



## Medikamentöse Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis

### Einführung

Medikamente werden bei rheumatischen Erkrankungen hauptsächlich aus drei Gründen eingesetzt:

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

Die Ursache der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) kennen wir bislang noch nicht. Wir verfügen jedoch über eine große Auswahl wirksamer und nebenwirkungsarmer Medikamente, um die Entzündung zu kontrollieren. So kann in aller Regel für jedes betroffene Kind ein befriedigender Weg gefunden werden. Dabei ist für die meisten Kinder eine medikamentöse Behandlung notwendig.

Medikamente weisen erwünschte 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 oder auch des Apothekers 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, der medikamentösen Behandlung jedoch große Vorbehalte entgegengebracht 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 möglichen unerwünschten Wirkungen der verwendeten Medikamente. 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 äußerst selten. Wichtig in diesem Zusammenhang sind die 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, Infektionen oder Operationen verhalten sollen.

### **Welche Medikamente stehen uns zur Verfügung?**

Die antirheumatisch wirksamen Medikamente werden in verschiedene Gruppen eingeteilt:

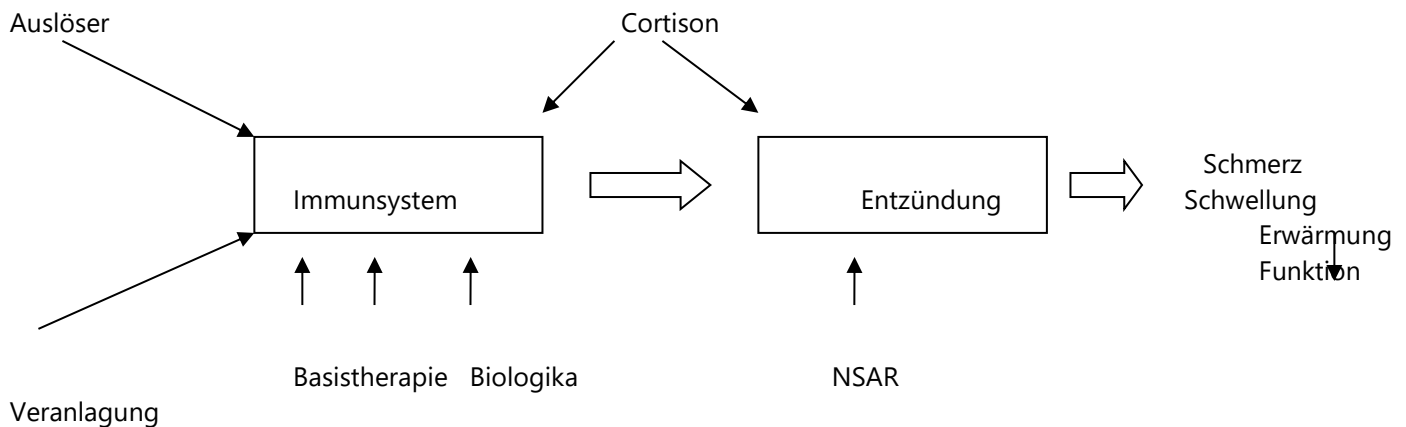
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- Basistherapeutika
- Biologika (und Biosimilars)
- Cortison-Präparate

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 wurde bis vor kurzem nur unter dem Namen Arava<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> abgegeben. Inzwischen wird Diclofenac auch von „Nachahmerfirmen“ unter mehr als 30 verschiedenen Firmennamen verkauft. Man spricht bei diesen Nachahmer-Präparaten mit derselben Wirksubstanz von „Generika“ (Einzahl „Generikum“). 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. Generika 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 so beschreiben, wie in der Abbildung dargestellt:



Ein oder mehrere Auslöser, z.B. Infektionen oder Unfälle können bei Menschen mit entsprechender Veranlagung das Immunsystem 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, also ursächlich wirken. Da wir zumindest bisher weder die Auslöser der Erkrankung noch die individuelle Veranlagung ändern können, verfügen wir bislang über keine ursächliche Behandlung. Mit Hilfe der derzeit verfügbaren Medikamente lässt sich die rheumatische Grunderkrankung in den meisten Fällen dennoch gut beeinflussen.

Die Medikamente greifen wie folgt in den Erkrankungsprozess ein:

Die nichtsteroidalen Antirheumatika wirken schmerzlindernd, entzündungshemmend und auch fiebersenkend. Die Basistherapeutika sollen das Immunsystem umstimmen, also immunmodulierend wirken, und so den nachfolgenden rheumatischen Entzündungsprozess verhindern. Cortisonpräparate wirken sowohl auf das Immunsystem als auch direkt auf den Entzündungsprozess ein. Die Biologika hemmen stark entzündungsfördernde Botenstoffe wie TNF $\alpha$ , Interleukine und andere.

