

Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND): Enthesitis-assoziierte Arthritis

Ergebnisse der Arbeitsgruppe Enthesitis-assoziierte Arthritis in der GKJR-Kommission PRO-KIND

A. Hospach¹; R. Trauzeddel²; D. Windschall³; M. Kekow⁴; S. Hardt⁵; R.-M. Küster⁶; J.-P. Haas⁷; I. Foeldvari⁸; P. von Bismarck⁹; G. Horneff¹⁰; K. Minden¹¹

¹Olgahospital Stuttgart; ²Helios Klinikum Berlin-Buch; ³Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Asklepios Klinik Weißenfels; ⁴Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern; ⁵St.-Josef-Stift Klinik für Kinder- und Jugend- Rheumatologie, Sendenhorst; ⁶Orthopädie Zentrum Altona, Hamburg; ⁷Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen; ⁸Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg; ⁹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; ¹⁰Kinderklinik Sankt Augustin; ¹¹Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin

Präambel

Die hier dargestellten Protokolle für das erste Behandlungsjahr der Enthesitis-assoziierten Arthritis (EAA) sollen, wie die bereits zuvor in dieser Rubrik veröffentlichten Protokolle zur polyartikulären und systemischen Form der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) (1, 2), als Anleitung zur Indikation, Durchführung und Überwachung der Therapie im klinischen Alltag dienen. Die Vorschläge zur Diagnostik, Verlaufsbeurteilung und Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit EAA orientieren sich an der vorhandenen Evidenz, an der aktuellen Zulassungssituation von Medikamenten und am aktuellen Vorgehen im klinischen Alltag. Sie wurden im Rahmen der Arbeitsgruppe EAA der Kommission Pro-Kind entwickelt und ersetzen nicht die Leitlinie zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) (3, 4). Sie sollen vielmehr der Harmonisierung der Diagnostik, Befunddokumentation und Therapie dienen, um perspektivisch die Wirksamkeit unterschiedlicher Therapiewege vergleichend bewerten und letztendlich die Behandlung

betroffener Kinder und Jugendlicher weiter optimieren zu können.

Der in der Leitlinie zur Therapie der JIA und in den bisherigen Protokollen (5, 6) formulierte Behandlungsgrundsatz gilt auch für die Protokolle der EAA: „Die Ziele der Therapie sind die rasche und effektive Entzündungsbehandlung mit entsprechender Schmerzbekämpfung, die Kontrolle der Grunderkrankung und gegebenenfalls die Remissionsinduktion, die Vermeidung von körperlicher Behinderung durch Gelenkkontrakturen, Gelenkdestruktion, Wachstumsstörungen in den betroffenen Gelenken mit der Folge von Fehlstellungen, der Erhalt der Sehkraft, die Vermeidung der Schädigung innerer Organe, die Unterstützung bei psychosozialer Belastung des Patienten und der Familie sowie die Gewährleistung einer weitgehend störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen“ (3). Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Zuweisung der Patienten an Ärzte und Ärztinnen mit Kompetenz und Erfahrung in der Behandlung der JIA.

Protokolle zur Vereinheitlichung der Diagnostik und Therapie bei juvenilen rheumatischen Erkrankungen wurden unter anderem auch von der CARRA (Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance)-Gruppe erstellt (7–10). Für die EAA liegen noch keine entsprechenden Protokolle, aber eine retrospektive vergleichende Effektivitätsanalyse vor (11).

Definition und Klassifikation

Definition

Die Definition und Klassifikation der JIA erfolgt aktuell nach den ILAR-Kriterien (12). Die Diagnose JIA steht für eine Arthritis unklarer Genese, die bei Kindern und Jugendlichen vor dem vollendeten 16. Lebensjahr auftritt und mindestens sechs Wochen persistiert. Basierend auf der klinischen Symptomatik, insbesondere dem Gelenkbefall, Laborparametern und der Anamnese werden acht Unterformen (Kategorien) der JIA definiert. Die EAA ist die dritthäufigste Form der JIA und macht etwa 10–15% aller JIA-Fälle im Kindes- und Jugendalter aus. Die meisten EAA-Fälle können nach den ESSG (European Spondyloarthritis Study Group)-Kriterien auch als juvenile Spondyloarthritis (SpA) klassifiziert werden (13). Die EAA unterscheidet sich von den anderen JIA-Kategorien im Hinblick auf den klinischen Phänotyp, genetischen Hintergrund und Krankheitsverlauf. Sie betrifft hauptsächlich Gelenke und Entesen der unteren Extremität sowie – häufig erst im Verlauf – die Sakroiliakgelenke (ISG). Die Entwicklung einer ankylosierenden Spondylitis ist möglich, allerdings variieren die Angaben zur Häufigkeit der Transition in diese Maximalform stark (14).

