

4 Juvenile idiopathische Arthritis

Gert Reutter, Hermann Girschick

4.1 Einleitung

Eine Arthritis kann bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen von verschiedenen Erkrankungen auftreten. Das Spektrum reicht dabei von der reaktiven Arthritis (z. B. im Rahmen eines gastrointestinalen Infektes) über das eigentliche Rheuma bis hin zu einer Arthritis im Rahmen von anderen rheumatischen Erkrankungen, z. B. bei Kollagenosen. Differenzialdiagnostisch ist eine Vielzahl von Krankheiten möglich, welche eine Arthritis aufweisen oder eine arthritische Symptomatik vortäuschen können. Das Spektrum reicht von einer bakteriellen Infektion (z. B. Osteomyelitis, septische Arthritis) über orthopädische Ursachen, Gerinnungsstörungen oder seltene Stoffwechselerkrankungen bis hin zu onkologischen Erkrankungen.

Derzeit wird eine länger als sechs Wochen andauernde Arthritis bei Kindern und Jugendlichen nach Ausschluss anderer Ursachen als juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bezeichnet.

Mit einer Prävalenz von 1:1000 bzw. einer Inzidenz von bis zu 20–30 Kindern jeweils bezogen auf 100 000 Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren ist die JIA die häufigste chronische systemische Autoimmunerkrankung im Kindesalter.

Der aktuellen Bezeichnung als juvenile idiopathische Arthritis war eine jahrzehntelange Diskussion über Einteilung sowie Ätiologie chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen vorausgegangen. In Nordamerika wurde seit Beginn der 1940er Jahre der Begriff der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) verwendet. Initial diente dieser Begriff dazu, den chronischen Verlauf einer Arthritis von der damals häufigsten Form einer Arthritis, dem akuten rheumatischen Fieber, abzugrenzen. Im weiteren Verlauf wurde diese Klassifikation durch das American College of Rheumatology (ACR) verfeinert. So unterschied man drei Subgruppen der rheumatischen Arthritis, basierend auf den klinischen Symptomen zu Beginn der Erkrankung: die systemische, die polyartikuläre und die oligoartikuläre Form. Diese Kriterien galten als weitgehend akzeptiert und wurden auch nachfolgend validiert (Cassidy 1986). Allerdings waren weder die Spondylarthropathie, das klassische Rheuma des Adoleszenten, noch die dazu verwandte Psoriasisarthritis eingeschlossen.

Parallel dazu wurde in Europa der Begriff der juvenilen chronischen Arthritis (JCA) verwendet (EULAR 1977), bei der eine ähnliche Einteilung wie bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis vorlag, allerdings unter Einschluss der Spondylarthropathie und der Psoriasisarthritis, aber ohne genaue Definition der beiden letztgenannten Subtypen. Die Psoriasisarthritis wurde dann erstmalig mit den sog. „Vancouver-Kriterien“ (Southwood et al. 1989) klassifiziert.

Von der „International League Against Rheumatism (ILAR)“ wurden schließlich der heute verwendete Begriff der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) sowie deren Klassifikation vorgeschlagen, wiederholt überarbeitet (Petty et al. 1998, 2004) und schließlich validiert (Foeldvari u. Bidde 2000, Stabile et al. 2006). Einen Überblick über die verschiedenen Definitionen der kindlichen Arthritis gibt ▶ Tab. 4.1.

Kritik an der Klassifikation

Auch wenn die augenblicklichen ILAR-Kriterien auf immunogenetische Analysen Bezug nehmen und klinische Verlaufsformen sowie die Prognose mit einbeziehen, bleibt eine Klassifikation bis zu einem gewissen Grad immer künstlich. Insbesondere die klinische Unterscheidung einer persistierenden, einer erweiterten Oligoarthritis und letztendlich einer rheumafaktornegativen Polyarthritis erscheint nach Anwendung dieser Klassifikation über die letzten 10 Jahre zu schematisch. Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass die Patienten je nach klinischem Ausprägungsgrad mit der gleichen Grunderkrankung in drei verschiedene Subgruppen eingeordnet werden. Auch die Differenzierung zwischen Psoriasisarthritis und enthesitisassoziierter Arthritis anhand der augenblicklichen Kriterien erscheint im Einzelfall bisweilen schwierig und bedarf langfristig einer kritischen Überprüfung. Dies sind letztendlich die Hauptkritikpunkte für die ILAR-Klassifikation. Zum anderen sind durch die Einführung der Klassifikation klinisch klar definierte Krankheitsbilder wie die frühkindliche Oligoarthritis nicht mehr in dieser Schärfe definierbar. Gerade letztere Subgruppe stellt innerhalb des kindlichen

Tab. 4.1 Charakteristika verschiedener Definitionen der kindlichen Arthritis.

	juvenile rheumatoide Arthritis (JRA)	juvenile chronische Arthritis (JCA)	juvenile idiopathische Arthritis (JIA)
Anzahl der Subtypen	3	6	7
Alter bei Beginn	< 16 Jahre	< 16 Jahre	< 16 Jahre
definierte Mindestdauer	> 6 Wochen	> 6 Monate	> 6 Wochen
Differenzierung Spondylarthropathie – Psoriasisarthritis	nein	ja	ja

Rheuma eine der homogensten Entitäten dar, welche in der Übergruppe Oligoarthritis nicht mehr im Detail definiert wird. Damit zeigt sich, dass eine Klassifikation nicht das Ziel hat, die Ätiologie von Erkrankungen primär zu verstehen, sondern eine gemeinsame Definition der Subgruppen über die Kontinente hinweg gewährleisten soll, allerdings mit den genannten Einschränkungen. Zukünftige Veränderungen sind deshalb wünschenswert, um eine noch spezifischere Zuordnung zu erzielen.

4.2 Definition

Die JIA ist eine Arthritis von unbekannter Ätiologie, die vor dem 16. Lebensjahr beginnt und mindestens sechs Wochen andauert. Alle anderen Erkrankungen, die für die Beschwerden verantwortlich sein könnten, müssen ausgeschlossen sein.

4.2.1 Subtypen

Das Prinzip dieser Klassifikation besteht in der bejahenden Definition und gleichzeitig im jeweiligen Ausschluss der nachfolgend aufgeführten Kriterien für jeden Subtyp:

- a) Psoriasis oder eine Psoriasisanamnese bei dem Patienten oder eines Verwandten ersten Grades
- b) Arthritis bei einem HLA-B27-positiven männlichen Patienten, beginnend nach dem sechsten Lebensjahr
- c) ankylosierende Spondylitis, enthesitisassoziierte Arthritis, Sakroiliitis im Rahmen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Crohn-Krankheit, Colitis ulcerosa), Reiter-Krankheit oder eine akute anteriore Uveitis oder eine positive Anamnese dieser Erkrankungen bei einem Verwandten ersten Grades
- d) Nachweis eines IgM-Rheumafaktors bei mindestens zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens drei Monaten
- e) Vorliegen einer systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis.

Diese Ausschlusskriterien sind im Nachfolgenden bei den jeweiligen Subtypen aufgeführt. Die einzelnen Definitionen der Subtypen sind in ► Tab. 4.2 zusammengefasst.

Systemische juvenile idiopathische Arthritis

Neben einer Arthritis an mindestens einem Gelenk treten zusätzlich zu einem mindestens zwei Wochen andauernden, undulierenden Fieber bis 40°C mindestens eines der nachfolgenden klinischen Symptome auf: flüchtiges, erythematöses Exanthem, generalisierte Lymphadenopathie, Hepatomegalie und/oder Splenomegalie sowie Serositis.

Zum jetzigen Zeitpunkt wird die systemische JIA noch unter die JIA subsumiert. Es ergeben sich jedoch mehr und mehr pathogenetische Hinweise, dass die SJIA keine Autoimmunerkrankung im engeren Sinne darstellt, son-

dern im Rahmen einer unkontrollierten Entzündung letztendlich der Erkrankungsgruppe der Autoinflammations-/Fiebersyndrome zugeordnet werden wird.

Ausschlusskriterien: a, b, c, d.

Oligoartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Bei dieser häufigsten Form einer JIA werden hinsichtlich der Anzahl der betroffenen Gelenke nach 6 Monaten Erkrankungsdauer 2 Subtypen mit unterschiedlichem Verlauf differenziert: Zum einen die als „persistierende Oligoarthritis“ bezeichnete Verlaufsform, bei der maximal vier Gelenke betroffen sind. Bei der „Extended Oligoarthritis“ dagegen zeigt sich eine arthritische Beteiligung an mindestens 5 Gelenken.

Ausschlusskriterien: a–e.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Bei diesem Subtyp, bei dem jeweils mindestens 5 Gelenke mit einem symmetrischen Befallsmuster betroffen sind, wird die rheumafaktornegative von der rheumafaktorpositiven Form (mit 2-maligem Nachweis des Rheumafaktors im Abstand von 3 Monaten) unterschieden.

Ausschlusskriterien: a–e.

Enthesitisassoziierte Arthritis

Diese Form ist definiert als Arthritis mit begleitender Enthesitis oder als alleinige Arthritis bzw. Enthesitis mit mindestens zwei weiteren klinischen Symptomen: Sakroiliitis, Nachweis von HLA-B 27, Beginn der arthritischen Symptomatik bei Jungen ab dem 6. Lebensjahr, akute anteriore Uveitis, Sakroiliitis im Rahmen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Reiter-Krankheit oder eine akute anteriore Uveitis bei einem Verwandten 1. Grades.

Ausschlusskriterien: a, d, e.

Psoriasisarthritis

Die Psoriasisarthritis ist definiert als Arthritis mit gleichzeitiger Psoriasis bzw. mit mindestens zwei der folgenden Symptome: Daktylitis, Tüpfelnägel bzw. Onycholyse oder Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades.

Ausschlusskriterien: b, c, d, e.

Nicht klassifizierbare Arthritis

Bei dieser Form sind keine bzw. mindestens zwei der obigen Kategorien erfüllt.

Tab. 4.2 Übersicht über die aktuelle Definition der Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis entsprechend den ILAR-Kriterien.