### 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, die man auch als Steroide bezeichnet, abgrenzen. Schon in geringerer Dosierung weisen sie auch fiebersenkende und schmerzstillende Wirkungen auf und gehören deshalb zu den am häufigsten verordneten Medikamenten überhaupt. Allerdings sind sie in aller Regel zu schwach, um eine rheumatische Erkrankung alleine zu behandeln.

### 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). 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, 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. 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?**

Da NSAR die Magenschleimhaut reizen können, sollten sie nie mit leerem Magen eingenommen werden. Meist werden sie nach den Hauptmahlzeiten verabreicht. Wenn Kinder morgens besonders starke Schmerzen oder Morgensteifigkeit aufweisen, kann auch eine Gabe abends vor dem Einschlafen sinnvoll sein, um in den frühen Morgenstunden noch eine gewisse Wirkung zu haben. Dann sollten die Kinder noch eine kleine Spätmahlzeit zu sich nehmen, bevor sie das NSAR einnehmen.

Kleinkinder akzeptieren Medikamente in Saftform eher. Diese ist in Deutschland für die Präparate Indometazin (Indopäd®) und Ibuprofen (z.B. Nurofen®, Ibuflam®) verfügbar. Naproxen-Saft (Proxen®) muss in Deutschland übers Ausland bezogen werden und wird deshalb von den Krankenkassen nicht immer bezahlt.

Die Saftform hat den Vorteil, dass sie eine genaue Dosierung ermöglicht, was bei kleinen Kindern sehr wichtig ist. Mit Hilfe einer Spritze mit Skala kann die genaue Menge des Saftes aufgezogen und dem Kind direkt verabreicht werden.

Viele NSAR werden im Körper relativ rasch abgebaut. 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. Ibuprofen, Indometazin), müssen meist drei bis vier mal über den Tag verteilt eingenommen werden, damit die Medikamentenkonzentration im Blut ausreichend hoch, also wirksam bleibt. Präparate mit längerer HWZ brauchen dagegen nur ein- oder zweimal pro Tag gegeben werden (z.B. Naproxen).

### **Welche unerwünschten Wirkungen der NSAR können auftreten?**

An dieser Stelle werden 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, eingenommen werden.

Die antithrombotische („Blut verdünnende“) Wirkung der NSAR kann zu vermehrter Blutungsbereitschaft führen. Dann fallen die Kinder durch eine über das übliche Maß hinaus gehende Anzahl blauer Flecken oder durch Nasenbluten auf. Besonders beachtet werden muss diese Wirkung vor Operationen, etwa vor einer Mandeloperation. Die NSAR müssen mindestens 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 oder Harnwegsinfektionen anfangs keine Schmerzen auftreten und die Diagnose deshalb verzögert gestellt wird. Darum sollen Kinder, die mit NSAR behandelt werden, bei Infekten oder unklarem Fieber vom Arzt genau untersucht werden. Vor allem in höherer Dosierung können die NSAR Schwindelgefühl und Ohrensausen verursachen. Zu den unerwünschten Wirkungen auf das zentrale Nervensystem gehören Müdigkeit, Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen. Manche Kinder reagieren auch mit Verhaltensauffälligkeiten wie Aggressivität oder depressiven Verstimmungen. 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 oder allergische Reaktionen. Durch Sonnenlicht begünstigte Hautausschläge unter Naproxen 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. Wie aus der Abbildung ersichtlich, 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. Wir erwarten von diesen Medikamenten eine tiefergehende Wirkung auf den rheumatischen Entzündungsprozess.

Gemeinsam ist den verschiedenen Basistherapeutika, dass ihre Wirkung verzögert, meist erst nach Wochen bis Monate, eintritt. Therapieerfolge werden etwa bei zwei Drittel der Patienten erzielt. Die therapeutische Einstellung auf Basistherapeutika erfordert spezielle

Erfahrung und bleibt deshalb in der Regel dem Kinderreumatologen bzw. der Spezialklinik vorbehalten.

### **Welche Basistherapeutika kennen wir?**

Zu den Basistherapeutika gehören die Immunsuppressiva Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid, Ciclosporin A und Mycophenolatmofetil sowie die regulierend ins Immunsystem eingreifenden Substanzen (Hydroxy-)Chloroquin und Sulfasalazin.

---

#### **Immunsuppressiv wirkende Basistherapeutika**

- Methotrexat (Metex®, Lantarel®)
- Azathioprin (Imurek®)
- Ciclosporin A (Sandimmun®)
- Leflunomid (Arava®)
- Mycophenolatmofetil (Cellcept®, Myfortic®)

#### **Nicht immunsuppressiv wirkende Basistherapeutika**

- Chloroquin, Hydroxychloroquin (Resochin®, Quensyl®)
  - Sulfasalazin (Azufidine RA®)
- 

### **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 solange weiter verabreicht bis die Basistherapie Wirkung zeigt.

