

## S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“

### (3. Auflage, 2019)

Federführend herausgegeben von der **Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)** und der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)**

Prasad T. Oommen<sup>1</sup>, Catharina Schütz<sup>1</sup> (Koordinatoren)

Konsensusgruppe:

Karen Baltruschat<sup>2</sup>, Christoph Deuter<sup>3</sup>, Ivan Foeldvari<sup>1</sup>, Gerd Ganser<sup>1</sup>, Johannes-Peter Haas<sup>1</sup>, Claas Hinze<sup>1</sup>, Dirk Holzinger<sup>1</sup>, Anton Hospach<sup>1</sup>, Hans-Iko Huppertz<sup>1</sup>, Arnold Illhardt<sup>4</sup>, Michael Jung<sup>5</sup>, Tilmann Kallinich<sup>1</sup>, Ariane Klein<sup>1</sup>, Kirsten Minden<sup>1</sup>, Kirsten Mönkemöller<sup>1</sup>, Sonja Mrusek<sup>1</sup>, Tim Niehues<sup>6</sup>, Ulrich Neudorf<sup>1</sup>, Matthias Schneider<sup>7</sup>, Philipp Schoof<sup>8</sup>, Angelika Thon<sup>1</sup>, Michael Wachowsky<sup>9</sup>, Norbert Wagner<sup>1</sup>

Moderation und methodische Beratung: Dr. Susanne Blödt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF-IMWI)

Die o.g. Gruppe wurden durch die folgenden Fachgesellschaften/Vereine mandatiert:

- <sup>1</sup> Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)
- <sup>2</sup> Deutsche Rheuma-Liga, Bundesausschuss Junger Rheumatiker
- <sup>3</sup> Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
- <sup>4</sup> Arbeitskreis Psychosoziale Betreuung der GKJR
- <sup>5</sup> Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK e.V.)
- <sup>6</sup> Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- <sup>7</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
- <sup>8</sup> Berufsverband für Kinder- und Jugendmedizin (BVKJ)
- <sup>9</sup> Vereinigung für Kinderorthopädie (VKO)

Korrespondierender Autor:

Dr. Prasad T. Oommen

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Kinder-Onkologie, - Hämatologie und Klinische Immunologie

Leiter des Bereichs Pädiatrische Rheumatologie

Moorenstr. 5

40225 Düsseldorf

[Prasad.Oommen@med.uni-duesseldorf.de](mailto:Prasad.Oommen@med.uni-duesseldorf.de)

*In der vorliegenden Leitlinie wird meist das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und andere Geschlechteridentitäten sind allerdings ausdrücklich miteinbezogen. Auf eine konsequente Doppelbezeichnung wurde jedoch zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.*

## **Aktualisierung der S2k-Leitlinie „Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis“**

### ***Einleitung***

Die Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten entscheidend verändert [1]. Neue krankheitsmodifizierende Medikamente, der zunehmend frühere Einsatz von Methotrexat und die breite Anwendung von intraartikulären Glukokortikoiden gestatten eine zunehmend bessere Kontrolle der rheumatischen Entzündungsaktivität bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen [2]. Eine inaktive Erkrankung bzw. Remission ist inzwischen das angestrebte Therapieziel und wird von der Mehrheit der Patienten (70-95%) in den ersten Behandlungsjahren erreicht [3, 4]. Die Änderungen im therapeutischen Vorgehen haben die Langzeitprognose der Patienten durch Abnahme von Folgeschäden und Funktionseinschränkungen im Alltag bereits verbessert [5, 6, 7]. Der therapeutische Fortschritt wurde von der Entwicklung und Validierung standardisierter Instrumente für die Bewertung des Therapieansprechens begleitet, wie z. B. des Juvenilen Arthritis Disease Activity Scores (JADAS) und der Definition einer klinisch inaktiven Erkrankung oder minimalen Krankheitsaktivität, deren Einsatz im klinischen Alltag eine „treat-to-target“-Therapie umsetzen hilft [8].

Das Ziel der hier vorgestellten Leitlinie ist es, vor dem Hintergrund der wachsenden Therapieoptionen nach aktuellem Wissensstand evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen für die Behandlung der verschiedenen Formen der JIA in Deutschland zu geben.

### ***Vorbemerkungen***

Die JIA ist mit einer Prävalenz von etwa 0,1% die häufigste chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Unter dem Begriff JIA werden nach der Klassifikation der ILAR (International League of Associations for Rheumatology) alle bei Kindern und Jugendlichen vor dem vollendeten 16. Lebensjahr auftretenden Arthritiden mit einer Dauer von mindestens sechs Wochen und unklarer Ätiologie zusammengefasst [9]. Die JIA wird klinisch diagnostiziert, diagnosebeweisende Parameter gibt es nicht. Andere, sich ähnlich präsentierende Erkrankungen, müssen ausgeschlossen werden.

Sechs definierte Kategorien der JIA und eine nicht definierte Gruppe (andere Arthritis) werden unterschieden (Tabelle 1). Die Kategorisierung der JIA erfolgt entsprechend der ILAR-Kriterien und basiert auf klinischen Parametern (z.B. der Zahl der in den ersten sechs

Erkrankungsmonaten betroffenen Gelenke), extraartikulären Manifestationen, wenigen Laborparametern sowie der Familienanamnese.

Die JIA ist eine chronische Erkrankung mit potenziell schwerwiegenden klinischen und extraartikulären Manifestationen. Sie ist mit einem hohen Risiko für Morbidität (z.B. Gelenkdestruktionen, Osteoporose, Visuseinbußen infolge anteriorer Uveitis), Funktionsverlust im Alltag, Einschränkungen der Lebensqualität und -teilhabe, Verkürzung der Lebenserwartung sowie hohen direkten und indirekten Krankheitskosten verbunden. Der Zugang zu und die Anwendung neuer Substanzen, die spezifisch in die Inflammationskaskade eingreifen, haben die Therapie der JIA in den letzten Jahren grundlegend verändert. Für die medikamentöse Behandlung der JIA stehen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoide (GC) und zunehmend mehr krankheitsmodifizierende Medikamente (disease modifying antirheumatic drugs = DMARDs) zur Verfügung. DMARDs umfassen konventionelle und zielgerichtete synthetische DMARDs sowie biologische DMARDs (Tabelle 2a-d - aufgeführt sind lediglich die für die Indikation JIA zugelassenen Substanzen). Trotz der neuen Therapieoptionen bleibt die JIA in über der Hälfte der Fälle bis ins Erwachsenenalter behandlungsbedürftig [10]. Eine Fortführung der fachspezifischen Versorgung ist deshalb über das Jugendalter hinaus erforderlich.

### ***Grundprinzipien der Behandlung der JIA***

Grundprinzipien in der Behandlung der JIA sind nachfolgend ausgeführt und in Tabelle 4 zusammengefasst.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie sind eine frühzeitige Diagnosestellung und Zuweisung der Patienten an Ärzte und Ärztinnen mit Fachkompetenz und Erfahrung in der Behandlung der JIA. In der Literatur liegen Hinweise vor, dass die frühzeitige Diagnosestellung einer JIA wesentlich sein kann für den Verlauf der Erkrankung. So konnte an prospektiv untersuchten JIA-Inzeptionskohorten gezeigt werden, dass sich mit Abnahme der Zeitdauer vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung die Wahrscheinlichkeit für das frühe Erreichen einer inaktiven Erkrankung erhöht [11, 12]. Kinderrheumatologische Fachgesellschaften anderer Länder haben in den letzten Jahren Stellungnahmen veröffentlicht, die einen frühzeitigen und niedrigschwelligen Zugang zu einer kinderrheumatologischen Versorgung fordern, um Prognose-verschlechternde Komplikationen wie Gelenkkontrakturen oder Visusverluste durch unerkannte Uveitiden zu vermeiden [13, 14, 15, 16].

Die Behandlung der JIA zielt auf eine rasche und effektive Entzündungskontrolle mit Remissionsinduktion/-erhalt, Vermeidung von krankheits- und/oder therapiebedingten Folgeschäden sowie die Gewährleistung einer möglichst störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung, optimalen Alltagsfunktion, Lebensqualität und Teilhabe der betroffenen Kinder und Jugendlichen.

Die JIA als chronische Erkrankung hat psychosoziale Einflüsse sowohl auf die Patienten als auch auf die Familien. Gleichzeitig ist das Wissen um die Erkrankung und ihre Therapie ein entscheidender Faktor der Adhärenz [WHO 2003]. Patientenschulungen können dazu beitragen, das Selbstmanagement der Patienten und ihrer Familien zu fördern. Die Schulungen können den Patienten im ambulanten oder im stationären Setting angeboten werden.

Kinder und Jugendliche mit JIA haben ein erhöhtes Risiko für Begleiterkrankungen. Psychische Komorbiditäten, können das Management und den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflussen [17]. Insbesondere depressive Symptome sind mit vermehrtem Schmerz und eingeschränkter Funktionsfähigkeit assoziiert [18]. Ein niedrigschwelliger Zugang zum psychosozialen Team und ein ressourcenstärkendes interdisziplinäres Therapiekonzept sind für die Lebensqualität und das Outcome der Patienten entscheidend.

Die Präferenzen von Seiten des Behandlungsteams und von Seiten der Patienten/Familien sind Grundlage für die gemeinsame Entscheidungsfindung über das therapeutische Vorgehen [19]. Ziel der gemeinsamen Entscheidungsfindung ist es, eine optimale Therapieadhärenz der Patienten und ihrer Familien zu erreichen [WHO 2003]. Deshalb sollten alters- und entwicklungsangepasste Informationen über die Erkrankung und ihre Behandlungsmöglichkeiten erfolgen. Das Behandlungsteam sollte das Verständnis der Behandlungsoptionen und weitere Behandlungsmöglichkeiten aus Sicht der Patienten/Familien erfassen.

Eine frühzeitige Kontrolle der entzündlichen Aktivität sollte erreicht werden, um das Risiko für Folgeerkrankungen möglichst gering zu halten. Zudem können Lebensqualität, Teilhabe und eine altersgerechte Entwicklung der Kinder und Jugendlichen durch eine adäquate Therapie messbar verbessert werden [20, 21, 22, 7, 23, 10].

Der rechtzeitige Beginn einer Therapie bspw. mit Methotrexat scheint mit einem besseren Ansprechen assoziiert zu sein [24]. Verschiedene Gruppen haben den Stellenwert einer frühen und intensiven („early aggressive“) Therapie einer zügig diagnostizierten JIA untersucht. Die Chance, eine klinisch inaktive Erkrankung zu erreichen, scheint im Vergleich zu älteren Arbeiten höher zu sein, je früher eine intensive Therapie beginnt [25, 26, 27, 12].