Korrespondenzadresse

Dr. Anton Hospach
Olgahospital Stuttgart
Kriegsbergstr. 62, 70174 Stuttgart
E-Mail: a.hospach@klinikum-stuttgart.de

arthritis + rheuma 2018; 38: 132–140

arthritis + rheuma 2/2018

© Schattauer 2018

Klassifikation der Enthesitis-assoziierten Arthritis (12)

Vorhandensein von Arthritis und Enthesitis oder

- Arthritis oder Enthesitis mit mindestens zwei der folgenden Kriterien:
 - Nachweis oder Anamnese von Druckschmerz in den Sakroiliakalgelenken und/oder entzündlichen Rückenschmerzen,
 - Nachweis des HLA-B27-Antigens,
 - Beginn der Arthritis bei einem Jungen im Alter von mindestens sechs Jahren,
 - akute (symptomatische) Uveitis anterior,
 - positive Familienanamnese für HLA-B27-assoziierte Erkrankungen bei einem Angehörigen ersten Grades (ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, reaktive Arthritis, akute anteriore Uveitis).
- Ausschlusskriterien:
 - Psoriasis oder eine positive Anamnese für Psoriasis beim Patienten oder einem Verwandten ersten Grades,
 - Nachweis von IgM-Rheumafaktoren an mindestens zwei Zeitpunkten im Abstand von mindestens drei Monaten,
 - Nachweis systemischer Manifestationen i. S. einer systemischen Arthritis.

Nur für die EAA, entsprechend der genannten Klassifikationskriterien, gelten die folgenden Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie.

Diagnosestandards

Basisdiagnostik

Die minimale Basisdiagnostik bei vermuteter oder gesicherter EAA sollte einschließen:

Anamnese

- Familienanamnese für HLA-B27-assoziierte Erkrankungen und Psoriasis,

- Beschwerdebeginn,
- Beschwerden im Sinne von Schmerzen, Schwellungen, Bewegungseinschränkungen der Gelenke, Morgensteifigkeit, Sehnenansatzbeschwerden, entzündlichen Rückenschmerzen (d.h. das Vorhandensein von mindestens drei der folgenden Kriterien: schleichender Beginn, Verbesserung bei Bewegung, keine Verbesserung in Ruhe, Schmerzen zur Nacht (mit Besserung nach Aufstehen) (15) insbesondere zervikal und lumbal,
- Diarrhö, Psoriasis, Regenbogenhautentzündung (akute Uveitis/Iritis), Urethritis innerhalb vier Wochen vor Symptombeginn, durchgemachte Infektionen,
- weitere Komorbiditäten,
- Impfstatus.

Klinische Untersuchung

- Umfassender klinisch-internistischer Befund,
- anthropometrische Daten: Körpergewicht, Körperlänge,
- Gelenkstatus (Gelenke mit aktiver Arthritis = 80-joint-count, Gelenke mit Bewegungseinschränkungen = 80-joint-count),
- Anzahl der aktiven Enthesitis-Lokalisationen,
- Daktylitis, Tarsitis,
- klinische Sakroiliitis (mindestens zwei der folgenden Tests):
 - Druckschmerz ISG,
 - Mennellsches Zeichen oder Patrick/Faber-Test,
- **Modifizierter Schober-Test:** Am stehenden Patienten jeweils einen Punkt 10 cm oberhalb und 5 cm unterhalb der Verbindungslinie der Venusgrübchen bzw. der Spina iliaca posterior superior rechts und links im Bereich der Wirbelsäule markieren, Messung des Abstandes der Markierungspunkte bei maximaler Vorwärtsbeugung, größten Abstandswert (nicht Differenz!) von zwei Versuchen angeben (Wert <20 cm pathologisch),
- Psoriasis, Uveitis (augenärztliche Beurteilung).

Laboruntersuchungen

- Blutbild, inklusive Differenzialblutbild, BSG, CRP, ASAT, ALAT, GGT, Kreatinin, Harnsäure, CK, LDH, AP, Urinstatus,
- IgG, IgA, IgM,
- HLA-B27, ANA, Rheumafaktoren,
- bei klinischer Indikation: Calprotektin im Stuhl,
- Impfantikörper: VZV, Masern bei unsicherem Impfstatus, anti-HBs-AK vor Start eines Biologikums,
- Ausschluss einer Tuberkulose vor Start eines Biologikums (Interferon-Gamma-Release Assay: TB-EliSpot, Quantiferon-TB bzw. Tuberkulin-Hauttest bei Kindern <5 Jahre),
- Ausschluss einer Hepatitis B, ggf. Hep C, ggf. HIV vor Start eines Biologikums,
- Ausschlussdiagnostik nach klinischer Indikation: z. B. Borrelien-Antikörper, ASL, Antikörper gegen z. B. Salmonellen, Yersinien, Chlamydia trachomatis.