### **Welche unerwünschten Wirkungen sind bei den Basistherapeutika zu beachten?**

Hier kann man zunächst unterscheiden zwischen den immunsuppressiv und nicht immunsuppressiv wirkenden Medikamenten. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der **Immunsuppressiva** hängen mit der Hauptwirkung dieser Präparate zusammen, der Suppression (Hemmung) des Zellwachstums. Davon sind schnell wachsende Organe wie das Immunsystem und das blutbildende Knochenmark besonders betroffen. So können durch Hemmung des Immunsystems vermehrt Infektionen auftreten oder ansonsten harmlose Infekte schwerer verlaufen. Durch Wirkung auf das Knochenmark kann sich die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen verringern.

Da in der Rheumatologie meist relativ niedrige Dosierungen verwendet werden, stehen diese Probleme jedoch nicht im Vordergrund. Bei sorgfältiger ärztlicher Überwachung und regelmäßigen Laborkontrollen können Infektionen und Blutbildveränderungen frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Im Weiteren werden die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der einzelnen Medikamente beschrieben. Hier können lediglich Schwerpunkte dargestellt werden. Weitergehende Informationen erhalten Sie vom behandelnden Arzt oder aus dem Beipackzettel.

Bei **Methotrexat (MTX)** treten relativ häufig Beschwerden von Seiten des Magen-Darmtraktes wie Übelkeit oder Bauchschmerzen auf. Da die Wochendosis meist an einem

Tag gegeben wird, sind diese Probleme zeitlich relativ begrenzt. Als besonderes Problem entwickelt sich unter MTX Therapie bei fast der Hälfte der Kinder ein Ekelgefühl und eine Aversion gegen das Medikament. Dies kann so ausgeprägt sein, dass die Therapie nicht fortgesetzt werden kann.

Gegen die Übelkeit nach Gabe von MTX hilft Odansetron (Zofran®), das als Tablette ein bis zwei Stunden vor der MTX-Gabe oder auch am nächsten Tag verabreicht wird oder auch ein sogenanntes Seaband, das als Armband in der Apotheke besorgt werden kann und für einige Stunden nach der MTX Gabe angelegt wird. Bei Ekel vor der MTX-Gabe kann die Art der Verabreichung verändert werden. MTX kann als Spritze unter die Haut (subkutan), als Tablette oder auch als Saft (zur Injektion vorgesehene MTX-Ampullen in Orangensaft) verabreicht werden.

Wegen möglicher Wirkungen auf die Leber müssen unter MTX die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden. Jugendliche müssen auf die zusätzliche Belastung der Leber durch Alkoholgenuss hingewiesen werden und sie sollten Alkohol weitgehend meiden.

Hartnäckiger Husten kann auf Nebenwirkungen an der Lunge hindeuten, was allerdings im Kindesalter ausgesprochen selten vorkommt.

Auch bei **Azathioprin** können Magen-Darmstörungen, Erhöhung der Leber- und Bauchspeicheldrüsenwerte auftreten. Gelegentlich tritt eine akut entzündliche Reaktion mit Fieber, hohen Entzündungszeichen und massivem Anstieg der Leber- und Bauchspeicheldrüsenwerte auf. Dies erfordert sofortiges Absetzen des Medikamentes.

Selten (bei ca. 3 pro 1000 Menschen) muss mit einer angeborenen Überempfindlichkeit gegenüber Azathioprin infolge eines Mangels an dem Enzym TPMT (= Thiopurinmethyltransferase) gerechnet werden. Das TPMT hat die Aufgabe, Azathioprin abzubauen. Ist TPMT nicht ausreichend vorhanden, verbleiben zu hohe Azathioprinmengen im Körper. Dies zeigt sich vor allem etwa 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn durch einen starken Abfall der weißen Blutkörperchen. Deshalb bestimmen wir bei allen Kindern vor Therapiebeginn mit Azathioprin den TPMT-Gehalt im Blut.

Unter Therapie mit **Ciclosporin A** muss vor allem auf Nierenfunktionsstörungen sowie Blutdrucksteigerungen geachtet werden. Da in der Rheumatologie meist relativ niedrige Dosierungen von Ciclosporin A verwendet werden, treten diese Nebenwirkungen eher selten auf. Bei höheren Dosen kann die Therapie durch Bestimmung der Medikamentenkonzentration im Blut gesteuert werden. 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 sich bei gleichzeitiger Einnahme bestimmter Medikamente wie Erythromycin (Antibiotikum) die Ciclosporinkonzentration und damit auch die Nebenwirkungen erhöhen können. Auch ein akuter Flüssigkeitsverlust durch Erbrechen oder Durchfall kann zu kritischen Situationen führen, wenn die Kinder Ciclosporin A bekommen. In solchen Situationen muss frühzeitig Flüssigkeit über eine Infusion verabreicht werden.

**Leflunomid** kann zu einer Blutdruckerhöhung, zu Störungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes wie Durchfall, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, zu Haarausfall und auch zu Kopfschmerzen führen. Auch ein Anstieg der Leberwerte wird relativ häufig beobachtet. Da Leflunomid eine sehr lange Halbwertszeit besitzt, bleibt es nach Absetzen

noch relativ lange im Körper. Bei Bedarf kann es aber mit Hilfe des Medikamentes Cholestyramin oder mit Medizinkohle rasch über den Darm ausgeschieden werden.