Zur Beurteilung des Therapieansprechens stehen validierte und standardisierte Messinstrumente zur Verfügung. Die Krankheitsaktivität wird bei der JIA anhand des JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) bzw. JSpADA (Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index) bewertet. Eine inaktive Erkrankung oder Remission kann anhand des JADAS und/oder der Wallace-Kriterien definiert werden (Tabelle 3) [28]. Kontrollen der Krankheitsaktivität sollen bei aktiver Erkrankung regelmäßig (mindestens alle 3 Monate) mit einem evaluierten Messinstrument erfolgen, um eine zielorientierte (treat-to-target) Therapie umsetzen zu können und die Therapie regelmäßig anzupassen [29; 2].

Zur Überwachung der Therapiesicherheit sollte ein standardisiertes Monitoring erfolgen. Demnach müssen Kinder mit JIA in regelmäßigen Abständen (üblicherweise alle 3 -6 Monate) fachrheumatologisch vorgestellt werden. Insbesondere bei der Behandlung mit neu zugelassenen DMARDs sollten die Kinder und Jugendlichen aufgrund des noch weitgehend unbekannten Risikoprofils dieser Substanzen in der Langzeitanwendung in Pharmakovigilanzregister eingeschlossen werden.

Junge Menschen mit einer JIA benötigen eine entwicklungspsychologisch fundierte Medizin, die ihre individuellen Bedürfnisse berücksichtigt und sowohl medizinische, psychosoziale als auch präventive Aspekte einschließt. Junge Menschen sollen befähigt werden, ihre Gesundheit eigenverantwortlich zu regeln und Gesundheitsfragen mit konkurrierenden Anforderungen ihres Lebens in Einklang zu bringen.

Eine Fortführung der Behandlung der JIA über das Jugendalter hinaus ist oft erforderlich. Um eine nahtlose Weiterbetreuung in der internistischen Rheumatologie sicher zu stellen, ist eine gut vorbereitete, koordinierte und geplante Überleitung (Transition) der jungen Rheumatiker in das neue Betreuungssystem erforderlich. Strukturierte Programme und standardisierte Unterlagen unterstützen den Prozess der Transition und können das Outcome der jungen Menschen mit JIA verbessern [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39].

**Tab.1: Kategorien der JIA [9]**

JIA-Kategorien	Definition
1. Systemische Arthritis (sJIA)	Arthritis und Fieber (intermittierend, Dauer mindestens 2 Wochen) und mindestens ein weiteres Kriterium: flüchtiger erythematöser Hautausschlag, generalisierte Lymphknotenvergrößerung, Hepato- und/oder Splenomegalie, Serositis
2. Oligoarthritis (OA)	Arthritis von 1 bis 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate
- persistierend	kumulativ im Verlauf maximal 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen
- erweitert	nach den ersten 6 Erkrankungsmonaten > 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen
3. Rheumafaktor-negative Polyarthritis (RF- PA)	Arthritis in >4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und negativer Test auf Rheumafaktoren (RF)
4. Rheumafaktor-positive Polyarthritis (RF+ PA)	Arthritis in >4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und positiver Test auf RF (mindestens 2mal im Abstand von 3 Monaten)
5. Psoriasisarthritis (PsA)	Arthritis und Psoriasis, oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: Daktylitis; Nagelveränderungen (Tüpfelung oder Onycholyse); Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades
6. Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)	Arthritis und Enthesitis oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/oder entzündlicher Rückenschmerz lumbosakral; HLA-B27-Nachweis; Junge mit einem Erkrankungsbeginn > 6 Jahre; akute (symptomatische) anteriore Uveitis; ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroilitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Angehörigen 1. Grades
7. andere Arthritis	Arthritiden, die nicht eindeutig den definierten Subgruppen 1-6 zugeordnet werden können

**Tab. 2a: Nicht-steroidale Antirheumatika**

Arzneimittel	Dosierung mg/kg KG/d	Altergruppen (laut Zulassungsstatus)	Literatur
Naproxen <i>p.o.</i>	10-15 in 2 ED <i>p.o.</i>	Ab 2 Jahren	40, 41, 42
Ibuprofen <i>p.o.</i>	20-40 in 3-4 ED <i>p.o.</i>	Ab 6 Monaten	43
Indometacin <i>p.o.</i>	1-3 in 2-3 ED	Ab 2 Jahren	44
Diclofenac <i>p.o.</i>	2-3 in 3 ED	Ab 14 Jahren	45, 42

**Tab. 2b: Glukokortikoide**

Arzneimittel	Dosierung mg/kg KG/d	Altergruppen (laut Zulassungsstatus)	Literatur
Prednison / -olon, Methylprednisolon <i>p.o./i.v.</i>	0,1-0,2 (max 5 mg/d) als Dauertherapie (initial ggf. höhere Dosierung)	Alle	46, 47, 44
Orale Niedrig-Dosis- Therapie	< 0,2 bzw. < 4 mg/m <sup>2</sup> KOF Prednisolon-Äquivalent	Alle	48
Orale Mittel-Dosis- Therapie	0,2-1,0 Prednisolon- Äquivalent		
Orale Hoch-Dosis- Therapie	1-2 Prednisolon- Äquivalent		
Intravenöse Pulstherapie	10-30 Methylprednisolon i.v. (maximal 1g/Gabe für 1-3 Tage)		49 50
Triamcinolonhexa- cetonid <i>intraartikulär (i.a.)</i>	0,5-1 (max. 40 mg) in große Gelenke, in kleinere Gelenke entsprechend angepasst; intraartikulär	Ab 5 Monate	51, 52



**Tab. 2c: Konventionelle synthetische DMARDs**

Arzneimittel	Dosierung mg/kg KG/d	Altergruppen (laut Zulassungsstatus)	Literatur
<b>Sulfasalazin</b> <i>p.o.</i>	50 in 2 ED, max. Tagesdosis 2 g, nach 3 Mon. Erhöhung auf 75 mg/kg KG möglich, max. 3 g/Tag	Ab 6 Jahren: unzureichendes Ansprechen auf NSAR u./od. lokale Glukokortikoidinjektion	53 54, 55
<b>Methotrexat</b> <i>p.o./s.c./i.v.</i>	10-15 mg/m <sup>2</sup> KOF/Woche Höhere Dosen von 20-30 mg/m <sup>2</sup> KOF/Woche ausnahmsweise bei therapierefraktären Fällen; <i>p.o./s.c./i.v.</i>	Ab 2 Jahren: Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis	56 57 58 59 60

**Tab. 2d: Biologische DMARDs**

Arzneimittel	Dosierung	Altergruppen (laut Zulassungsstatus)	Literatur
<b>Etanercept</b> <i>s.c.</i>	0,8 mg/kg KG/Woche in 1-2 ED <i>s.c.</i>	Ab 2 Jahren: eOA, pJIA Ab 12 Jahre: PsA, EAA	61, 62
<b>Adalimumab</b> <i>s.c.</i>	<b>pJIA</b> 10 kg bis < 30 kg: 20 mg alle 2 Wochen ≥ 30 kg 40 mg alle 2 Wochen  <b>EAA</b> 15 kg bis < 30 kg: 20 mg alle 2 Wochen ≥ 30 kg 40 mg alle 2 Wochen	Ab 2 Jahre       Ab 6 Jahre	63 64

	<b>Chronisch nicht-infektiöse Uveitis</b>  < 30 kg: 20 mg ≥ 30 kg: 40 mg alle 2 Wochen s.c.  ggf. Induktionstherapie mit 40 mg bei <30 kg bzw. 80 mg ≥ 30 kg	Ab 2 Jahre: chronische nicht-infektiöse Uveitis anterior	65
<b>Anakinra</b>  s.c.	1-2 mg/kg/d  (bis max. 4 mg/kg/d)	Ab 8 Monaten mit einem Körpergewicht von 10 kg: sJIA	66
<b>Canakinumab</b>  s.c.	≥ 7,5 kg: 4 mg/kg (bis max. 300 mg) alle 4 Wochen s.c.	Ab 2 Jahren: sJIA	67
<b>Tocilizumab</b>  i.v.	sJIA: < 30 kg KG 12 mg/kg alle 2 Wochen i.v.; ≥ 30 kg KG 8 mg/kg alle 2 Wochen  pJIA: < 30 kg KG 10 mg/kg KG alle 4 Wochen  ≥ 30 kg 8 mg/kg KG alle 4 Wochen	Ab 2 Jahren. sJIA  Ab 2 Jahren: pJIA	68  69  70
s.c.	sJIA: < 30 kg: 162 mg alle 2 Wochen  >30 kg: 162 mg/Woche  pJIA: < 30 kg 162 mg alle 3 Wochen  > 30 kg bzw. >2 Jahre: 162 mg alle 2 Wochen	Ab 1 Jahr (> 10 kg)	

<b>Abatacept</b>  <i>i.v.</i>	6-17 Jahre und <75 kg: 10 mg/kg i.v. alle 4 Wochen (init. einmalig nach 2 Wochen)  >75 kg: 750 mg i.v. alle 4 Wochen (init. einmalig nach 2 Wochen)	Ab 6 Jahren: mäßig bis schwer aktive pJIA, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD-Therapie einschl. MTX nicht ausreichend ist.	71  72
<i>s.c.</i>	10 – 25 kg: 50 mg/Woche 25-50 kg: 87,5 mg/Woche >50 kg: 125 mg/Woche	2-17 Jahre	
<b>Golimumab</b>  <i>s.c.</i>	Ab 40 kg KG: 50 mg 1x/Monat  < 40 kg KG: 30 mg/m <sup>2</sup> KOF 1x/Monat	Ab 2 Jahren in Kombination mit MTX-Behandlung d. pJIA bei Kindern, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.	73

**Tab. 3: Kriterien zur Beurteilung und Definitionen von Krankheitsaktivitätszuständen**

JIA-Core-Set-Parameter [74]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Globalbewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (z.B. bewertet anhand einer numerischen Ratingskala [NRS] oder visuellen Analogskala [VAS])</li> <li>- Globalbewertung des allgemeinen Wohlbefindens durch den Patienten selbst oder dessen Eltern (z.B. bewertet anhand einer NRS oder VAS)</li> <li>- Zahl der Gelenke mit aktiver Arthritis</li> <li>- Zahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkungen</li> <li>- Funktionsfähigkeit im Alltag (z.B. bewertet anhand des Childhood Health Assessment Questionnaires [CHAQ])</li> <li>- Akut-Phaseparameter (BSG oder CrP)</li> </ul>
Therapieansprechen (response) [75]	<p>Verbesserung um mindestens 30% in mindestens 3 der 6 Core Set-Parameter und erlaubt ist Verschlechterung um &gt; 30% in maximal einem Parameter = Ped-ACR-30 Response</p> <p>Verbesserungen um mindestens 50%, 70%, 90% oder 100% in 3 der 6 Parameter entsprechen einer Ped-ACR-50/70/90/100 Response</p>

