroidale Antirheumatika“ (NSAR), „Basistherapeutika“ im engeren Sinne, Immunsuppressiva/Zytostatika und Glukokortikoide sowie neuerdings die Gruppe der Zytokinhemmstoffe. Während die NSAR die Prostaglandinsynthese hemmen und dadurch ihre antiphlogistische Wirkung entfalten, sollen die „Basistherapeutika“ einschließlich der zytotoxischen Medikamente durch Wirkung auf das Immunsystem in einem pathogenetisch früheren Stadium eingreifen. Zytokinhemmstoffe entfalten ihre Wirkung durch eine Blockierung proinflammatorischer Effekte von Zytokinen wie Tumornekrosefaktor α (TNF α).

Therapeutische Ein- und wenn nötig Umstellungen sind in aller Regel Sache des Kinder- und Jugendrheumatologen. Regelmäßige Verlaufskontrollen mit Erhebung der Zwischenanamnese, des klinischen Befundes und relevanter Laborparameter durch den Kinder- bzw. Hausarzt, in größeren Abständen und bei Problemen durch die Spezialklinik bzw. den Kinder- und Jugendrheumatologen, müssen sicherstellen, dass unerwünschte Wirkungen rechtzeitig erkannt werden. Gleichzeitig soll aber auch die Effektivität der laufenden Therapie kritisch beurteilt und entschieden werden, ob Änderungen erforderlich sind.

Die Therapie wird problemorientiert durchgeführt, weist subgruppen-abhängige Unterschiede auf und muss darüber hinaus die Phase der Erkrankung, z.B. immunologisch aktives Anfangsstadium oder „ausgebranntes“ Spätstadium, berücksichtigen. Immer sollte die aussichtsreichere Frühbehandlung angestrebt werden. Das therapeutische Risiko darf gerade bei Kindern niemals das Risiko durch die Erkrankung selbst übersteigen. Schließlich soll eine optimale Behandlung eine altersgemäße psychosoziale Entwicklung gewährleisten. Jeder Behandlungsplan muss individuell zusammengestellt werden und auf die spezifische Situation des Kindes ausgerichtet sein.

Europa) ersetzen. Die neue Klassifikation weist noch Schwächen auf und hat sich insbesondere in den USA noch nicht durchgesetzt (1,2)

In Deutschland sind etliche der in der Therapie der JIA tagtäglich verwendeten Basistherapeutika/Immunsuppressiva für diese Indikationen im Kindesalter nicht zugelassen. Lediglich (Hydroxy-) Chloroquin, Natrium-Aurothiomalat („Gold“), Methotrexat und Etanercept sind für die Behandlung der JIA offiziell registriert. Bei den nicht zugelassenen Medikamenten („Off-label-Therapie“) begibt sich der behandelnde Arzt auf juristisch unsicheres Gelände und tut gut daran, dies eingehend mit Patient und Eltern zu besprechen und sich deren Einverständnis auch schriftlich bestätigen zu lassen. Diese Situation ist nicht auf die Kinder- und Jugendrheumatologie beschränkt, sondern trifft auch auf andere Bereiche der Pädiatrie zu. **Etwa 70% der bei Kindern angewendeten Arzneimittel sind nicht für den Gebrauch bei Kindern zugelassen**, also hinsichtlich Dosierung und Wirkung nicht gezielt an Kindern untersucht worden (5). Vor diesem Hintergrund sind die in diesem Artikel gegebenen Indikationen und Dosierungen von jedem Anwender vor Umsetzung in die Praxis nochmals selbst zu überprüfen und der Einsatz der Substanzen gegen juristische Fragen abzuwägen.

Cyclooxygenase-Inhibitoren („nichtsteroidale Antirheumatika“)

Kinder mit idiopathischen persistierenden Arthritiden erhalten zunächst nichtsteroidale Antirheumatika (6). In der Kinderrheumatologie hat sich die Beschränkung auf einige wenige, vom Therapeuten gut abschätzbare Substanzen bewährt. Bevorzugt eingesetzt werden Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac und Indometazin. Bei Kleinkindern wird vorzugsweise auf Präparate, die als flüssige Zubereitung zur Verfügung stehen, zurückgegriffen, da diese eine präzise Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht und eine individuelle Verteilung der Einzeldosen über den Tag erlauben und auch besser akzeptiert werden (Tabelle 1). Nur noch ausnahmsweise wird Acetylsalicylsäure verwendet, da dessen therapeutische Breite bei den erforderlichen hohen Dosierungen geringer ist als die der anderen Substanzen in Tabelle 1. Der Stellenwert der während der letzten Jahre entwickelten Substanzen mit bevorzugter Hemmung der Cyclooxygenase 2 (COX-2) ist für die Kinderrheumatologie noch nicht abzuschätzen, da entsprechende Daten nicht vorliegen (Tab.2). Die in der Erwachsenenrheumatologie so häufigen unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen der nichtselektiven COX-Inhibitoren werden in der Kinderrheumatologie zwar auch, aber doch wesentlich seltener beobachtet. Soweit bislang bekannt, ist die antiphlogistische Wirksamkeit der neueren Substanzen nicht besser als die der konventionellen Präparate.