Bildgebung

- Sonografie: nach klinischer Indikation, alle befallenen oder verdächtigen peripheren Gelenke, einschließlich Hüften, Entesen,
- MRT: bei klinischem Verdacht auf eine axiale Beteiligung (ISG, Wirbelsäule) oder Kiefergelenk-Beteiligung (bei MRT der Kiefergelenke Kontrastmittelapplikation empfehlenswert),
- konventionelles Röntgen: nach klinischer Indikation zum Nachweis von erosiven Veränderungen und/oder Gelenkspaltverschmälerungen.

Die aufgeführte Basisdiagnostik stellt die Minimaldiagnostik dar, welche zur Klassifikation und vor Therapiebeginn einer EAA durchgeführt werden sollte. Zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen sowie zur Erfassung von assoziierten Erkrankungen können weitere diagnostische Maßnahmen (z. B. Echokardiografie, Lungenfunktionsuntersuchung) sinnvoll bzw. erforderlich sein.

Standardassessments zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei der EAA

Obligat

- JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) (16, 17)
 - Zahl der Gelenke mit Arthritis,
 - Globalurteil des Arztes zur Krankheitsaktivität (numerische Rating-skala [NRS] oder visuelle Analogskala [VAS]),
 - Globalurteil von Patient/Eltern zum allgemeinen Wohlbefinden bzw. zur Krankheitsaktivität (NRS oder VAS),
 - BSG bzw. CrP.
- jSpADA (juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index) (18)
 - Zahl der Gelenke mit Arthritis,
 - Anzahl der aktiven Enthesitis-Lokalisationen,
 - Erfassung der Schmerzstärke (Patient/Eltern, NRS oder VAS),
 - BSG bzw. CrP,
 - Morgensteifigkeit in Minuten,
 - klinische Sakroiliitis: definiert als das Vorhandensein von zwei oder mehr der folgenden Kriterien: Druckschmerz bei Untersuchung, positiver Patrick's oder FABER-Test und entzündliche Rückenschmerzen,
 - Vorhandensein einer Uveitis (einschließlich akuter/symptomatischer und chronischer/asymptomatischer Erkrankungen),
 - Rückenbeweglichkeit: abnormale Rückenbeweglichkeit definiert als modifizierter Schober-Test < 20 cm (siehe oben).
- Erfassung der Alltagsfunktion gemessen mit Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Optional

- BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) (19),
- BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index),
- BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index): Tragus-Wand-Abstand, Lumbale Flexion (Schober-Test), zervikale Rotation, laterale lumbale Flexion, intermalleoläre Distanz (19).

Therapie

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit EAA erfordert, wie die aller Patienten mit JIA, spezielle Kenntnisse zu möglichen medikamentösen, sportlichen, physiotherapeutischen, ergotherapeutischen und psychosozialen Maßnahmen. Daher ist die Betreuung der Patienten durch ein Team unter Leitung eines Kinder- und Jugendrheumatologen oder zumindest die konsiliarische Miteinbeziehung eines pädiatrischen Rheumatologen empfehlenswert.

Die medikamentöse Therapie der EAA umfasst neben nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) Glukokortikoide, vorzugsweise intraartikulär, sowie konventionelle synthetische (cs) und biologische (b) DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs). Deren Einsatz unterliegt bei Patienten mit EAA bisher einer großen Praxisvariation (20, 21). Bisher wurde die EAA in der Leitlinie der GKJR und den Empfehlungen des American College of Rheumatology (ACR) für die klinische Praxis nicht speziell berücksichtigt (3, 22). Die ACR-Empfehlungen gehen lediglich auf Patienten mit aktiver Sakroiliitis ein.

Der behandelnde Arzt entscheidet gemeinsam mit dem Patienten und dessen Familie über die einzusetzenden Medikamente, wobei die Krankheitsschwere, periphere, axiale und extraartikuläre Manifestationen bzw. Begleiterkrankungen und psychosoziale Faktoren einerseits sowie Zulassungsstatus, Wirksamkeit und Sicherheitsaspekte der Substanzen andererseits Berücksichtigung finden. Substanzspezifische Unterschiede in der zu erwartenden Wirksamkeit, z. B. von Adalimumab oder Etanercept, bei Vorliegen einer EAA-assoziierten Uveitis oder entzündlichen Darm-erkrankung finden Beachtung. Ungünstige Prognosefaktoren und Krankheitsaktivitätsparameter wie röntgenologische Gelenkveränderungen, HLA-B27-Positivität, früher Sprung- und Hüftgelenkbefall sowie eine Polyarthrit, Begleiterkrankungen, eine ankylosierende Spondylitis (AS) bei erstgradig Verwandten und andauernd hohe laborchemische Entzündungsparameter (22–26) werden bei Therapiebeginn erfasst und bei der Therapieplanung berücksichtigt.