Unter Therapie mit **Mycophenolatmofetil (MMF)** muss auf Veränderungen des Blutbildes, Störungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes, Nierenfunktionsstörungen, Blutdruckveränderungen und Kopfschmerzen geachtet werden. Durch regelmäßige ärztliche und Laborkontrollen lassen sich die unerwünschten Wirkungen in aller Regel früh- bzw. rechtzeitig erkennen, so dass entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können.

Die Medikamente **Chloroquin und Hydroxychloroquin** werden auch zur Vorbeugung bzw. Behandlung von Malaria eingesetzt und deshalb als Antimalariamittel bezeichnet. Wir sehen unerwünschte Wirkungen dieser Medikamente vergleichsweise selten. Auftreten können Hautausschläge, vermehrte Lichtempfindlichkeit der Haut und der Augen, Durchfälle, Bauch- und Kopfschmerzen sowie selten auch Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmungen bzw. Stimmungsschwankungen. Bei Kindern mit bekanntem Anfallsleiden können Anfälle begünstigt werden; solche Kinder sollten deshalb von einer Therapie mit Antimalariamitteln ausgenommen werden. Extrem selten aber bedeutsam sind unerwünschte Wirkungen auf die Netzhaut, die zu bleibenden Sehstörungen führen können. Sie treten vor allem bei hohen Dosen auf, wie sie in der Rheumatologie normalerweise nicht angewandt werden. Wir empfehlen dennoch spezielle augenfachärztliche Kontrollen vor Therapiebeginn und im Verlauf alle drei bis sechs Monate. Einlagerungen von (Hydroxy-) Chloroquin in die Hornhaut werden vom Kind selbst nicht bemerkt, führen nicht zu Sehverlust und verschwinden nach Absetzen der Therapie.

Vor Therapie und im Verlauf kontrollieren wir auch die Herzstromkurve (EKG), da es unter Therapie mit Antimalariamitteln zu Veränderungen in der Erholungsphase des Herzens kommen kann (Verlängerung der QT-Zeit).

Unter Therapie mit **Sulfasalazin** muss vor allem mit Beschwerden des Magen-Darmtraktes gerechnet werden. Darüber hinaus sind Blutbildveränderungen, Hautausschläge, Nebenwirkungen von Seiten des Gehirns wie Kopfschmerzen, Konzentrations- oder Wahrnehmungsstörungen und Nierenveränderungen mit vermehrter Eiweißausscheidung im Urin möglich. Bei männlichen Patienten kann sich vorübergehend die Zahl der Spermien verringern. Diese normalisiert sich nach Absetzen des Medikamentes jedoch rasch wieder.

### **Was versteht man unter Biologika (und Biosimilars)?**

Die ersten Biologika kamen um die Jahrtausendwende auf den Markt. Sie wurden entwickelt infolge neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Die immunologische Forschung entdeckte Botenstoffe wie Interleukine und TNF $\alpha$ , die bei der Entstehung von rheumatischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Biologika sind Medikamente, die gezielt diese Botenstoffe hemmen und somit rheumatische Prozesse unterdrücken. Die Natur hat für diese Botenstoffe natürlich auch wichtige regulierende Vorgänge im Körper vorgesehen, z.B. die Bekämpfung von Infektionen, woraus sich mögliche Nebenwirkungen der Biologika ableiten.

Biosimilars sind, ähnlich wie die Generika oben, ‚Nachbauten‘ von Biologika von anderen Firmen. Allerdings ist der Herstellungsprozess so komplex, dass die Zulassungsbehörden



für diese Medikamente jeweils eine eigene Zulassungsstudie benötigen. Damit ist gewährleistet, dass Biosimilars genauso gut wirken wie das ursprüngliche Präparat – daher verwenden wir Biosimilars ganz genauso in der klinischen Praxis.

### **Welche Biologika gibt es bisher in der Rheumatologie?**

Die ersten Biologika waren gegen den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ) gerichtet. Beim TNF $\alpha$  handelt es sich um ein sogenanntes Zytokin. Zytokine sind hormonähnliche Botenstoffe, die Informationen zwischen den Zellen des Immunsystems vermitteln.