Der besondere Vorteil der selektiven COX-2-Hemmer liegt in der geringeren Schädigung der gastrointestinalen Mukosa. Auch fehlen die durch Thrombozytenaggregationshemmung verursachten Gerinnungsstörungen der nichtselektiven COX-Hemmer. Wegen vermehrt beobachteter unerwünschter Wirkungen im Bereich Herz – Kreislauf sind mittlerweile mehrere dieser Substanzen wieder vom Markt genommen worden (7).

Bei Kleinkindern ist hinsichtlich unerwünschter Wirkungen generell zu beachten, dass sie ihre Beschwerden oft nicht in einer unmittelbar erkennbaren Weise zum Ausdruck bringen. Man muss also gezielt danach fragen bzw. danach suchen. Ein wenig beachtetes, durchaus nicht seltenes Problem bei Kindern ist, dass mit Schmerzen verbundene Erkrankungen wie Otitis media durch eine antiphlogistisch-analgetische Therapie verspätet in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden können mit allen für den Patienten damit verbundenen Nachteilen. Dem ist mit vorausschauender klinischer Aufmerksamkeit zu begegnen.

„Basistherapeutika“ und Immunsuppressiva/Zytostatika

Als „Basistherapeutika“ fasst man eine Gruppe von Medikamenten zusammen, die den Krankheitsverlauf in Richtung auf eine Verlangsamung der destruktiven Krankheitsprozesse beeinflussen und im günstigsten Fall eine Remission induzieren sollen (8). Ihre Wirkung setzt erst nach einem Intervall von etwa 10-12 Wochen ein. Im Allgemeinen wird mit einer Ansprechrate von 40-80% der Patienten gerechnet. Der deutsche Begriff „Basistherapeutika“ ist nicht unumstritten, suggeriert er doch bei bislang fehlender schlüssiger Beweisführung „basale“ Wirkungsmechanismen oder, dass diese Medikamente die Basis der antirheumatischen Therapie darzustellen hätten. International werden Bezeichnungen wie „disease modifying drugs“ verwendet. Blande oligoarthritische Verläufe bedürfen nicht unbedingt einer Behandlung mit „Basistherapeutika“. Andererseits zeichnet sich auch in der Kinderreumatologie bei aktiven polyarthritischen und/oder destruktiven sowie bei systemischen Verläufen die Tendenz zu einem frühen Subgruppen-bezogenen Einsatz dieser Medikamente ab (Tabelle 3) (3,4,9). Die therapeutische Einstellung auf „Basistherapeutika“/Immunsuppressiva setzt Erfahrung mit den Krankheitsbildern und mit den Medikamenten voraus und gehört deshalb zu den Aufgaben des Kinder- und Jugendrheumatologen. Hier sollen stichpunktartig einige wichtige Gesichtspunkte herausgestellt werden.

Hydroxy-/Chloroquin gelten als vergleichsweise schwächer wirksame „Basistherapeutika“ mit einem langen Intervall von bis zu vier bis sechs Monaten bis zum Wirkungseintritt. Eingesetzt werden sie vor allem bei frühkindlicher Oligoarthritis und als Partner bei „Basistherapeutika-Kombination“. In einer kontrollierten, aber diesbezüglich nicht korrekt geplanten Studie war Chloroquin nicht wirksamer als Placebo (10). In unserer eigenen Erfahrung hat es sich jedoch in der Therapie der JIA vielfach bewährt. Auch in der Therapie der Kollagenosen, insbesondere des systemischen Lupus erythematoses (SLE), haben Chloroquin und Hydroxychloroquin nach wie vor eine Indikation. – Als wichtigste, wenn auch ausgesprochen seltene unerwünschte Wirkung gilt eine irreversible Netzhautschädigung. Deshalb sollen alle mit Hydroxy-/Chloroquin behandelten Kinder diesbezüglich vier- bis sechsmonatlich augenfachärztlich kontrolliert und eine Begrenzung der Anwendung auf zwei bis drei Jahre erwogen werden. Da Hydroxy-/Chloroquin die Schwelle für zerebrale Anfälle herabsetzen können, sind sie erst nach Ableitung eines normalen EEG's und bei diesbezüglich unauffälliger Anamnese (z.B. gelten Fieberkrämpfe als Kontraindikation) anzuwenden. Nach zu abruptem Absetzen kann es zu Rezidiven kommen.

Sulfasalazin wird vor allem bei HLA-B27-positiven Kindern mit JIA als wirksam angesehen (11,12). Zu den unerwünschten Wirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden, Knochenmarksdepression, Proteinurie, reversible Oligospermien und zentralnervöse Störungen. Bei der systemischen Beginnform („Morbus Still“) gilt es als kontraindiziert, da u.A. Einzelfälle beobachtet wurden, bei denen ein zeitlicher Zusammenhang mit der Entstehung eines makrophagen aktivierenden Syndroms (MAS) beobachtet wurden (13).

„Gold“ Die auch in der Kinderrheumatologie früher häufige Verwendung von intramuskulär applizierbaren organischer Goldverbindungen ist während der letzten Jahre erheblich zurückgegangen. Nur sehr selten wird es noch bei aktiven polyarthritischen Krankheitsbildern eingesetzt. Die therapeutische Einstellung erfordert insbesondere während der Aufsättigungsphase spezielle Erfahrungen.

