

Juvenile idiopathische Arthritis

—

Therapie und Prognose

Sonja Mrusek
Praxis für Kinder- und Jugendrheumatologie
Lange Str. 33, Baden-Baden

1

Wichtig:

frühe Diagnose

frühe + effektive Therapie

2

Ziele der Therapie

- normales Leben trotz chronischer Krankheit
 - Schmerzfreiheit
 - Erhalt der Gelenkfunktion
 - Vermeidung von bleibenden Schäden
 - Fähigkeit, Sport zu treiben
- bei möglichst wenig Nebenwirkungen
- normales Körperwachstum

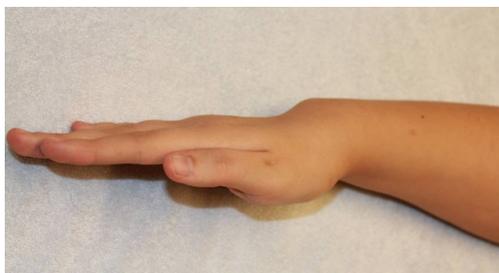
3

Ungünstige Prognoseparameter bei JIA

- **früher Erkrankungsbeginn**
- lang anhaltende **Entzündungsaktivität**
- **Polyarthritis** bei Erkrankungsbeginn oder im Verlauf
- **Rheumafaktor-positiv**
- **hohe ANA-Titer**
- frühe Beteiligung **kleiner Gelenke** von Händen / Füßen
- rasches Auftreten von **Erosionen**

4

Folgeschäden I



5

Folgeschäden II



- **Genu valgum** links im Rahmen einer Oligoarthritis



6

Folgeschäden III



Kiefergelenksarthritis

- Schmerzen beim Kauen
- Retro- /Mikrognathie
- Gesichtsasymmetrie
- Asymmetrische Kieferöffnung
- Druckschmerz
- kontralateraler Druckschmerz

7

12-Jähriger mit Morbus Still – über Jahre unbehandelt



8

12-Jähriger mit Morbus Still – über Jahre unbehandelt



9

Therapie-Algorithmen

S2 Therapieleitlinie der JIA; Klin Pädiatr 2011;223:386-394

Oligoarthritis



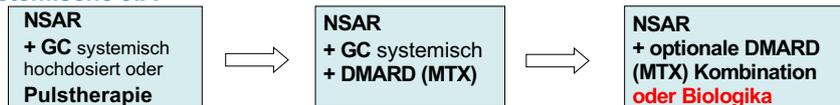
NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; IATH = intraartikuläre Therapie; DMARD = disease-modifying antirheumatic drugs; MTX = Methotrexat; GC = Glukokortikoide

Polyarthritis



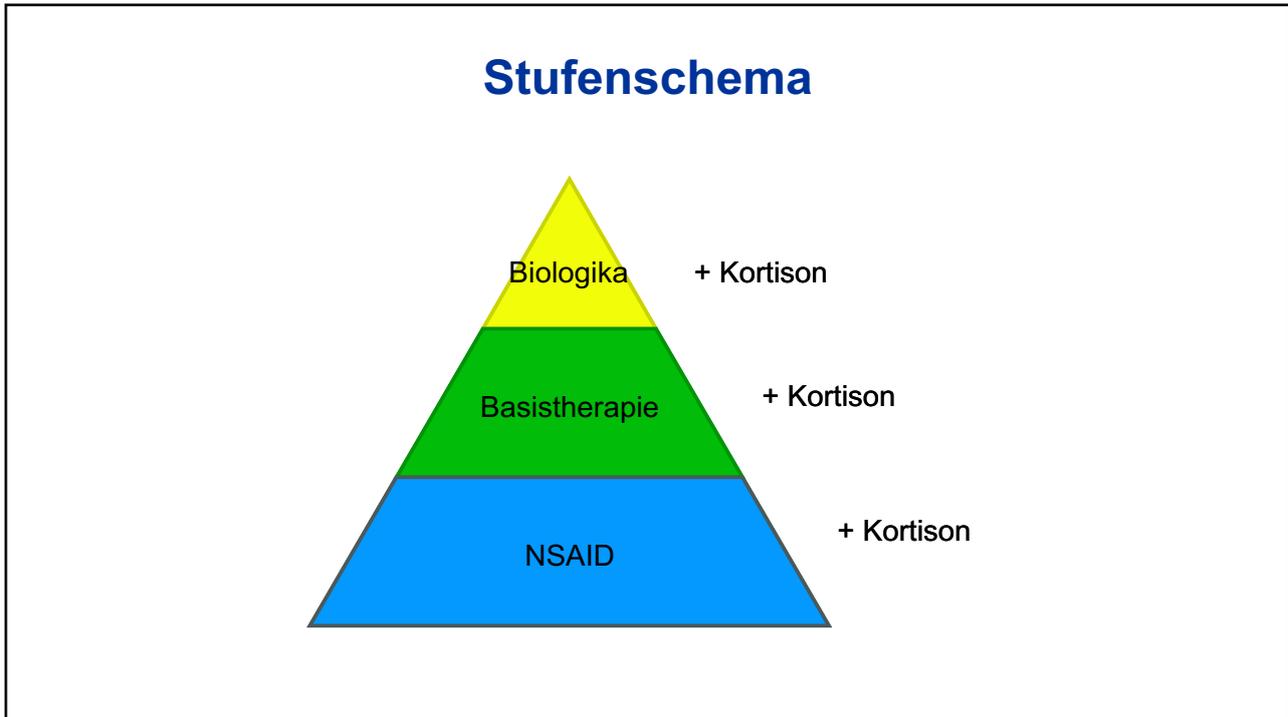
TNF-Versager:
Abatacept,
Tocilizumab

systemische JIA



immer plus Physio- und Ergotherapie

10



11

Nichtsteroidale Antirheumatika = NSAR

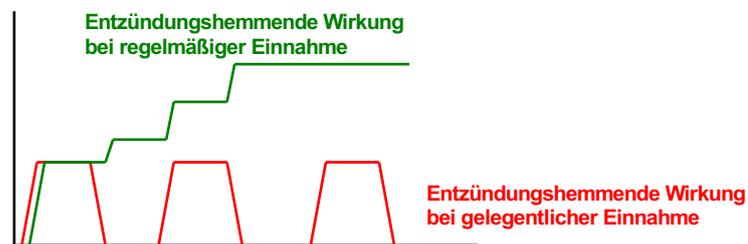
S2 Therapieleitlinie der JIA; Klin Pädiatr 2011;223:386-394