Subtyp	ILAR-Kriterien
systemische Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritis (mind. 1 Gelenk) • initial Fieber (> 14 Tage) + mind. 1 Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> ◦ erythematöses Exanthem ◦ Lymphadenopathie ◦ Hepato-/Splenomegalie ◦ Polyserositis
Oligoarthritis <ul style="list-style-type: none"> • persistierend • „extended“ 	initial 1–4 Gelenke betroffen < 5 Gelenke in 6 Monaten ≥ 5 Gelenke in 6 Monaten
Polyarthritis <ul style="list-style-type: none"> • rheumafaktornegativ • rheumafaktorpositiv 	initial > 5 Gelenke betroffen rheumafaktornegativ rheumafaktorpositiv
enthesitisassoziierte Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritis + Enthesitis oder • Enthesitis oder Arthritis + mind. 2 Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sakroiliitis ◦ HLA-B27-positiv ◦ HLA-B27-bedingte Erkrankungen ◦ bei Familienmitgliedern ◦ akute Iridozyklitis ◦ Jungen > 6. Lebensjahr
Psoriasisarthritis	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritis und Psoriasis oder • Arthritis + mind. 2 Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Daktylitis ◦ Tüpfelnägel/Oncholyse ◦ Psoriasis bei Verwandten 1. Grades
unklassifizierbare Form	nicht näher klassifizierbare Arthritis

4.2.2 Ausblick

Trotz kritischer Einwände gegen die augenblickliche, international gültige Nomenklatur der Klassifikation einer juvenilen idiopathischen Arthritis ergeben sich daraus doch entscheidende Vorteile: Durch internationalen Vergleich bzw. Erfassung epidemiologischer Daten können langfristig Rückschlüsse auf Inzidenz, Prävalenz, ethnisch-regionale Unterschiede sowie unterschiedliche Prognosen der jeweiligen Subtypen gewonnen werden. Internationale Multicenter-Studien können entsprechend – vor allem innerhalb der jeweiligen Subgruppen – eine ausreichende Zahl von Patienten rekrutieren, um neue therapeutische Möglichkeiten auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen.

Allerdings unterliegt die jeweilige Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis immer der Notwendigkeit, sich den wissenschaftlichen Fortschritten und Erkenntnissen anzupassen. Zukünftig werden dabei vor allem neue Erkenntnisse hinsichtlich der genetischen Differenzierung (z. B. HLA-Antigen, Polymorphismen in Zytokinen- und Zytokinrezeptoren der verschiedenen Subgruppen von besonderem Interesse sein.

4.3 Ausführliche Darstellung und Diagnostik

4.3.1 Systemische juvenile idiopathische Arthritis

Die systemische JIA (SJIA), auch als Still-Krankheit bezeichnet, ist eine chronische Inflammationserkrankung, die durch ein remittierendes Fieber, einen lachsfarbenen Hautausschlag, eine Serositis, eine generalisierte Lymphadenopathie oder eine Hepato-/Splenomegalie charakterisiert ist. Diagnostische Hauptkriterien sind die Arthritis und das remittierende Fieber. Von den Nebenkriterien sollte ein weiteres Kriterium zur Diagnosestellung vorliegen.

Epidemiologie

Die SJIA macht etwa 5–10% der Erkrankungen im engeren Kreis der JIA aus (Schneider u. Laxer 1998). Zwei Drittel der Erkrankungen manifestieren sich erstmalig im zweiten bis vierten Lebensjahr, ein Drittel dagegen im Schulkind- bis Erwachsenenalter. Beide Geschlechter sind gleich häufig vertreten. Die Inzidenz der SJIA wurde mit 1 auf 100 000 Einwohner pro Jahr angegeben (Woo u. Wedderburn 1998).

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der SJIA ist noch unklar. Neuere Daten sprechen für das Vorliegen einer unkontrollierten generellen Aktivierung des angeborenen Immunsystems (Pascual et al. 2005, de Benedetti et al. 1997). Infektionserkrankungen, u. a. mit Parvovirus B19, werden als Auslöser für die SJIA diskutiert (Lehman et al. 2002).

Klinik

Die systemischen Krankheitssymptome Fieber und Ausschlag können einer Arthritis mehrere Wochen vorausgehen. Bis zum Auftreten einer Arthritis kann die Still-Krankheit nicht diagnostiziert werden. Typischerweise findet man initial einen Fieberverlauf über mindestens 2 Wochen, der ein oder zwei Temperaturspitzen über 39 °C am Tag aufweist, die vor allem abends auftreten und dann spontan wieder auf normale Temperaturen absinken. In der Phase des Fieberschubes wirken die Kinder deutlich beeinträchtigt und es imponiert ein septisches Krankheitsbild. Nach Remission des Fiebers kann der Allgemeinzustand der Betroffenen nur gering beeinträchtigt sein. Gleichzeitig mit dem Fieberschub tritt ein charakteristisches lachsfarbenes makulopapulöses Exanthem, vor allem am Stamm und über den großen Gelenken, auf. Die Effloreszenzen sind zum Teil konfluierend und im Einzelfall auch juckend. Die Abgrenzung von einer Urtikaria kann im Alltag schwierig sein. Das Exanthem kann auf mechanische Reize ausgelöst werden (z. B. Kratzen) und heilt folgenlos ab.

Diagnostik

Zur diagnostischen Trias zählt die Arthritis, welche in der Frühphase der Erkrankung oft noch fehlt. Anfänglich tritt die Arthritis oligoartikulär und asymmetrisch in Erscheinung, im Verlauf entwickelt sich jedoch häufig ein polyartikulär symmetrisches Muster. Neben der initial häufig betroffenen Wirbelsäule sowie den Hand- und Sprunggelenken sind dann im Verlauf der Erkrankung auch die Fingergelenke und die großen Gelenke beteiligt. Aufgrund der hohen inflammatorischen Krankheitsaktivität und einer häufigen Immobilisation sowie als Folge einer systemischen Steroidmedikation ist die Prognose für die Gelenke bei der SJIA oft ungünstig. Es drohen schwere Gelenkdestruktionen bis hin zur Immobilisation. Eine Beteiligung von Sehenscheiden und Faszien, welche zu diffusen Verschwellungen der jeweiligen Region führen, ist durchaus typisch.

Beteiligung anderer Organe

Gerade in der Anfangsphase der Erkrankung, noch zu Zeiten des Fiebers, kann eine Vielzahl anderer Organe in den Entzündungsprozess einbezogen werden. Dies zeigt den systemischen Entzündungscharakter: Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie, Anämie, Perikarditis oder Myokarditis, Serositis der Pleura oder des Peritoneums. Im Verlauf der Erkrankung können letztendlich weitere Organe wie das ZNS, die Lunge, der Darm, die Nieren und die Augen betroffen sein.

Differenzialdiagnostik

Die systemische Manifestation zu Krankheitsbeginn bietet ein breites Bild, daher ist das Spektrum der Differenzialdiagnosen groß. Hierzu zählen Leukämien, Lymphome, das Neuroblastom, die Langerhans-Zell-Histiozytose, die Ebstein-Barr-Virus- und Zytomegalie-Virus-Infektion, schwere bakterielle Infektionen und das Kawasaki-Syndrom. Zusätzlich müssen im Einzelfall Vaskulitiden oder der systemische Lupus erythematodes ausgeschlossen werden.

Therapie

Aufgrund der noch unbekanntenen Ätiologie und Pathogenese bleibt die Therapie der Still-Krankheit symptomatisch mit dem Ziel der Fieberreduktion und der Begrenzung der lokalen und systemischen Entzündungsreaktion. Sicherlich sind die Intensität und die Dauer der Behandlung von der Krankheitsaktivität und dem Verlauf der Entzündung und möglicher Komplikationen abhängig. Steroide sind vor allem in der Akutphase einer der Hauptpfeiler. Aufgrund der Notwendigkeit einer teils jahrzehntelangen Behandlung können und sollten diese jedoch nicht auf Dauer in entsprechend hohen Dosen eingesetzt werden. Daher wird letztendlich eine Vielzahl von Basistherapeutika eingesetzt, welche Methotrexat, Azathioprin und Ciclosporin A mit einschließen. Chemothe-

rapeutische Therapieansätze, basierend auf Cyclophosphamid, sind beschrieben worden.

Je nach Zentrum weisen trotz dieser multimodalen Therapie bis zu 50% der Patienten weiterhin eine signifikante bis schwere Entzündungsaktivität auf. Daher werden hier zunehmend auch Biologika außerhalb der offiziellen Zulassung eingesetzt. Erfahrungen liegen für Etanercept (TNF- α -Blockade), Anakinra (Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist) und auch mit Tocilizumab (Antikörper gegen Interleukin-6-Rezeptor) vor. Auch wenn hier in kleinen Fallserien bereits über zuversichtlich stimmende, erfreuliche Ergebnisse berichtet wurde, bleibt dennoch ein signifikanter Anteil von Patientin mit hoher Entzündungsaktivität erkrankt. In besonders schwerwiegenden Fällen kann eine Chemotherapie mit und ohne autologe Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden. Diese Therapieform muss jedoch zurzeit ausgewählten Einzelfällen mit sehr schlechter Prognose vorbehalten bleiben (de Kleer et al. 2004).

Eine funktionelle Gelenktherapie muss der medikamentösen Therapie zur Seite gestellt werden. Die individuell angepasste multidisziplinäre Begleitung ist erforderlich, um Patienten mit diesem schweren Krankheitsbild zu betreuen.

Prognose

Chronische Folgezustände sind typischerweise eine Wachstums- und Gedeihstörung mit entsprechendem Schneiden der Perzentilen in den Wachstumskurven der Kinder. Destruktive Gelenkveränderungen, vor allem der Hand- und Hüftgelenke, bestimmen den Langzeitverlauf der SJIA. Die schwerwiegende Verlaufsform ist durch eine persistierende Polyarthritiden bei in der Regel fehlendem Fieber oder Ausschlag gekennzeichnet. Es sind klinische Verläufe bekannt, bei welchen es durch entsprechende Therapie innerhalb weniger Wochen und Monate zu einer kompletten und dauerhaften Remission kam. Dies zeigt, dass sich die SJIA aus mehreren Subgruppen zusammensetzt.

Durchschnittlich wird eine Remission bei der Still-Krankheit nach etwa 2–10 Jahren Krankheitsdauer erreicht (Svantesson 1983). Eine gefürchtete Komplikation der Still-Krankheit ist bei 3–10% der Patienten das Auftreten einer Amyloidose nach langem chronischem Verlauf. Hier kommt es durch unkontrollierte Ablagerung von Akute-Phase-Proteinen zu einer permanenten Funktionsstörung besonders parenchymatöser Organe.