Azathioprin wird in der pädiatrischen Rheumatologie recht unterschiedlich beurteilt (6). Bei der systemischen JIA, bei hochaktiven polyarthritischen Verläufen, bei therapierefraktären chronischen Uveitiden sowie bei Kollagenosen, insbesondere beim SLE hat es sich seit über 35

Jahren bewährt (3,4,14,15). Wie die übrigen Immunsuppressiva wird es auch wegen seines steroid-sparenden Effektes eingesetzt. Bei der Ersteinstellung akut auftretendes Fieber und Myelodepression können auf einem angeborenen Thiopurin-methyltransferase-Mangel beruhen; dies würde Absetzen der Therapie erfordern (16).

Methotrexat gilt auch in der Kinder- und Jugendrheumatologie unter den „Basistherapeutika“ als „Goldstandard“. Seine Wirksamkeit ist in kontrollierten Studien nachgewiesen (17,18). Durch Dosissteigerung lässt sich bis zu einer Wochendosis von 15 mg/ qm KOF eine Wirkungssteigerung erzielen, darüber hinaus gehende Dosen scheinen lediglich die unerwünschten Wirkungen zu erhöhen (19). Den guten Therapieeffekten bei polyarthritischen Krankheitsbildern stehen relativ häufige Rezidive nach Absetzen und eine nicht selten unzureichende Wirksamkeit auf die extraartikuläre Symptomatik der systemischen JIA gegenüber (20). Unerwünschte Wirkungen beziehen sich bei Kindern häufig auf den Gastrointestinaltrakt, auf Leukopenien einschließlich Begünstigung von Infektionen und gelegentlich auf Hepatopathien, nur selten auf die Lunge. Vorläufige Beobachtungen scheinen auf eine insgesamt gute Langzeitverträglichkeit hinzuweisen. Nur in Einzelfällen wurde über maligne Komplikationen berichtet (21). Für definitive Aussagen erforderliche prospektive Langzeitbeobachtungen liegen jedoch bislang nicht vor. Bei dem im Kindesalter nicht selten beobachteten heftigen Ekelgefühl, das gelegentlich zum Absetzen führt, können folgende Maßnahmen versucht werden: Verwendung von über Apotheken beziehbaren „Sea bands“ (Prinzip: Akupressur durch spezielle Armbänder), vorherige Gabe von Dimenhydrinat (Vomex A®), orale Verabreichung der Injektionslösung zusammen mit Orangensaft, parenterale Verabreichung, ausnahmsweise gleichzeitige Gabe von Ondansetron (Zofran®).

Cyclosporin A kann als Reservemedikament gelten, das zum Einsatz kommt, wenn Methotrexat oder Azathioprin nicht ausreichend wirksam sind (3,4,6). Bei chronischer Iridozyklitis scheint Cyclosporin A gut wirksam zu sein (22,23). Eine spezielle Indikation ist bei Entwicklung eines "Makrophagen-aktivierenden Syndroms" (MAS) gegeben, einer gelegentlich medikamentös ausgelösten oder im Rahmen von Virusinfektionen auftretenden lebensbedrohlichen, mit Panzytopenie, Hepatopathie und ZNS-Manifestation einhergehenden Komplikation einer JIA (24-26). Langzeitbeobachtungen bei Kindern mit JIA, auch zur Abschätzung des Risikos, fehlen

bislang. Nur in Einzelfällen wurde bei Einsatz des Cyclosporin A als Antirheumatikum über maligne Komplikationen berichtet (21).

Chlorambucil, welches zu den effektivsten antirheumatisch wirksamen Substanzen in der Kinderrheumatologie zählt, ist wegen der Gefahr einer Induktion maligner Erkrankungen nur bei AA-Amyloidose indiziert, wenn sich bei diesen Patienten die Serumamyloid A- und/oder CRP-Konzentrationen anderweitig nicht ausreichend senken lassen (4,27). Neuere Möglichkeiten für die Behandlung der sekundären AA-Amyloidose mit vermutlich geringerem Risiko ergeben sich durch den Einsatz von TNF α -Inhibitoren (28).