Bei der Entstehung der rheumatischen Entzündung spielt das Zytokin TNF $\alpha$  eine wichtige Rolle. Wird die Wirkung von TNF $\alpha$  vermindert, so wird die Entzündungsreaktion schwächer. Bisher stehen in der Kinderrheumatologie folgende TNF $\alpha$ -blockierende Medikamente zur Verfügung:

Etanercept (Enbrel $\text{\textcircled{R}}$ , auch Nepexto $\text{\textcircled{R}}$ , Benepali $\text{\textcircled{R}}$  u.a.), Adalimumab (Humira $\text{\textcircled{R}}$ , Hyrimoz $\text{\textcircled{R}}$ , Amgevita $\text{\textcircled{R}}$  u.a.), Infliximab (Remicade $\text{\textcircled{R}}$ , auch Imraldi $\text{\textcircled{R}}$  u.a.) und Golimumab (Simponi $\text{\textcircled{R}}$ ). Neben den TNF $\alpha$ -blockierenden Medikamenten stehen weitere Biologika für die Behandlung der JIA zur Verfügung. Sie heißen Abatacept (Orencia $\text{\textcircled{R}}$ ), Anakinra (Kineret $\text{\textcircled{R}}$ ), Canacinumab (Ilaris $\text{\textcircled{R}}$ ) und Tocilizumab (RoActemra $\text{\textcircled{R}}$ ), sowie neu auch Secukinumab (Cosentyx $\text{\textcircled{R}}$ )

Abhängig von Alter und Untergruppe der JIA sind für Kinder Etanercept, Adalimumab, Abatacept, Canacinumab, Tocilizumab und Secukinumab zugelassen. Was dies bedeutet, lesen Sie weiter unten.

### **Wann und wie werden die Biologika eingesetzt?**

Biologika werden normalerweise erst dann verordnet, wenn die Basistherapeutika, insbesondere Methotrexat nicht ausreichen wirken. Wenn möglich sollten die Biologika auch mit Methotrexat kombiniert werden. Es gibt Studien, die zeigen, dass beide Medikamente zusammen besser wirken, als eines alleine. Außerdem kann der Körper gegen die Biologika Antikörper bilden. Diese binden sich noch in der Blutbahn an das Medikament und es wird in seiner Wirkung abgeschwächt oder gar wirkungslos. Dieser immunologische Vorgang kann durch das Immunsuppressivum Methotrexat verhindert oder zumindest verzögert werden.

Die verschiedenen Biologika haben ganz unterschiedliche Wirkungsweisen und werden deshalb individuell je nach Krankheitsform eingesetzt. So wirken die TNF $\alpha$ -blockierenden Medikamente gut bei allen JIA Formen, die ohne Fieber und Organbeteiligung einhergehen, also den sogenannten nicht-systemischen Formen der JIA. Wenn das Kind zusätzlich eine Uveitis hat, wird man mit dem Einsatz von Etanercept eher zurückhaltend sein, da die Erfahrung gezeigt hat, dass dieses Biologikum für die Uveitis weniger gute Ergebnisse bringt. In Einzelfällen haben wir darunter sogar eine Verschlechterung der Augenentzündung gesehen. Man wird dann eher mit Adalimumab oder Infliximab behandeln. Auf der anderen Seite ist im Schnitt die Anzahl an unerwünschten Wirkungen, insbesondere schweren Infektionen, unter Etanercept am geringsten.

Bei nichtsystemischer JIA wird man die Biologikatherapie mit TNF $\alpha$ -blockierenden Medikamenten beginnen. Wenn darunter kein befriedigendes Ergebnis erreicht wird oder Nebenwirkungen auftreten, kann man die Therapie auf Abatacept oder Tocilizumab umstellen.

Bei der systemischen JIA mit Fieber und Organbeteiligung sind die TNF $\alpha$ -blockierenden Medikamente weniger wirksam. Hier wird man die Therapie mit Anakinra, Canakinumab oder Tocilizumab beginnen. Diese Medikamente sind gegen sogenannte Interleukine gerichtet. Anakinra und Canakinumab gegen Interleukin 1, Tocilizumab gegen Interleukin 6. Da die Interleukine bei der Entstehung von starken fieberhaften Entzündungsreaktionen beteiligt sind, kann ihre Unterdrückung durch diese Medikamente zu einer raschen Besserung der systemischen JIA führen.

Die Biologika sind empfindliche Eiweißmoleküle, die im Magendarmtrakt rasch verdaut und nicht ausreichend ins Blut gelangen würden. Deshalb müssen sie alle gespritzt werden. Die meisten Biologika stehen als subkutane Injektion zur Verfügung, das heißt man kann sie zu Hause selbst unter die Haut spritzen. Infliximab, Abatacept und Tocilizumab werden über die Vene verabreicht, was bedeutet, dass die Kinder in der Arztpraxis oder im Krankenhaus über mehrere Stunden eine Infusion bekommen. Meist erfolgt dies in Abständen von vier Wochen. Für die hochentzündliche systemische Form muss Tocilizumab alle zwei Wochen infundiert werden. Tocilizumab und Abatacept stehen auch als subkutane Injektion zur Verfügung. Diese sind jedoch bisher für Kinder noch nicht zugelassen. Was das bedeutet lesen Sie im nächsten Abschnitt.

### **Was sind ‚small molecules‘?**

Die nächste Generation von Medikamenten in der Rheumatologie sind keine künstlichen Antikörper wie die Biologika, sondern ‚kleine Moleküle‘, die am Rezeptor innerhalb der Zelle ansetzen (statt ausserhalb wie die Biologika). Dadurch können mehrere Entzündungsrezeptoren beeinflusst werden. Das funktioniert mindestens so gut wie Biologika, und ausserdem kann man die Medikamente als Tabletten verabreichen. Allerdings kennen wir diese Medikamente noch nicht so lange, daher bleiben wir bisher gerne erstmal bei den älteren Biologika.