Todesfälle aufgrund von Herzversagen, nicht zu beherrschenden Infektionen und Amyloidose sind in 4–7% der Fälle beschrieben (Svantesson et al. 1983).

Eine akute Komplikation, welche häufig durch interkurrente Virusinfekte ausgelöst wird, ist das *Makrophagenaktivierungssyndrom* (MAS). Es ist durch neu aufgetretenes hohes Fieber, hämatologische Panzytopenie, Leber-Funktionsstörungen, Enzephalopathie und Gerinnungsstörungen bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnung gekennzeichnet. Das MAS ist vital bedrohlich

und kann durch eine hoch dosierte Glukokortikoidtherapie (Methylprednisolon-Pulstherapie) und die Behandlung mit Ciclosporin A behandelt werden. Die Mortalität dieser Komplikation ist dennoch hoch (Mouy et al. 1996).

Jahre einer multimodalen antiinflammatorischen Therapie können weitere Organschäden verursachen. Typischerweise tritt eine Uveitis bei der SJIA äußerst selten auf. Ophthalmologische Komplikationen hängen mit den langfristigen Nebenwirkungen z.B. einer Steroidtherapie zusammen (Augeninnendruckerhöhung, Kataraktbildung). Der sekundäre Kleinwuchs infolge der chronischen Entzündungsreaktion und einer glukokortikoidbasierten, multimodalen Therapie bedeutet für viele Familien eine erhebliche psychoemotionale Belastung.

4.3.2 Oligoartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Nach der ILAR-Klassifikation werden eine erweiterte („extended“) und eine persistierende Oligoarthritis unterschieden. Kommt es jedoch innerhalb der ersten 6 Monate zu einer Zunahme über 5 Gelenke hinaus, spricht man von einer rheumafaktornegativen Polyarthritiden. Dies zeigt nochmals deutlich, dass die willkürliche Festsetzung von 6 Monaten als Denominationsgrenze in der ILAR-Klassifikation der Realität nur bedingt gerecht werden kann.

Die Oligoarthritis ist in Europa und Nordamerika die häufigste Form des Gelenkrheumas im Kindes- und Jugendalter. Ihr Anteil beträgt etwa 50% an JIA-erkrankten Kindern. Die Daten zu Inzidenz und Prävalenz schwanken stark und werden mit bis zu 20 Neuerkrankungen auf 100 000 Kinder und Jahr angegeben (Priour et al. 1987). Die Prävalenz wird auf etwa 50 pro 100 000 Kinder und Jugendliche geschätzt. Letztendlich ist die ILAR mit dem Ziel einer homogeneren Beschreibung der Entitäten, insbesondere der Oligoarthritis, nur bedingt erfolgreich gewesen. Derzeit schließt die Gruppe der Oligoarthritis z.B. antinukleäre antikörperpositive und -negative Patienten, Patienten mit unterschiedlicher Augenbeteiligung, mit unterschiedlichem Altersspektrum und auch z.B. Mädchen mit einer Erkrankungsmanifestation nach dem 6. Lebensjahr und einer positiven Testung auf HLA-B-27 mit ein.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der oligoartikulären Form der JIA ist weitgehend unbekannt. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus, das auch genetische Faktoren umfasst. Das gehäufte Auftreten der Erkrankung unter Geschwistern und insbesondere bei eineiigen Zwillingen unterstützt diese Annahme. Neben einer Vielzahl von Suszeptibilitätsgenen wurde insbesondere der MHC-Locus in den 1990er Jahren ausgiebig untersucht. Oligoarthritispatienten weisen signifikant häufiger als generelle Populationskontrollen die HLA-Allele A2, DRB1*08, DR5

(DRB1*11) und/oder DR6 (DRB1*1301) und DPB1*0201 auf. Das Vorhandensein eines der genannten Allele führt zu einem etwa 10-fach erhöhten Risiko, an einer Oligoarthritis zu erkranken. Offensichtlich sind jedoch mehrere genetische Loci für die Prädisposition zu einer Oligoarthritis verantwortlich. Die Genotypisierungen im MHC-Locus legen nahe, dass T-Zell-abhängige Peptide an der Pathogenese der Oligoarthritis beteiligt sind. Die antigene Natur dieses/r Peptide/s ist jedoch noch unbekannt. Die Suche nach dem „Rheuma-Antigen“ hat bisher eher enttäuschende Ergebnisse erbracht. Offensichtlich spielen regulatorische T-Zellen, welche für autologe Hitzeschockproteine spezifisch sind, für die klinische Ausprägung der Oligoarthritis eine Rolle. Ursächlich scheinen sie jedoch dafür nicht verantwortlich zu sein. Offensichtlich sind jedoch alle Sparten des Immunsystems mehr oder weniger an der Pathogenese der Oligoarthritis beteiligt. Für den Einbezug von Monozyten und Makrophagen sprechen die vermehrte Expression von TNF- α und Interleukin-1 sowie das entsprechend gute Ansprechen auf zytokinblockierende Biologika. Die Präsenz von antinukleären Antikörpern (ANA) spricht für eine signifikante Rolle der B-Zellen. Ergebnisse zu einer therapeutischen B-Zell-Blockade liegen jedoch bei der Oligoarthritis nicht vor.

Eine entscheidende Rolle kommt auch dem proliferierenden Synovialgewebe (Pannus) zu, das für Knorpel- und Knochendestruktion verantwortlich zu sein scheint. Da gerade das weibliche Geschlecht 4- bis 5-mal häufiger innerhalb dieser Subgruppe vertreten ist, können geschlechtsspezifische genetische oder soziale Faktoren vermutet werden.

Klinik

Eine Oligoarthritis kann sich bereits sehr früh im Kindesalter und sogar schon im ersten Lebensjahr manifestieren. Die Kinder wollen typischerweise häufig getragen werden, machen Entwicklungsrückschritte und weisen ein auffälliges Gangbild mit Schonhaltung auf. Eine morgendliche Steife ist charakteristisch. Betroffen sind vor allem große Gelenke der unteren Extremitäten wie Knie- und Sprunggelenke. Der Einbezug von Gelenken der oberen Extremität weist schon früh auf eine erweiterte Verlaufsform hin. Die Arthritis geht mit Schmerzen, Schwellung, Überwärmung und Bewegungseinschränkung einher. Durch den Entzündungsreiz kann es zu einem asymmetrischen Knochenwachstum mit anfänglichen Wachstumsvorteilen des betroffenen Gelenkes kommen. Periartikuläre Strukturen wie Sehnnenscheiden oder Schleimbeutel können in den Entzündungsprozess mit einbezogen sein. Arthritis und Schmerzen führen oft relativ rasch zu einer Beweglichkeitseinschränkung und zur Fehlstellung von Gelenken. Häufige Komplikationen sind eine sequenzielle Muskelatrophie und Wachstumsstörungen. Eine generelle Wachstumsstörung im Sinne eines Kleinwuchses wird jedoch selten beobachtet.

Diagnostik

Die klinische Diagnosestellung wird unterstützt durch bildgebende Verfahren. Die konventionelle Röntgenaufnahme ist der Goldstandard, besonders bei einer Monarthritis. Da jedoch die konventionelle Radiologie für die Beurteilung von Verlauf und Prognose nicht standardisiert ist, bietet sich die Magnetresonanztomografie (MRT) an. Die MRT ermöglicht es, Gelenkstrukturen wie Knorpel, Knochen, Bänder und Sehnen in Hinblick auf Entzündung und Destruktionen differenziert einzuschätzen. Eine intravenöse Gadolinium-Kontrastmittelgabe liefert zusätzliche Hinweise zum Ausmaß der Entzündung. Die Sonografie erleichtert vor allem im Verlauf die Einschätzung der entzündlichen Aktivität an der Hüfte und anderen, klinisch schwerer zugänglichen Gelenken (z. B. Schulter).

Differenzialdiagnostik

Um die Diagnose einer oligoartikulären JIA zu stellen, müssen zahlreiche Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden. Hierzu zählen vor allem infektassoziierte Arthritiden, allen voran die Arthritis nach Borrelieninfektion. Weitere Differenzialdiagnosen sind eine monosymptomatische Oligoarthritis bei junglichem Rheuma (enthesitisassoziierte Arthritis), Kollagenosen, Tumoren des Bewegungsapparates und maligne Systemerkrankungen. Vor allem bei einem monartikulären Verlauf ist eine sorgfältige Diagnostik erforderlich. Invasive Maßnahmen wie eine Gelenkpunktion können eine septische Arthritis oder auch eine Gelenkblutung ausschließen. Gerade zum Zeitpunkt der Erstmanifestation sollten betroffene Kinder engmaschig beobachtet werden, um schwerwiegende Differenzialdiagnosen nicht zu übersehen.

Therapie

Da auch bei der Oligoarthritis die Ursache unbekannt ist, erfolgt die Therapie nach symptomatischen Kriterien. Die Ziele sind zum einen die Vermeidung von Schmerzen und bleibenden Schäden am Gelenk, und zum anderen die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Gewährleistung einer normalen körperlichen und psychosozialen Entwicklung des Kindes. Dies zeigt, wie auch bei allen anderen JIA-Formen, die Notwendigkeit einer multidisziplinären Therapiestrategie, welche auch sozialmedizinische Aspekte, Schulungsmaßnahmen und Hilfestellungen bei der Krankheitsbewältigung neben den medikamentösen Therapieverfahren einschließt. Da die Prognose der oligoartikulären JIA in der Regel durchaus gut ist, kann die Therapie je nach Ansprechen auf das Therapiekonzept schrittweise intensiviert werden.

In der Regel wird man mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum eine erste Entzündungshemmung versuchen. Bei vielen Patienten kann bei verzögertem Ansprechen über eine intraartikuläre Steroidapplikation mit Triamcinolon-Hexacetonid nachgedacht werden. Bei den meisten Patienten lässt sich dadurch eine signifikante Reduktion der Entzündung über einen Zeitraum von etwa 1 Jahr erreichen. Es ist jedoch mit Rezidiven zu rechnen und eine wiederholte lokale Steroidapplikation ist beschrieben. Bei hoch aktiven Gelenkentzündungen, bei ausgeprägter Synovialitis oder bei Kontraindikationen für eine lokale Steroidapplikation kann auch eine vorübergehende systemische Glukokortikoidgabe erwogen werden. Diese wird in der Regel zur Vorbereitung einer Basistherapie eingesetzt.