Glucocorticoide

Glucocorticoide gehören nach wie vor zu den unverzichtbaren und in der Hand des Erfahrenen gut verträglichen Therapeutika der JIA. In der Erwachsenenrheumatologie hat sich eine Art Renaissance der Therapie mit Glucocorticoiden entwickelt (29,30). Absolute Indikationen für eine Therapie mit Glucocorticoiden stellen die lokale Applikation bei rheumatischer Iridozyklitis und die systemische Gabe bei zystischem Makulaödem und bei schwerer rheumatischer Myokarditis dar (31). Sehr hilfreich können intraartikulär verabreichte Glucocorticoide (Triamcinolonhexacetonid) sein (32-34). Bei der aktiven SJIA kommt man meist ohne eine längerfristige systemische Glucocorticoidtherapie nicht aus. Wegen der drohenden Wachstumsstörungen, aber auch wegen der zahlreichen anderen unerwünschten Wirkungen und der sich rasch entwickelnden „Cortisonpflichtigkeit“ sollten Glucocorticoide systemisch nur mit größter Zurückhaltung bei den nichtsystemischen Formen der JCA verwendet werden. Die Dosierung wird sehr unterschiedlich gehandhabt, möglicherweise wird nicht selten unnötig hoch dosiert (35). Gerade in der Kinderrheumatologie kann eine zu hoch dosierte und zu lange verabreichte Therapie mit Corticosteroiden dazu führen, dass die unerwünschten Wirkungen der Corticosteroidtherapie langfristig unangenehmer sind als die Erkrankung selbst. Im Kindesalter fällt insbesondere die Störung des Längenwachstums ins Gewicht, die bei langfristiger Verabreichung irreversibel sein kann. Bei länger dauernder Therapie sollte deshalb möglichst nicht über 0,15 mg Prednison-Äquivalent/ kg Körpergewicht/ Tag dosiert werden (31). Die Tagesdosis sollte vorzugsweise in einer morgendlichen Dosis verabreicht und eine alternierende Gabe angestrebt werden. Eine Stoßtherapie mit Megadosen („Pulstherapie“), z.B. 10 - 20 mg/kg

Körpergewicht an drei aufeinanderfolgenden oder alternierenden Tagen, kann in der Einstellphase auf ein Langzeitantirheumatikum die Zeit bis zu dessen Wirkungseintritt überbrücken helfen oder sonst schwer beeinflussbare Iridozyklitide zum Abklingen bringen.

Möglichkeiten bei „Therapieresistenz“

Bei „therapierefraktären“ Verläufen stehen uns verschiedene zusätzliche Möglichkeiten zur Verfügung (Tab.4).

Höher dosierte parenterale Methotrexat-Therapie

Die hier zur Diskussion stehenden Dosierungen liegen bei bis zu 15-20mg/qmKOF/Woche. Dosierungen über 15-20mg/qmKOF/Woche verstärken die erwünschten Wirkungen kaum, sondern erhöhen die Rate unerwünschter Wirkungen (19).

Kombination von Basistherapeutika

Bei der Kombination von Basistherapeutika können verschiedene Strategien verfolgt werden (vgl. Tab.5). Bei der parallelen Anwendung verschiedener Basistherapeutika werden mehrere Medikamente gleichzeitig gegeben. Beim „Step-up-Konzept“ werden bei ungenügender Wirksamkeit zu den bereits verabreichten Medikamenten schrittweise weitere Basistherapeutika in den Therapieplan eingefügt. Beim „Step-down-Konzept“, das vor allem bei hochaktiven, schweren Verläufen zu erwägen ist, beginnt man von vornherein mit mehreren Medikamenten und setzt entsprechend dem Therapiefortschritt eines nach dem anderen wieder ab. Bei der „Sägezahnstrategie“ wird frühzeitig auf ein anderes Basistherapeutikum gewechselt, sobald sich nachlassende Wirksamkeit des bisherigen Medikamentes herausstellt.

Bei Kindern liegen keine kontrollierten Studien über Kombinationen von Basistherapeutika vor. Dennoch sind diese Behandlungskonzepte mittlerweile auch in der pädiatrischen Rheumatologie sehr verbreitet (36,37). In Tabelle 6 sind einige der in der Kinderrheumatologie verwendeten Kombinationen aufgelistet.

Neuere zytotoxische Medikamente

Leflunomid (Arava®)

Für Leflunomid liegen bislang nur begrenzte Erfahrungen bei Kindern mit JIA vor. Allerdings wurde inzwischen eine internationale, multizentrische Studie abgeschlossen, deren Ergebnisse jedoch noch nicht publiziert sind (Stand August 2005). In Deutschland ist Leflunomid für die Erwachsenenrheumatologie seit Herbst 1999 zugelassen. Es handelt sich um ein Isoxazolderivat mit einer Halbwertszeit von 15 Tagen. Es wirkt durch Hemmung der Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) als Pyrimidinantagonist. Die Erfahrungen aus der Erwachsenenrheumatologie besagen, dass die Wirksamkeit der des Methotrexat vergleichbar ist. Die antirheumatische Wirkung soll etwas rascher als bei Methotrexat eintreten. Die unerwünschten Wirkungen umfassen gastrointestinale Probleme, Hautausschläge, Allergien, reversible Alopezie, Leukopenie und Hypertonie.

Mycophenolat Mofetil (Cellcept®)

Für die Kinder- und Jugendrheumatologie liegen lediglich Einzelfallerfahrungen vor. Nach dem bisherigen Eindruck ist die Wirksamkeit nicht „überwältigend“. Es handelt sich ebenfalls, wie bei Cyclosporin A, um ein aus der Transplantationsmedizin kommendes Medikament. Einen festen Platz hat es mittlerweile in der Behandlung einer Nierenbeteiligung bei systemischem Lupus erythematodes (38).

i.v. Immunglobuline

Diese Therapie wurde erstmals 1988 bei Still-Syndrom eingesetzt (39). Seither wurden mehrere Studien durchgeführt. Als Dosierung werden $\square 2\text{g/kgKG}$ alle vier Wochen vorgeschlagen. Es handelt sich um eine sehr teure Behandlung, die insgesamt die in sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt hat (39,40). Unerwünschte Wirkungen beziehen sich vor allem auf Überempfindlichkeitsreaktionen bei zu schneller Infusion und auf die Möglichkeit einer Infektionsübertragung, deren Häufigkeit nach früheren Übertragungen von Hepatitis C durch Einführen zusätzlicher Reinigungsschritte drastisch reduziert werden konnte (41).