Wirkstoff	Handelsname (Bsp.)	Dosierung	Evidenz- u. Empfehlungsgrad
Ibuprofen (ab 6 Mo. zugelassen)	Nurofensaft®	20 – 40 mg/kg/d in 3-4 ED	I A
Naproxen (>1 J. zugelassen)	Proxen S®	10 – 15 mg/kg/d in 2 ED	I A
Indometacin (ab 2 J. zugelassen)	Indopaedsaft®	1 – 3 mg/kg/d in 2-3 ED	II A
Diclofenac (ab 14 J. zugelassen)	Voltaren®	2 – 3 mg/kg/d in 2-3 ED	I A
Celecoxib (keine Zulassung f. Kinder)	Celebrex®	12 mg in 2 ED oder 6 in 1 ED	II B/C
Meloxicam (ab 15 J. zugelassen)	Mobec®	0,125 – 0,25 mg/kg/d in 1-2 ED	II B/C

12

NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika)

- Erwünschter Effekt
 - hemmen Schmerzen (analgetisch)
 - hemmen Entzündung (anti-inflammatorisch)



13

Steroide

Erwünschter Effekt

- Stark entzündungshemmend (anti-inflammatorisch)
- Immunsuppressiv
- häufig eingesetzt als „Bridging-Medikament“ bis zum Wirkeintritt der Basistherapie

14

Intraartikuläre Steroidtherapie (IATH)



- Behandlung einer Oligoarthritis
- Überbrückung bis zum Wirkungseintritt der DMARD
- Behandlung eines akuten Schubes unter Therapie

15

Arthritis des Fußes



16

Arthrosonographie des Fußes

Arthritis des OSG und TN
im Alter von 15 Jahren

Arthritis TN re
im Alter von 15 Jahren

Arthritis CN re
im Alter von 15 Jahren

OSG re
unauffälliges OSG
im Alter von 16 Jahren

TN und CN links
im Alter von 3 Jahren

TN + CN li
unauffälliges TN und CN
im Alter von 3,5 Jahren

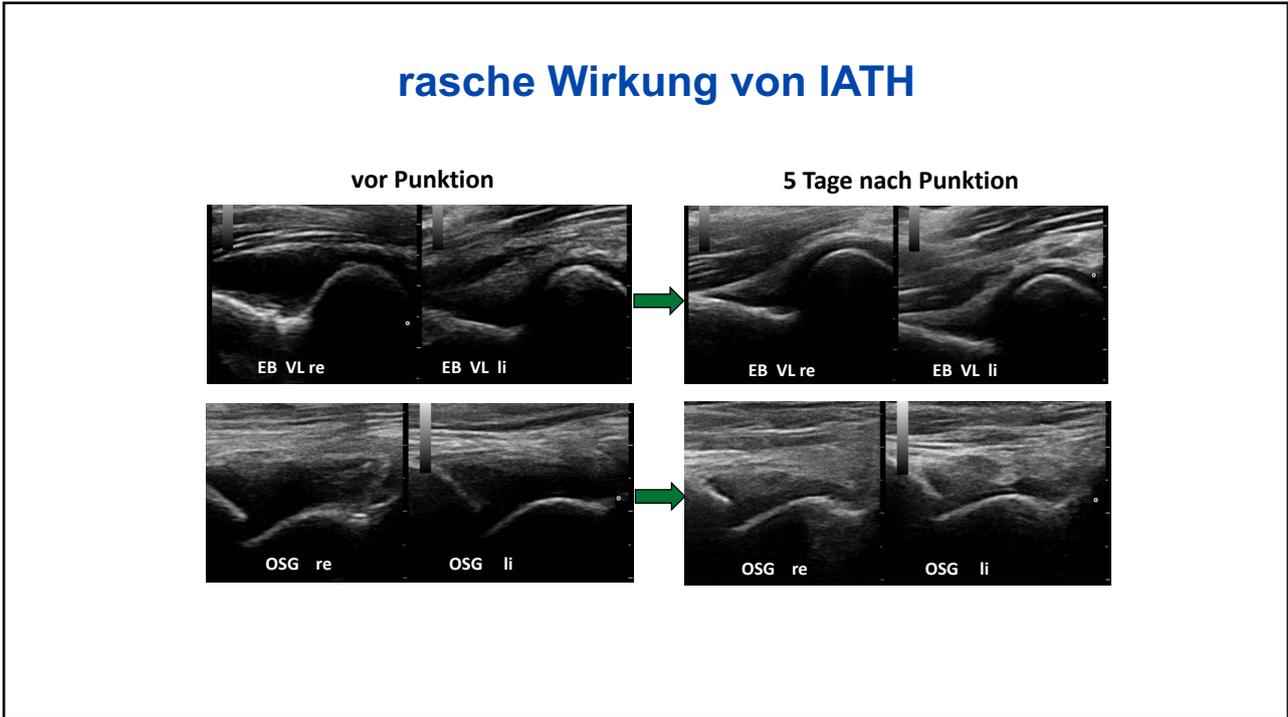
TN + CN re
unauffälliges TN und CN
im Alter von 18 Jahren

