

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Dr. Betina Rogalski
Kinderrheuma-Praxis Bensheim
 www.kinderrheuma-bensheim.de




Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Therapiebeginn nach Diagnosestellung

Die 3 Säulen der Therapie rheumatischer Erkrankungen

Medikamentöse Therapie	Physiotherapie Ergotherapie Hilfsmittelversorgung	Physikalische Therapie
------------------------	---	------------------------



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten


Medikamentöse Therapie

- Nicht-steroidale Antirheumatika
- Cortison
- Basismedikamente
- Biologika



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-Steroidale Antirheumatika bei JIA



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

Alle nicht-steroidalen Antirheumatika haben einen raschen Wirkungseintritt. Sie wirken entzündungshemmend (antiphlogistisch), schmerzlindernd (analgetisch), abschwellend und z.T. auch fiebersenkend (Ibuprofen).


Mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum wird die Behandlung einer Arthritis im Kindesalters immer begonnen.



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-steroidale Antirheumatika

Handelsname (Beispiele)	Wirkstoff
Nurofensaft®	Ibuprofen
Indopaedsaft®	Indometacin
Proxen S®	Naproxen
Voltaren®	Diclofenac



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-steroidale Antirheumatika („Coxibe“)
Zugelassen ab 16 Jahre

Handelsname (Beispiele)	Wirkstoff
Mobec®	Meloxicam
Celebrex®	Celecoxib
Arcoxia®	Etoricocib

Kinderheuma Bensheim

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-steroidale Antirheumatika

Wirkungsweise
Nicht-steroidale Antirheumatika hemmen die Cyclooxygenasen (Cox-1 und Cox-2) und hemmen dadurch die Bildung von Prostaglandinen.

Achtung: Prostaglandine schützen die Magenschleimhaut !

Kinderheuma Bensheim

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-steroidale Antirheumatika

Man unterscheidet

- selektive Cox-1-Hemmung (Azetylsalizylsäure)
- nicht selektive Cox-1/ Cox-2-Hemmung (Ibuprofen, Indometazin, Naproxen, Diclofenac)
- präferentielle Cox-2-Hemmung (Meloxicam)
- selektive Cox-2-Hemmung (Celecoxib, Etoricocib).

Der Vorteil der selektiven Cox-2-Hemmung liegt in der deutlich besseren Verträglichkeit für die Magen-Darm-Schleimhaut.

Kinderheuma Bensheim

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-steroidale Antirheumatika

Wichtigste Nebenwirkungen

Wirkstoff	Nebenwirkungen
Ibuprofen	Bauchschmerzen
Naproxen	Pseudoporphyrie im Gesicht, Zunahme der Sonnenempfindlichkeit der Haut (LSF 20-30) Bauchschmerzen

Kinderheuma Bensheim

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Pseudoporphyrie unter Naproxen-Therapie




Kinderheuma Bensheim

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-steroidale Antirheumatika

Wichtigste Nebenwirkungen

Wirkstoff	Nebenwirkungen
Indometacin	Kopfschmerzen, Bauchschmerzen
Diclofenac	Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Konzentrationsstörungen
Meloxicam	Kopfschmerzen, (Bauchschmerzen)

Kinderheuma Bensheim

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-steroidale Antirheumatika

Wichtigste Nebenwirkungen

Wirkstoff	Nebenwirkungen
Celecoxib	Blutdruckanstieg, periphere Wassereinlagerungen, Kopfschmerzen
Etoricocib	Blutdruckanstieg, periphere Wassereinlagerungen, Kopfschmerzen

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Cortison-Therapie bei JIA

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Steroide/Cortison

„La Cortisone“ von Raoul Dufy

Der Maler litt an chronischer Polyarthritis. Therapie mit Aspirin und Cortison
Er verstarb im Alter von 77 Jahren an einer Magen-Darm-Blutung.



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Steroide/Cortison

Wirkungsweise

Glucocorticoide (Cortisol) sind den Zuckerstoffwechsel beeinflussende Hormone, die in der Nebennierenrinde gebildet und in die Blutbahn abgegeben werden.