Anti-Zytokin-Therapie

In der Pathogenese der JCA kommt proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor α (TNF α) oder Interleukin 1 (IL-1) eine wichtige Rolle zu. Mittlerweile entwickelte Zytokinhemmstoffe, vor allem des TNF α , werden seit einigen Jahren erfolgreich in der antirheumatischen Therapie eingesetzt. Für die Kinderrheumatologie bestehen Erfahrungen mit dem TNF-Rezeptor:Fc-Fusionsprotein Etanercept (Enbrel®). Kontrollierte Studien über Adalimumab und Infliximab bei JIA sind abgeschlossen, die Daten stehen allerdings nicht zur Verfügung (Stand August 2005). In einer kontrollierten Untersuchung an 69 Kindern mit polyartikulärer juveniler rheumatoider Arthritis, die nicht ausreichend auf Methotrexat angesprochen hatten, konnte bei 86% eine Wirksamkeit von Etanercept, die bei 70% sehr gut war, nachgewiesen werden (42,43). Seit Frühjahr 2000 ist Etanercept (Enbrel®) in Deutschland für Kinder und Jugendliche mit polyarthritischer JIA zugelassen. Bislang sind über 500 Kinder und Jugendliche in Deutschland dokumentiert mit überwiegend guten Ergebnissen (44).

Verschiedene günstige Aspekte dieser Therapie im Vergleich zu den bislang verfügbaren Medikamenten wurden bislang erkennbar (Tab. 7). So besitzt Etanercept im Vergleich zu den herkömmlichen Basistherapeutika einen rascheren Wirkungseintritt mit nicht selten eindrucksvollen Therapieeffekten. Untersuchungen bei Erwachsenen haben mittlerweile ergeben, dass die radiologische Progression verlangsamt werden kann. Kurz- und mittelfristig werden vergleichsweise wenig unerwünschte Wirkungen beobachtet. Die Hauptgefahr liegt in der Herabsetzung der Immunabwehr mit Begünstigung von systemischen Infektionen bis hin zur Sepsis. Vom Wirkungsmechanismus her könnte die Entstehung einer Amyloidose verhindert werden (TNF α stimuliert zusammen mit IL-6 und IL-1 die Leberzelle zur Produktion von Serumamyloid A). Etanercept scheint sich insofern zur Behandlung der AA-Amyloidose eignen (28). Dem stehen mögliche Nachteile gegenüber (Tab. 8): Die Daten sind gerade in Bezug auf die JIA spärlich (s.o.). Langzeiterfahrungen fehlen, so dass die Abschätzung des Risikos unerwünschter Spätkomplikationen, insbesondere die Begünstigung von Malignomen, unsicher bleibt. Die Gefahr einer Verstärkung von Infektionen ist zu beachten. Bei weltweit insgesamt etwa 250.000 behandelten Patienten (Stand 7/2005) wird gelegentlich von Patienten berichtet, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Etanercepttherapie eine aplastische Anämie bzw. Agranulozytose

entwickelten. Bei einzelnen Patienten wurden in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Etanercept Demyelinisierungserscheinungen beobachtet. Bei einem 5-jährigen Mädchen mit systemischer juveniler chronischer Arthritis manifestierte sich fünf Monate nach Beginn einer Behandlung mit Etanercept ein Typ I-Diabetes mellitus. Kürzlich wurde von der möglichen Auslösung eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) durch Etanercept berichtet (45). Andererseits wurde Etanercept in Einzelfällen erfolgreich zur Behandlung eines MAS eingesetzt. Hinsichtlich der Effekte von Etanercept auf die rheumatische Uveitis wurden unterschiedliche Beobachtungen gemacht (46-51); in unserer Erfahrung kam es in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer Therapie mit Etanercept mehrmals zur Reaktivierung bzw. zum Neuauftreten einer Uveitis. Insbesondere für Kinder nachteilig ist, dass Enbrel ein- bis zweimal pro Woche subkutan gespritzt werden muss. Bei systemischer JIA („Still-Syndrom“) ist die Wirkung eher enttäuschend. Zu beachten ist auch, dass Etanercept die Erkrankung offenbar nur so lange beeinflusst, wie es verabreicht wird. Bei Absetzen muss also mit einem Rezidiv gerechnet werden. Schließlich fallen die hohen Kosten ins Gewicht. Während die Jahreskosten für eine orale Methotrexatbehandlung bei € 150,-- bis 200,-- liegen, kostet die Jahresbehandlung mit Etanercept ca. € 20.000,--. Vorläufige Richtlinien für den Einsatz von Etanercept bei JIA wurden vorgeschlagen (52,53).