Therapieziele und Indikationen zum Therapiewechsel oder -absetzen

Therapieziele sollen formuliert und deren Erreichen wie folgt überprüft werden:

- Ein regelmäßiges Monitoring, d. h. eine Bewertung des Therapieansprechens mindestens alle drei Monate, wird bis zum Eintritt der klinischen Besserung, idealerweise zunächst alle vier bis sechs Wochen, durchgeführt. Die Bewertung schließt klinische Befunde, Arzt- und Patienten-berichtete Outcomes und ggf. bildgebende Untersuchungen ein.
- Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen werden neben den klinischen Parametern mindestens folgende Laborparameter bei laufender medikamentöser Therapie untersucht: Blutbild, BSG und/oder CRP, Crea, ASAT und ALAT.
- Besteht eine therapiefreie Remission, können Kontrolluntersuchungen alle sechs Monate ausreichend sein.
- Zur Definition von Therapiezielen wird der JADAS herangezogen, da i) der JADAS auch die Patienten- bzw. Elternsicht beinhaltet und ii) der jSpADA (möglicher Range 0–8) bereits zu Erkrankungsbeginn deutlich geringere Werte (mean 2–3) als der cJADAS-10 (mean 9–10) aufweist (11, 27) und insofern zur Therapiesteuerung weniger geeignet scheint. Herangezogen wird der JADAS-10, nach mehreren Untersuchungen ist dieser genauso aussagekräftig wie der JADAS-28 oder JADAS-71 (28). Die von Consolaro et al. 2012 (17) vorgeschlagenen Cut-offs zur Definition von Krankheitsaktivitätsstadien berücksichtigten nicht die EAA und können deshalb nur modifiziert angewendet werden.

Therapieziele

- Primär angestrebtes Therapieziel ist das Erreichen einer klinisch inaktiven Erkrankung (definiert als JADAS ≤ 1) (17).
- Zumindest eine **minimal aktive Erkrankung** (Definition: bei oligoartikulärem Gelenkbefall JADAS ≤ 2, bei polyartikulärem Gelenkbefall oder bei oligoartikulärem Gelenkbefall mit Enthesitis, Tarsitis, Achsenkettbefall oder Uveitis

JADAS $\leq 3,8$ [modifiziert nach Consolaro et al. 2012] oder die korrespondierenden cJADAS-Werte [29]) sollte in Monat 12 vorliegen.

- Vorstufen vor Erreichen des primären Therapieziels sind das **Erreichen eines aus Eltern- oder Patientensicht akzeptablen Symptomstadiums** (aus Elternsicht: JADAS $\leq 3,5$ bei oligoartikulärem Gelenkbefall ohne Achsen skelettbefall und/oder Uveitis bzw. JADAS $\leq 5,4$ bei polyartikulärem Gelenkbefall oder bei oligoartikulärem Gelenkbefall mit Enthesitis, Tarsitis, Achsen skelettbefall und/oder Uveitis; aus Patientensicht: JADAS ≤ 3 bei oligoartikulärem Gelenkbefall ohne Achsen skelettbefall und/oder Uveitis bzw. JADAS $\leq 4,5$ bei polyartikulärem Gelenkbefall oder bei oligoartikulärem Gelenkbefall mit Enthesitis, Tarsitis, Achsen skelettbefall und/oder Uveitis) (modifiziert nach Consolaro et al. [17]) bzw. eine **signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität** (30), definiert wie folgt: Abnahme des JADAS-10 von Therapiebeginn bis zur erneuten Evaluierung (z.B. in Therapiemonat 3) um mindestens
 - 5 Punkte bei Ausgangs-JADAS-10-Werten von 5 bis <15
 - 10 Punkte bei Ausgangs-JADAS-10-Werten von 15 bis <25
 - 17 Punkte bei Ausgangs-JADAS-10-Werten von 25 bis 40.

Für die Behandlung der EAA werden auf Basis des Konsensprozesses folgende Therapieziele nach Beginn einer Therapie vorgeschlagen:

- Monat 3: Erreichen eines aus Eltern- oder Patientensicht akzeptablen Symptomstadiums oder einer signifikanten Verbesserung der Krankheitsaktivität (wie oben definiert).
- Monat 6: Inaktive Erkrankung bzw. mindestens Erreichen des Therapieziels von Monat 3 und Anwendung systemischer Glukokortikoide in einer Dosis von $<0,2$ mg/kg KG/Tag bzw. <10 mg/Tag.
- Monat 9: Inaktive Erkrankung bzw. mindestens Erreichen eines aus Elternsicht oder Patientensicht akzeptablen

Symptomstadiums (wie oben definiert) bei Glukokortikoid-Freiheit.

- Monat 12: Inaktive Erkrankung, wenigstens jedoch Erreichen einer minimal aktiven Erkrankung.

Werden diese Therapieziele erreicht, liegt Therapieansprechen vor.