Das erste Medikament dieser Art ist seit 2022 bei Kindern zugelassen (bei Erwachsenen seit 2014) und heisst Tofacitinib (Xeljanz®). Die ersten Erfahrungen sind durchaus positiv.

### **Was gibt es beim Einsatz von Biologika und ‚small molecules‘ in der Kinderrheumatologie besonders zu beachten?**

Biologika und auch ‚small molecules‘ sind sehr teure Medikamente. Sie sind gut 10 mal teurer als Methotrexat und es entstehen Behandlungskosten von gut 20 000 Euro pro Jahr; beim teuersten Biologikum, dem Canakinumab sogar 100 000 Euro und mehr. Verständlicherweise sind die Krankenkassen deshalb nicht begeistert, wenn ein Patient auf Biologika eingestellt wird. Nun gibt es in Deutschland ein Gesetz, das besagt, dass die Krankenkasse Medikamente nicht bezahlen muss, wenn sie nicht zugelassen sind. Die Zulassung eines Medikaments ist ein langwieriger und teurer Vorgang, den die Pharmaindustrie auf sich nehmen muss, bevor sie ein Medikament auf den Markt bringt. Voraussetzung sind in der letzten Stufe Studien an geeigneten Patienten. Viele Biologika sind bei Erwachsenen mit rheumatischen Erkrankungen in Studien erprobt, jedoch nicht bei Kindern. Daraus ergibt sich, dass diese Biologika nicht für Kinder zugelassen sind. Man nennt dies auch aus dem Englischen „Off label“.

Wenn wir dennoch bei einem Kind ein nicht zugelassenes Biologikum einsetzen wollen, muss der behandelnde Arzt einen Antrag bei der Krankenkasse stellen, der vom medizinischen Dienst geprüft wird. Es muss darin klar zum Ausdruck kommen, dass die

Erkrankung schwerwiegend ist, dass es keine gleichwertige zugelassene Therapie gibt und dass es begründete Hoffnung auf eine Wirkung der Therapie gibt, also z.B. Studien oder bereits positive Erfahrungen bei anderen Patienten vorliegen.

Dieses komplizierte Verfahren ist zum Schutz des Patienten gedacht, bedeutet aber auch einen erheblichen Verwaltungsaufwand für die behandelnden Ärzte. Gelegentlich kommt es auch vor, dass der medizinische Dienst und damit die Krankenkasse eine Kostenübernahme nicht anerkennt. Dann muss der Arzt zunächst auf eine andere zugelassene Therapie zurückzugreifen, auch wenn er sich von der nicht zugelassenen Therapie vielleicht eine bessere Wirkung erhofft.

### **Welche unerwünschten Wirkungen sind bei den Biologika zu beachten?**

Wie bei allen Medikamenten können Überempfindlichkeitsreaktionen vor allem an der Einstichstelle, bei Infusionen auch als Allgemeinreaktion mit Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag oder Übelkeit auftreten. Die wichtigste unerwünschte Wirkung der Biologika ist die erhöhte Infektionsneigung. 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 Biologika-Therapie unterbrochen oder zumindest vermindert wird. Der behandelnde Arzt muss auch entscheiden, ob er zusätzlich ein Antibiotikum verabreicht, wenn er den Verdacht auf eine bakterielle Infektion hat. Gelegentlich sind Blutbildveränderungen und Leberwerterhöhungen zu beobachten, so dass unter einer Behandlung mit Biologika regelmäßige Kontrollen des Blutbildes einschließlich der Blutplättchen und der Leberwerte erfolgen müssen.

Insbesondere unter den TNF $\alpha$ -blockierenden Therapien treten gelegentlich Autoimmunreaktionen mit Bildung von Autoantikörpern auf. Deshalb sollten unter dieser Therapie regelmäßig die antinukleären Antikörper bestimmt werden. Vereinzelt wurde auch über Veränderungen im Sinne einer multiplen Sklerose berichtet. Bei Patienten, in deren Familien Fälle von multipler Sklerose bekannt sind, sollten diese Medikamente deshalb nur bei strenger Indikation erhalten.

Erst nach langfristigen Beobachtungen wird zweifelsfrei geklärt werden können, ob Biologika das Risiko für die Entwicklung bösartiger Erkrankungen erhöhen. Ausreichende Erfahrungen über die Wirkung von Biologika auf die Schwangerschaft liegen nicht vor, so dass diese Medikamente nur verabreicht werden dürfen, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen ist.