Autologe Stammzelltransplantation

Während der vergangenen Jahre wurde bei einigen Kindern mit therapierefraktärer JIA eine autologe Stammzelltransplantation vorgenommen. Dabei handelt es sich um ein sehr aggressives Therapie-Verfahren mit erheblichen Risiken. Die Durchführung ist kurz in Tabelle 9 beschrieben. Das Therapieprinzip besteht in der Zerstörung des Knochenmarks bzw. des Immunsystems („Konditionierung“, Tab. 9), womit die zur JIA führende Autoimmunpathogenese unterbrochen werden soll. Anschließend werden die zuvor gewonnenen Stammzellen („CD34-positive Zellen“, Tab. 9) reinfundiert und ermöglichen so im Verlauf der folgenden Wochen den Aufbau eines „neuen“ Immunsystems ohne die autoreaktiven, zur Entstehung der JIA beitragenden Lymphozyten-Klone. Während der Phase des Wiederaufbaus des Immunsystems besteht eine lebensbedrohende Infektionsgefahr, die eine entsprechende Betreuung nach dem Eingriff erforderlich macht. Wegen der noch zu kurzen Erfahrungen ist das Malignomrisiko nicht ausreichend abschätzbar. - Derzeit wird die autologe Stammzelltransplantation wegen des erheblichen Risikos () nur bei sonst hoffnungslosen, schwersten Fällen erwogen.

Beendigung der medikamentösen Therapie

Eine Reduktion und schließlich Beendigung der medikamentösen Therapie ist indiziert, wenn die Erkrankung mindestens sechs Monate klinisch und humoral zur Ruhe gekommen ist. Da eine abrupte Therapiebeendigung von einer erhöhten Rezidivgefahr bedroht ist, sollte das Absetzen ausschleichend über Monate unter Supervision eines erfahrenen Kinderrheumatologen erfolgen.

Zusammenfassung

Im Vergleich zur Situation vor 10-15 Jahren haben sich die therapeutischen Möglichkeiten bei juveniler idiopathischer Arthritis verbessert. Viel versprechend erscheinen insbesondere die neuen immuntherapeutischen Ansätze, insbesondere die Anti-Zytokin-Therapie. Wir sind allerdings noch weit davon entfernt, eine kausale und langfristig wirksame Behandlung zur Verfügung zu haben. Die Anti-TNF α -Therapie ist noch zu teuer und nur so lange wirksam, wie sie verabreicht wird. Bei Still-Syndrom und bei Kollagenosen konnten sich Anti-Zytokintherapien bislang nicht durchsetzen. Nach Beginn der neuen Ära der „biologischen Therapien“ werden künftig weitere, möglicherweise noch günstigere therapeutische Möglichkeiten zu erwarten sein.

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

Homepage: www.rheuma-kinderklinik.de

Literatur

1. Berntson L, Fasth A, Andersson-Gare B, et al. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. J Rheumatol 2001;28:2737-43.
2. Häfner R. Juvenile idiopathische Arthritis. Die neue Nomenklatur und Klassifikation der chronischen Arthritis im Kindesalter. Akt Rheumatol 2002;27:18-21.
3. Häfner R, Michels H, Arbogast M, Meier T. Juvenile idiopathische Arthritis. In: Domschke W, Hohenberger W, Meinertz T, Possinger K, Reinhardt D, Tölle R, Herausg. Therapie-Handbuch. München: Urban & Schwarzenberg, 2003:1-5.
4. Michels H. Juvenile Arthritis (JCA, M08). In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F, Herausg. Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Berlin: Springer, 2001:674-94.
5. Knöppel C, Klinger O, Soergel M, et al. Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. Monatsschr Kinderheilkd 2000;148:904-8.
6. Laxer RM, Gazarian M. Pharmacology and Drug Therapy. In: Cassidy JT, Petty R E, eds. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2001:90-146.
7. Topol EJ. Arthritis medicines and cardiovascular events--"house of coxibs". JAMA 2005;293:366-8
8. Keitel W, Keitel R. Basistherapie der rheumatoiden Arthritis. Teil 1: Charakterisierung und Anwendungsregeln. MMW-Fortschr Med 1999;51:575-96.
9. Häfner R. Juvenile idiopathische Arthritis: Wann welches Basistherapeutikum und wie lange? Akt Rheumatol 2005;30:187-90.
10. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A. - U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. N Engl J Med 1986;314:1269-76.
11. Suschke HJ. Die Behandlung der juvenilen Spondylarthritis und der reaktiven Arthritis mit Sulfasalazin. Monatsschr Kinderheilk 1992;140:658-60.
12. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum 1998;41:808-16.