Unter Ruhebedingungen: Produktion von 8mg bis 25mg pro Tag.
Unter Stressbedingungen: Produktion bis zu 300mg pro Tag.

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Steroide/Cortison

Wirkungsweise

Tageszeitlicher Rhythmus der körpereigenen Cortisonproduktion:

Um 6:00 morgens wird die höchste Produktion erreicht.

Ein weiterer kleiner Produktionsgipfel liegt am Nachmittag.

Zur Nacht fällt die Produktion deutlich ab.

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Steroide/Cortison

Wirkungsweise


Die entzündungshemmende Wirkung des Cortison erfolgt u.a. durch:

Unterdrückung von entzündungshemmenden Botenstoffen.

Bildung entzündungshemmender Eiweiße in der Zelle.


Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Steroide/Cortison
Geschichte
 Bis 1946 Isolierung von 39 verschiedenen Steroide aus der Nebenniere; darunter auch das Steroid, das später den Namen „Cortison“ bekam.
 1949 erste therapeutischen Anwendung bei einer Frau mit RA; eindrucksvolle Wirkung auf Gelenkschmerzen und –schwellungen und Mobilität.
 1951 Nobelpreis für Medizin für Philip S. Hench und Eduard C.Kendell für die „Heilung“ einer vorher unheilbaren Krankheit (bisher die einzigen Rheumatologen).



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten


Steroide/ Cortison
Anwendungen
 → Intraartikuläre Steroidinjektionen bei Befall einzelner Gelenke
 → Cortisonhaltige Augentropfen bei Augenbeteiligung (akute oder chronische Iridozyklitis)
 → Hochdosierte Cortisonpulstherapie bei hoher Entzündungsaktivität sowie bei schwerer Augenbeteiligung
 → Niedrigdosierte (low-dose) Cortisontherapie (<0,15mg/kg/die) bis zum Wirkungseintritt der Basistherapie oder bei therapieresistenten Verläufen



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Steroide/Cortison
Wichtigste Nebenwirkungen der Cortisontherapien

i.a. Steroidinjektionen	Gelenkinfektion
Cortisonhaltige Augentropfen	Linsentrübung, Augeninnendruckerhöhung (systemische Wirkung)
i.v. Cortisonpulstherapie	Verschiebungen der Blutsalze Puls- und Blutdruckschwankungen Stimmungsschwankungen



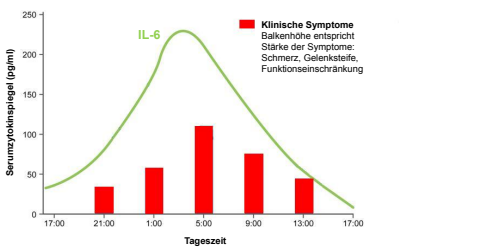

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Steroide/Cortison
Wichtigste Nebenwirkungen der Cortisontherapien

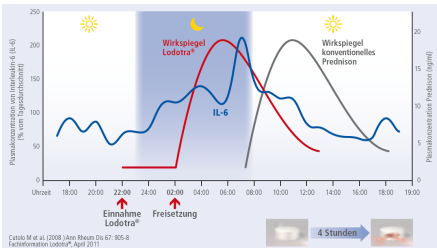
Cortison-Langzeittherapie >0,15-0,2mg/kg/die	Gewichtszunahme Wachstumsstillstand Cushing-Symptomatik
Niedrigdosierte Cortisontherapie <0,15mg/kg/die (low-dose)	Wachstum altersgemäß Keine Cushing-Symptomatik Keine Gewichtszunahme




Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten



Lodotra® setzt Prednison genau dann frei, wenn die Entzündungsaktivität von Interleukin-6 (IL-6) beginnt.



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Basistherapie bei JIA

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Basismedikamente

Fast alle Medikamente aus dieser Gruppe haben ihren Ursprung in anderen Therapieformen.

Sie haben die Aufgabe, dass bei rheumatischen Erkrankungen „falsch und falsch zu viel“ arbeitende Immunsystem wieder „richtiger“ arbeiten zu lassen.

Sie sollen die Krankheitsaktivität auf lange Sicht verbessern.