Indikationen für Therapiewechsel/-eskalation/-deeskalation

Das Nichterreichen der angeführten Therapieziele zu den definierten Zeitpunkten gilt als Indikation für eine Therapieeskalation, vorausgesetzt, dass der JADAS-Wert nicht allein aufgrund der Patienten-/Elternangabe bzw. aufgrund einer Schmerzsymptomatik bei klinischer Inaktivität hohe Werte aufweist. Die vorgeschlagenen JADAS-Cut-offs unterscheiden sich wenig von den von Swart et al. ermittelten cJADAS-Cut-offs, die als am besten geeignet bezüglich einer Therapieeskalation ermittelt wurden: in Monat 3 und 6 >5 bzw. >3 für die Oligoarthritis bzw. >7 bzw. >5 für die Polyarthritis (31).

Eine DMARD-Deeskalation erfolgt frühestens, wenn eine inaktive Erkrankung (JADAS ≤ 1) für mindestens sechs Monate ohne Anwendung von NSAR- oder Glukokortikoiden vorliegt.

Medikamentöse Therapien

NSAR

NSAR (► Tab. 1) werden als first-line-Therapie bei der EAA mit symptomatischer peripherer oder axialer Arthritis eingesetzt. Die Behandlung mit mindestens zwei NSAR über einen Zeitraum von insgesamt vier Wochen in der maximal empfohlenen oder verträglichen Dosis ist angeraten, um den Therapieeffekt bewerten zu können. Ob NSAR bei der EAA krankheitsmodifizierend wirken, ist unbekannt.

Glukokortikoide (GC)

Systemisch

Zur systemischen Glukokortikoidtherapie bei der JIA gibt es nur wenige Studien, keine speziell für die EAA. Für erwachsene Patienten mit einer SpA konnte in einer randomisierten kontrollierten Studie ein

positiver Effekt mit hochdosiertem, nicht jedoch niedrigdosiertem Prednisolon über zwei Wochen gezeigt werden (32). Bei Organmanifestationen (wie einer Uveitis oder Kolitis) oder bei hoher Krankheitsaktivität können GC als Brückentherapie bis zum Wirkeintritt von DMARDs eingesetzt werden.

Lokal

Die GC-Injektion in periphere Gelenke gehört, wie bei der JIA grundsätzlich, zur first-line-Therapie und kann auch im Verlauf bei Bedarf erfolgen. Für die Injektionen gelten die üblichen Dosierungen, wobei für große Gelenke die Gabe von Triamcinolonhexacetonid empfohlen ist: i) große Gelenke 0,5–1 mg/kg, maximal 40 mg (Hüfte, Knie, Schulter), ii) mittelgroße Gelenke bis 0,5 mg/kg, maximal 20 mg (Handgelenk, Ellbogen-, Sprunggelenk) und iii) bis 2 mg pro kleinem Gelenk (Finger, Zehen). Die Therapie kann in mehrmonatigen Intervallen wiederholt werden.

Die lokale GC-Injektion in die Sakroiliakgelenke (SIG) bei florider Arthritis kann zur Schmerzreduktion beitragen (33). Verwendet wurde in publizierten Studien Triamcinolonacetonid in einer Dosis von 40 mg/pro Gelenk. Zur Injektion von Entesen und Sehnenscheiden liegen wenig Daten vor.

DMARDs

Methotrexat

Die Wirksamkeit von MTX ist für die polyartikuläre JIA in kontrollierten Studien gut belegt, nicht jedoch für die EAA mit peripherer und/oder axialer Beteiligung. Es gibt lediglich kohortenbasierte Berichte, dass MTX einen Effekt bei der EAA haben kann (11) (Evidenzlevel III). Auch bei erwachsenen AS-Patienten mit peripherer Arthritis zeigte MTX in einer Dosierung von 7,5–15 mg/Woche einen moderaten Effekt. Für erwachsene Patienten mit axialer SpA konnte keine Evidenz für eine MTX-Behandlung gezeigt werden. MTX ist für die Indikation EAA im Kindes- und Jugendalter nicht zugelassen (► Tab. 2).

Sulfasalazin

Die Behandlung mit Sulfasalazin kann aufgrund von randomisierten placebokontrol-

NSAR	COX-Hemmung	Geprüft bei juveniler Arthritis	Zulassung	Dosierung	Kommentar
Naproxen	COX-1 > COX-2	ja	ab 1 Jahr Tabletten 250 mg ab 11 Jahre	10–15 mg/kg KG/Tag in 2 ED	Saft verfügbar
Ibuprofen	COX-1 > COX-2	ja	ab 6 Monate	30–40 mg/kg KG/Tag in 3 ED	Saft verfügbar
Indometacin	COX-1 > COX-2	ja	ab 2 Jahre	2–3 mg/kg KG/Tag in 3 ED	
Diclofenac	COX-1 ≈ COX-2	ja	ab 14 Jahre	2–3 mg/kg KG/Tag in 3 ED	
Meloxicam	COX-1 ≈ COX-2	ja	ab 16 Jahre	7,5–15 mg/Tag	
Etoricoxib	COX-2	nein	ab 16 Jahre	30–90 mg/Tag	
Celecoxib	COX-2	ja	ab 18 Jahre	200 mg/Tag in 1 oder 2 ED, max. 400 mg/Tag	