13. Jung JH, Jun JB, Yoo DH, et al. High toxicity of sulfasalazine in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:245-8.
14. Silverman ED. Systemischer Lupus erythematoses im Kindesalter – ein Update. *Akt Rheumatol* 2002;27:179.
15. Wallace CA. On beyond methotrexate treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:499-504.
16. Leipold G, Schütz E, Haas JP, Oellerich M. Azathioprine-induced severe pancytopenia due to a homozygous two-point mutation of the thiopurine methyltransferase gene in a patient with juvenile HLA-B27-associated spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1896-8.
17. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992;326:1043-9.
18. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57.
19. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:2191-201.
20. Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:297-302.
21. Krugmann J, Sailer-Hock M, Müller T, et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma and legionella pneumophila infection complicating treatment of juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate and cyclosporine A. *Hum Pathol* 2000;31:253-5.
22. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 1998;82:737-42.
23. Schlote T, Dannecker G, Thiel HJ, Zierhut M. Cyclosporin A in der Therapie der chronischen Uveitis im Kindesalter. *Ophthalmologie* 1996;93:745-8.
24. Morhart R, Truckenbrodt H. Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS). *Monatsschr Kinderheilk* 1997;145:918-27.
25. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996;129:750-4.

26. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996;128:275-8.
27. David J, Vouyiouka O, Ansell BM, et al. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: A morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:85-90.
28. Michels, H., Häfner, R., and Linke, R. P. Etanercept in the treatment of AA Amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis - preliminary experience. Grateau, G., Kyle, R. A., and Skinner, M. *Amyloid and Amyloidosis*. 272-274. 2005. London, CRC Press.
29. Kirwan JR, and the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.
30. Kirwan JR, Kim KK. Low dose corticosteroids in early rheumatoid arthritis: Can these drugs slow disease progression? *Drugs Aging* 1996;8:157-61.
31. Michels H. Juvenile idiopathische Arthritis - wann brauchen wir Glucocorticoide? *Akt Rheumatol* 2005;30:183-6.
32. Breit W, Frosch M, Meyer U, et al. A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2696-702.
33. Huppertz HI, Tschammier A, Horwitz A, Schwab O. Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth. *J Pediatr* 1995;127:317-21.
34. Michels H, Ackermann L, Kettner HO, et al. Triamcinolon-Hexacetonid in der Lokalbehandlung der Gonarthritiden bei oligoartikulärer juveniler chronischer Arthritis. *Kinder-Rheumatol* 1991;1/1:9-16.
35. Michels H. What is low-dose corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis? *Z Rheumatol* 2000;59 (Suppl.2):II/127-II/130.
36. Oppermann J. Therapie rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter. *Innovatis* 2000;1:18-24.
37. Shaikov A, Maximov A, Speranskij AI, et al. Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis - preliminary results of a longterm study. *J Rheumatol* 1992;19:612-6.
38. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.

39. Groothoff JW, van Leeuwen EF. High dose intravenous gammaglobulin in chronic systemic juvenile arthritis. *Br Med J* 1988;296:1362-3.
40. Giannini EH, Lovell DJ, Silverman ED, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase I/II study. Pediatric Collaborative Study Group. *J Rheumatol* 1996;23:919-24.
41. Ballou M. Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42:458-9.
42. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-9.
43. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2000;342:763-9.
44. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638-44.
45. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:401-3.
46. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2003;87:925.
47. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1411-5.
48. Reiff A. Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-refractory uveitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2079-80.
49. Rosenbaum JT. Effect of etanercept on iritis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3736-7.
50. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001;45:252-7.
51. Tiliakos AN, Tiliakos NA. Ocular inflammatory disease in patients with rheumatoid arthritis taking etanercept: Is discontinuation necessary? *J Rheumatol* 2003;30:2727.
52. Horneff G, Forster J, Seyberth HW, Michels H. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie zur Therapie mit Etanercept. *Monatsschr Kinderheilk* 2001;149:1066-9.
53. Vogel-Gerlicher P, Kettner HO, Michels H. Etanercept - wann und wann nicht? Eine Übersicht. *Akt Rheumatol* 2005;30:191-4.

Tabelle 1:

Bei Kindern mit JIA gebräuchliche nichtsteroidale Antirheumatika.

Substanz	Tagesdosis (mg/kgKG/Tag)	Zahl der Einzeldosen pro Tag	Saftform verfügbar?
Acetylsalicylsäure ¹	50 - 80	3 - 4	Nein ¹
Diclofenac ²	02 - 03	3 - 4	Nein ²
Ibuprofen	20 - 40	3 - 4	Ja
Naproxen ³	10 - 15	2	Ja ³
Indometazin	02 - 03	3 - 4	Ja

1. zur exakteren Dosierung im Kleinkindalter 100mg- und Brausetabletten erhältlich
2. zur exakteren Dosierung im Kleinkindalter in Wasser auflös- und halbierbare 46,5 mg-Tabletten erhältlich
3. Suspension in Deutschland über die Schweiz beziehbar (Kosten werden u. U. nicht von den Krankenkassen übernommen).

Tabelle 2:

Einteilung der nichtsteroidalen Antirheumatika (COX, Cyclooxygenase)

Einteilung	Beispiele	Bemerkung
Selektive COX-1-Inhibitoren	Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure	Therapeutisch für Thrombozyten- aggregationshemmung verwendet
Nichtselektive COX-Inhibitoren	Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Indometazin	
Präferentielle COX-2-Inhibitoren	Meloxicam	Für Kinder bislang nicht zugelassen
Selektive COX-2-Inhibitoren	Celecoxib	Für Kinder bislang nicht zugelassen

Tabelle 3:

Subgruppen-bezogene Verwendung von „Basistherapeutika“ und Immunsuppressiva /Zytostatika bei juveniler idiopathischer Arthritis. Gehen die oligoarthritischen Beginnformen in einen polyarthritischen Verlauf über, so können die bei den polyarthritischen Subgruppen verwendeten Substanzen auch hier indiziert sein.