### **Cortison - warum wird diese Therapie so ungern akzeptiert?**

Vor Einführung der Biologika waren Cortisonpräparate die einzige Möglichkeit, schwer rheumakranken Kindern rasch zu helfen. Wer das Leiden kleiner Kinder mit hochaktiver systemischer JIA erlebt hat mit hohem Fieber, Schüttelfrost, 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. Bei chronischem Verlauf gelingt es jedoch nicht, die Cortisontherapie bald zu reduzieren und nach wenigen Wochen wieder zu beenden. Auch wenn gleichzeitig immunsuppressive Medikamente wie Methotrexat gegeben werden, vergehen Wochen bis Monate bis diese wirken. In dieser Zeit entwickeln die Kinder schon erhebliche Nebenwirkungen der Cortisontherapie wie Gewichtszunahme, Muskelschwund, Striae („Schwangerschaftsstreifen“) und Osteoporose. Bei längerer

Cortisontherapie kommt im Kindesalter noch das erhebliche Problem der Wachstumsstörung hinzu.

Durch frühzeitigen Einsatz von rasch wirkenden Biologika kann die Cortisontherapie meist zeitlich und in der Dosis soweit begrenzt werden, dass keine wesentlichen Nebenwirkungen in Erscheinung treten.

### **Benötigen wir heutzutage überhaupt noch eine Cortisontherapie?**

Cortisonpräparate nehmen nach wie vor eine wichtige Rolle in der medikamentösen Rheumatherapie ein. In bestimmten Situationen kommen wir ohne sie nicht aus. Zunächst müssen wir zwischen einer systemischen und einer lokalen Cortisontherapie unterscheiden. Wir sprechen von systemischer Gabe, wenn das Cortisonpräparat nach Verabreichung in den Blutkreislauf gelangt und sich im gesamten Körper (System) verteilt. Dies ist der Fall bei Einnahme als Tablette oder bei Injektion in den Muskel oder die Vene. Davon abzugrenzen ist die lokale Therapie, bei der nur eine örtlich begrenzte Anwendung erfolgt. Hierher gehören die Cortison- Augentropfen und –salben bei Uveitis sowie die Injektion direkt in das entzündete Gelenk.

### **Wann und wie setzen wir eine systemische Cortisontherapie ein?**

Eine hochdosierte systemische Cortisontherapie kann erforderlich werden, wenn Kinder mit systemischer JIA schwer krank sind. Wenn dabei auch eine Entzündung des Herzmuskels vorliegt (Myokarditis), kann die hohe Cortisontherapie lebensrettend sein. Ein weiterer Notfall in der Kinderrheumatologie stellt die schwere Uveitis mit drohenden Sehschäden dar. Sie erfordert ebenfalls raschen Einsatz von hoch dosiertem Cortison. Eine seltene Komplikation rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter ist das Makrophagen aktivierende Syndrom (MAS). Dabei kommt es, wohl ausgelöst durch Infektionen oder Medikamente, zu einem schweren Krankheitsbild mit Verminderung der roten und weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen, Leberwerterhöhung und Bewusstseinsstörungen. Hier muss schnellstens unter anderem mit Cortison hoch dosiert behandelt werden.

Abgesehen von den geschilderten Notfällen, kann eine systemische Cortisontherapie auch dann angezeigt sein, wenn Kinder mit JIA unter sehr starken Gelenkschmerzen leiden und eine eingeleitete Basistherapie mit z.B. Methotrexat noch nicht wirkt.

Die hoch dosierte systemische Cortisontherapie wird meist als sogenannte Stoss – oder Pulstherapie durchgeführt. Dabei bekommen die Kinder als mehrstündige Infusion über die Vene 10-20mg pro kg Körpergewicht von dem Präparat Prednisolon verabreicht. Die rasche Wirkung dieser Infusion hat allerdings den Nachteil, dass auch die Wirkung oft schon nach Tagen wieder nachlässt. Im günstigen Fall ist die Notfallsituation dann schon behoben. Andernfalls kann die Stoßtherapie wiederholt werden bis eine Basistherapie oder auch die eingesetzten Biologika ihre Wirkung zeigen. In den seltenen Fällen, die eine längere hoch dosierte Cortisontherapie erfordern, wird Prednisolon auch in Tablettenform, meist 2-3x pro Tag verabreicht. Die Therapie wird dann je nach Verlauf sobald wie möglich schrittweise reduziert.

Bei manchen Kindern kann eine niedrig dosierte Cortisontherapie große Wirkung zeigen bezüglich Gelenkschmerzen oder auch Morgensteifigkeit, wenn die anderen Medikamente nicht den gewünschten Erfolg bringen. Eine Dosis unter 0,2mg Prednisolon pro kg Körpergewicht kann ohne wesentliche Nebenwirkungen über Wochen bis Monate verabreicht werden. Wenn die Beschwerden morgens beim Aufstehen am stärksten sind, kann eine abendliche Gabe des Präparats Lodotra® gut helfen. Bei dieser

Darreichungsform wird das Cortison erst mehrere Stunden nach der Einnahme, also in den frühen Morgenstunden, freigesetzt.