Krankheitsschub (Flare)	Verschlechterung um mindestens 30% in mindestens 3 der 6 Core Set-Parameter und erlaubt ist Verbesserung um > 30% in maximal einem Parameter = Krankheitsschub .
Klinisch inaktive Erkrankung [28]	<p>Nach Wallace (für Patienten mit persistierender oder extended Oligoarthritis, Rheumafaktor-negativer oder –positiver Polyarthritis und systemisch beginnender JIA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine aktive Arthritis</li> <li>- Kein Fieber, kein Exanthem, keine Serositis, keine Splenomegalie oder generalisierte Lymphknotenschwellung infolge JIA</li> <li>- Keine aktive Uveitis (basierend auf der Definition der SUN Arbeitsgruppe [76])</li> <li>- Normale BSG bzw. normales CRP (falls erhöht, nicht infolge JIA)</li> <li>- Bestmöglicher Wert hinsichtlich der Globalbewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt</li> <li>- Morgensteifigkeit <math>\leq 15</math> Minuten</li> </ul>
Remission unter Therapie	Die o.g. Kriterien für eine klinisch inaktive Erkrankung müssen über einen Zeitraum von mindestens 6 Folgemonaten erfüllt sein, in denen sich der Patient noch unter Medikation befindet.
Remission ohne Therapie	Die Kriterien für eine klinisch inaktive Erkrankung müssen über einen Zeitraum von mindestens 12 Folgemonaten erfüllt sein, in denen der Patient keine Medikamente mehr erhalten hat.
niedrige Krankheitsaktivität (LDA: low disease activity)	<p>Oligoarthritis: JADAS10/71/27 1,1 - 2, cJADAS-10 1,1 - 1,5</p> <p>Polyarthritis: JADAS10/71/27 1,1 - 3,8, cJADAS-10 1,1 - 2,5</p>
Moderate Krankheitsaktivität	<p>Oligoarthritis: JADAS10/71/27 2,1 – 4,2, cJADAS-10 1,51 - 4</p> <p>Polyarthritis: JADAS10/71 3,9-10,5, JADAS-27 3,9 - 8,5, cJADAS-10 2,51 - 8,5</p>
hohe Krankheitsaktivität [29]	<p>Oligoarthritis: JADAS10/71/27 &gt;4,2, cJADAS-10 &gt;4</p> <p>Polyarthritis: JADAS10/71 &gt;10,5, JADAS-27 &gt;8,5, cJADAS-10 &gt;8,5</p>

<b>Tab. 4: Übergeordnete Therapieprinzipien</b>	
1	Die JIA umfasst eine heterogene Gruppe von Krankheiten. Dies ist bei der Therapie zu berücksichtigen. Eine kausale Therapie ist aktuell nicht möglich.
2	Kinder und Jugendliche mit Arthritis und Verdacht auf eine JIA sollten innerhalb von sechs Wochen nach Symptombeginn einem Kinder- und Jugendrheumatologen* vorgestellt werden. Die augenärztliche Vorstellung zur Uveitis-Diagnostik soll zeitnah erfolgen.
3	Die Ziele in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit JIA sind die möglichst komplette Symptom- und Entzündungskontrolle, die Verhinderung von Folgeschäden und Begleiterkrankungen, die normale Alltagsfunktion sowie die altersgerechte Entwicklung und möglichst optimale Lebensqualität der Patienten.
4	Kinder und Jugendliche sowie deren Familien sollten koordiniert, problemorientiert und interdisziplinär betreut werden. Die Therapieplanung/-koordination sollte durch einen Kinder- und Jugendrheumatologen* erfolgen.
5	Die Betreuung beinhaltet die Möglichkeit, an einer Patientenschulung teilzunehmen. Die Patienten/Familien sollten Informationen über Selbsthilfeangebote erhalten.
6	In der Behandlung sollten die aktuelle psychosoziale Situation des Kindes und seiner Familie sowie eventuelle Lebenskrisen regelmäßig erfasst und in der Therapieplanung berücksichtigt werden. Die Patienten und ihre Familien sollten einen niedrighschwelligem Zugang zu einem psychosozialen Team haben.
7	Die Festlegung der Behandlungsziele und des therapeutischen Vorgehens sollte im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen den Patienten/Eltern und dem pädiatrischen Behandlungsteam erfolgen.
8	Eine aktive JIA soll so früh wie möglich medikamentös behandelt werden.
9	Die medikamentöse Therapie richtet sich nach Aktivität, Schwere und Risikoprofil der Grunderkrankung.
10	Das Behandlungsziel besteht im frühzeitigen Erreichen und der Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität („Treat-to-target“). Der Kinder- und Jugendrheumatologe steuert die Therapie anhand regelmäßiger Beurteilungen des Therapieansprechens mit krankheitsspezifischen, evaluierten Messinstrumenten.
11	Behandelnde kinder- und jugendrheumatologische Einrichtungen sollten an qualitätssichernden Maßnahmen sowie Pharmakovigilanzregistern teilnehmen.
12	Zur Sicherstellung der Behandlungskontinuität und eines bestmöglichen Outcomes sollten Jugendliche und junge Erwachsene mit JIA geplant, gut vorbereitet und mit allen notwendigen Informationen zum bisherigen Krankheitsverlauf in die internistisch-rheumatologische Weiterbetreuung übergeben werden (Transition).

*\*Hierbei handelt es sich um einen Kinder- und Jugendarzt mit der Zusatzbezeichnung Kinder-Rheumatologie oder einen Kinder- und Jugendarzt mit entsprechender fachlicher Erfahrung.*

# MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

## Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR wirken über die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase und werden meist gut vertragen. Hauptsächliche unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, zentralnervöse Störungen wie z.B. Konzentrationsstörungen und sehr selten interstitielle Nephritis. Es existieren Studien für die Anwendung bei nicht-systemischen JIA Formen. Sowohl eine multizentrische randomisierte Studie aus dem Jahr 2009, die Celecoxib und Naproxen miteinander verglich, als auch eine aktuellere Registerstudie aus dem Jahr 2014 zeigten keinen Unterschied hinsichtlich Wirksamkeit zwischen nicht-selektiven und selektiven NSAR (Celecoxib) bei vergleichbarem Sicherheitsprofil [77, 78]. In einer multizentrischen, offenen Studie an Patienten mit JIA zwischen 12 und 16 Jahren, die mit einer fixierten Dosis von Naproxen und Esomeprazol behandelt wurden, konnte eine gute Response auf die Krankheitsaktivität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit dokumentiert werden [79].

Die Wirksamkeit und Sicherheit für Ibuprofen und Naproxen ist innerhalb von Kollektiven von JIA Patienten belegt [43, 80]. Für Patienten mit sJIA ist der Einsatz von Naproxen für einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten belegt [81, 41].

Die Wirksamkeit von NSAR wurde für den die Enthesitis-assoziierte Arthritis nicht in speziellen Studien geprüft. Bei Erwachsenen mit Spondyloarthritis wurde gezeigt, dass NSAR zur Symptomverbesserung, Reduktion entzündlicher Veränderungen im MRT und Verlangsamung der radiologischen Progression an der Wirbelsäule führen können [82, 83].

Eine im Jahr 2017 publizierte Cochrane Analyse von 7 Studien (1074 Patienten, 2-18 Jahre) zum Einsatz von NSAR bei Kindern und Jugendlichen mit chronischem „non-cancer“-Schmerz konnte allerdings keine quantitative Datenbewertung vornehmen. Es lagen zusammenfassend keine Placebo-Studien vor, keine zwei Studien verglichen das gleiche Medikament [84].

Zusammenfassend basiert die untenstehende Empfehlung zum Einsatz von NSAR bei der Behandlung der JIA vor allem auf den Erfahrungen der Konsensusgruppe.

**Empfehlung 1:**

**NSAR sollten bei allen Subtypen der JIA zur Symptomverbesserung einer aktiven Arthritis als initiale oder begleitende Therapie eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 83 %*

**Glukokortikoide (GC) – Intraartikuläre Applikation**

Intraartikuläre Injektionen von Depot-Kortikosteroiden stellen eine hochwirksame und komplikationsarme Therapieoption dar. Sie können fakultativ als initiale Therapie eingesetzt werden. Die Behandlungsergebnisse im Kurz- und auch im Langzeitverlauf sind mit Triamcinolonhexacetonid signifikant besser als mit Triamcinolonacetonid, unabhängig von Krankheitsdauer und Ausmaß der lokalen Entzündung [51, 52]. Die Injektion mehrerer Gelenke zum gleichen Zeitpunkt ist einer konsekutiven Injektion zu verschiedenen Zeitpunkten vorzuziehen (zeitlich limitierte Suppression der Hypophysen -NNR- Achse) [85]. Zur Vermeidung zusätzlicher Belastungen ist eine individuelle Entscheidung über die Durchführung in Kurznarkose, Analgosedierung oder Lokalanästhesie notwendig. Vorteile für eine topische Lokalanästhesie versus subkutane Therapie konnten weder für die prozeduralen noch für die postprozeduralen Schmerzen belegt werden [86]. In 1-3% der Glukokortikoidinjektionen muss mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden, von denen lokale Fettgewebsnekrosen wegen kosmetischer Probleme besonders zu beachten sind. Bei der Enthesitis-assoziierten Arthritis kann bei ausgeprägter Tenosynovialitis eine (ultraschallgestützte) Steroidinjektion in Sehnenscheiden (z.B. in die Sehnenscheiden der Mm. tibiales posterior, peroneus longus und brevis) in Betracht gezogen werden [87]. Gelenk- und Weichteilinfektionen treten bei Einhaltung der Empfehlungen gemäß der AWMF Leitlinie Nr. 029/006 „Intraartikuläre Punktionen und Injektionen: Hygienemaßnahmen“ (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/029-006.html>) sehr selten auf.

**Empfehlung 2:**

**Eine intraartikuläre Injektion von kristalloidem Glukokortikoid (Triamcinolonhexacetonid) sollte zur Therapie der aktiven Arthritis bei JIA eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 100 %*

## Glukokortikoide (GC) – systemische Applikation

Glukokortikoide können systemisch als schnell wirksame Substanzen bei hochaktiver Erkrankung eingesetzt werden. Als Indikationen kommen z.B. in Frage: die Überbrückung des Zeitraums bis zum Wirkungseintritt sog. DMARDs, Vaskulitis bei seropositiver Polyarthritits oder schwere aktive Uveitis, hier insbesondere bei massivem Vorderkammer-Reizzustand oder Hypotonie (s. AWMF-Leitlinie zur „Diagnostik und antientzündlicher Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis Register Nr. 045/012). Bei sJIA kommen darüber hinaus schwere systemische Zeichen wie schwere Anämie, Peri- oder Myokarditis und Pleuraergüsse als Gründe für einen Einsatz infrage. Trotz der weit verbreiteten Anwendung existieren weder für die systemische noch für die nicht-systemischen Formen der JIA standardisierte Therapieregime und Dosierungen. Für die sJIA gilt, dass insbesondere bei lebensbedrohlichen Situationen die intravenöse Methylprednisolon-Pulstherapie effektiv zu sein scheint. Sie führte bei 55% von sJIA Patienten in einer unkontrollierten prospektiven Studie zum Verschwinden systemischer Symptome [50]. Die Pulstherapie führte in einer weiteren unkontrollierten Studie zu einer niedrigeren kumulativen GC-Dosis als die konventionelle orale GC-Therapie [49]. Die verschiedenen GC-Dosierungen und Therapieregime sind in der Tabelle 2c aufgeführt. Die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen korrelieren bei systemischer Behandlung im Wesentlichen mit der Dauer der Therapie und der Dosis. Neben iatrogenem Cushing-Syndrom und Wachstumshemmung sind unter hochdosierter Langzeitbehandlung bedeutsam: Infektionsgefährdung, arterielle Hypertonie, Myopathie, Verhaltens- und Wesensveränderungen, Osteoporose, diabetische Stoffwechsellaage, Thromboseneigung, Magen-Darm-Ulzera mit Blutungen insbesondere bei der Kombination mit NSAR, Katarakt und Glaukom, Atrophie des subkutanen Gewebes, Steroid-Akne u.a.