TN = zw. Tarsometatarsal
CN = zw. Os naviculare und Grundphalanx

17

IATH am Beispiel Fuß

18



19

Vergleich IATH versus NSAR

Padeh S, et al., Arthritis Rheum 1998;41:1210-4

	Wahrscheinlichkeit
Remission 1 Monat nach IATH	99%
Remission 6 Monate nach IATH	73%
Remission 1 Monat nach NSAID	5%
Remission 6 Monate nach NSAID	12%
Minor-Nebenwirkung nach IATH	1,3%
Minor-Nebenwirkung nach NSAID	15%
Major-Nebenwirkung nach IATH	2/100.000
Major-Nebenwirkung nach NSAID	90/100.000

20

Steroide bei Gelenkpunktionen

Nebenwirkungen

- Lipodystrophie (Verringerung des Fettgewebes)
- sehr selten Infektion des Gelenkes
- Kalkablagerungen



21

Steroide bei Gelenkpunktionen

Nebenwirkungen



22

Steroide

S2 Therapieleitlinie der JIA; Klin Pädiatr 2011;223:386-394

Therapie	Dosierung	Evidenz- u. Empfehlungsgrad	Indikation
oral hochdosiert	Prednisolon 1 - 2 mg/kg/d	III A	schwere SJIA, Uveitis, Vaskulitis, „Überbrückung“
oral mitteldosiert	Prednisolon 0,2 – 1,0 mg/kg/d	III A	s.o.
oral niedrigdosiert	Prednisolon < 0,2 mg/kg/d	III A	s.o.; v.a. bei erosiver Polyarthritis
Dauertherapie	Prednison/-olon, Methylprednisolon 0,1-0,2 (max. 5 mg/d)	III A	s.o.
Pulstherapie	Methylprednisolon 10 - 30 mg/kg/d i.v. (max. 1g/d) für 1-3 d	III A	s.o.
intraartikulär	Triamcinolonhexacetonid 0,5 - 1 mg/kg/gr.Gelenk max. alle 3 Monate	I B	Arthritis, Tendovaginitis

23

Basistherapeutika (DMARDs)

- erwünschter Effekt
 - Immunsuppressiv

- **MTX** ist „**Goldstandard**“ bei Basistherapie der JIA
 - voller Wirkeintritt erst nach 8-12 Wochen!

24

DMARDs = Disease-modifying antirheumatic drugs

S2 Therapieleitlinie der JIA; Klin Pädiatr 2011;223:386-394

Medikament	Dosierung	Applikation	Evidenz- u. Empfehlungsgrad	Indikation
Methotrexat (ab 2 J zugelassen)	10 – 15 mg/ m ² KOF/Wo	p.o. (Tbl., Lsg.)/ s.c./ i.v.	I A	aktive Polyarthritis, Oligoarthritis m. Uveitis, SJIA
Sulfasalazin (ab 6 Jahre)	30 – 50 mg/kg/d in 2-3 ED einschleichend	Tbl.	II B	aktive Oligo- u. Polyarthritis m. ungenügendem Ansprechen auf NSAR u./o. i.a. GC
Azathioprin (keine Zulassung)	1,5 – 3 mg/kg/d in 1-2 ED	Tbl.	II (?III)	
Leflunomid (keine Zulassung)	100 mg/d Tag 1-3 (je nach KG), dann 10 – 20 mg/d (je nach KG)	Tbl.	II B	

weitere Basismedikamente: **Hydroxychloroquin (Quensyl®)**, Mycophenolatmofetil (MMF), Ciclosporin A (Sandimmun®)

25

Nebenwirkungen von Methotrexat

Nebenwirkungen bei Kindern mit JIA unter MTX-Therapie^a (Nach Singesen et al. [23])

GKJR Monatsschr Kinderheilkd
2003;151:881-90

Beobachtungszeitraum	4–72 Monate
Methotrexatdosierung	0,2–0,8 mg/kg/Woche bzw. 5–25 mg/m ² /Woche
Gastrointestinale Symptome	33
Magenulkus	5
Stomatitis	5
Schleimhautulzerationen im Mund	4
Exanthem	1
Haarausfall	2
Gelbsucht	1
Bakterielle Infektionen	4
Herpes zoster	3
Stimmungsschwankungen	1
Leberwerterhöhungen	25
Leukopenie	1
Anämie	1
Proteinurie	3

+ **Folsäure**

+ **Kontrazeption!**

^a Zusammenstellung aus 8 Studien mit insgesamt 277 Kindern. Zahlen entsprechen absoluten Zahlenwerten.

26

Biologika

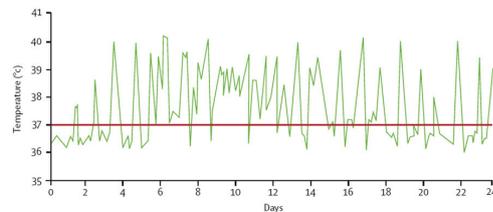


Gruppe von Antikörpern/Eiweißen gegen körpereigene Botenstoffe der Entzündung

27

1-jähriges Mädchen mit Fieber und ...