Die meisten Erfahrungen gibt es mit Methotrexat (Niehues et al. 2005). In der Regel wird Methotrexat durchaus gut vertragen, bei etwa 20% der Patienten ist jedoch mit Nebenwirkungen zu rechnen (z. B. Transaminasenerhöhung, Übelkeit und Brechreiz). Folsäure sollte grundsätzlich unterstützend gegeben werden. Antimalariamittel wie Chloroquin haben sich nicht bewährt und werden heute nicht mehr generell empfohlen. Alternativ kann Sulfasalazin eingesetzt werden. Hierzu liegen insbesondere bei betroffenen Jugendlichen überzeugende Langzeitdaten vor (van Rossum et al. 2007). Bei der polyartikulären Verlaufsform einer „extended“ Oligoarthritis stellt der Einsatz von Biologika eine wichtige und moderne Alternative dar. Zugelassen für diese Indikation ist derzeit ein TNF-Rezeptor-Immunglobulin-Fusionsprotein (Etanercept), welches nach unzureichender Effektivität einer Methotrexatbehandlung eingesetzt werden kann. Für die schwere Gelenkbeteiligung ist Etanercept eine wichtige Therapieoption. Eine Uveitis wird dadurch jedoch nicht ausreichend beeinflusst.

Für die Uveitis steht eine Stufentherapie zur Verfügung. Als Erstes werden lokale glukokortikoidhaltige Augentropfen eingesetzt, die je nach Schweregrad und Einbezug vor allem hinterer Augenabschnitte (Uveitis intermedia, posterior) mit systemischen Steroiden kombiniert werden. Ist das Ansprechen zögerlich oder liegt eine Rezidivneigung vor, wird die wöchentliche Gabe von Methotrexat als Basistherapie empfohlen. Bei weiterhin bestehender Aktivität kommen zusätzliche und/oder andere Basistherapeutika wie Mykophenolat-Mofetil, Azathioprin, Ciclosporin oder auch TNF-blockierende Antikörper in Betracht.

Flankiert wird die Betreuung der Patienten durch eine nicht medikamentöse, vor allem physiotherapeutische Übungsbehandlung, die vor allem auf Fehlstellungen und Bewegungseinschränkungen der Gelenke ausgerichtet ist. Zusätzlich können eine Kältetherapie unmittelbar vor einer physiotherapeutischen Therapiesitzung sowie auch intermittierende Wärmebehandlungen zur Reduktion muskulärer Verspannung und Schmerzlinderung überlegt werden. Die Anleitung der Familie zur täglichen Durchführung eines Übungsprogramms ist ganz wesentlich.

Im Langzeitverlauf nach 10 Jahren weisen etwa 84% der Patienten eine komplette Remission auf (Flato et al. 1998). Dennoch ist bei etwa 4–5% der Patienten mit einem erosiv-destruktiven Verlauf zu rechnen. Somit sind 4 von 5 dieser Patienten im Erwachsenenalter beschwerde- und symptomfrei. Patienten mit erweiterter Verlaufsform

weisen eine etwas ungünstigere Langzeitprognose auf als solche mit persistierender Verlaufsform.

Prognose

Für die Prognose mitentscheidend ist das Auftreten einer Uveitis. Diese kann chronisch verlaufen und die Iris und den Ziliarkörper in den vorderen Abschnitten, den Glaskörper und die Papille in den hinteren Augenabschnitten mit einbeziehen. Ein junges Alter, das Vorhandensein antinukleärer Antikörper sowie von HLA-DR 5 stellen ein erhöhtes Risiko für eine Uveitis dar. Durchschnittlich beträgt das Risiko für alle Oligoarthritispatienten etwa 20%. Dieses Risiko steigt bei sehr jungen Mädchen auf bis zu 40% an (Cassidy et al. 1977).

Wichtig ist, dass die Uveitis anfänglich bei Kindern keine oder nur geringe Beschwerden auslöst und bei einfacher äußerlicher Inspektion oft nicht zu erkennen ist, sofern keine Verklebungen der Iris an der Linse bestehen. Bei etwa 70% der Betroffenen tritt die Uveitis beidseits auf. In bis zu 75% der Fälle wurden Synechien beschrieben, bei bis zu 60% der Betroffenen entwickelt sich eine Katarakt, bei bis zu 25% eine Augennendruckerhöhung und bei bis zur Hälfte der Patienten eine Keratopathie. Etwa bis zu einem Drittel der Betroffenen weist eine Visusreduktion auf (Kanski 1988).

Gerade die Uveitis ist eine schwerwiegende, die Lebensqualität einschränkende Komplikation im Rahmen der oligoartikulären JIA.

Alle an einer Oligoarthritis erkrankten Kinder müssen in regelmäßigen Abständen augenärztlich untersucht werden, um die Erkrankung rechtzeitig zu erkennen. Aufgrund der klinischen Symptomarmut sollte besonders in den ersten Jahren eine regelmäßige, 6- bis 8-wöchige Routinekontrolle durch einen Augenarzt durchgeführt werden. Bei Auftreten einer Uveitis sollten die Kontrollintervalle verkürzt werden. Eine Uveitis kann vor, gleichzeitig mit der Arthritis oder auch Jahrzehnte nach Erkrankungsbeginn auftreten, daher ist eine Langzeitbetreuung durch den Augenarzt erforderlich.

4.3.3 Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Sind innerhalb der ersten 6 Krankheitsmonate bei einer Krankheitsdauer von mindestens 6 Wochen 5 oder mehr Gelenke betroffen, kann von einer Polyarthritis gesprochen werden. Ist zugleich ein IgM-Rheumafaktor (RF) bei mindestens 2 Untersuchungen im Abstand von mehr als 3 Monaten innerhalb der ersten 6 Monate der Erkrankung nachweisbar, spricht man von einer RF-positiven Arthritis – im Gegensatz zu einer RF-negativen Arthritis. Letztere kann in Bezug auf Manifestationsalter und klinische Symptomatik als schwer verlaufende frühkindliche Oli-

goarthritis gewertet werden. Unter klinischen Gesichtspunkten stellen gerade die nach früherer ACR-Klassifikation genannten frühkindliche Oligoarthritis und die RF-negative Polyarthritis durchaus ein Spektrum innerhalb einer Subgruppe dar.

Rheumafaktornegative Polyarthritis

In einer zusammenfassenden Arbeit zur Validierung der ILAR-Klassifikation wurden je nach Zentrum zwischen 4 und 28% der Patienten als RF-negativ klassifiziert (Mittelwert 16%). Damit stellt diese Subgruppe nach den Oligoarthritispatienten die zweitgrößte Gruppe innerhalb der JIA dar (Hofer u. Southwood 2002). Mädchen sind deutlich häufiger betroffen und der Altersgipfel liegt in den ersten Lebensjahren. Es besteht wie auch bei der Oligoarthritis eine Assoziation zu HLA-Klasse-2-Molekülen, und hier insbesondere zu DRB1*08, DQA1*04 und DQB1*04. Sicherlich sind sowohl die Oligoarthritis als auch die Polyarthritis polygenetisch bedingt. Die pathogenetischen Überlegungen zur Rolle der T-Zellen stimmen in Bezug auf die Oligoarthritis und die RF-negative Polyarthritis im Wesentlichen überein. Es gibt Hinweise, dass das angeborene und das adaptive Immunsystem mit seinen Komponenten (T-, B-Zellen) jeweils eine pathogenetische Rolle spielen. Offensichtlich kommt es zu einer verstärkten Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α , welche vor allem in Monozyten und Makrophagen produziert werden. In diesem Zusammenhang ist auch die hohe Effektivität von zytokinblockierenden Therapiekonzepten verständlich.

Klinik

Klinisch ist das Bild der Arthritis von einer symmetrischen Polyarthritis geprägt, die sowohl kleine als auch große Gelenke mit einbezieht. Typischerweise finden sich Schwellungen der Fingergrund- und -mittelgelenke, des Weiteren auch der Handgelenke. Die Fingerendgelenke sind seltener betroffen. Die Arthritis greift auf die periartikulären Strukturen wie Sehnen und Weichgewebe über, sodass auch Sehnencheidenentzündungen, gerade auch am Handrücken, typisch sind. Das klinische Krankheitsbild ist für die Diagnosestellung entscheidend, beweisende Laborwerte gibt es nicht. Die Häufigkeit einer Uveitis bei einer RF-negativen Polyarthritis scheint niedriger zu sein im Vergleich zur Oligoarthritis. Regelmäßige Verlaufskontrollen sollten im 3-monatigen Abstand zum Ausschluss einer Uveitis erfolgen.

Diagnostik

Je nach Erkrankungsdauer sind das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erhöht, bei entsprechend milder Anämie, Leukozytose und Thrombozytose. Diese Parameter können jedoch auch komplett normal sein. Gerade bei Mädchen im Kleinkindesalter findet sich ein positiver ANA-Titer in bis zu etwa 25%. Zur differenzialdiagnostischen Abklärung eines sys-

temischen Lupus erythematoses kann bei älteren Kindern auch die Bestimmung von Antikörpern gegen Doppelstrang-DNS wichtig sein. Ein RF ist nicht nachweisbar, ebenso wenig wie Anti-CCP-Antikörper (CCP: zyklisches citrulliniertes Protein) gegen citrullinierte Antigene.

Bei einem klinisch atypischen Bild muss vor Beginn einer systemischen Immunsuppression eine Leukämie durch eine Knochenmarkspunktion ausgeschlossen werden. Für die klinische Diagnosestellung ist die ärztliche Untersuchung entscheidend. Konventionell radiologische Untersuchungen erlauben eine Abgrenzung hin zu malignen Erkrankungen. Ossäre Veränderungen und eine Gelenkspaltverschmälerung können dadurch erfasst werden. Die Sensitivität ist jedoch sicherlich geringer als die einer MRT.

Die MRT ist gerade bei Gelenken, die klinisch eingeschränkt einschätzbar sind, wie das Kiefergelenk, die Schulter, die Wirbelsäule und die Hüfte, von großer diagnostischer Hilfe.