### **Empfehlung 3:**

**Glukokortikoide in systemischer Applikation sollten bei hoher Krankheitsaktivität für nicht-systemische und systemische Verlaufsformen der JIA eingesetzt werden.**

**Ein langfristiger Einsatz soll wegen unerwünschter Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht erfolgen.**

*Konsensstärke: 100 %*



## KONVENTIONELLE SYNTHETISCHE DMARDs (csDMARDs)

DMARDs werden bei der JIA eingesetzt, wenn NSAR oder lokale Therapiemaßnahmen (intraartikuläre Instillation von Steroiden) nicht zum Erfolg geführt haben. Sie können mit NSAR und Steroiden kombiniert werden. Gemeinsam ist den Medikamenten ein langsamer Wirkungseintritt, der bis zu 3 Monate und länger dauern kann.

**Methotrexat (MTX)** ist das DMARD der ersten Wahl zur Behandlung der nicht-systemischen Verlaufsformen der JIA [88]. Eine sichere Kontrazeption ist erforderlich. Zur Vorbeugung von MTX-Nebenwirkungen oder bei Unverträglichkeitsreaktionen ist der Einsatz von Folsäure in der Dosierung von 1 x 5mg pro Woche 24-48h nach Methotrexat-Applikation zu empfehlen. Die Prophylaxe mit Folsäure kann vertreten werden [89, 59, 90, 91; 92; 93; 94]. Der positive Einfluss einer Therapie mit MTX innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf die Lebensqualität (HQL) ist gesichert [22].

In einer frühen Studie konnte eine geringere Effektivität bei sJIA Patienten im Vergleich zu nicht-systemischen JIA gezeigt werden [56]. In einer randomisierten, Placebokontrollierten und doppel-blinden Studie, die 43 Patienten mit nicht-systemischer und 45 mit sJIA einschloss, zeigte sich jedoch kein Unterschied bei der Effektivität zwischen den verschiedenen JIA-Subgruppen. Insgesamt war die MTX Therapie mit 10mg/m<sup>2</sup> p.o. Placebo überlegen, es ließ sich jedoch kein Effekt auf systemische Manifestationen nachweisen [57]. In einer Metaanalyse konnte der Nutzen von MTX als erweiterte Therapieform bei JIA (inklusive sJIA) bestätigt werden [95]. In einer randomisierten, Placebokontrollierten, Crossover-Studie bei Patienten mit extended Oligoarthritis und sJIA konnte in der Untergruppe der Patienten mit sJIA eine globale Verbesserung beobachtet werden, jedoch keine Verbesserung von Entzündungswerten oder systemischen Manifestationen [58].

Bei der Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis wurde die Wirksamkeit von MTX mit peripherer oder axialer EAA nicht geprüft. Die Ergebnisse der RCT für die polyartikuläre JIA [57] können nicht extrapoliert werden, da in die Studienkollektive keine Patienten mit EAA bzw. SpA eingeschlossen wurden. Wenige offene Studien und eine RCT mit Einschluss von EAA-Patienten [96] weisen auf einen Effekt bei der peripheren Arthritis hin. Bei der Prüfung der vergleichenden Wirksamkeit einer anti-TNF-Therapie und cs-DMARD-Therapie (überwiegend MTX) bei Kindern mit früher EAA war MTX, mit Ausnahme bei der Enthesitis, den TNF-Blockern hinsichtlich Wirksamkeit unterlegen [97]. Für erwachsene Patienten mit

SpA konnte keine Evidenz für eine wirksame Behandlung der axialen Beteiligung mit MTX festgestellt werden [98].

**Empfehlung 4:**

**Methotrexat (MTX) soll bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf oder polyartikulärer JIA eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 96%*

**MTX kann auch bei sJIA eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 96 %*

**MTX sollte nicht zur Behandlung der isolierten axialen EAA eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 80 %*

**Sulfasalazin**

Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie bei Kindern mit Oligo- und Polyarthritiden wies die Wirksamkeit von Sulfasalazin im Vergleich zu Placebo nach. Nebenwirkungen wurden allerdings bei etwa einem Drittel der Kinder beobachtet. Eine Follow-up-Untersuchung zeigte, dass die zunächst mit Sulfasalazin behandelten Kinder nach 9 Jahren ein besseres Outcome (insbesondere häufiger eine Remission) aufwiesen als diejenigen, die initial Placebo erhielten [54, 55].

In einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit 16 resp. 17 Patienten mit juveniler Spondylarthropathie zeigten sich signifikante Verbesserungen lediglich in der globalen Patienten- und Arzteinschätzung bei den mit Sulfasalazin versus Placebo behandelten Patienten. Der fehlende Nachweis weiterer positiver Effekte wurde der geringen Patientenzahl zugeschrieben [99]. In einer weiteren RCT bei 52 Patienten mit juveniler chronischer Arthritis (JCA) – darunter 15 % mit jSpA - konnte gezeigt werden, dass Sulfasalazin eine lang wirksame Effektivität und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist [54]. In beiden Studien werden keine differenzierten Angaben zur Wirksamkeit der Substanz bei axialem oder peripherem Befall gemacht. Für erwachsene Patienten mit  $\leq 5$  jährigem Krankheitsverlauf einer undifferenzierten SpA zeigte sich über 24 Wochen kein Effekt einer Sulfasalazintherapie [100, 101]. Ein geringgradiger Effekt war dagegen für erwachsene Patienten mit peripherer Arthritis bei Psoriasis in einer Metaanalyse nachweisbar [102, 103]. Sulfasalazin wird auch zur

Therapie der peripheren Spondylarthritis bei Erwachsenen in den EULAR Empfehlungen 2016 als Option erwähnt [104].

Sulfasalazin ist nicht geeignet für den Einsatz bei Patienten mit sJIA, da es in den kleinen vorliegenden Studien zu schweren Nebenwirkungen (u.a. beginnendes Makrophagen-Aktivierungssyndrom) und zum Abbruch der Therapie geführt hat [105, 81, 53].

**Empfehlung 5:**

**Sulfasalazin kann bei der peripheren Arthritis der Enthesitis-assoziierten Arthritis eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 100 %*

**Leflunomid**

In einer doppelblind durchgeführten Studie über 32 Wochen bei 94 Kindern erwies sich Leflunomid im Vergleich zu MTX als etwas schwächer wirksam [60]. Bei Niereninsuffizienz, schweren Immundefekten, eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie ist Leflunomid kontraindiziert. Eine lange Halbwertszeit ist zu beachten. Bei Kombination mit hepatotoxischen DMARDs kann das Risiko schwerer unerwünschter Wirkungen erhöht werden. Als häufige unerwünschte Wirkung stellt sich eine leichte Blutdruckerhöhung ein. Eine sichere Kontrazeption ist erforderlich.

**BIOLOGISCHE DMARDs**

Kann keine Remission mit csDMARDs erreicht werden oder der Steroidbedarf dauerhaft nicht unter eine akzeptable Dosis reduziert werden, kommen biologische DMARDs zum Einsatz. Substanzen, die zur Behandlung der JIA eingesetzt werden, sind gerichtet gegen proinflammatorische Zytokine oder Zytokinrezeptoren (TNF-alpha, Rezeptoren von IL-6) und Lymphozyten kostimulatorische Moleküle (CD80 / CD86). Seit den frühen 2000er Jahren wurden sukzessive biologische DMARDs durch die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) zugelassen. Grundlage der Zulassungen waren entsprechende Zulassungsstudien.

Ein methodisches Problem der vorliegenden Biologika-JIA-Studien seit Beginn der 2000er Jahre birgt das sog. randomisiert-kontrollierte Withdrawal-Design (RWD). Hierbei werden am Anfang einer Studie alle Patienten mit dem Studienmedikament behandelt („open-label lead-in“). Die Teilnehmer der folgenden randomisierten Doppelblind-Phase rekrutieren sich dann ausschließlich aus der Gruppe der Therapieansprecher. Der primäre Outcome-Parameter ist „time to disease flare“, also der Zeitpunkt, an dem ein „flare“ auftritt.

Bei diesem Studiendesign ist eine - potenziell falsch hohe - Ansprechrage zu bedenken, da man die durch den Placebo-Effekt entstehende Ansprechrage hinzurechnen muss. Darüber hinaus können in der Placebo-Gruppe im Sinne eines sgn. „Carryover“-Effekts Wirkungen und Nebenwirkungen, die in der „open-label lead-in“-Phase entstehen, später nicht mehr als Placebo- oder Verum-bedingt unterschieden werden [106]. Die Sicherheitsdaten sind durch die vergleichsweise kurze Placebo-Phase als nicht vollständig und repräsentativ für die untersuchte Substanz zu betrachten.

Einer der Hauptgründe für diesen Ansatz liegt in der Annahme, dass man Kindern aus ethischen Gründen eine zur Verfügung stehende Therapie nicht lange vorenthalten könne.

Die ethischen Bedenken sind insbesondere vor dem Hintergrund zu sehen, dass in randomisierten placebokontrollierten Studien primär mit Placebo (und erst 6 bis 12 Monate später mit DMARDs) behandelte Erwachsene mit früher rheumatoider Arthritis eine signifikant schlechtere Langzeitprognose als sofort mit der Wirksubstanz behandelt hatten. Zudem können in kurzer Zeit größere Kohorten für solche Studien rekrutiert werden [107].

Zusammengefasst ist der tatsächliche Wirknachweis einer Substanz mit RWT schwieriger zu erfassen, da a) nur die „Responder“ randomisiert werden (hierdurch wird die Substanz bevorteilt) und b) ein „Carryover“-Effekt aus der Einwaschphase zu erwarten ist, insbesondere wenn die Substanz eine lange Halbwertszeit hat (hierdurch wird die Substanz benachteiligt.) Daher sind die nachfolgenden Ausführungen zu den Substanzen Abatacept [71], Adalimumab [63], Etanercept [61], Canakinumab [67], Golimumab [73], Tocilizumab (Indikation Polyarthrit) [70], die in RWT zustande gekommen sind, unter den genannten Design-immanenten Vorbehalten zu betrachten [108].