- seit 3 Wochen Fieber
- Appetitlosigkeit
- vermehrte Müdigkeit
- „mag nicht mehr laufen“
- blass-makulöses Exanthem am Bauch
- Schwellung li. Knie
- generalisierte Lymphknotenschwellungen
- Hepatosplenomegalie



28

systemische JIA (Morbus Still)

- Labordiagnostik: **stark erhöhte Entzündungsparameter**
 - Therapie: körperliche Schonung, lokale Kühlung,
krankengymnastische Therapie
Ibuprofen 30-45 mg/kg/d in 3ED p.o.
Methotrexat 15 mg/qm KOF/Wo. s.c./p.o., ggf. Folsan
Prednisolon (p.o., i.v./Puls) mit Reduktion im Verlauf
 - Empfehlung: Augenärztliches Konsil, incl. Spaltlampe
 - MMF p.o.
 - Azathioprin p.o.
 - CSA p.o.
 - MP-Pulstherapie(n)
 - Intravenöse Immunglobuline
- Neu:**
- Biologika
(IL1-Antagonisten,
IL-6-Rezeptor-Ak)

29

Voraussetzungen für Biologika-Einsatz

sorgfältige Indikationsstellung

- **gesicherte** Diagnose einer JIA
- **schwere/mittelschwere** und **therapierefraktäre** Erkrankung bzw. **Unverträglichkeit** einer Kombination aus NSAID, IATH/ niedrigdosiert GC u. MTX
- Betreuung durch **Kinderrheumatologen**
- **vor Therapiebeginn sorgfältige Diagnostik:** Ausschluss von Infektionen (Tbc, Hep. B und C) und Komplettierung des Impfstatus
- **Überwachung** während und nach Biologika-Therapie
- **Meldung** der Behandlung und aller schweren **unerwünschten Arzneimittel-NW** (Paul-Ehrlich Institut/ Biologikaregister der GKJR)

30

Indikationen für Biologika bei JIA

Indikation	zugelassene Biologika	Biologika (off-label-use)
Poly-JIA	Etanercept s.c. (ab 2 J.) Adalimumab s.c. (ab 2 J.) Abatacept i.v. (ab 6 J.) und s.c. (ab 2 J.) Tocilizumab i.v. und s.c. (ab 2 J.) Golimumab s.c. (ab 2 J., 30 mg/qmKOF, max. 40 mg)	
Oligo-JIA	Etanercept s.c. bei <i>extended</i> Oligo (ab 2 J.) Tocilizumab i.v. bei <i>extended</i> Oligo (ab 2 J.)	Adalimumab
SJIA	Tocilizumab i.v. und s.c. (ab 2 J.) Canakinumab s.c. (ab 2 J.) Anakinra s.c. (ab 8. LM bzw. >10 kg)	Etanercept (nicht so gut wirksam)
Psoriasis-Arthritis	Etanercept s.c. (ab 12 J.) Secukinumab s.c. (ab 6 J.)	Adalimumab
EAA	Etanercept s.c. (ab 12 J.) Adalimumab s.c. (ab 6 J.) Secukinumab s.c. (ab 6 J.)	
Uveitis	Adalimumab s.c. (ab 2 J.)	Infliximab
CAPS	Canakinumab s.c. (ab 2 J.) Anakinra s.c. (ab 8. LM)	

Neu zugelassen für Poly-JIA und jPsA: Tofacitinib p.o. (Januskinase-Inhibitor) (ab 2 J.)

31

Nebenwirkungen von Biologika

Kurzfristig sehr gut vertragen

- häufig Lokalreaktionen
- selten Kopfschmerzen, Fieber, Leukopenien, Anämien, Leberwerterhöhung
- In Einzelfällen Induktion einer Autoimmunerkrankung: demyelinisierende Erkrankung, Uveitis, CED unter Etanercept
- Autoantikörperbildung möglich, allergische Infusionsreaktionen
- erhöhtes Risiko von Infektionen (aber: im deutschen Etanercept-Register bisher keine opportunistischen Infektionen und Tbc beobachtet, Stand 2011)

Langzeitrisiken noch **nicht abschließend bewertbar**

- erhöhte Vorsicht bei Vorliegen von zu Malignomen prädisponierenden Erkrankungen (z.B. Morbus Down) oder positiver Familienanamnese

notwendig: Beobachtungsstudien, z.B. Juvenile Arthritis – Methotrexate/Biologics long-term Observation



32

Kasuistik

Psoriasis

- mit Nagelbeteiligung (Ölfleck, Tüpfelung, Onychodystrophie)