JIA Kategorie						
SUBSTANZ	Oligol	Enthesitis- assoziierte Arthritis	Psoriasis- assoziierte Arthritis	RFnegPoly	RFposPoly	SJCA
(OH-) Chloroquin	+	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	±	±	± ¹
Sulfasalazin	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	±	±	<input type="checkbox"/> ²
Azathioprin	bei Uveitis ³	<input type="checkbox"/>	±	+	+	+
Methotrexat	bei Uveitis ³	<input type="checkbox"/>	+	+	+	+
Cyclosporin A	bei Uveitis ³	<input type="checkbox"/>	±	+	+	+
Leflunomid	bei Uveitis? ⁵	<input type="checkbox"/>	±	+	+	+
Mycophenolat	bei Uveitis? ⁵	<input type="checkbox"/>	±	+ ⁵	+ ⁵	+ ⁵
Chlorambucil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	bei Amyloidose ⁴

1. Eventuell in der Kombination mit Immunsuppressiva.
2. Bei SJCA mit persistierenden systemischen Zeichen kontraindiziert, da u.a. ein Makrophagen-aktivierendes Syndrom ausgelöst werden kann.
3. Option, wenn kein befriedigendes Ansprechen auf Lokalthherapie nach 6 - 8 Wochen.
4. Die AA-Amyloidose kommt am häufigsten bei SICA vor, seltener bei den übrigen Subgruppen, bei denen im Falle einer Amyloidose Chlorambucil ebenfalls indiziert sein kann.

5. Die Verwendung bei JIA muss entsprechend der Datenlage als „experimentell“ eingestuft werden

Abkürzungen: Oligo . Oligoarthritis ; RFnegPoly, Rheumafaktor-negative Polyarthrit; RFposPoly. Rheumafaktor-positive Polyarthrit; SJIA, systemische juvenile idiopathische Arthritis; +, Indikation gegeben; □, meist nicht indiziert; ± , bei blanden Verläufen oder in Kombination mit anderen Substanzen verwendbar

Tabelle 4:

Medikamentöse Möglichkeiten bei "therapierefraktären" Fällen (siehe Text).

1. Höher dosiertes und parenteral verabreichtes Methotrexat
2. Kombination von Langzeitantirheumatika
3. Neuere zytotoxische Medikamente wie Leflunomid (AravaR)
4. i.v. Immunoglobuline
5. Anti-Zytokine, insbesondere Anti-TNF α
6. Autologe Stammzelltransplantation

Tabelle 5:

Strategien bei der Kombination von Langzeitantirheumatika.

1. Parallele Gabe mehrerer Langzeitantirheumatika
2. „Step-up-Konzept“
3. "Step-down-Konzept"
4. "Sägezahn-Strategie"

Tabelle 6:

Kombinationen von Langzeitantirheumatika bei JIA (Beispiele).

Methotrexat plus	Azathioprin plus
1. Chloroquin oder	1. Chloroquin oder
2. Sulfasalazin oder	2. Cyclosporin A
3. Natrium-Aurothiomalat oder	
4. Cyclosporin A oder	
5. Azathioprin	

Tabelle 7:

Etanercept: günstige Aspekte (siehe Text)

1. Therapeutische Effektivität ist bereits nach 2-4 Wochen beurteilbar
2. Nicht selten eindrucksvolle Effektivität
3. Radiologische Progression wird möglicherweise verlangsamt
4. Bei kurzfristiger Beobachtung relativ wenig unerwünschte Wirkungen
5. Behandlung der AA-Amyloidose?

Tabelle 8:

Etanercept: Mögliche Nachteile (siehe Text)

1. Ungenügende Datenlage
2. Keine Langzeiterfahrungen
3. Begünstigung von Infektionen
4. Agranulozytose, aplastische Anämie
5. Demyelinisierung?
6. Diabetes mellitus Typ I ?
7. Auslösung eines Makrophagenaktivierungssyndroms?
8. Subkutane Applikation ein- bis zweimal pro Woche
9. Rezidivgefahr bei Beendigung der Therapie
10. Hohe Kosten

Tabelle 9:

Prinzipielles Vorgehen bei autologer Stammzelltransplantation (Unterschiede zwischen den Zentren).

1. Sammeln der CD34-positiven Zellen
2. "Konditionierung": a) Gabe von Anti-Lymphozytenglobulin (Pferd), b) 50mg Cyclophosphamid (Endoxan®) pro kg KG pro Tag für vier Tage sowie eventuell c) optional: "milde" Ganzkörperbestrahlung (4 Gray)
3. Reinfusion der gewonnenen CD34-positiven Zellen (Stammzellen) (= Stammzelltransplantation)
4. Intensivbetreuung während der Phase der Knochenmarksaplasie
5. Langzeitbeobachtung.