## ***TNF – alpha- Inhibitoren***

Die TNF-Inhibition durch **Adalimumab** und **Etanercept** ist bei der polyartikulären JIA wirksam [60, 61, 62, 109, 110, 71]. Infektionen und die Induktion von Autoimmunerkrankungen sind mögliche, allerdings selten auftretende Therapierisiken [111]. In einer retrospektiven Zusammenstellung von 15.284 Patienten aus drei europäischen Biologika-Registern (Pharmachild, BiKer, schwedisches Kinder-Biologika-Register) wurden zwischen 6,9 und 7,4% schwere Nebenwirkungen (severe adverse events: SAE) dokumentiert. Hier stehen allgemeine Infektionen sowie gastrointestinale Infektionen an den ersten beiden Stellen [112]. Vor Therapiebeginn muss eine sorgfältige Diagnostik erfolgen, eine chronische Infektion ausgeschlossen oder ausreichend behandelt sein (z.B. Tuberkulose, Hepatitis B und C). Ein erhöhtes Risiko für ein Auftreten von malignen Erkrankungen, insbesondere von Lymphomen, ist nicht auszuschließen. Die FDA hat 2008 und 2009 in den USA eine diesbezügliche Warnung ausgesprochen und die GKJR hat 2009 und 2010 [113, 114] in einem Positionspapier eine Stellungnahme hierzu erarbeitet, die u.a. folgende Punkte beinhalten: Indikation sorgfältig prüfen, Begleitmedikation berücksichtigen (z.B. Risiko durch begleitende Immunsuppressiva) Voruntersuchungen und Nachsorge (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm>, GKJR 2009: Meldung der FDA über Fälle von Malignomen bei Anti-TNF-behandelten Patienten). Eine fortlaufende Auswertung der mit TNF-Inhibition behandelten Kinder konnte eine generell höhere Inzidenz von malignen Erkrankungen bei Kindern mit JIA im Vergleich zu Kontrollen ohne JIA zeigen. Ob Grunderkrankung oder die Behandlung mit csDMARDs oder biologischen DMARDs hier ursächlich sind, lässt sich nicht abschließend klären. Bei allen Biologika und damit auch TNF-Inhibitoren sind die Langzeitriskiken bei Kindern und Jugendlichen noch nicht abschließend bewertbar [115, 116].

Etanercept ist ein Fusionsprotein, das freies TNF-alpha bindet und aus einem humanen Fc Molekül und zwei p75 TNF-Rezeptoren besteht.

Adalimumab ist ein monoklonaler humaner Antikörper gegen TNF-alpha.

Für den Einsatz TNF-alpha-blockierender Substanzen bei der persistierenden Oligoarthritis liegen keine RCT vor. In verschiedenen Arbeiten wurde die Effizienz untersucht; hier findet sich in einer Arbeit zu Monat 12 eine PED ACR 30-Verbesserung bei 80% (Ped ACR 90-Verbesserung bei 35%) [117]. In einer weiteren – ebenfalls prospektiven – Arbeit aus den Niederlanden mit 18 Patienten mit Psoriasis-Arthritis erreichten nach 12 Wochen fast 83%

einen Ped ACR30 Response, die sich zum Zeitpunkt 15 Monate hin noch weiter verbesserte [118].

Sowohl Etanercept als auch Adalimumab wurden zumeist in randomisierten kontrollierten withdrawal Design Studien bei Patienten mit polyartikulärer JIA untersucht. Sie sind zwischenzeitlich beide für verschiedene JIA-Subtypen ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen.

Zu Etanercept und Adalimumab stehen deutsche Registerdaten zu mehr als 4000 Patienten im Kindesalter und Jugendalter zur Verfügung [119, 120, 121, 110, 122]. Diese und andere Registerdaten dokumentieren den klinischen Einsatz, liefern wichtige Sicherheitsdaten [123, 124], geben Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität [23] und dokumentieren den vereinzelt Einsatz auch bei Kindern außerhalb des Zulassungsalters [125; 126].

In einer Zusammenstellung von Daten der Kinderkerndokumentation, des BIKER- sowie des JUMBO-Registers wurden 1414 Patienten unter Etanercept-Therapie sowie 320 unter Adalimumab-Therapie mit 1455 Patienten verglichen, die ausschließlich mit MTX behandelt wurden. Es zeigte sich kein signifikant erhöhtes Risiko für Malignome im Vergleich zur MTX-Gruppe, allerdings signifikant mehr SAE im Vergleich zur MTX-Gruppe. Zudem fanden sich in der Etanercept-Gruppe signifikant häufiger chronisch entzündliche Darmerkrankungen und neu aufgetretene Uveitiden [127].

In zwei RCT, die vornehmlich Patienten mit dem Subtyp Enthesitis-assoziierte Arthritis auswerteten, konnte für Etanercept [128, 129] und einem RCT für Adalimumab [64] ein positiver Effekt der Substanzen bei diesem Subtyp gezeigt werden.

Etanercept und Infliximab wurden darüber hinaus in drei Arbeiten untersucht, die u.a. den Fokus auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns („early aggressive“) setzten. Die Arbeiten vergleichen in jeweils relativ kleinen Kohorten csDMARDs wie Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin, z.T. einzeln, z.T. in Kombinationstherapie jeweils mit einer Kombinationstherapie von MTX und Etanercept (bzw. Infliximab) [130, 25, 26, 27]. Aus diesen Ergebnissen kann keine klare Empfehlung für eine Monotherapie mit einem TNF-alpha-inhibierenden Medikament abgeleitet werden. Diskrete, allerdings keine signifikanten Hinweise ergeben sich für einen frühen Beginn einer intensiven Therapie, die in einer rascheren Remission einerseits, in einem länger anhaltenden Symptom-freien Zustand andererseits zu resultieren scheint [25, 26].

Zur TNF-alpha-Blockade beim Subtyp Psoriasis-Arthritis liegen drei Arbeiten vor, die eine relativ geringe Rate an „inactive disease“ aufweisen, hingegen eine initiales Ansprechen (PED ACR 50/70/90), das vergleichbar war mit den anderen JIA-Subtypen [118, 131, 129].

Innerhalb dieser Studien wurden auch Patienten mit polyartikulär verlaufender sJIA, die keine systemische Entzündungsaktivität aufwiesen, eingeschlossen. Eine Bewertung der spezifischen Effektivität dieser Medikamente bei sJIA ist jedoch schwierig, weil die Endpunkte dieser Studien nicht in Zusammenhang mit der JIA-Kategorie berichtet wurden. Es liegen jedoch Beobachtungs- und Open-Label-Extension-Studien vor, die nahelegen, dass Patienten mit sJIA in geringerem Maße als Patienten mit anderen Kategorien einer JIA auf eine TNF-Inhibition ansprechen [61, 110, 132]. Die Effektivität bei polyartikulär verlaufender sJIA ist nicht eindeutig belegt. Der Einsatz dieser Medikamente kann erwogen werden bei aktiver polyartikulär verlaufender sJIA ohne systemische Entzündungsaktivität.

Bei der Wahl zwischen Etanercept und Adalimumab sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigt werden. Bei Vorliegen einer Uveitis sollte in Übereinstimmung mit der aktuellen AWMF-Leitlinie Diagnostik und Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis (Registernummer 045 - 012) Adalimumab eingesetzt werden, da dies bei Methotrexat-refraktärem Uveitis-Verlauf die TNF-alpha-blockierende Substanz der Wahl ist [65]. Es liegen Daten für ein erhöhtes Risiko einer Uveitis-Erstmanifestation oder einem Uveitis-Rezidiv unter Etanercept vor [133, 122]. Im Vergleich zu Infliximab oder Adalimumab war Etanercept mit einem signifikant höheren Risiko für das Neuauftreten einer Uveitis bei JIA Patienten verbunden [134] oder Grund für einen Therapieabbruch [131].

Für Erwachsene konnte gezeigt werden, dass TNF-Blocker bei frühem Einsatz die radiologische Progression bei der Enthesitis-assoziierten Arthritis stoppen können [135].

### ***Golimumab***

Golimumab ist ein weiterer humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF-alpha, der zur intravenösen Infusion oder zur subkutanen Gabe vorgesehen ist. Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Phase-3-Studie bei 173 Kindern im Alter zwischen 2 und 17 Jahren mit polyartikulärer JIA geprüft. Fast 90% hatten in Woche 16 ein PED ACR 30 Ansprechen erreicht, jeder dritte Patient wies eine klinisch inaktive Erkrankung auf. In der sich anschließenden Placebokontrollierten Phase

traten allerdings in beiden Behandlungsarmen ähnliche „Flare“-Raten auf: 47% unter Placebo versus 41% unter Golimumab. Damit wurde der primäre Studienendpunkt nicht erreicht. Insgesamt fehlen für diese TNF-blockierende Substanz im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Substanzen Langzeiterfahrungen.

### ***Infliximab***

In einer kontrollierten-randomisierten Doppelblindstudie zeigt Infliximab bei der polyartikulären JIA keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo [136]. In einer dreiarmligen, offenen multizentrischen Studie, die eine „early aggressive“ Therapie der polyartikulären JIA untersuchte, wurde in Arm 1 als TNF-alpha-inhibierende Substanz Infliximab in Kombination mit Methotrexat erfolgreich eingesetzt [130]. Eine kleinere, retrospektive head-to-head Studie konnte keinen Unterschied in der Effizienz und Sicherheit zwischen Infliximab und Etanercept aufweisen [137]. Auch eine weitere Arbeit, die mit hohen Infliximab-Dosen einen guten therapeutischen Effekt erreichen konnte, liegt vor [138]. Infliximab kann als Reservemedikament zur Behandlung der aktiven peripheren und axialen Enthesitis-assoziierten Arthritis in Betracht gezogen werden [139]. Dennoch kann - bei uneinheitlicher Datenlage sowie dem Vorhandensein anderer zugelassener Substanzen mit vergleichbarem Wirkmechanismus - derzeit keine generelle Empfehlung für diese Substanz bei der Behandlung der JIA ausgesprochen werden.