Differenzialdiagnostik

In der Differenzialdiagnose sollte eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* ausgeschlossen werden. Im Einzelfall, insbesondere bei subfebrilen Temperaturen, kann eine diagnostische Gelenkpunktion erwogen werden, doch ist eine septische Polyarthritiden eine absolute Seltenheit.

Rheumafaktorpositive Polyarthritiden

Im Gegensatz zur RF-negativen Polyarthritiden muss hier definitionsgemäß 2-mal im Abstand von 3 Monaten der RF positiv getestet werden. Die RF-positive Polyarthritiden ist als eine zeitlich sehr frühe Manifestation der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen zu verstehen. Sie tritt in der Regel bei älteren Kindern mit einem Altersdurchschnitt von etwa 12 Jahren auf. Wie auch bei der rheumatoiden Arthritis sind die Mädchen im Verhältnis von etwa 10:1 häufiger betroffen. Die Häufigkeit der RF-positiven Polyarthritiden innerhalb von verschiedenen Patientenkohorten wird mit etwa 2,5% angegeben (Hofer u. Southwood 2002). Die genetische Grundlage ist im Gegensatz zur RF-negativen Polyarthritiden vergleichbar mit der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen. Es besteht eine klare Assoziation zu DRB1*04.

Klinik

Das klinische Krankheitsbild ähnelt der RF-negativen Polyarthritiden, und es gibt eine ausgeprägte Symmetrie. Gerade an den Händen sind häufig auch Sehnscheiden betroffen. Es kommt zu entsprechenden chronischen Veränderungen bis hin zu Sehnenrupturen. Extraartikuläre Manifestationen schließen den Nachweis von subkutanen Knötchen, den Rheumaknötchen, gerade an den Streckseiten der Extremitäten mit ein. Allgemeine Zeichen der immunologischen Aktivierung wie Lymphknotenschwellungen oder eine Leber- und Milzvergrößerung sind beschrieben worden. Gerade das Fehlen einer Uveitis bei

der RF-positiven Polyarthritiden kann nicht auf die anderen Subgruppen des kindlichen Rheumas übertragen werden. Im Alltag werden daher augenärztliche Kontrollen, z. B. bei der Oligoarthritiden- oder der enthesitisassozierten Arthritis oft durch falschen Analogieschluss vernachlässigt. Die Gelenkprognose der RF-positiven Polyarthritiden ist durchaus als zweifelhaft anzusehen, ein früh-erosiver und chronisch-destruierender Verlauf ist möglich. Demzufolge ist die Lebensqualität beeinträchtigt, aber auch die schulische und berufliche Ausbildung erschwert.

Diagnostik

Die Labordiagnostik unterscheidet sich prinzipiell nicht von der RF-negativen Polyarthritiden, der Nachweis von Anti-CCP-Antikörpern ist mit dem Vorhandensein eines Rheumafaktors assoziiert und bestätigt die Klassifikation.

Therapie

Die Therapie der Polyarthritiden hat vor allem die Erhaltung der Gelenkfunktion zum Ziel, versucht aber auch, eine möglichst normale Entwicklung des Kindes in seinem familiären und sozialen Umfeld zu gewährleisten. Ein multidisziplinäres Team ist erforderlich. Die Therapie schließt den frühen Einsatz von nichtsteroidalen Antiphlogistika, einer Basistherapie mittels Methotrexat und den lokalen oder systemischen Glukokortikoideinsatz mit ein. Ist mittels dieser Kombinationstherapie keine Remission erreichbar, wird eventuell frühzeitig ein Biologikum hinzugenommen (TNF- α -Blockade), alternativ Sulfasalazin. Es liegen Daten zum experimentellen Einsatz von Azathioprin, Cyclosporin A und Leflunomid vor.

Prognose

Trotz Kombinationstherapie muss davon ausgegangen werden, dass bei Kindern mit RF-Polyarthritiden etwa 70% beim Übergang in das Erwachsenenalter noch eine aktive Erkrankung aufweisen, bei RF-positiven Polyarthritiden sind es sogar 80% der betroffenen Kinder und Jugendlichen (Flato et al. 2003; Foster et al. 2003). Allerdings liegen noch keine ausreichenden Langzeitdaten zum Einsatz von Biologika/TNF- α -blockierenden Substanzen vor.

Die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen kann durch folgende Komplikationen langfristig eingeschränkt sein:

- Gelenkkontrakturen
- Knorpel- und Knochenerosionen
- Wachstumsretardierung
- primäre und sekundäre Osteoporose
- Sehbeeinträchtigung durch Uveitis
- psychosoziale Belastungen.

4.3.4 Juvenile enthesitisassoziierte Arthritis

Bei der juvenilen enthesitisassoziierten Arthritis (EAA) handelt es sich um eine Arthritis, welche zusammen mit einer Sehnenscheidenentzündung (Enthesitis) auftritt. Dabei können die Sehnen selbst, die Sehnenscheiden und -ansätze am Knochen entzündet sein. Liegt zusätzlich zu den Klassifikationskriterien eine Psoriasis vor, spricht man von einer Psoriasisarthritis. Die ILAR-Klassifikation basiert auf früheren Definitionen der juvenilen ankylosierenden Spondylitis, auch Spondylarthropathie genannt. Der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit EAA beträgt in größeren Kohortenstudien etwa 20–30% innerhalb der JIA. Da jedoch im Kindesalter die Mitbeteiligung von Sakroiliakalgelenken oder der Wirbelsäule im Sinne einer ankylosierenden Spondylitis, vor allem zu Beginn der Erkrankung, noch selten ist, bezieht sich die ILAR-Klassifikation im Kindesalter auf eine etwas begrenzte Gruppe von Patienten, sie schließt z. B. eine psoriasisassoziierte Arthritis aus (Petty et al. 2004).

Ätiologie und Pathogenese

Eine bestimmte singuläre Ätiologie der EAA ist nicht bekannt. In den meisten Kohorten besteht eine starke Präsenz von HLA-B27 bis hin zu fast 70%. Bezieht man sich auf die juvenile Form der ankylosierenden Spondylitis, also die jugendliche Form der Bechterew-Krankheit, steigt die Präsenz von HLA-B27 bis auf 95% der Patienten an (Cabral et al. 1995). Das Risiko, dass ein männlicher HLA-B27-positiver Nachfahre eines erkrankten HLA-B27-heterozygot-positiven Elternteils selbst an einer ankylosierenden Spondylitis erkrankt, liegt bei etwa 20%. Das Risiko für Mädchen wird als deutlich geringer angegeben. Der Anteil von Mädchen insgesamt in der EAA-Gruppe liegt bei 25%. Es gibt bisher keine Analyse der pathogenetischen Entzündungsfaktoren im Gelenk und an der Wirbelsäule für das Kindesalter. Man kann jedoch davon ausgehen, dass eine Vergleichbarkeit mit der Erwachsenenform der EAA besteht. Hier ist eine Expression von proinflammatorischen Zytokinen durch Synovialzellen berichtet worden. Diese Entzündung führt nach langem Verlauf zu einer Verkalkung der Sehnenansätze und einer knöchernen Spornbildung. Eine starke Schmerzhaftigkeit kann die Folge sein. Der Einbezug des Achsenskeletts, und hier insbesondere des Sakroiliakalgelenkes, ist u. a. durch eine subchondrale sterile Osteomyelitis charakterisiert, welche mittels MRT gut dokumentierbar ist. Erosionen und auch überschießende Ossifikationen und Hyperostosen sind bekannt. Auf molekularer Ebene kann man davon ausgehen, dass Peptide, die über HLA-B27-Moleküle präsentiert werden, im Rahmen einer molekularen Verwechslung zu einer Kreuzreaktion mit körpereigenen Antigenen führen. Auslösend kommt hier den gastrointestinalen Infektionserregern Yersinien, Salmonellen, Shigellen und auch Klebsiellen eine entscheidende Rolle zu. HLA-B27-positive körpereigene Zellen sollen schlechter

in der Lage sein, intrazellulär eingedrungene Infektionserreger, z. B. Yersinien, abzutöten. Initial kann sich eine EAA als reaktive Arthritis im Anschluss an eine Durchfallerkrankung zeigen. Klingt die Symptomatik jedoch nach spätestens 6 Wochen nicht ab, ordnet man die Erkrankung der EAA zu.

Klinik

Initial tritt eine Arthritis im Rahmen einer EAA an einem oder mehreren peripheren Gelenken, meist der unteren Extremitäten, auf. Zusätzlich besteht eine Enthesitis an einer oder mehreren Stellen, am häufigsten an den Knien oder Füßen. Systemische Manifestationszeichen fehlen oder sind auf den gerade abgelaufenen Infekt zurückzuführen. Meist bestehen unterschiedlich starke Schmerzen im Bereich der Gelenke. Rückenschmerzen fehlen zum Manifestationszeitpunkt häufig, nur etwa 24% der Kinder berichten auch über Schmerzen in der Lumbosakral- und Sakroiliakalregion. Untersuchungen zum Langzeitverlauf vor mehr als 16 Jahren zeigten, dass etwa 40% der EAA-Patienten im Verlauf eine ankylosierende Spondylitis entwickelt hatten und dass bei weiteren 40% eine ebensolche in Erwägung gezogen wird (Minden et al. 2002). Die Anzahl der betroffenen Gelenke ist in der Regel auf 4 und weniger beschränkt, allerdings sind auch polyartikuläre Verläufe mit Beteiligung vor allem der Zehen und der Finger beschrieben worden. Der Beteiligung von Gelenken des Thorax kann zu einer schmerzbedingten Einschränkung der Atemexkursion führen. Die Sehnenansätze sind besonders häufig an der unteren Extremität in die Entzündung einbezogen. Da in den Erwachsenenklassifikationen für Spondylarthropathie die Enthesiopathie nur ein Minor Kriterium darstellt, werden Jugendliche, die in die Erwachsenenrheumatologie eintreten, oft als atypische Spondylarthropathiepatienten eingestuft. Hier ist eine gemeinsame Übergangssprechstunde empfehlenswert.

Bei etwa 5–10% der betroffenen Jugendlichen tritt eine akute schmerzvolle anteriore Uveitis auf, die mit einer deutlichen konjunktivalen Reizung und einer Lichtscheu einhergeht (Episkleritis). Oft ist nur ein Auge betroffen. Residuen sind unter adäquater Therapie seltener als bei den oligoartikulären Verlaufsformen.