vor Etanercept



nach Etanercept



Arthritis/ Daktylitis

33

Kasuistik

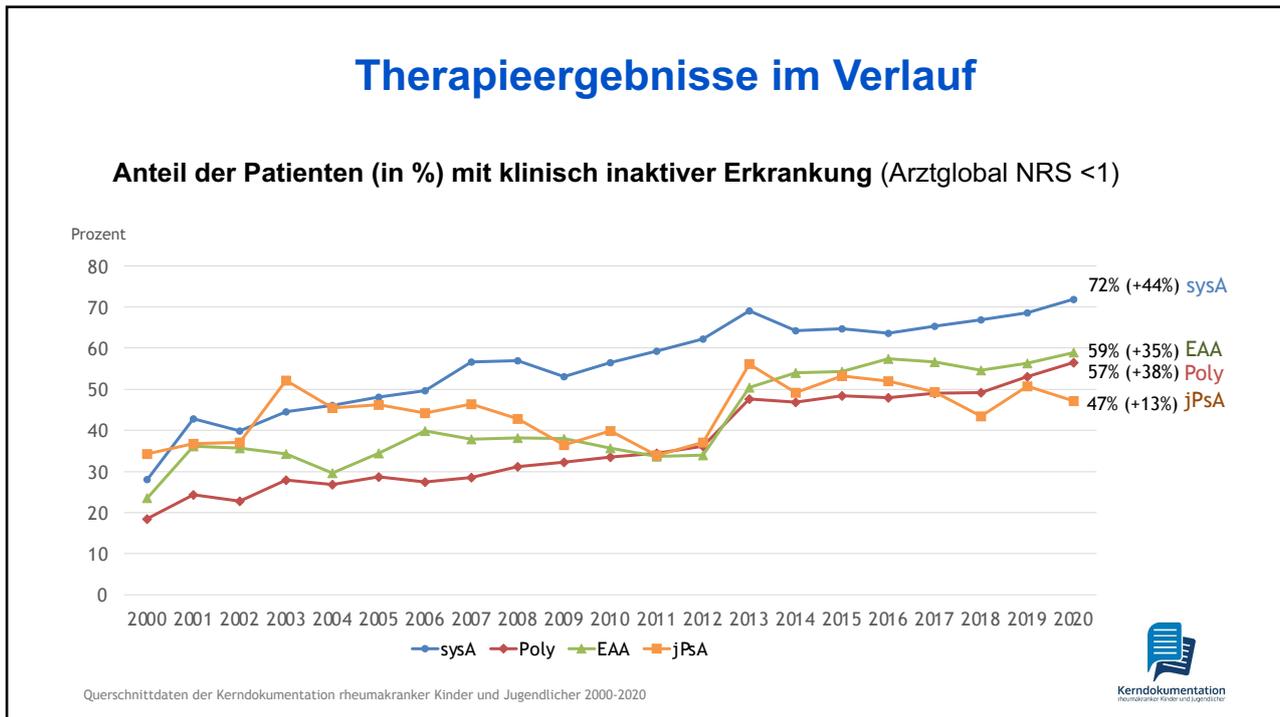


vor Etanercept

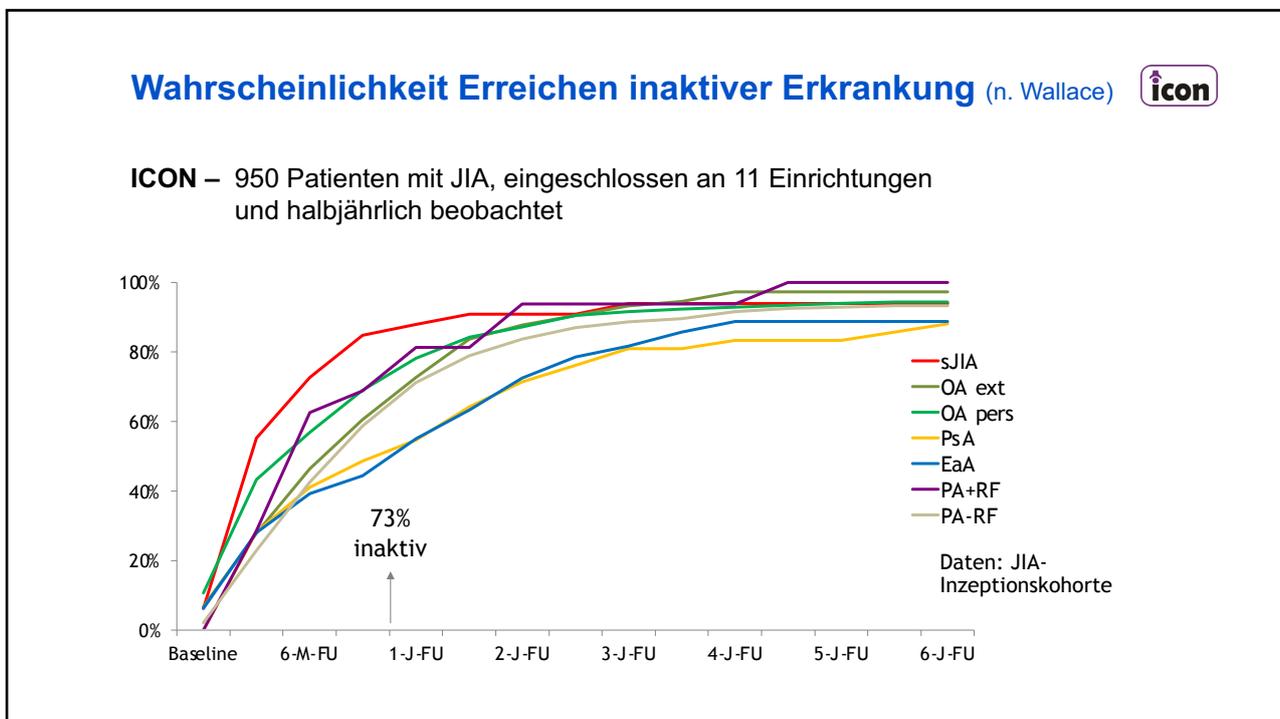


nach Etanercept

34



35

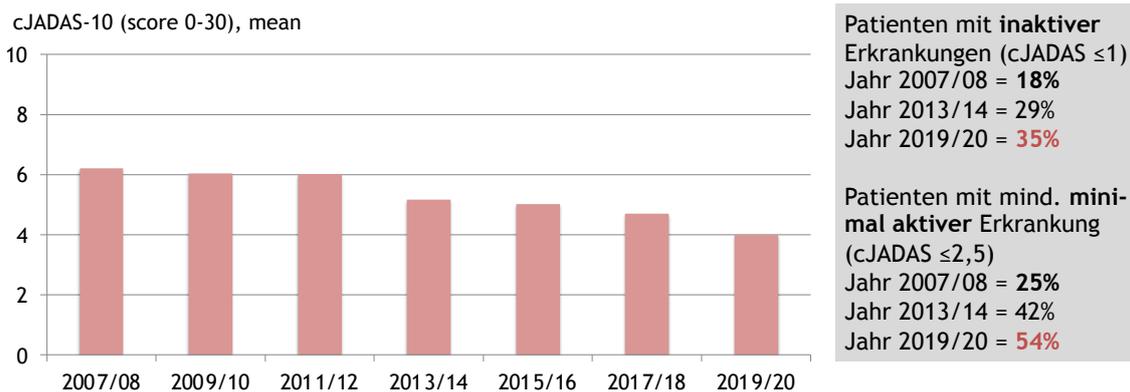


36

Langzeit-Outcome der JIA, basierend auf JuMBO-Daten



Krankheitsaktivität junger Erwachsener mit JIA bei Einschluss in JuMBO bewertet anhand cJADAS-10