Tab. 1
Ausgewählte NSAR

lierten und offenen prospektiven Studien bei peripherer Arthritis empfohlen werden (34, 35) (Evidenzlevel I). Wirksamkeitsdaten bei axialem Befall gibt es für die EAA nicht, für Erwachsene mit axialer SpA wird es mangels Wirksamkeitsdaten nicht empfohlen.

Etanercept

Die Wirksamkeit von Etanercept bei der EAA wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (36–38). Es kann für die Therapie der EAA insbesondere bei Befall des Achsenskeletts empfohlen werden (Evidenzgrad I).

Adalimumab

Adalimumab ist bei der peripheren und axialen EAA nachgewiesenermaßen wirksam, Daten von zwei randomisierten doppelt verblindeten, placebokontrollierten

Multicenterstudien liegen vor (39–40) (Evidenzgrad I).

Bei Auftreten einer Uveitis oder intestinaler Mitbeteiligung ist Adalimumab zu empfehlen, da diese Substanz bei diesen speziellen Manifestationen wirksam ist (41–42).

Die vorliegenden Wirksamkeitsdaten für Etanercept und Adalimumab wurden für die Original-Biologika Enbrel® und Humira® ermittelt. Aktuell sind die Biosimilars Lifmior®, Benepali® und Erelzi® für Patienten ab dem Alter von zwölf Jahren sowie Solymbic® und Amgevita® für die Behandlung der aktiven EAA zugelassen. Daten für diese Substanzen liegen bisher nicht vor.

Weitere Therapieoptionen sind:

Golimumab

Daten für die EAA liegen nicht vor, von einer Wirkung kann im Hinblick auf Daten

von Erwachsenen (43) ausgegangen werden (Evidenzgrad IV).

Ustekinumab

Für Ustekinumab wurde über eine erfolgreiche Behandlung von fünf auf TNF-Inhibitoren refraktäre Patienten mit EAA berichtet (Evidenzgrad III) (44). Ustekinumab ist zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Jugendlichen ab zwölf Jahren, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder eine Phototherapie angesprochen oder sie nicht vertragen haben.

Secukinumab

Im Hinblick auf die Daten von Erwachsene mit SpA (45) kann von einer Wirksamkeit bei der EAA ausgegangen werden, aktuell erfolgt eine internationale randomisierte kontrollierte Studie bei der EAA (Evidenzgrad IV).

Medikament	Indikation	Dosierung
Sulfasalazin	Patienten ab 6 Jahren, die unzureichend auf NSAR und/oder Glukokortikoidinjektionen angesprochen haben.	50 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf zwei Dosen. Tägliche Höchstdosis 3 g. Die Dosis sollte wöchentlich erhöht werden, bis nach vier Wochen die Erhaltungsdosis erreicht ist.
Etanercept	Ab 12 Jahren bei Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.	Bei Patienten < 62,5 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ die genaue Dosierung beachtet werden. 0,4 mg/kg (maximal 25 mg) zweimal oder 0,8 mg/kg einmal pro Woche, s. c. (maximal 50 mg)
Adalimumab	Ab 6 Jahren bei Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.	24 mg/m ² KOF, max. 40 mg alle 2 Wochen, s. c. Ab 13 Jahren 40 mg s. c. alle 2 Wochen