Bei Patienten mit EAA gibt es noch keine detaillierten Angaben über eine kardiale Mitbeteiligung, doch kann man davon ausgehen, dass die früher erhobenen Daten zur juvenilen ankylosierenden Spondylitis übertragbar sind, aus denen eine kardiale Affektion in bis zu 5% der Fälle hervorging. In der Regel handelt es sich dabei um milde Klappenpathologien mit Insuffizienzzeichen von Mitralklappen- oder Aortenklappen. Eine Dilatation der Aorta wurde beschrieben.

Bei Erwachsenen steigt die kardiale Mitbeteiligung auf bis zu 80% an. Dabei geht es vor allem um Veränderungen an der Aortenwurzel und an den Aortenklappen. Daher müssen auch bei Kindern und Jugendlichen mit EAA und insbesondere mit juveniler ankylosierender Spondylitis regelmäßige kardiale Verlaufskontrollen durchgeführt

werden. Andere Organsysteme wie das Nervensystem und die Nieren sind in der Regel nicht betroffen, doch wurden Auffälligkeiten am Lungenparenchym beschrieben.

Diagnostik

Meist ist es nicht sinnvoll, die diagnostischen Kriterien der ankylosierenden Spondylitis im Kindes- und Jugendalter anzuwenden, da nur ein Bruchteil der Patienten überhaupt eine Skelettbeteiligung im Sinne ihrer Definition aufweist. Wohl sinnvoll erscheint es, den früheren Begriff der juvenilen Spondylarthropathie in Psoriasisarthritis, EAA und reaktive Arthritis, inklusive Reiter-Krankheit, aufzuteilen. Innerhalb der EAA kann bei einer kleinen Fraktion eine juvenile ankylosierende Spondylitis diagnostiziert werden. Dies zeigt, dass die sorgfältige klinische Untersuchung für die Diagnosestellung entscheidend ist.

Insbesondere die Enthesitis ist ein wegweisender Denominator. Hier sind vor allem der Fuß mit den Ansätzen der Achillessehne und der Plantaraponeurose im Bereich des Kalkaneus sowie die Sehnenansätze an der Kniescheibe und am Tibiakopf von besonderer Bedeutung. Der Befall der größeren Gelenke macht zumeist die Unterscheidung von anderen kindlichen Arthritisformen schwierig. Maßgeblich ist dennoch die diffuse Weichteilschwellung im Bereich von Sehnen, Sehnenscheiden und -ansätzen, auch wenn solche Veränderungen, z.B. im Rahmen einer Still-Krankheit oder einer frühkindlich auftretenden Oligoarthritis, durchaus möglich sind.

Im Frühstadium ist die EAA mithilfe der konventionellen Radiologie meist nicht diagnostizierbar, besonders, wenn das Achsen skelett noch unbeteiligt oder allenfalls leicht betroffen ist. Nach längerem Verlauf können gelenk- und sehnenansatznahe Knochenpartien erosiv verändert sein, Knochenneubildungen sind häufig. Nach langem Verlauf kann dann an der Wirbelsäule das klassische Bild einer ankylosierenden Spondylitis mit Verkalkung des anterioren Ligamentums und knöchernen Fusionen auftreten. Im sehr fortgeschrittenen Stadium lassen sich dann auch mittels konventioneller Radiologie, CT oder MRT kleine Veränderungen an der Wirbelsäule dokumentieren.

Bei pädiatrischen Patienten ist jedoch die konventionelle Radiologie oft nicht aussagekräftig, hier steht die MRT im Vordergrund. Das Ausmaß der Inflammation kann dann präzise dokumentiert werden, sodass insbesondere Sehnen-, Sehnenscheidenentzündungen und eine Knochenbeteiligung besser darstellbar sind.

Die Domäne des Ultraschalls liegt darin, nicht nur einen Gelenkerguss, sondern auch eine verstärkte Durchblutung im Bereich der Sehnenscheiden und -ansätze zu erfassen.

Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch wegweisend sind dann zum einen das Erstmanifestationsalter und zum anderen das Geschlecht des betroffenen Patienten. Distale Gelenke der Zehen und Finger sind bei der EAA häufiger betroffen. Eine Daktylitis ist typisch. Sollten allerdings eine Schuppenflechte und eine entsprechende Anamnese in der Familie vorliegen, dann wäre die Diagnose einer mit Schuppenflechte assoziierten Arthritis zu favorisieren.

Die klinische Untersuchung sollte auch die Wirbelsäulenbeweglichkeit nach allen 4 Seiten und deren Drehfähigkeit einschließen. Die Provokation von Schmerz in der Iliosakralregion weist auf eine Sakroiliitis hin. Die Beteiligung von Sternum, Klavikula und angrenzenden Gelenken, welche mit einer Hyperostose einhergehen, kann auf die chronische, nicht bakterielle Osteomyelitis (CNO) als nosologisch verwandte Erkrankung hindeuten. Hier gibt es Überlappungen im klinischen Bild, doch stehen bei der CNO die ossäre Inflammation und auch die Hautbeteiligung als palmoplantare Pustulose im Vordergrund.

Differenzialdiagnostisch müssen eine Osteochondrosis dissecans, die Scheuermann-Krankheit und weitere seltene Formen der Osteoporose abgegrenzt werden. Maligne Erkrankungen, die das Skelettsystem erfassen, müssen ausgeschlossen sein. Gutartige Knochenpathologien, wie Knochenzysten, Enchondrome oder Exostosen, sind in der Regel radiologisch gut abgrenzbar.

Therapie

Das Hauptziel der Therapie ist es, Kindern mit JIA und vor allem EAA die Möglichkeit zu geben, möglichst normal aufzuwachsen und sich adäquat zu entwickeln. Besonders wichtig ist auch, das soziale Umfeld der Kinder einzubeziehen. Sportliche Aktivitäten sollten realisiert und die Kinder darin bestärkt werden. Das Ziel der medikamentösen Therapie ist es, die physische Beweglichkeit möglichst lange zu erhalten. Da Jugendliche sich oft bereits in einer Entscheidungsphase für die zukünftige Berufswahl befinden, kommt hier einer sozialmedizinischen Betreuung eine besondere Bedeutung zu. Eine regelmäßige physiotherapeutische Übungsbehandlung sollte diese Ziele unterstützen.

Der Einsatz der Medikamente hängt von der klinischen Ausprägung und den Manifestationsorten ab. Bei einer milden Verlaufsform mag der Einsatz von NSA alleine ausreichen. Bei einer sich rasch entwickelnden akuten Polyarthritis mit ausgeprägter Enthesitis ist der Einsatz von systemischen Glukokortikoiden zu erwägen. Sollte sich mittelfristig weiter eine deutlich erhöhte Entzündungsaktivität zeigen und insbesondere die Sakroiliakalregion beteiligt sein, ist der Einsatz von Sulfasalazin als Basistherapeutikum empfehlenswert (van Rossum et al. 1998). In der Regel ist ein Effekt nach mehreren Wochen bis 3 Monaten Therapie nachvollziehbar. Auch wenn die Datenlage unzureichend ist, scheint sich der Einsatz von Sulfasalazin bei Kindern und Jugendlichen mit EAA be-

währt zu haben. Aufgrund einer Knochenmarks- und Lebertoxizität sind regelmäßige Blutkontrollen erforderlich.

Sollte eine Kombination aus NSA und Sulfasalazin nicht ausreichen, ist die zusätzliche Gabe von Methotrexat (oral oder subkutan) gerechtfertigt. Auch intraartikuläre Steroidapplikationen mittels Triamcinolon-Hexacetonid können erwogen werden. Eine Steroidinjektion in die Iliosakralfuge wird als möglich bewertet.

Lokalinfiltrationen mit Glukokortikosteroiden am Ort der Sehnenscheidenentzündung kommen auch infrage, da eine systemische entzündungshemmende Therapie den Lokalbefund oft nur gering verbessert. Niedrig dosierte systemische Steroide haben ihren Platz vor allem bei schwerem polyartikulärem Verlauf oder Schmerzzuständen.

Sollte eine Uveitis bestehen, ist an eine lokale Therapie mit Steroiden in Kombination mit lokalen NSA möglich. Bei schwerem Krankheitsbild kommen eventuell TNF- α -blockierende Biologika zum Einsatz. Hierzu liegen ermutigende Berichte aus den letzten Jahren vor. Allerdings fehlen noch prospektive Studien, um die Effektivität einschätzen zu können.

4.3.5 Juvenile Psoriasisarthritis

Die diagnostischen Kriterien der juvenilen Psoriasisarthritis (JPsA) sind Arthritis und Schuppenflechte, die vor dem 16. Lebensjahr einsetzen. Beide Symptome können dem jeweils anderen vorausgehen, sodass die Einordnung als JPsA erschwert sein kann. Nach den neueren Diagnose- und Klassifikationskriterien reichen das Vorhandensein von Arthritis, Daktylitis und die Familienanamnese für Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades aus, um die Diagnose zu stellen. Sicherlich gibt es eine starke Überlappung hin zur EAA, und auch bei der JPsA treten Sakroiliitis, Enthesitis und akute Uveitis auf. Eine Prävalenz von etwa 10 pro 100 000 und eine jährliche Inzidenzrate zwischen 2 und 3 pro 100 000 Kindern und Jugendlichen wurde berichtet (Robertson 1996).

Ätiologie und Pathogenese

Eine JPsA tritt bereits im Vorschulalter auf, wobei Mädchen etwas häufiger betroffen sind. Die Ätiologie der Erkrankung ist letztlich unklar. Als auslösende Triggerfaktoren werden virale und bakterielle Infektionen beschrieben. Dennoch muss von einem signifikanten genetischen Hintergrund ausgegangen werden. Bei etwa zwei Drittel der Kinder mit JPsA gibt es eine positive Familienanamnese (Huemer et al. 2002), und es besteht auch eine Assoziation mit HLA-B27 (Ramsey et al. 2000). Am Ort der Entzündung scheinen CD-8-positive T-Zellen besonders präsent zu sein. Das Zytokinmuster mit Interleukin-2, TNF- α , Interleukin-1- β scheint sich zumindest nicht prinzipiell von anderen rheumatischen Erkrankungen zu unterscheiden.