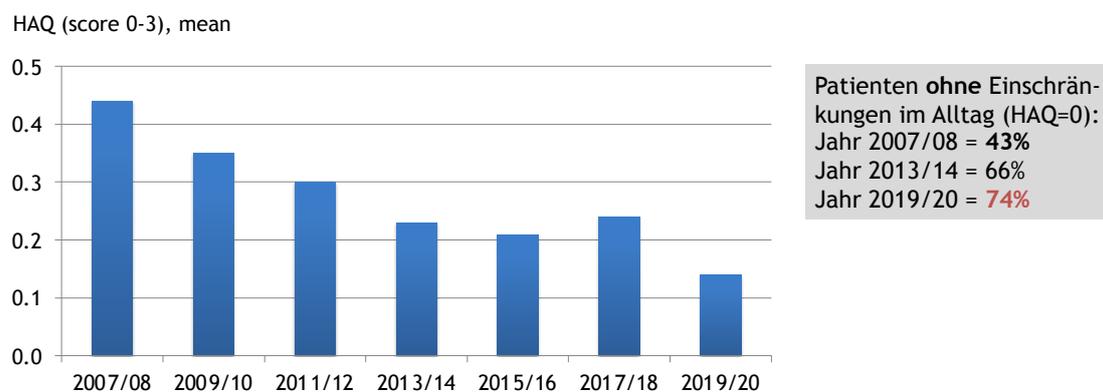


37

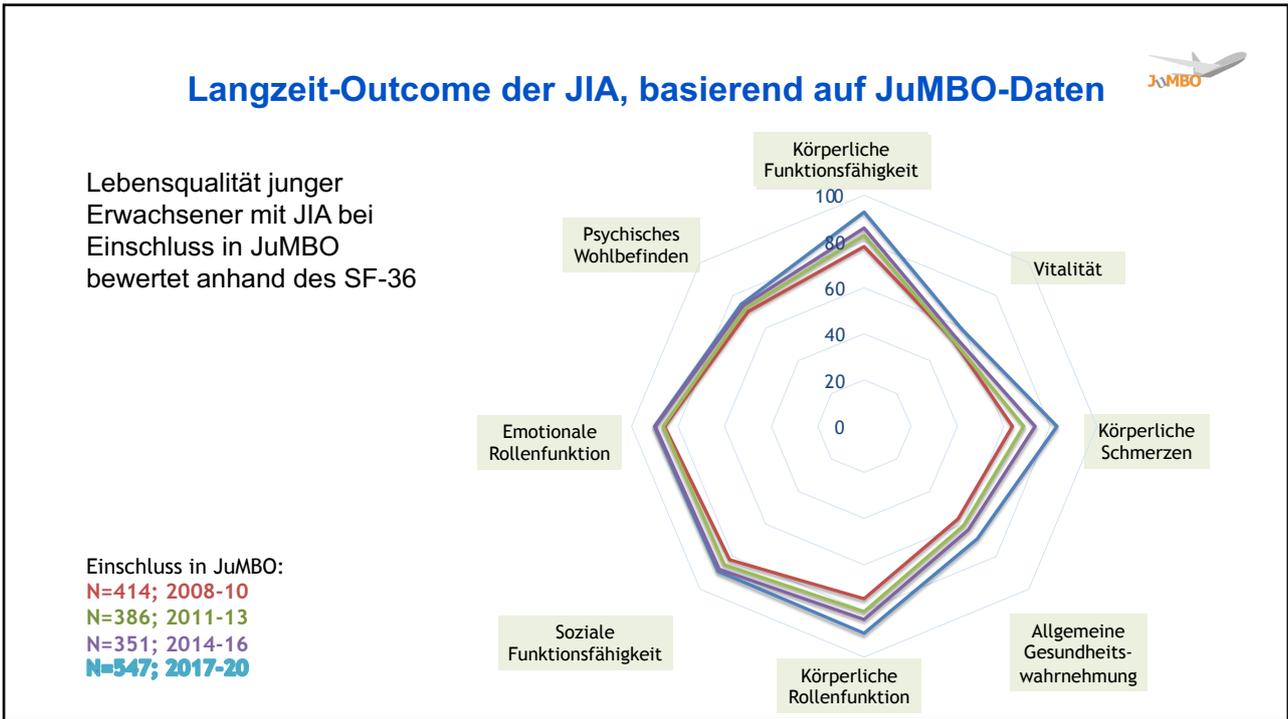
Langzeit-Outcome der JIA, basierend auf JuMBO-Daten