Tab. 2
Explizit für die EAA
zugelassene DMARDs

Anzeige

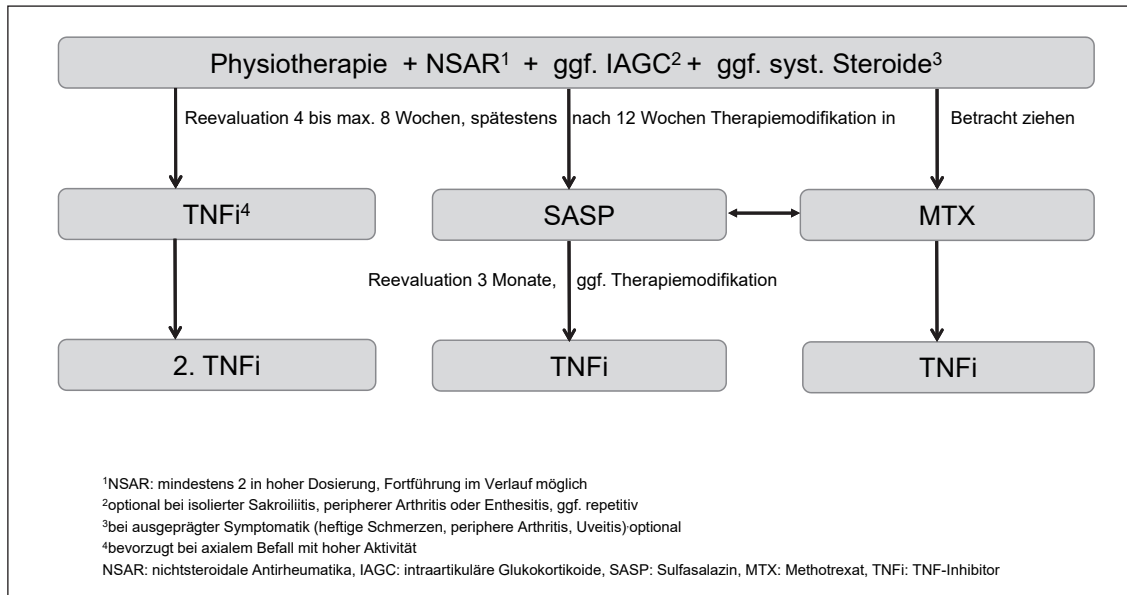


Abb. 1
Therapiealgorithmus

Andere Biologika

Für die Therapie mit anderen Biologika liegen keine Studien für Patienten mit EAA bzw. belastbare Wirksamkeitsdaten für Erwachsene mit SpA vor.

Zielgerichtete synthetische DMARDs

Für Tofacitinib liegen bereits erste Hinweise für dessen Wirksamkeit aus Studien- und Daten bei Erwachsenen mit SpA vor (46), für die EAA gibt es noch keine größeren Untersuchungen.

Therapiealgorithmen

Entsprechend der klinischen Praxis werden drei medikamentöse Therapiearme vorgeschlagen, wenn eine initiale Therapie mit NSAR (mindestens zwei verschiedene NSAR in ausreichender Dosierung für mindestens vier Wochen) und gegebenenfalls zusätzlich Glukokortikoide intraartikulär nicht zu einem ausreichenden Therapieansprechen (► Abb. 1) führt.

Schlussfolgerung

Durch Mitglieder der GKJR wurden drei alternative Behandlungspläne zur Therapie der EAA entwickelt und konsentiert. Erstellt wurden Handlungsempfehlungen

entsprechend der gängigen Alltagspraxis, explizit keine Leitlinie. Die Anwendung der hier skizzierten Diagnostik- und Behandlungsschritte und die nachfolgende Dokumentation von therapeutischen Effekten könnte die Grundlage prospektiver Beobachtungsstudien sein.

Prozessbeschreibung

Die Erstellung des Therapieprotokolls erfolgte im Rahmen des Projektes „Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie“ (PRO-KIND) der GKJR. Die Arbeitsgruppe zur Enthesitis-assoziierten Arthritis hat ihre Arbeit im April 2015 aufgenommen. Insgesamt nahmen elf in der Behandlung der EAA erfahrene Kinder- und Jugendrheumatologen an sieben Telefon-Konferenzen und mehreren Online-Diskussionen teil. Auf Grundlage der bestehenden Literatur, Daten aus der Frühkohorte ICON und der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder wurden verschiedene Therapie-Algorithmus diskutiert und konsentiert. Vor Finalisierung des Protokolls wurde eine Online-Umfrage unter 131 Kinder- und Jugendrheumatologen durchgeführt, auf die 52 (40 %) der Befragten antworteten und neun von elf Statements zustimmten (> 80 %). Nach Modifikation der Statements fand eine erneute

Online-Befragung statt, Konsens wurde unter allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe erzielt. Interessenkonflikte wurden entsprechend der Prozessordnung für die Kommission ProKind von allen Mitgliedern der AG schriftlich angegeben.

Interessenkonflikte

DW, MK, SH, RMK, JPH, PB: keine.
 AH: Honorare von Novartis, Chugai, Roche, SOBI, AbbVie, Pfizer.
 RT: Honorar von BMS.
 GH: Honorare von Novartis, Chugai, Boehringer, Celgene, BMS und Forschungsgelder von AbbVie, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.
 IF: Honorare von Chugai, Novartis, AbbVie, Medac, Sanofi, Genentech.
 KM: Forschungsgelder von AbbVie, Pfizer, Roche, Forschungsunterstützung durch die Deutsche Rheumastiftung, Honorare von AbbVie, Chugai, Roche, Medac, Biermann, Sanofi.

Literatur

1. Weller-Heinemann F, Ganser G, Sailer-Höck M et al. Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND): Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis. Ergebnisse der Arbeitsgruppe Polyarthritis in der GKJR-Kommission PRO-KIND. arthritis + rheuma 2017; 37 (2): 136–141.

