

**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
<b>Nurofensaft®</b>	Ibuprofen
<b>Indopaedsaft®</b>	Indometacin
<b>Proxen S®</b>	Naproxen
<b>Voltaren®</b>	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, Augeninnendruck-erhöhung (systemische Wirkung)
i.v. Cortisonpulstherapie	Verschiebungen der Blutsalze Puls- und Blutdruck-schwankungen Stimmungsschwankungen



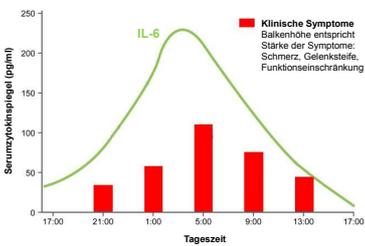
### Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

**Steroide/Cortison**  
**Wichtigste Nebenwirkungen der Cortisontherapien**

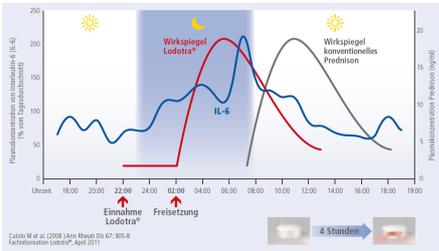
Cortison-Langzeittherapie >0,15-0,2mg/kg/die	Gewichtszunahme Wachstumsstillstand Cushing-Symptomatik
Niedrigdosierte Cortisontherapie <0,15mg/kg/die (low-dose)	Wachstum altersgemäß Keine Cushing-Symptomatik Keine Gewichtszunahme



### 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 (Kiefergelenk, 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**

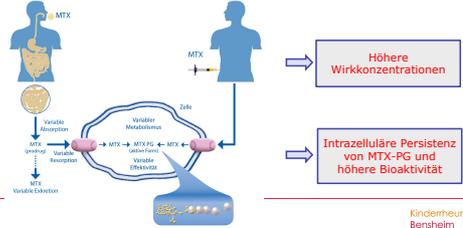
- MTX hemmt das Enzym Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) sowie weitere Folsäure-abhängige Enzyme
- niedrige Dosen wirken anti-entzündlich
- Die Hemmung der DHFR führt zu einem Mangel an Bausteinen für die Zellteilung und damit zu einem Stopp der Zellteilung
- Gewebe mit rascher Zellteilung reagieren besonders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



**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	

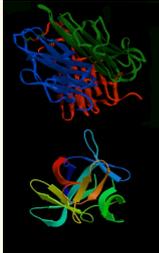


## Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

### Biologika-Therapie bei JIA



## Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten



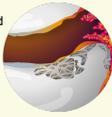
### Zytokine

- 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)

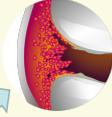


## Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Abbau von Knochen und Knorpel

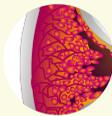


Entzündung und Zellvermehrung der Synovialmembran



TNF-α, IL-1

Neubildung von Blutgefäßen



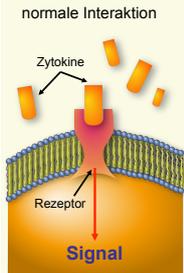
Aktivierung von Zellen des Immunsystems





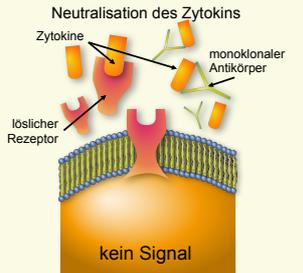
## Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

normale Interaktion



Signal

Neutralisation des Zytokins



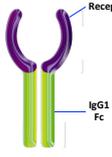
kein Signal

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



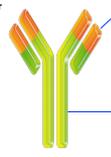
## Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten

**Etanercept (Enbrel)**



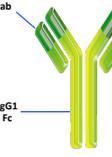
Humanes rekombinantes Rezeptor/Fc Fusionsprotein

**Infliximab (Remicade)**



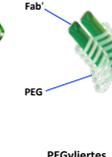
chimär

**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/m<sup>2</sup> 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

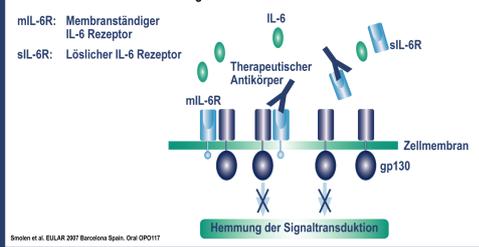
Zulassung: Kinder ab 2 Jahre  
gewichtsadaptiertes Infusionsschema



**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®)

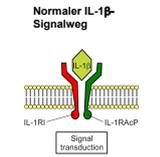
Vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 1-Beta  
Indikation: Cryopurin-assoziierte Fiebersyndrome

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

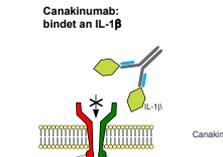


**Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten**

**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

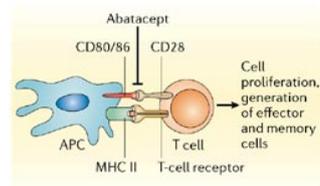
- Abatacept (Orencia®)

Blockade der Co-Stimulation der T-Zellen

Indikation: polyartikuläre JIA nach TNF-Versagen

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

## Die juvenile idiopathische Arthritis und ihre Behandlungsmöglichkeiten



Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Drug Discovery

## 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.