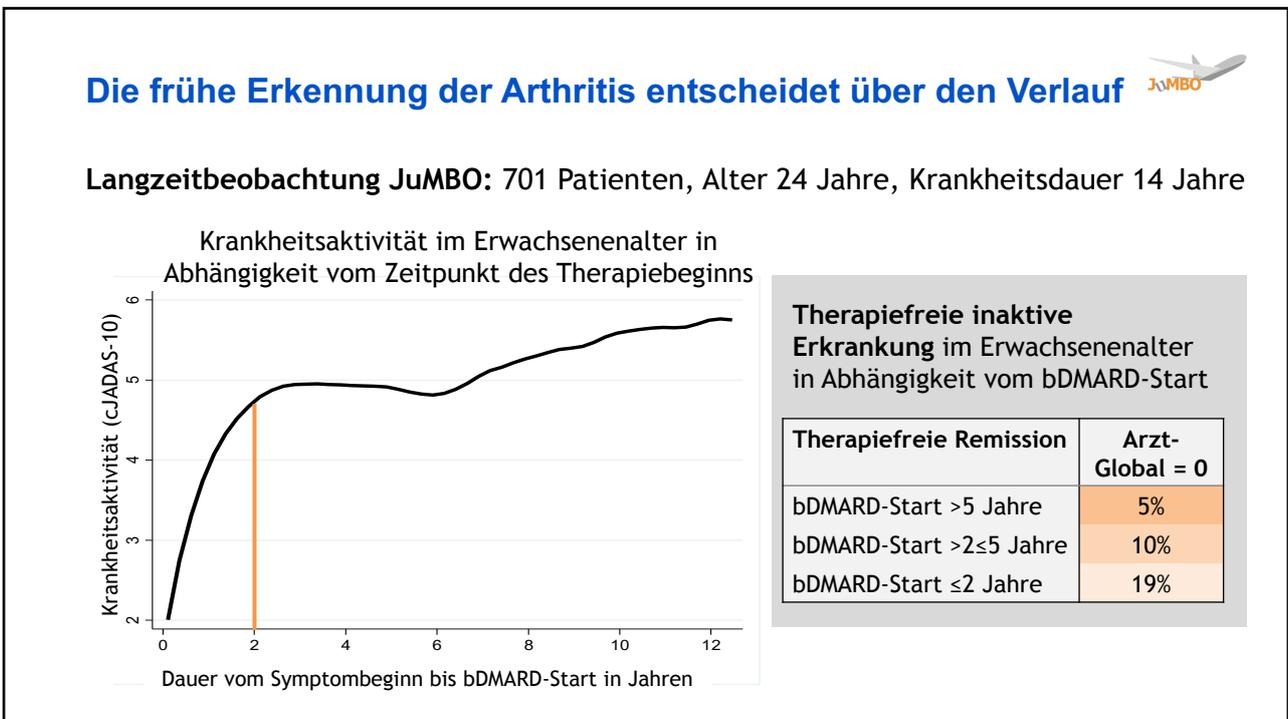
Funktionsfähigkeit junger Erwachsener mit JIA bei Einschluss in JuMBO bewertet anhand Health Assessment Questionnaire