2. Hinze CH, Holzinger D, Lainka E et al. Harmonisierung der Diagnostik und Therapie der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis in Deutschland. *arthritis + rheuma* 2017; 37 (4): 250–259.
3. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2012; 142 (2): 176–193.
4. Niehues T et al. S2k Leitlinie Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA), Therapie, 2011. AEMF-Registernummer 027 – 020. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020l_S2K_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2011-10_abge-laufen.pdf
5. Horneff G, Klein A, Ganser G et al. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15 (1): 78.
6. Hinze CH, Holzinger D, Lainka E et al.; PRO-KIND SJIA project collaborators. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16 (1): 7.
7. Ringold S, Nigrovic PA, Feldman BM et al. The Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans: Towards Comparative Effectiveness in the Pediatric Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2018 Jan 15.
8. Kimura Y, Grevich S, Beukelman T et al.; CARRA Registry Investigators. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15 (1): 23.
9. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA et al.; Juvenile Idiopathic Arthritis Research Committee of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66 (7): 1063–1072.
10. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T et al.; Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-specific Research Committee of Childhood Arthritis Rheumatology and Research Alliance. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (7): 1001–1010.
11. Weiss PF, Xiao R, Brandon TG et al. Comparative Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Agents and Disease-modifying Antirheumatic Therapy in Children with Enthesitis-related Arthritis: The First Year after Diagnosis. *J Rheumatol* 2018; 45 (1): 107–114.
12. Petty RE, Southwood TR et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31 (2): 390–392.
13. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218–1227.
14. Burgos-Vargas R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10 (1): 14.
15. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 784–788.
16. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14 (1): 23.
17. Consolaro A, Bracciolini G et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (7): 2366–2374.
18. Weiss PF, Colbert RA, Xiao R et al. Development and retrospective validation of the juvenile spondyloarthritis disease activity index. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66 (12): 1775–1782.
19. Sieper et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl II): ii1–ii44.
20. Gmuca S, Xiao R, Brandon TG et al. Multicenter inception cohort of enthesitis-related arthritis: variation in disease characteristics and treatment approaches. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 84.
21. Weiß A, Minden K, Listing J et al. Course of patients with juvenile spondyloarthritis during 4 years of observation, juvenile part of GESPIC. *RMD Open* 2017; 3 (1): e000366.
22. Beukelman T, Patkar NM et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (4): 465–482.
23. Berntson L, Damgård M, Andersson-Gäre B et al.; Nordic Paediatric Rheumatology Study Group. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35 (10): 2055–2061.
24. Selvaag AM, Flatø B, Dale K et al. Radiographic and clinical outcome in early juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy: a 3-year prospective study. *J Rheumatol* 2006; 33 (7): 1382–1391.
25. Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A et al. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (11): 3573–3582.
26. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34 (11): 1839–1846.
27. Niewerth M, Klotsche J, Liedmann I et al. Disease characteristics and disease activity in enthesitis-related arthritis during the first year of rheumatology care – results from an inception cohort study. *EULAR, Rome, Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74 (Supplement 2): 1233.
28. Shoop-Worrall SJW, Verstappen SMM, Baildam E et al. How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis? The importance of definition. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (8): 1381–1388.
29. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M et al. Defining Criteria for Disease Activity States in Non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Based on a Three-Variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 1703–1709.
30. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (7): 1229–1234.
31. Swart JF, van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM, de Rook S. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017 Nov 14.
32. Haibel H1, Fendler C, Listing J et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 243–246.
33. Fischer T, Biedermann T et al. Sacroiliitis in children with spondyloarthropathy: therapeutic effect of CT-Guided intra-articular corticosteroid injection. *Rofa* 2003; 175 (6): 814–821.
34. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J et al. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (10): 941–942.
35. van Rossum MA, Fiselier TJ et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum* 1998; 41 (5): 808–816.
36. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (6): 1114–1122.
37. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritits, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2016; 43 (4): 816–824.
38. Horneff G, Foeldvari I, Minden K et al. Efficacy and safety of etanercept in enthesitis-related arthritis juvenile idiopathic arthritis: Results from a phase 3 randomized double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (8): 2240–2249.
39. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67 (11): 1503–1512.
40. Horneff G, Fitter S, Foeldvari I et al. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (5): R230.

41. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP et al.; SYCAMORE Study Group. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376 (17): 1637–1646.
42. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012; 143 (2): 365–74.e2.
43. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (11): 3402–3412.
44. Mannion ML, McAllister L et al. Ustekinumab as a Therapeutic Option for Children With Refractory Enthesitis-Related Arthritis. *J Clin Rheumatol* 2016; 22 (5): 282–284.
45. Baeten D, Baraliakos X, Braun J et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382 (9906): 1705–1713.
46. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (8): 1340–1347.