#### **Empfehlung 6:**

**Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) sollte bei der nicht-systemischen JIA und kann bei der systemischen JIA TNF-alpha Inhibition eingesetzt werden.**

**Die Wahl des TNF-Blockers sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigen.**

*Konsensstärke: 100 %*



## **Kostimulationsantagonisten**

### **Abatacept**

Abatacept ist ein rekombinantes lösliches Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens 4 (CTLA-4) und dem IgG1-Fc-Fragment. Die erste randomisiert-kontrollierte Doppelblindstudie (withdrawal design) bei Kindern mit polyartikulärer JIA zeigte eine Drittelung des Rezidivrisikos unter Abatacept-Therapie im Vergleich zur Placebogruppe [70]. In nachfolgenden Publikationen wird die ursprüngliche Kohorte von 190 Patienten weiterverfolgt [71] und bis zu 7 Jahre nachbeobachtet: Es zeigt sich eine anhaltende Verbesserung des klinischen Status in allen untersuchten Gruppen [140]. Sicherheitsaspekte umfassen mit anderen Biologika vergleichbare AE wie Infektionen der oberen Atemwege und als häufigste SAE einen Schub der Grunderkrankung. In einer großen Studie bei erwachsenen Biologika-naiven Patienten konnte im Vergleich zu Adalimumab bei Abatacept eine ähnliche therapeutische Effektivität (noninferiority, gemessen am ACR20) beschrieben werden [141]. Es gibt zum Zeitpunkt der Leitlinienüberarbeitung keine Vergleichsstudien zwischen Abatacept und TNF-alpha- beziehungsweise IL-6-Blockade.

#### **Empfehlung 7:**

**Abatacept kann bei Patienten mit polyartikulärer JIA bei Versagen eines DMARDs eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 87 %*

## **Interleukin-6- Rezeptorantikörper**

### **Tocilizumab**

#### *Systemische juvenile idiopathische Arthritis*

Tocilizumab ist ein rekombinanter IL-6 Rezeptor Antikörper. Die Wirksamkeit von Tocilizumab in der Behandlung der sJIA ist belegt durch randomisierte Placebo kontrollierte Studien [67, 142]. So zeigen z.B. De Benedetti et al., dass in der 12-wöchigen open-label-Einführungsphase 85% der Tocilizumab-behandelten Patienten eine ACR30-Therapieantwort hatten (und nur 24% der Placebo-behandelten Patienten); nach 52 Wochen Behandlung hatten 80% der Patienten eine ACR70- und 59% eine ACR90-Therapieantwort [142]. Zusätzlich konnte in

open-label-Extensionsstudien und in Beobachtungsstudien ein positiver Effekt von Tocilizumab auf Wachstum und Gelenkschädigung demonstriert werden [143, 144, 145] .

#### *Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis*

Die Wirksamkeit von Tocilizumab in der Behandlung der polyartikulären JIA wurde belegt durch die randomisierte, kontrollierte Placebo-Entzugsstudie CHERISH [70]. In der 16-wöchigen open-label-Einleitungsphase erreichten 168 von 188 Patienten (89%) eine ACR30-Therapieantwort, in der nachfolgenden 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten Placebo-Entzugsphase traten bei 25,6% der Tocilizumab-behandelten Patienten ein Rezidiv auf, jedoch bei 48,1% der Placebo-behandelten Patienten und am Ende dieser Phase hatten 64,6%, bzw. 45,1%, eine ACR70-, bzw. ACR90-Therapieantwort.

#### **Empfehlung 8:**

**Tocilizumab sollte bei MTX-refraktärer polyartikulär verlaufender JIA entweder in Kombinationstherapie mit MTX oder als Monotherapie eingesetzt werden. Dies kann entweder alternativ zu einem TNF-Blocker oder nach unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-Blocker erfolgen.**

*Konsensstärke: 82 %*

#### **Interleukin-1-Inhibitoren**

##### ***Anakinra***

Anakinra ist ein rekombinanter Interleukin-1 (IL-1)-Rezeptorantagonist (IL1RA; N2–L–methionyl–26–177–IL–1RA), der die Aktivierung des IL-1-Rezeptors durch IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  blockiert. Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) belegen die Wirksamkeit von Anakinra bei vorbehandelten Patienten mit lange bestehender aktiver sJIA [66]. Eine open-label-Studie von Anakinra bei Glukokortikoid-naiven Patienten mit sJIA zeigte eine hohe Ansprechrate und nur 7 von 20 Patienten benötigten eine zusätzliche oder alternative antirheumatische Therapie, inkl. Glukokortikoiden [146]. Eine internationale Fallserie zeigte, dass manche sJIA-Patienten mit einer initialen Anakinra-Therapie einen durchschlagenden Therapieerfolg erzielen können [147].

## **Canakinumab**

Canakinumab ist ein humaner, monoklonaler Interleukin-1 $\beta$  Antikörper. Die Wirksamkeit von Canakinumab wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, sowohl bei Therapie-naiven Patienten als auch bei Patienten mit vorbehandelter sJIA nachgewiesen. Daten aus einer langfristigen open-label-Extensionsstudie belegen eine gute dauerhafte Effektivität; so erreichten nach 6 Monaten über die Hälfte der Patienten eine adaptierte JIA American College of Rheumatology (aJIA-ACR)90-Therapieantwort und 20% der Patienten eine klinische Remission unter Therapie [66].

### **Empfehlung 9:**

**Anakinra, Canakinumab, Glukokortikoide oder Tocilizumab sollen bei aktiver sJIA vorrangig eingesetzt werden. Eine längerfristige Therapie mit Glukokortikoiden soll vermieden werden.**

*Konsensstärke: 100 %*

## **Weitere Substanzen**

Für die Substanzen *Ustekinumab* (IL-12 und IL-23-Blockade) sowie für *Secukinumab* (IL-17A), die beide bei Erwachsenen für die Indikationen Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis eingesetzt werden, liegen zum Stichtag lediglich kleinere unkontrollierte Studien vor, auf deren Grundlage keine Empfehlung ausgesprochen werden kann [148; 149].

Darüber hinaus haben *JAK-Inhibitoren* als neue Substanzgruppe seit einigen Jahren Eingang in die Therapie der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasisarthritis gefunden [150, 151]. Für diese sgn. „small molecules“, bei denen es sich um oral verfügbare Substanzen handelt, und deren Ziel die Beeinflussung intrazellulärer Signalwege ist, liegen noch keine belastbaren pädiatrischen Daten und Erfahrungen vor.

## **Autologe Stammzelltransplantation**

Ergebnisse nach autologer Stammzelltransplantation (SZT) bei therapierefraktärer polyartikulärer und systemischer JIA beruhen auf Studien mit Evidenzgrad III [152, 153]. Der Therapieeffekt beruht u.a. auf der thymischen Rekonstitution der CD4<sup>+</sup> T-Zell und Treg Kompartimente nach SZT [154, 155]. Die SZT ist aktuell als individuell abzuwägende,

experimentelle „Ultima Ratio“-Therapieoption zu bewerten. In den aktuellen nationalen Daten sind seit 2011 keine Patienten mit autologer SZT dokumentiert (Abfrage Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen (PRST) von 10/2019).

## **NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE**

### **Physiotherapie, Ergotherapie und Hilfsmittel**

Eine adäquate Physio- und Ergotherapie durch spezialisierte Physio-/Ergotherapeuten ist für die Behandlung von Patienten mit JIA von Vorteil [156, 157, 158, 159]. Sie sind notwendige Eckpfeiler der langfristigen Versorgung [160].

Abhängig von der Entzündungsaktivität erfolgt ein passiv-assistives Durchbewegen unter milder Traktion, nach Abklingen der akuten Entzündung aktive rehabilitative Übungen, im Langzeitverlauf Ausdauertraining, z.B. im Rahmen der medizinischen Rehabilitation zur Teilnahme an Schulsport und anderen sportlichen Aktivitäten.

Bei Bedarf hilft die Ergotherapie zur Verbesserung körperlicher und sozialer Folgeerscheinungen. Hierzu gehören die funktionelle Therapie mit passiv-assistivem Bewegen der oberen Extremität, speziell der Hand- und Fingergelenke, funktionelles Training über spezielle handwerkliche Materialien, Gelenkschutztraining, Arbeitsplatzgestaltung sowie Herstellung und Kontrolle von Hilfsmitteln [161, 162]. Schulungsmaßnahmen der Eltern bzw. Jugendlicher sind wichtig für die regelmäßige häusliche, eigenständige Physiotherapie [163].

Hilfsmittel werden unter anderem bei entzündlich rheumatisch bedingten Wachstumsstörungen, Funktionsstörungen oder Fehlbelastung individuell angefertigt und müssen krankheitsadaptiert regelmäßig kontrolliert und angepasst werden. Sie werden aufgrund ihrer speziellen Funktionen individuell unterschiedlich lange und zu verschiedenen Zeitfenstern eingesetzt. So kommen bspw. Schuheinlagen täglich anders zum Einsatz als bspw. Nachtlagerungsschienen und Stehgeräte werden in der Applikationsdauer zeitlich anders limitiert als bspw. Rollstühle oder Korsettversorgungen.

**Empfehlung 10:**

**Strukturierte Behandlungen durch einen speziell geschulten bzw. spezialisierten Physiotherapeuten/Ergotherapeuten in Kombination mit der medikamentösen Therapie sollen bei Bedarf erfolgen, um die Gelenkbeweglichkeit zu erhalten bzw. zu verbessern.**

**Anleitungen zu individuellen, täglich durchzuführenden Übungsprogrammen im häuslichen Umfeld sollen in das Therapiekonzept integriert werden.**

**Speziell angefertigte Hilfsmittel bei Achsenabweichungen oder Wachstumsverzögerung können zur Vermeidung von Fehlbelastungen, Stabilisierung der Gelenke (z.B. Hand-, Finger-Fußorthesen) und zur Normalisierung der Bewegungsmuster empfohlen und ärztlich verordnet werden.**

*Konsensstärke: 86 %*

Die folgenden Empfehlungen beruhen ausschließlich auf Expertenmeinungen und lassen sich durch lange klinische Erfahrungen begründen. Kontrollierte Studien im Kindes- und Jugendalter sind nur in geringem Umfang und von moderater Qualität vorhanden [164].

Aufgrund der veränderten Durchblutung der Extremitäten im Wasser wird die Therapie im Bewegungsbad als leichter und angenehmer empfunden und kann deshalb empfohlen werden. Erste Studien unterstreichen dieses subjektive Patientenempfinden [165, 166].

**Thermotherapie**

Die Thermotherapie sollte als adjuvante Maßnahme gesehen werden. Kälteapplikationen (Kältekammer, Kaltluft, Eis, Alkoholwickel, Cryopacks) wirken an den Gelenken schmerzlindernd, entzündungshemmend und abschwellend. Sie sind im akuten Stadium effektiv. Die Applikationsdauer sollte bei 10-15 Minuten liegen. Wärmeanwendungen (Fangopackung, Gel-Packung, Heiße Rolle, Wärme-Therapiebox mit Sand) wirken über die Durchblutungsförderung schmerzlindernd und muskelentspannend. Sie werden im nicht akuten Stadium direkt an den Gelenken eingesetzt und können auf die hypertone Muskulatur in jedem Stadium der Erkrankung appliziert werden.