### **Wann brauchen wir die lokale Cortisontherapie?**

Lokal = örtlich bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Cortison nicht über den Magen-Darmtrakt und auch nicht über eine intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Spritze verabreicht wird und im gesamten Organismus wirkt. Es wird vielmehr nur im Bereich eines bestimmten Körperteiles eingesetzt und wirkt auch nur dort. Dadurch lassen sich die bekannten Nebenwirkungen der systemischen Cortisontherapie vermeiden.

Wenn bei der JIA nur wenige Gelenke betroffen sind oder einzelne Gelenke besonders stark entzündet sind, kann man den Kindern mit einer lokalen Cortisoneinspritzung in die Gelenke gut helfen. Wichtig ist dabei eine gute Sedierung, damit die Kinder den Eingriff weitgehend schmerzfrei erleben. Hinterher legen wir auch großen Wert auf eine Entlastung der eingespritzten Gelenke für mindestens drei Tage. In den folgenden 2-4 Wochen empfiehlt sich dann noch Teilbelastung, also z.B. Benutzung von Rädchen, Therapieroller, Fahrrad etc. zur Fortbewegung. Bereits am Tag nach der Einspritzung muss mit einer krankengymnastischen Behandlung begonnen werden, da das eingespritzte Cortison rasch die Schmerzen lindert und nun Bewegungseinschränkungen gut behandelt werden können.

Bei der Behandlung der Uveitis / Iridozyklitis werden Cortison-Augentropfen- bzw. -Augensalben lokal angewendet, deren Dosierung augenfachärztlich dem jeweiligen Befund an der Spaltlampe angepasst wird.

### **Ist die örtliche Cortisontherapie nebenwirkungsfrei?**

Leider muss auch bei der lokalen Cortisontherapie mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden. Am Auge können sich ein erhöhter Augeninnendruck (grüner Star) oder eine Augenlinsentrübung (grauer Star) entwickeln.

Nach Einspritzung ins Gelenk kann sich an der Einstichstelle eine Verminderung des Unterhautgewebes entwickeln. Auch die Haut wird an dieser Stelle manchmal dünner und empfindlicher gegenüber Verletzungen. Ansonsten haben diese Gewebsdefekte keine weitere Bedeutung. In den meisten Fällen bauen sich Haut- und Unterhautgewebe nach Monaten wieder vollständig auf. Diese lokalen Gewebsveränderungen betreffen vor allem kleine Gelenke, also Finger oder Zehen bzw. auch größere Gelenke bei kleinen Kindern. Sie entstehen, wenn durch vermehrten Druck im Gelenk z.B. bei starker Schwellung kleine Mengen Cortison aus dem Gelenk in Richtung Einstichstelle gepresst werden. Auch bei bester Technik lässt sich diese örtliche Reaktion nicht immer vermeiden. Man muss bei etwa 5 % der Einspritzungen damit rechnen.

Gelegentlich sieht man nach Einspritzungen im Röntgenbild Verkalkungen im Gelenk, die jedoch keinerlei Beschwerden machen und das Gelenk auch auf lange Sicht nicht beeinträchtigen.

Die größte Gefahr für das Gelenk wäre eine Infektion, die entstehen könnte, wenn Bakterien ins Gelenk gelangen. Deshalb müssen Gelenkeinspritzungen immer unter streng sterilen Bedingungen durchgeführt werden. Dadurch wird das Risiko einer Infektion weitgehend ausgeschlossen.

### **Wann können die Medikamente abgesetzt werden?**

Als Faustregel gilt, dass die antirheumatische Therapie je nach Verlauf etwa 3-6 Monate über das Verschwinden der Krankheitserscheinungen einschließlich Normalisierung der Entzündungswerte im Blut hinaus weitergeführt werden soll. Zur Vermeidung von Rückfällen wird nicht abrupt, sondern vorsichtig schrittweise über Wochen bis Monate abgesetzt. Meist werden zunächst die entzündungshemmenden Medikamente also NSAR oder auch Cortison abgesetzt und erst im zweiten Schritt die Basistherapie sowie die Biologika. Bleibt das Kind ohne Medikamente zwei Jahre lang erscheinungsfrei, so spricht man von einer vollständigen Remission. Man meint damit, dass der Patient die Erkrankung nunmehr überwunden haben könnte.

### **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 mit spezifischer Krankengymnastik, Ergotherapie, Hilfsmittelversorgung und psychosozialer Betreuung für weitaus die meisten Kinder einen Behandlungserfolg bringen können. Die medikamentöse Therapie sollte jedoch individuell und vor allem fachgerecht durch einen erfahrenen Kinderrheumatologen eingesetzt und überwacht werden. Gerade bei der für die meisten Kinder guten Langzeitprognose sollte sichergestellt sein, dass das Nebenwirkungsrisiko durch die medikamentöse Therapie geringer ist als das Risiko der Erkrankung selbst.

**OA PD Dr. Boris Hügler**

**Deutsches Zentrum für Kinder-und Jugendrheumatologie**