Aber: Wirkungseintritt erst nach mehreren Wochen oder Monaten.

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Medikamente aus der Antimalariatherapie

Quensyl® (Hydroxychloroquin)

Resochin®, Resochin jun.® (Chloroquin)

Indikation

Juvenile chronische Oligoarthritis mit therapieresistentem Verlauf von 1 oder 2 Kniegelenken

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Wichtigste Nebenwirkungen von Antimalariamitteln

Veränderungen/Störung des Rot-Grün-Sehens, Schäden an der Hornhaut

Vitiligo-ähnliche Hautveränderungen

Schwelle für Krampfanfälle wird herabgesetzt; Krampfanfall in der Vorgeschichte gilt als Kontraindikation

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Medikament aus der Therapie entzündlicher Darm-erkrankungen

Azulfidine® (Sulfasalazin)

Indikation

Juvenile chronische Oligoarthritis, bei älteren Kindern oder Jugendliche mit therapieresistentem Verlauf von 1 oder 2 Kniegelenken

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Geschichte des Sulfasalazins

Wurde zu Beginn der 40er Jahre in Schweden synthetisiert und wegen seiner antibiotischen und antientzündlichen Eigenschaften bei Patienten mit RA erprobt.

Die Nutzung der Substanz bei der RA wurde wegen unkorrekter Studien jahrzehntelang verzögert.

In den späten 70ern erinnerten sich britische Rheumatologen an diese Substanz. Es folgten zahlreiche gute Studien.

Seit Mitte der 80er Jahre ist Sulfasalazin als Basismedikament in der Rheumatherapie etabliert.

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Wichtigste Nebenwirkungen von Sulfasalazin

Allergische Reaktionen

Blutbildveränderungen, Erhöhung der Leber- und Bauchspeicheldrüsenwerte, vermehrte Eiweißausscheidung im Urin

Zunahme der Sonnenempfindlichkeit der Haut (LSF 20-30)

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Medikamente aus der Transplantationsmedizin

Imurek® (Azathioprin)

Indikation

Spielt in der Therapie der JIA kaum mehr eine Rolle, weiterhin wichtig in der Therapie von Kollagenosen

(Kombinationspräparat mit Methotrexat bei Augenbeteiligung)

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Geschichte von Azathioprin

Azathioprin wurde 1959 erstmals hergestellt.

1964 erste Berichte über Therapieerfolge bei RA.

Jahrzehntelange Erfahrung mit diesem Wirkstoff.

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Wichtigste Nebenwirkungen von Azathioprin

Allergische Reaktionen

Blutbildveränderungen, Veränderungen der Leber- und Bauchspeicheldrüsenwerte

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Sandimmun optoral® (Cyclosporin A)

Indikation

Spielt kaum mehr eine Rolle bei der Therapie der JIA, weiterhin wichtig in der Therapie von Kollagenosen

(Kombinationspräparat mit Methotrexat bei Augenbeteiligung)

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Geschichte von Cyclosporin

1970 wurde aus einer Bodenprobe in Norwegen ein bis dato unbekannter Pilz isoliert.

Es wurde eine immunsuppressive Aktivität von Produkten dieses Pilzes gefunden

1975 Entschlüsselung der chemischen Struktur von Cyclosporin.


Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Wichtigste Nebenwirkungen von Cyclosporin

Bluthochdruck

Blutbildveränderungen, Einschränkung der Nierenfunktion

Vermehrte Behaarung (Hirsutismus)



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Methotrexat


Lantarel®, Metex®, MTX Hexal®

Indikation

Juvenile idiopathische Polyarthrit

Juvenile idiopathische Oligoarthrit mit Augenbeteiligung oder Befall schwieriger Gelenke (Kiefern Gelenk, Handgelenk, Sprunggelenk)

Systemische juvenile idiopathische Arthritis (Morbus Still)



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Geschichte von Methotrexat

Methotrexat wurde 1948 entwickelt!

Trotz guter Wirksamkeit bei RA und Schuppenflechte fand das MTX wegen der einsetzenden Cortison-Ära viele Jahrzehnte keinen Eingang in die Rheuma-Therapie.