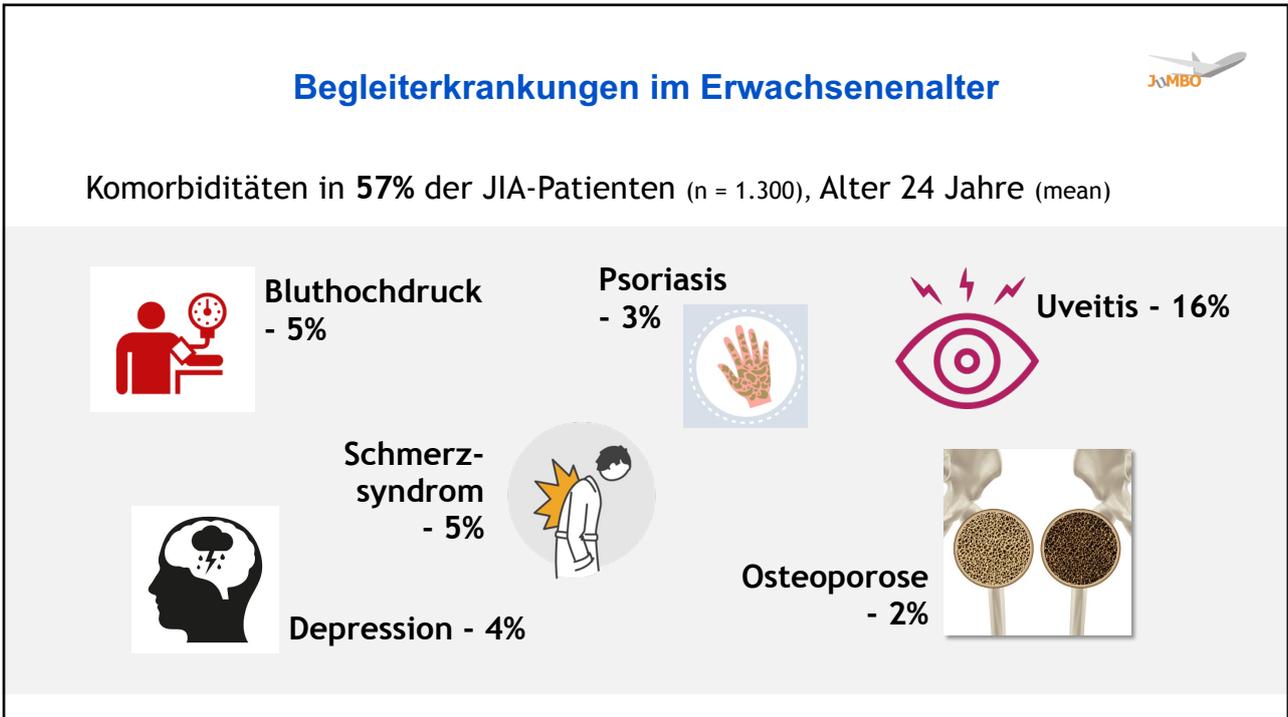
38



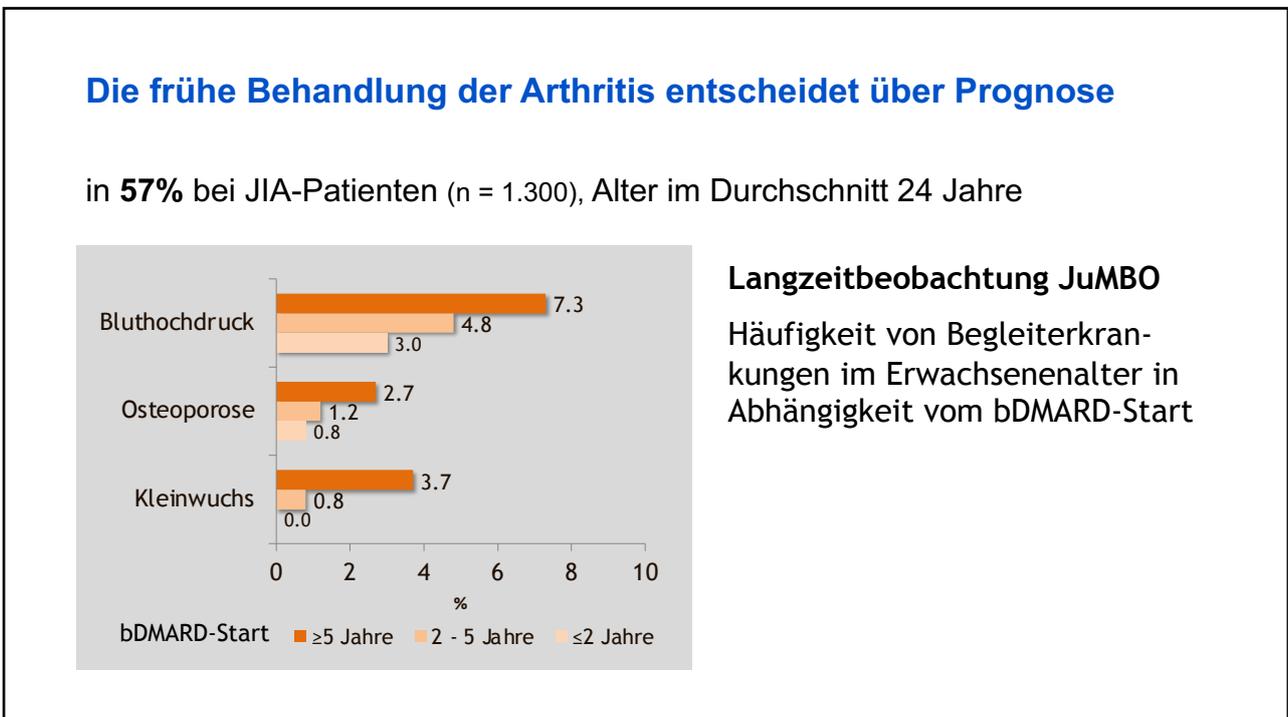
39



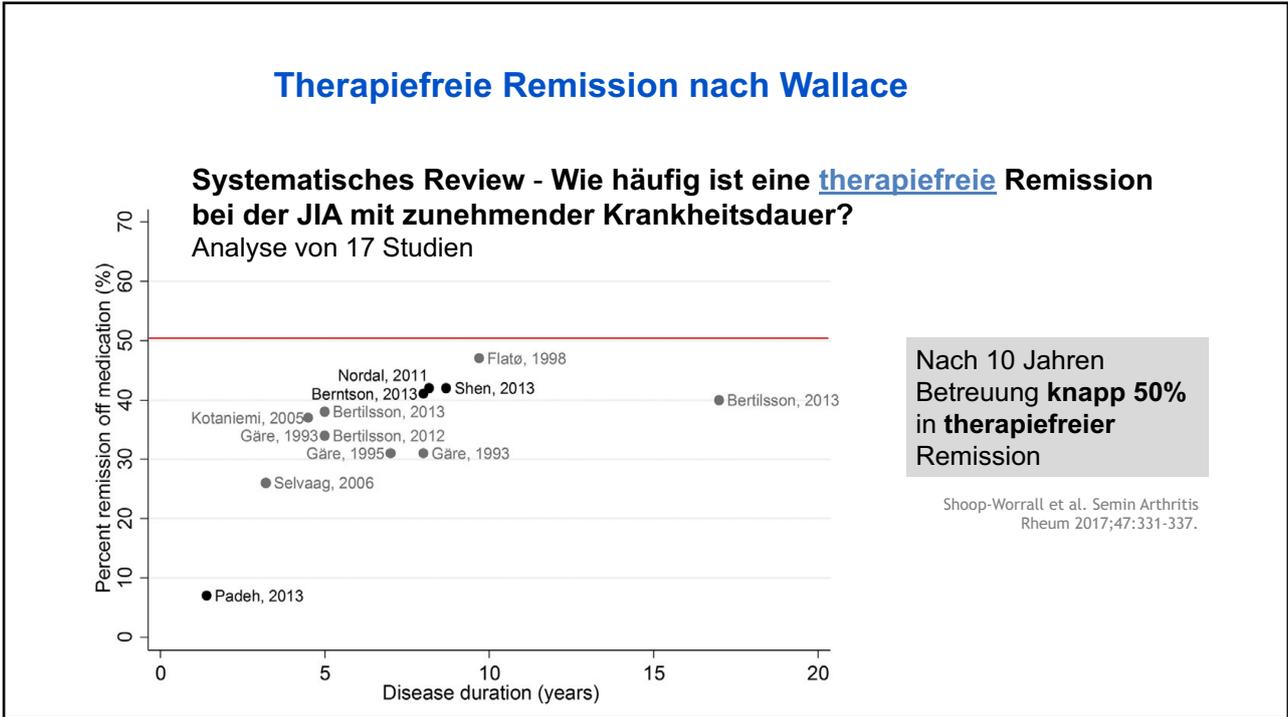
40



41



42



43

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

44