Klinik

Die Psoriasisarthritis kann sowohl oligo- als auch polyartikulär verlaufen, ein Großteil der Patienten weist im Verlauf eine Polyarthritis auf. Sehr häufig sind große Gelenke der unteren Extremitäten, aber auch kleine Fingergelenke und vor allem das distale Interphalangealgelenk betroffen. So entsteht das Bild einer asymmetrischen Polyarthritis großer und kleiner Gelenke (Huemer et al. 2002).

Eine Daktylitis, definiert als diffuse Schwellung sowohl des Fingergrund-, -mittel- und -endgelenkes als auch des Zehengrund-, -mittel- und -endgelenkes ist bei etwa der Hälfte der Patienten vorhanden. Bei einer Daktylitis findet sich immer gleichzeitig eine Tenosynovitis.

Die Schuppenflechte tritt bei den meisten Betroffenen als demarkierte, erythematöse, desquamative Hautläsion an den Streckseiten der Extremitäten auf. Eine sorgfältige Untersuchung des Haaransatzes, der Retroaurikular- und Periumbilikalregion ist ebenso erforderlich wie die der Leiste und des Damms. Veränderungen von Finger- und Zehennägeln, am häufigsten die Tüpfelung, sind häufig. Seltener sind Onycholyse und Nagelkerben.

Die Psoriasis muss ärztlich diagnostiziert sein, um einen Einschluss in die Diagnose zu erlauben. Spezifische Laborparameter sind nicht vorhanden. Dennoch liefert der Nachweis von antinukleären Antikörpern bei etwa 30–60% der Patienten einen weiteren Hinweis für das Vorliegen einer Psoriasisarthritis, was besonders bei der Abgrenzung zur EAA wichtig ist. Die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchung unterscheiden sich nur wenig von der EAA (Sehnenscheidenentzündung und Arthritis).

Therapie

Zur Behandlung der JPsA liegen keine kontrollierten Studien vor. Die Therapiealgorithmen und -prinzipien entsprechen denen der EAA. Zu Beginn der Erkrankung wird man auf den Einsatz von NSA und auf die intraartikuläre Steroidapplikation setzen. Ist nach wenigen Monaten der Therapie keine Besserung erreichbar, sollte eine Basistherapie mit Methotrexat oder auch Sulfasalazin überlegt werden. Neuere Ergebnisse zeigen eine hervorragende Wirksamkeit von TNF- α -blockierenden Substanzen (Mease 2000).

Im Vergleich zur oligoartikulären Verlaufsform scheint die JPsA einen ungünstigeren Verlauf zu haben. Nach Robertson (1996) weisen noch etwa 70% der Patienten nach 5 Jahren Krankheitsverlauf eine aktive Arthritis auf. Insbesondere die polyartikuläre Form zeigt früh erosive Gelenkveränderungen und funktionelle Beeinträchtigungen.

4.3.6 Nicht klassifizierbare Arthritis

Sind keine der bisher genannten Klassifikationskriterien erfüllt oder ist eine Zuordnung zu mehreren Kategorien möglich, wird die Arthritis als „nicht klassifizierbar“ eingeordnet. Die diagnostischen und therapeutischen Algo-

rithmen sind jedoch die gleichen wie für die klassifizierbaren Subgruppen.

4.4 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der JIA hat sich im Laufe der letzten Jahre entscheidend verändert. Da sich gezeigt hat, dass die Prognose der JIA bei Weitem nicht so positiv zu bewerten ist, wie früher angenommen, gilt heute das Erreichen einer frühzeitigen Remission als entscheidendes Therapieziel. Des Weiteren haben sich durch die Entwicklung der sog. Biologika als neuer Medikamentengeneration auch neue Therapiemöglichkeiten ergeben.

4.4.1 Nichtsteroidale Antiphlogistika

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSA, s. auch S. 54) entfalten ihre Wirksamkeit durch die Hemmung der Zyklooxygenase und somit der Prostaglandinsynthese. Sie haben vor allem einen analgetischen Effekt, der die antiphlogistische Wirkung deutlich überwiegt. Ein krankheitsmodifizierender Effekt wird dieser Medikamentengruppe nicht zugeschrieben. Eine Befundverbesserung ist nur bei etwa einem Drittel der Patienten (vor allem mit oligoarthritischer Verlaufsform) zu erwarten. Die am häufigsten verwendeten Medikamente in dieser Wirkstoffgruppe sind Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen sowie Indomethacin. Acetylsalicylsäure findet heute keine Verwendung mehr.

Die häufigsten Nebenwirkungen der nichtsteroidalen Antiphlogistika sind gastrointestinale Symptome (vor allem Gastritis und/oder Duodenitis), welche bei bis zu 28% der Kinder auftreten (Dowd et al. 1995). Schwerwiegende gastrointestinale Beteiligungen sind jedoch selten. Weitere Nebenwirkungen sind ZNS-Symptome wie Kopfschmerzen, Agitiertheit oder Konzentrationsstörungen. Renale Nebenwirkungen, wie z.B. Papillennekrose oder dauerhafte tubuläre Funktionsstörungen, sind insgesamt selten, dennoch sollte bei längerfristiger Gabe regelmäßig die Nierenfunktion überprüft werden. Eine besondere Nebenwirkung von Naproxen ist die durch übermäßige Sonnenexposition ausgelöste Pseudoporphyrie an lichtexponierten Körperstellen.

4.4.2 Kortikosteroide (Steroide, Kortison)

Eine systemische, dauerhafte Glukokortikoidtherapie sollte bei einer JIA aufgrund der Nebenwirkungen mit cushingartiger Symptomatik, Osteopenie und Wachstumsbeeinträchtigung weitestgehend vermieden werden. Deshalb bleibt die Steroidtherapie speziellen Indikationen vorbehalten, wie z.B. der Polyserositis, der foudroyant verlaufenden Uveitis oder dem Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS). Zusätzlich können Ste-

roide als Induktionstherapie bis zum Wirkungseintritt einer Basistherapie Verwendung finden. Je nach Entzündungsaktivität kann dabei entweder eine orale Gabe oder eine höher dosierte intravenöse Pulstherapie zum Einsatz kommen.

Eine Besonderheit stellt die intraartikuläre Steroidgabe dar. Diese wird vor allem bei oligoartikulären Verlaufsformen mit sehr gutem therapeutischem Erfolg eingesetzt: Bis zu 60% der Patienten zeigen für 6 Monate nach der Punktion keine erneute arthritische Symptomatik und bei bis zu 40% der Patienten hält dieser Effekt sogar 12 Monate an (Huppertz et al. 1995, Padeh u. Paswell 1998). Als besonders effektiv und nebenwirkungsarm hat sich dabei Triamcinolon-Hexacetonid erwiesen (Zulian et al. 2003). Nebenwirkungen können eine Lipodystrophie im Bereich des Einstichkanals sowie asymptomatische Kalzifikationen sein. Infektiöse Komplikationen werden bei Kindern selten beobachtet. Intraartikuläre Steroidgaben können wiederholt werden, Langzeitwirkungen sind jedoch unzureichend dokumentiert.

4.4.3 Basistherapeutika

Als krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARD = Disease modifying Anti-Rheumatic Drug) oder auch Basistherapeutika werden Medikamente bezeichnet, welche den Krankheitsverlauf sowohl hinsichtlich der synovitischen Entzündung als auch der sekundären, radiologisch dokumentierbaren Schädigung positiv beeinflussen. Diese Medikamente werden verwendet, wenn NSA oder intraartikuläre Steroidinjektionen nicht wirken sowie bei polyarthritischen Verlaufsformen.

Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist das Mittel der Wahl beim Einsatz von DMARDs und für die Behandlung der JIA in Deutschland zugelassen. Die Wirksamkeit von MTX ist in verschiedenen Studien nachgewiesen worden. Die niedrigste Dosierung beträgt 10 mg/Körperoberfläche in m² pro Woche als orale Gabe, mit größter Resorption bei nüchterner Einnahme. Bei Nichtansprechen auf eine niedrig dosierte MTX-Therapie oder bei entsprechender Entzündungsaktivität ist eine Dosiserhöhung frühzeitig in Betracht zu ziehen. Ab einer Dosierung über 15 mg/Körperoberfläche in m² pro Woche ist aufgrund der Bioverfügbarkeit eine subkutane Gabe zu erwägen. Der therapeutische Rahmen beträgt 10–20 mg/Körperoberfläche in m² pro Woche (Ruperto 2004). Bis zum vollen Wirkungseintritt können 6 Monate vergehen, mit einem positiven Therapieeffekt ist bei 60 – 70% der Patienten zu rechnen (Giannini et al. 1992). Das beste Ansprechen ist bei der „extended“ Oligoarthritits zu erwarten (Ravelli et al. 1999). Bei anderen Subtypen, wie z.B. der SJIA, zeigt MTX einen zum Teil deutlich geringeren Effekt. Bis zu 50% der Patienten erleiden nach dem Absetzen von MTX ein Rezidiv (Foell 2004). Außerdem gibt es derzeit keine eindeutigen Daten

zur Mindesttherapiedauer mit MTX nach Erreichen einer Remission.

Die Nebenwirkungen von MTX betreffen vor allem den Gastrointestinaltrakt (Erbrechen, Durchfall, Übelkeit) und klingen meist innerhalb von 24–48 Stunden nach Einnahme ab. Eine Besserung kann durch Umstellung auf subkutane Gabe sowie Verabreichung von Antiemetika erreicht werden. Eine supportive Substitution von Folsäure (bis zu 5 mg/d) nach MTX-Einnahme wird allgemein empfohlen. Regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Leberwerten und Nierenfunktion sind notwendig, wobei im Rahmen einer niedrig dosierten MTX-Therapie ein 3-monatiges Intervall ausreichend erscheint. Eine isolierte Erhöhung der Transaminasen ist nicht selten, mit einer Normalisierung ist nach kurzzeitiger Therapiepause zu rechnen. Schwerwiegende histopathologische Leberveränderungen sind nicht beschrieben worden (Hashkes 1999), allerdings sollte bei persistierenden Leberwerterhöhungen und mehrjähriger Therapiedauer eine Leberbiopsie im Einzelfall in Betracht gezogen werden.