Erst nach dem Erscheinen mehrerer Studien Anfang der 80er Jahre mit Nachweis guter Wirksamkeit bei der RA etablierte sich das Methotrexat in der Therapie rheumatischer Erkrankungen. Seit Anfang der 90er Jahre Standard auch in der Therapie der JIA.



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Wirkmechanismus von Methotrexat

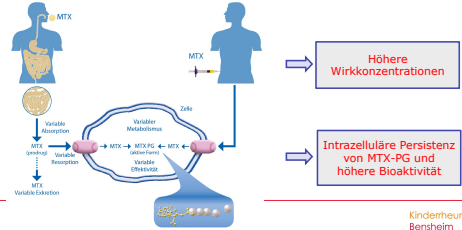
- MTX hemmt das Enzym Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) sowie weitere Folsäure-abhängige Enzyme
- niedrige Dosen wirken anti-entzündlich
- Die Hemmung der DHFR führt zu einem Mangel an Bausteinen für die Zellteilung und damit zu einem Stopp der Zellteilung
- Gewebe mit rascher Zellteilung reagieren besonders empfindlich (z.B. Lymphozyten)



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten


Warum wirkt Methotrexat parenteral besser?

Parenterales MTX verbessert die Pharmakokinetik mit 100% Bioverfügbarkeit und einer höheren Rate von aktivem MTX-PG (Polyglutamierung)



Höhere Wirkkonzentrationen

Intrazelluläre Persistenz von MTX-PG und höhere Bioaktivität



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von niedrig dosiertem MTX

Häufig (> 10%)	Weniger häufig (3 - 10%)	Selten (< 3%)
Gastrointestinale Probleme (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)	Pneumonitis (trockener Reizhusten, Belastungs dyspnoe/ Atemnot)	Nephrotoxizität
Anstieg der Transaminasen	Atoplezie	Leberzirrhose
ZNS-Probleme (Kopfschmerz, Müdigkeit)	Leukopenie/ Thrombopenie	Anämie
Stomatitis	Infektionen	Osteopathie
Allgemeines Unwohlsein nach Einnahme	Dermatitis (Exanthem, Erythem, Vasculitis, Photosensibilität)	Oligospermie
	Nodulosis	

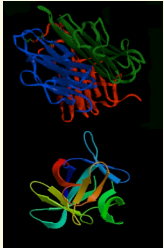


Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Biologika-Therapie bei JIA




Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten



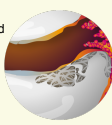
Zytokine

- lösliche Eiweiße (Proteine)
- Botenstoffe (Kommunikation zwischen Zellen)
- **Pro-inflammatorische Zytokine:**
 - **Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α)**
 - **Interleukin-1 (IL-1)**
 - **Interleukin-6 (IL-6)**
- Anti-inflammatorische Zytokine, u. a.:
 - Interleukin-4 (IL-4)
 - Interleukin-10 (IL-10)
 - Interleukin-13 (IL-13)

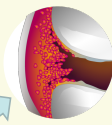


Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Abbau von Knochen und Knorpel

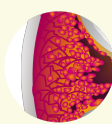


Entzündung und Zellvermehrung der Synovialmembran

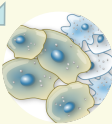



TNF-α, IL-1

Neubildung von Blutgefäßen



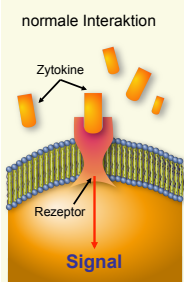
Aktivierung von Zellen des Immunsystems





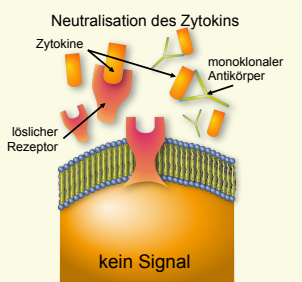
Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

normale Interaktion




Signal

Neutralisation des Zytokins



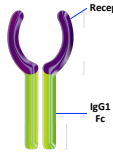
kein Signal

modifiziert nach Choy EH, et al. N Engl J Med. 2001; 344: 907-916.