## **Elektro-, Ultraschall-Therapie, Massage, Lymphdrainage**

Ultraschall-Therapie wirkt im Sinne einer hochfrequenten Mikromassage des Gewebes (Tiefenwärme). Elektrische Ströme und Phonophorese werden zur Schmerzlinderung, Entzündungshemmung und Verbesserung der Durchblutung von Haut und Muskulatur eingesetzt [166]. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) als Gleichstromtherapie besitzt den Vorteil, dass sie auch zur Heimtherapie bei chronischen Gelenkschmerzen, Enthesitiden und Schmerzverstärkungssyndromen eingesetzt werden kann. Der Einfluss zu hoher Ströme auf Wachstumsfuge, Knorpel und Knochen ist zu berücksichtigen. Hydroelektrische Bäder werden aus Kostengründen meist nur als Teilbäder wie Zwei- oder Vier-Zellenbad eingesetzt.

Die Massage wirkt schmerzlindernd, entspannend, gewebelösend und abschwellend. Durch weiche entspannende Massage werden hypertone Muskelgruppen, die das Gelenk in der Schonhaltung fixieren, reflektorisch detonisiert. Mit Hilfe der manuellen Lymphdrainage (MLD) lässt sich der Druck in akut entzündeten Gelenken reduzieren und somit die Schmerzen und die Schmerzschonhaltung verringern. Die MLD mit gepolsterter Kompressionsbandagierung wird im chronischen Stadium zur Gewebslockerung und Eindämmung der latenten Entzündung appliziert.

### **Empfehlung 11:**

**Der Einsatz physikalischer Therapie (u.a. Thermotherapie, Elektrotherapie, Massage und Lymphdrainage) kann erwogen werden.**

*Konsensstärke: 86 %*

## **Sportliche Aktivitäten und Bewegung (Koordinierende Autoren: Matthias Hartmann, Josephine Merker, Joachim Peitz)**

JIA-Patienten weisen hinsichtlich ihrer Alltagsfunktionalität und körperlichen Leistungsfähigkeit deutliche Defizite gegenüber gleichaltrigen Gesunden auf [167, 168]. Mitverantwortlich ist hierfür ein inaktiver Lebensstil, der meist durch die rheumatische Erkrankung initiiert wurde [169, 170, 171, 172]. Intrinsisch wird dies oft durch Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Fatigue sowie Unwissen ausgelöst und extrinsisch durch Verbote von Ärzten, Therapeuten, Sportlehrern und Eltern unterstützt.

Trainingsstudien zeigen, dass regelmäßiges sportliches Training bei JIA-Patienten positive Effekte auf die Ausdauerleistungsfähigkeit [172, 163, 157], Muskelkraft [173, 174, 175] und Beweglichkeit [176, 177] hat. Gleichzeitig scheint Sport nicht mit der Erkrankungsaktivität zu korrelieren [169] und Schmerzprobleme werden durch regelmäßige Bewegung reduziert [174, 177, 178]. Die soziale Teilhabe wird durch Sport in der Schule und Freizeit gefördert und steigert die Lebensqualität der JIA-Patienten.

Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass dosiertes, angepasstes körperliches Training keine Zunahme der Krankheitsaktivität hervorruft, so dass Sport durchführbar und sicher ist [175, 179, 180, 181]. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass Sport an entzündeten Gelenken zu erosiven Prozessen führt.

Aus diesem Grund sollte während Phasen mit erhöhter Krankheitsaktivität Sport weitgehend nur in entlastender Form betrieben werden. Besonders Sportarten mit hohen Belastungskomponenten sowie Kontaktsportarten sollten vermieden werden. Sobald die Entzündungsaktivität durch den Arzt als mild (NRS: 1-3 von 10) eingestuft wird, sollten wieder dosiert, d.h. mit geringer Intensität Sport und Bewegung ausgeübt werden um den weiteren Abbau der Leistungsfähigkeit zu stoppen.

Mit Beginn der inaktiven Krankheitsphase kann der Patient sowohl den Umfang als auch die Intensität des Sports steigern. Entstandene Defizite können auf diese Weise schnell kompensiert werden. In dieser Phase sollte anfangs noch mit mittlerer aber kontinuierlich steigender Intensität Sport getrieben werden. Der Patient muss lernen die optimale Dosis an sportlicher Belastung für seinen momentanen Gesundheitszustand einzuschätzen.

In der Remissionsphase sollte der JIA-Patient altersentsprechend und ohne Einschränkung Sport ausüben.

Generell sollten Patienten und Eltern durch den Arzt zum Thema Sport beraten werden. Bei der Sporttauglichkeitsbeurteilung müssen neben der Lokalisation und Höhe der Entzündung, Bewegungseinschränkungen, Achsfehlstellungen, Muskelschwäche, Schmerzen, Beteiligung innerer Organe, Knochendichte und die Höhe der Kortison-Therapie berücksichtigt werden.

Regelmäßiges Sporttreiben unter Einhaltung einer sinnvollen, belastungsabhängigen Trainingsfrequenz ist notwendig, um eine schnelle und dauerhafte Anpassung an die Trainingsbelastung des gesamten Organismus zu erreichen. Die Teilnahme am Schulsport ist

besonders wichtig, da hier die soziale Integration in die Peergroup erfolgen kann und der Schulsport für viele Kinder- und Jugendliche die einzige Möglichkeit einer Sporterfahrung bietet. Am Schulsport soll, wenn möglich ohne Einschränkung teilgenommen werden. Teilsportbescheinigungen stellen eine gute Möglichkeit dar, Patienten mit Krankheitseinschränkungen am Sport teilnehmen zu lassen. Ein Sportverbot sollte daher die Ausnahme sein. Für die Erstellung der Schulsportbescheinigung können standardisierte Vordrucke [182] oder der „Rheuma-und-Sport-Kompass“, ein datenbankgestütztes Beratungstool [183], eingesetzt werden.

#### **Empfehlung 12:**

**Kinder und Jugendliche mit JIA sollen zu einem aktiven Lebensstil und zu sportlichen Aktivitäten ermutigt werden.**

*Konsensstärke: 93 %*

### **Chirurgische Therapiemaßnahmen**

Bei der JIA ist eine diagnostische Arthroskopie nicht indiziert, da das Risiko schmerzbedingter Schon- und Fehlhaltung sowie von Kontrakturen besteht. Zur Einschätzung der offenen und geschlossenen arthroskopischen Synovialektomie in der Behandlung von JIA gibt es nur Studien mit niedriger Evidenz [184]. In Einzelfällen kann die offene oder arthroskopische Synovialektomie eine effektive Therapie sein. Am ehesten wird sie bei therapieresistentem Verlauf am Knie oder auch an Schulter-, Ellenbogen- oder Sprunggelenk erforderlich. Die Indikation sollte nur nach einem interdisziplinären Konsens zwischen Kinderorthopäden und Kinderrheumatologen gestellt werden. Beinachsenfehlern und –längendifferenzen kann eine (temporäre) Epiphyseodese im Wachstumsalter [185] oder bei starker Ausprägung eine Korrekturosteotomie durchgeführt werden. Eine adäquate physiotherapeutische Nachbehandlung ist erforderlich [184]. Weitergehende operative Maßnahmen wie (Teil-) Arthrodesen oder Endoprothetik [186, 187, 188] sind nur nach Abschluss des Wachstums als Ultima Ratio im therapieresistenten Einzelfall zu erwägen. Eine Radiosynoviorthese ist im Kindes- und Jugendalter nicht indiziert, da es keine hinreichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit gibt.



**Empfehlung 13:**

**Nach ausbleibendem Erfolg der konservativen Therapiemaßnahmen oder Komplikationen (z.B. bei Achsfehlern, bei Beinlängendifferenzen oder Gelenkdestruktion) sollten Kinderorthopäden hinzugezogen werden.**

*Konsensstärke: 94 %*

**Psychologische und sozialpädagogische Betreuung**

Die Literatursuche ergab zu psychologischen und sozialpädagogischen Interventionsmaßnahmen keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen mit JIA. Es existieren allerdings Untersuchungen, die vor allem einen Zusammenhang zwischen „chronischer Erkrankung und Depression“ gut belegen [18].

Die folgenden Empfehlungen beruhen auf Expertenmeinungen und lassen sich durch lange klinische Erfahrungen begründen. Kinder und Jugendliche mit rheumatischen Erkrankungen und deren Familien bedürfen einer ganzheitlichen Betreuung zum Aufbau und zur Stabilisierung ihrer Resilienz im individuellen Umgang mit der Erkrankung.

Psychische Probleme und Störungen können als Belastungsreaktion auf die Erkrankung selbst oder als krankheitsunabhängige Begleiterscheinung auftreten und haben großen Einfluss auf die (Langzeit-) Compliance der Patienten. Durch psychologische Diagnostik (Interviews, Tests) können Probleme und Symptome erkannt werden, die den Patienten den Umgang mit der Erkrankung erschweren. Neben krankheitsspezifischen Schwerpunkten (Krankheits- und Therapiekonzept, Compliance, Medikamentenaversion) sollten auch Aspekte wie Persönlichkeit, Familie, Freizeit, Schule, Zukunftsplanung oder Freundeskreis fokussiert werden, um eine gegenseitige Einflussnahme zu erkennen und Störungen therapeutisch auffangen zu können.

Im verhaltens- oder kurzzeittherapeutischen Einzelsetting können gemeinsam mit dem Patienten Lösungsstrategien erarbeitet werden. Dabei ist u. U. der Einbezug der Familie u.a. durch edukative und beratende Interventionen wichtig. Der Affinität von Kindern und Jugendlichen zu Gruppenaktivitäten entsprechend sind darüber hinaus alterszentrierte Gesprächsgruppen (Patientenschulung, Edukation, themenzentrierte Angebote, Transitionsgruppen) effektiv, die gegebenenfalls im Einzelsetting ergänzt werden müssen.

Um eine Normalisierung in der Lebensgestaltung aller Familienmitglieder auf Grundlage der vorhandenen jeweiligen, persönlichen Ressourcen zu erreichen, sollten durch eine frühzeitige sozialpädagogische Betreuung – präventiv und integrativ – Ressourcen erkannt und gestärkt sowie eine Vernetzung von Krankenhausalltag und der alltäglichen Lebenswelt (Inklusion in Kindertagesstätte/Kindergarten, Schule, Ausbildung, Studium, Beruf) erfolgen. Ziel sollte es sein (im Sinne der langfristigen Hilfe zur Selbsthilfe), die Kinder und Jugendlichen und deren Familien zu informieren und zu befähigen, bestehende adäquate Unterstützungsangebote in ihrem jeweiligen Lebensumfeld zu erkennen, selbständig zu nutzen und ggf. selbst zu entwickeln. Dies schließt die Vermittlung von Wissen und Handlungskompetenz bzgl. Ansprüche der Kinder, Jugendlichen und deren Familien auf Unterstützung etc., basierend auf aktuellem Recht, unbedingt mit ein.