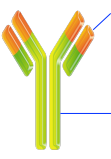
Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Etanercept (Enbrel)



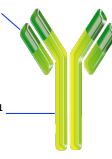
Humanes Rekombinantes Rezeptor/Fc Fusionsprotein

Infliximab (Remicade)




chimär

Adalimumab (Humira) Golimumab (Simponi)




human

Certolizumab Pegol (Cimzia)




PEGyliertes Fab'-Fragment 2 x 20 kDa PEG

Monoklonale Antikörper




Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

murine AK




100 % Maus

chimäre AK




25 % Maus

humanisierte AK



5-10 % Maus

vollständig humane AK




100 % human

Infliximab

Tocilizumab

Adalimumab




Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Biologika

- Etanercept (Enbrel®)

Löslicher TNF-Rezeptor-Antagonist
Indikation: polyartikuläre JIA

Zulassung: Kinder ab 2 Jahre
0,4mg s.c./KG/2x Woche




Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Biologika

- Adalimumab (Humira®)

Humaner, monoklonaler TNF-Antikörper
Indikation: polyartikuläre JIA

Zulassung: Kinder ab 4 Jahre
4 bis 13 Jahre 24mg/m² KO
ab 13 Jahre 40mg s.c. alle 14 Tage




Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Biologika

- Tocilizumab (RoActemra®)

Interleukin 6-Blockade, humanisierter Antikörper
Indikation: systemische JIA

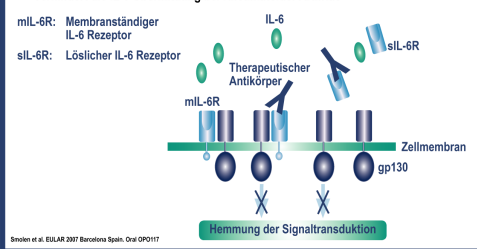
Zulassung: Kinder ab 2 Jahre
gewichtsadaptiertes Infusionsschema



Tocilizumab: Humanisierter Anti-IL-6R monoklonaler Antikörper

■ Tocilizumab bindet sowohl an den mL-6R als auch an den sIL-6R und verhindert die IL-6-Übermittlung bei Rheumatoider Arthritis

mL-6R: Membranständiger IL-6 Rezeptor
sIL-6R: Löslicher IL-6 Rezeptor



Sveiken et al. EULAR 2007 Barcelona Spain, Oral OP0117

Folie 3


Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Biologika

- Canacinumab (Ilaris®)

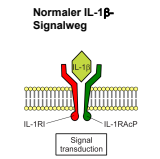
Vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 1-Beta
Indikation: Cryopurin-assoziierte Fiebersyndrome

Zulassung 150mg s.c. Injektionen alle 8 Wochen
Zurzeit Studie für die systemische JIA (Morbus Still)

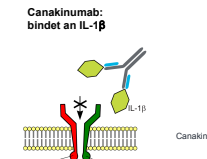


Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Normaler IL-1β-Signalweg




Canakinumab: bindet an IL-1β



IL-1RI: IL-1-Rezeptor; IL-1RAcP: IL-1-Rezeptor-assoziiertes Protein

*Allen R et al. 2008; †Lachmann HJ et al. 2008; ‡Lachmann HJ et al. 2009



Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Biologika

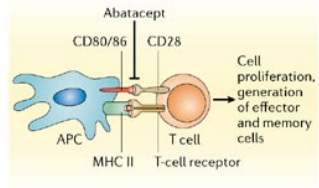
- Abatacept (Orencia®)

Blockade der Co-Stimulation der T-Zellen
 Indikation: polyartikuläre JIA nach TNF-Versagen

Zulassung: Kinder ab 6 Jahre
 10mg/kgKG, Infusionsschema

Kinderheuma Bensheim

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | Drug Discovery

Kinderheuma Bensheim

Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Der Satz zum Schluss
 ...von Albert Einstein:

Es gibt keine großen Entdeckungen und Fortschritte, solange es noch ein unglückliches Kind auf Erden gibt.



Kinderheuma Bensheim