**Empfehlung 14:**

**Eine psychologische Betreuung in der pädiatrisch-rheumatologischen Regelversorgung soll bei Bedarf zu einem frühen Zeitpunkt erfolgen, um psychische Prozesse und spezifische Verhaltensauffälligkeiten zu erfassen, aufzufangen und zu behandeln.**

*Konsensstärke: 83 %*

**Transition**

Das Jugend- und junge Erwachsenenalter (10-24 Jahre nach WHO) ist durch zahlreiche Entwicklungsaufgaben und körperliche Veränderungen gekennzeichnet. Rheumakranke Jugendliche und junge Erwachsene können in dieser vulnerablen Lebensphase durch die Erkrankung und deren Therapie in ihrer normalen Entwicklung und im Erreichen wesentlicher Entwicklungsmeilensteine beeinträchtigt werden. Andererseits können sich Störungen der Entwicklung oder alterstypisches Risikoverhalten ungünstig auf die Prognose der rheumatischen Erkrankung auswirken. Junge Menschen mit rheumatischen Erkrankungen benötigen in dieser lebensprägenden Phase (emerging adulthood) eine besondere, entwicklungspsychologisch fundierte Medizin, die ihre speziellen Bedürfnisse berücksichtigt.

Die JIA bleibt bei etwa der Hälfte der Patienten bis ins Erwachsenenalter behandlungsbedürftig [10]. Nach Verlassen der Kinder- und Jugendrheumatologie brechen allerdings 30-50% der jungen Rheumatiker die regelmäßige fachspezifische Versorgung ab [189, 190]. Strukturierte Programme und standardisierte Unterlagen/Begleitmaterialien

können den Prozess der Transition unterstützen und das Outcome (z.B. Zufriedenheit mit der Behandlung, Krankheitswissen, Lebensqualität der Betroffenen, Verbleiben in der fachspezifischen Versorgung, Versorgungsqualität) verbessern [30; 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38]. In Deutschland stehen derzeit für die Transition junger Rheumatiker u.a. Unterlagen des Arbeitskreises Transition der rheumatologischen Fachgesellschaften, das Berliner TransitionsProgramm und zielgruppenspezifische Begleitmaterialien sowie Online- und Seminarangebote der Deutschen Rheuma-Liga zur Verfügung [191].

## Konsentiente Empfehlungen zur **MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE**

### **Empfehlung 1:**

**NSAR sollten bei allen Subtypen der JIA zur Symptomverbesserung einer aktiven Arthritis als initiale oder begleitende Therapie eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 83 %*

### **Empfehlung 2:**

**Eine intraartikuläre Injektion von kristalloidem Glukokortikoid (Triamcinolonhexacetonid) sollte zur Therapie der aktiven Arthritis bei JIA eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 100 %*

### **Empfehlung 3:**

**Glukokortikoide in systemischer Applikation sollten bei hoher Krankheitsaktivität für nicht-systemische und systemische Verlaufsformen der JIA eingesetzt werden.**

**Ein langfristiger Einsatz soll wegen unerwünschter Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht erfolgen.**

*Konsensstärke: 100 %*

### **Empfehlung 4:**

**Methotrexat (MTX) soll bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf oder polyartikulärer JIA eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 96%*

**MTX kann auch bei sJIA eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 96 %*

**MTX sollte nicht zur Behandlung der isolierten axialen EAA eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 80 %*

### **Empfehlung 5:**

**Sulfasalazin kann bei der peripheren Arthritis der Enthesitis-assoziierten Arthritis eingesetzt werden.**

*Konsensstärke: 100 %*

**Empfehlung 6:**

Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) sollte bei der nicht-systemischen JIA und kann bei der systemischen JIA TNF-alpha Inhibition eingesetzt werden.

Die Wahl des TNF-Blockers sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigen.

*Konsensstärke: 100 %*

**Empfehlung 7:**

Abatacept kann bei Patienten mit polyartikulärer JIA bei Versagen eines DMARDs eingesetzt werden.

*Konsensstärke: 87 %*

**Empfehlung 8:**

Tocilizumab sollte bei MTX-refraktärer polyartikulär verlaufender JIA entweder in Kombinationstherapie mit MTX oder als Monotherapie eingesetzt werden. Dies kann entweder alternativ zu einem TNF-Blocker oder nach unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-Blocker erfolgen.

*Konsensstärke: 82 %*

**Empfehlung 9:**

Anakinra, Canakinumab, Glukokortikoide oder Tocilizumab sollen bei aktiver sJIA vorrangig eingesetzt werden. Eine längerfristige Therapie mit Glukokortikoiden soll vermieden werden.

*Konsensstärke: 100 %*

## Konsentiente Empfehlungen zur NICHT-MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE

### Empfehlung 10:

**Strukturierte Behandlungen durch einen speziell geschulten bzw. spezialisierten Physiotherapeuten/Ergotherapeuten in Kombination mit der medikamentösen Therapie sollen bei Bedarf erfolgen, um die Gelenkbeweglichkeit zu erhalten bzw. zu verbessern.**

**Anleitungen zu individuellen, täglich durchzuführenden Übungsprogrammen im häuslichen Umfeld sollen in das Therapiekonzept integriert werden.**

**Speziell angefertigte Hilfsmittel bei Achsenabweichungen oder Wachstumsverzögerung können zur Vermeidung von Fehlbelastungen, Stabilisierung der Gelenke (z.B. Hand-, Finger-Fußorthesen) und zur Normalisierung der Bewegungsmuster empfohlen und ärztlich verordnet werden.**

*Konsensstärke: 86 %*

### Empfehlung 11:

**Der Einsatz physikalischer Therapie (u.a. Thermotherapie, Elektrotherapie, Massage und Lymphdrainage) kann erwogen werden.**

*Konsensstärke: 86 %*

### Empfehlung 12:

**Kinder und Jugendliche mit JIA sollen zu einem aktiven Lebensstil und zu sportlichen Aktivitäten ermutigt werden.**

*Konsensstärke: 93 %*

### Empfehlung 13:

**Nach ausbleibendem Erfolg der konservativen Therapiemaßnahmen oder Komplikationen (z.B. bei Achsfehlern, bei Beinlängendifferenzen oder Gelenkdestruktion) sollten Kinderorthopäden hinzugezogen werden.**

*Konsensstärke: 94 %*

**Empfehlung 14:**

**Eine psychologische Betreuung in der pädiatrisch-rheumatologischen Regelversorgung soll bei Bedarf zu einem frühen Zeitpunkt erfolgen, um psychische Prozesse und spezifische Verhaltensauffälligkeiten zu erfassen, aufzufangen und zu behandeln.**

*Konsensstärke: 83 %*

**Arthritis eines oder mehrerer Gelenke**

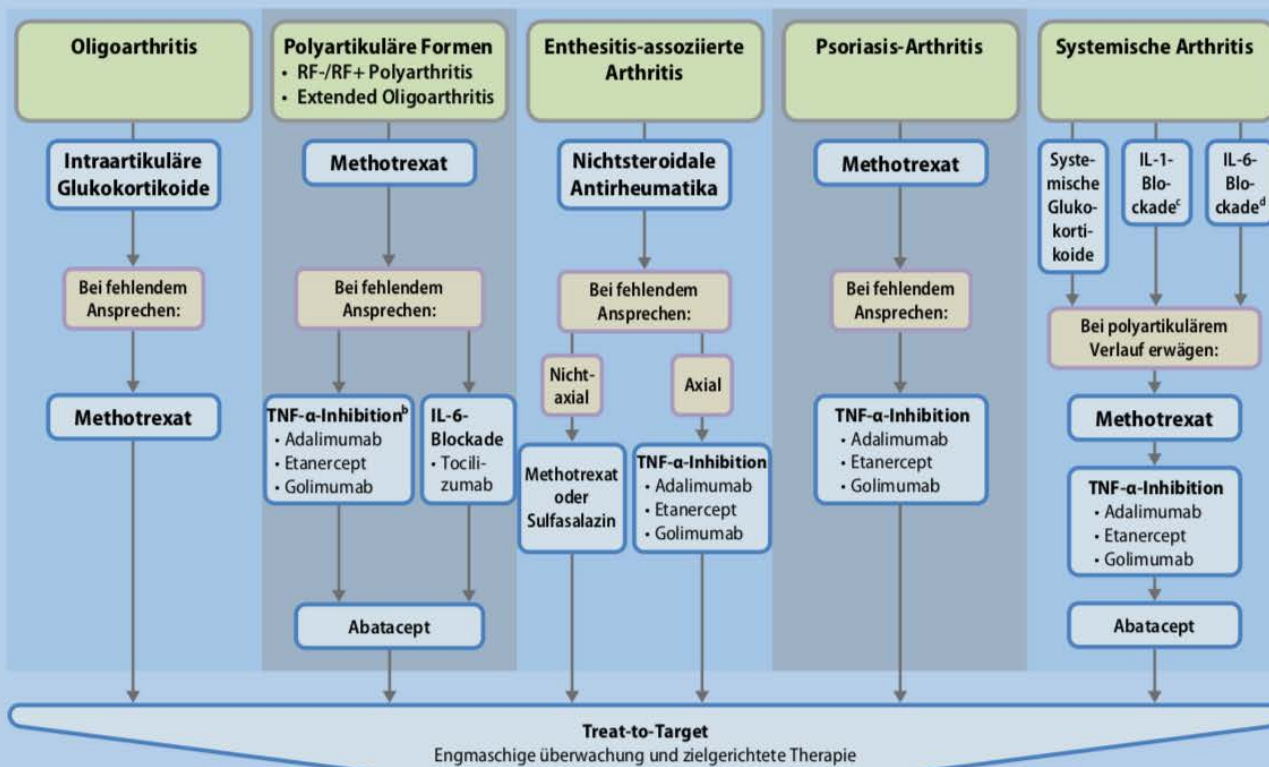
- Dauer mindestens 6 Wochen<sup>a</sup>
- Alter bei Beginn <16 Jahre
- Ausschluss anderer Erkrankungen

**Nichtmedikamentöse Therapie für alle JIA-Subtypen**

- Physiotherapie
- Ergotherapie
- Sport und Bewegung
- Psychologische und sozialpädagogische Betreuung
- Eltern- und Patientenschulung

**Optionale medikamentöse Therapie für alle JIA-Subtypen**

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- Intraartikuläre Glukokortikoide
- Systemische Glukokortikoide bei hoher Krankheitsaktivität (**Cave:** langfristiger Einsatz ist zu vermeiden)!

**Altersentsprechende gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- ⇒ Rasche Remissionsinduktion und Schmerzfreiheit
- ⇒ Kontrolle der Krankheitsaktivität
- ⇒ Vermeidung körperlicher Behinderung
- ⇒ Vermeidung der Schädigung innerer Organe
- ⇒ Schulische/berufliche Partizipation
- ⇒ Strukturierte Transition