Pulmonale und renale Nebenwirkungen sind bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen sehr selten, ebenso schwerwiegende bakterielle Infektionen. Vor Therapiebeginn mit MTX sollte eine Varizellenimpfung durchgeführt werden, eine Pneumokokken- sowie regelmäßige Influenzaimpfungen sind zu empfehlen. Hinsichtlich eines erhöhten Malignomrisikos liegen für Kinder und Jugendliche keine Daten vor. Aufgrund einer möglichen teratogenen Schädigung muss bei weiblichen Jugendlichen auf eine ausreichende Kontrazeption geachtet werden.

Weitere krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARDs)

Als Basistherapeutika bzw. Immunsuppressiva haben bei der Therapie der JIA bisher folgende Substanzen Verwendung gefunden: Gold, D-Penicillamin, Hydroxychloroquin/Chloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Ciclosporin A, Chlorambucil, Cyclophosphamid sowie Thalidomid. Auf einige dieser Medikamente wird hier genauer eingegangen:

- **Hydroxychloroquin** kommt vor allem bei Kollagenosen, insbesondere beim systemischen Lupus erythematoses zum Einsatz. Für die Behandlung der JIA ist dieses Medikament zwar zugelassen, kontrollierte Studien zeigten allerdings keinen signifikanten Effekt von Hydroxychloroquin bzw. Chloroquin.
- Bei **Sulfasalazin** wurde in verschiedenen Studien eine Wirksamkeit beschrieben, insbesondere beim enthesitisassoziierten Subtyp (Brooks 2001). Gastrointestinale und hämatologische Nebenwirkungen sind am häufigsten. Bei der SJIA sollte Sulfasalazin wegen der möglichen Induktion eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) nicht eingesetzt werden.
- Durch das Immunsuppressivum **Leflunomid** konnte bei über 50% der Patienten mit polyarthritischer Verlaufsform eine deutliche und dauerhafte Verbesserung erzielt werden (Silverman et al. 2005). Als Indikation

für Leflunomid wird der alternative Einsatz bei MTX-Unverträglichkeit diskutiert. Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinale Beschwerden, Haarausfall, Kopfschmerzen und Infekte der oberen Luftwege.

- **Azathioprin**, ebenfalls ein Immunsuppressivum, verbesserte bei etwa 40% der Patienten mit einer JIA den Befund (Savolainen et al. 1997). An Leber, Pankreas und am Gastrointestinaltrakt können Nebenwirkungen auftreten. Durch Bestimmung der Thiopurinmethyltransferase vor Therapiebeginn kann eine potenzielle Beeinträchtigung der Hämatopoese vermieden oder reduziert werden.
- Obwohl **Ciclosporin A** eine Wirksamkeit bei der Therapie der JIA zugeschrieben wird (Ruperto 2006), wird dieses Medikament vor allem bei einer chronisch verlaufenden Uveitis sowie bei dem seltenen Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) eingesetzt. Als Nebenwirkungen sind Hypertrichose, Gingivahyperplasie und vor allem renale Nebenwirkungen zu beobachten.
- **Thalidomid** wurde bei der therapierefraktären systemischen JIA sowohl hinsichtlich der systemischen als auch der arthritischen Symptomatik in wenigen Fallstudien als wirksam beschrieben (Lehmann 2004). Neben dem bekannten teratogenen Effekt müssen regelmäßige Untersuchungen zum Ausschluss einer peripheren Neuropathie stattfinden.

Obwohl Kombinationen verschiedener Basistherapeutika (z. B. MTX mit Ciclosporin A, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin) in der alltäglichen, pädiatrisch-rheumatologischen Praxis häufig sind, liegen bisher keine klinisch kontrollierten Studien vor, welche die Wirksamkeit von bestimmten Medikamentenkombinationen bzw. deren vorteilhaften Einsatz beim jeweiligen Subtyp der JIA belegen.

4.4.4 Biologika

Die sog. Biologika bilden eine neue Medikamentengruppe, die durch eine spezifische Hemmung bestimmter Zytokine entscheidend in den immunologischen Ablauf der rheumatischen Entzündung eingreift. Dadurch ergeben sich neue therapeutische Optionen bei unzureichendem Ansprechen auf Basismedikamente.

Die zum jetzigen Zeitpunkt klinisch relevanten und zum Teil auch für die Behandlung der JIA zugelassenen Biologika bewirken eine Hemmung des Tumor-Nekrose-Faktors- α (TNF- α). TNF- α aktiviert Zellen, die verschiedene proinflammatorische Zytokine bilden. Insofern spielt dieses von Monozyten, T-Zellen und Makrophagen gebildete Protein eine zentrale Rolle innerhalb des Pathomechanismus von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Lösliche TNF- α -Rezeptoren binden TNF- α und hemmen dessen Wirkung kompetitiv, membranständige Rezeptoren übertragen das Signal „Entzündung“ in die Zielzelle.

Etanercept

Etanercept ist ein lösliches Fusionsprotein, zusammengesetzt aus dem TNF- α -Rezeptor und dem Fc γ -Anteil von IgG 1. Dadurch wird TNF- α gebunden und neutralisiert. Die Aktivierung der Zytokinkaskade wird antagonisiert.

Die Wirksamkeit von Etanercept wurde bei 69 Kindern im Alter von 4–17 Jahren im Rahmen eines speziellen Studiendesigns nachgewiesen (Lovell et al. 2003). Mehr als 50% der Patienten zeigten auch bei der Nachfolgestudie (Lovell et al. 2004a) eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik. Die Wirkung tritt in der Regel innerhalb weniger Wochen ein, allerdings kann noch bis zu 12 Monate nach Therapiebeginn ein klinischer Zuegwin erwartet werden.

Etanercept ist für die Behandlung der polyartikulären und der „extended“ Oligoarthritis ab dem 2. Lebensjahr sowie der Psoriasisarthritis und der enthesitisassoziierten Arthritis ab dem jeweils 12. Lebensjahr zugelassen. Eine Ausnahme ist die systemische JIA, bei der höchstens 50% der Patienten auf die Behandlung ansprechen (Quartier et al. 2003).

Die Dosierung beträgt 0,4 mg/kg KG 2-mal pro Woche als subkutane Gabe, allerdings schränkte die 1-malige Gabe von 0,8 mg/kg KG/Woche die Wirkung nicht wesentlich ein (Kümmerle-Deschner u. Horneff 2007), weshalb Etanercept jetzt auch für die wöchentlich einmalige Gabe zugelassen ist. Etanercept kann als Monotherapie, aber auch zusammen mit Methotrexat verabreicht werden, wobei eine Kombinationstherapie die klinische Wirksamkeit verbessert.

Etanercept ist – auch in der Langzeittherapie – gut verträglich. Die Nebenwirkungen, welche in Deutschland in einem speziell hierfür geschaffenen Register erfasst werden (Horneff et al. 2004), sind vor allem lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Infekte der oberen Luftwege, Kopfschmerzen sowie gastrointestinale Beschwerden (Bauchschmerzen, Erbrechen). Schwerwiegende Nebenwirkungen, wie z. B. allergische Reaktionen, ausgeprägte bakterielle Infektionen, ZNS-Erkrankungen, Stevens-Johnson-Syndrom oder Exazerbation einer Uveitis, sind sehr selten. Eine Tuberkulose sollte generell vor Therapiebeginn mit Biologika durch einen Hauttest und eine Röntgen-Thorax-Untersuchung ausgeschlossen werden.

Die bisherigen Erfahrungen mit Etanercept zeigen, dass bei der überwiegenden Anzahl der Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis eine ausgezeichnete und dauerhafte Wirksamkeit erzielt werden kann. Zwischenzeitlich wird auch vermehrt über positive Erfahrungen mit Etanercept bei anderen rheumatologischen Erkrankungen (z. B. Dermatomyositis, periodische Fiebersyndrome, Vaskulitiden) berichtet, allerdings sind diesbezüglich Studien noch ausstehend, um daraus generelle Therapieempfehlungen abzuleiten.

Infliximab

Infliximab ist ein chimärer (Maus/Mensch) monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , welcher in mehrwöchentlichen Intervallen als Infusion mit einer Dosis von 3 bis maximal 10 mg/kg KG verabreicht wird. Infliximab ist in Deutschland bei Kindern nur für die Behandlung der Crohn-Krankheit zugelassen. Eine internationale Multicenter-Studie zeigte allerdings eine dosisabhängige Wirksamkeit bei therapierefraktären polyarthritischen Verlaufsformen (Ruperto et al. 2007a).

Eine spezielle Indikation ist die auf Immunsuppressiva unzureichend ansprechende chronische Uveitis, bei der ein guter Effekt von Infliximab – besser als Etanercept – nachgewiesen werden konnte (Saurenmann et al. 2006). Allerdings ist die Wirkung abhängig von einer Verkürzung des Infusionsintervalls bzw. einer Dosissteigerung.

Da Infliximab ein chimäres Produkt aus Mensch-/Mausprotein ist, können vor allem Infusionsreaktionen auftreten, welche eine entsprechende medikamentöse Prophylaxe erfordern. Des Weiteren besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko, inklusive der Reaktivierung einer latenten Tuberkulose.

Adalimumab

Adalimumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , wird in 2-wöchentlichem Abstand in einer Dosis von 24 mg/m² (maximal 40 mg) subkutan verabreicht. Die bisherigen Studien zeigen bei der juvenilen idiopathischen Arthritis eine gute Wirksamkeit ähnlich Etanercept (Lovell et al. 2004b, Ruperto et al. 2007b), zusätzlich allerdings auch eine deutliche Verbesserung der therapierefraktären chronischen Uveitis (Tynjälä et al. 2008). Da die bisherigen Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen außerdem eine gute Verträglichkeit zeigen, bietet sich Adalimumab unter den Anti-TNF-Medikamenten als Alternative zu Etanercept an und ist für die Behandlung der polyartikulären JIA ab dem 4. Lebensjahr zugelassen.

Weitere Biologika

Anakinra, Tocilizumab, Abatacept sowie Rituximab sind Medikamente, welche schweren Verlaufsformen vorbehalten sind, die nicht durch konventionelle Immunsuppressiva und/oder TNF- α -blockierende Biologika ausreichend kontrolliert werden können. Diese Medikamente sollten deshalb nur in ausgewiesenen Zentren mit entsprechender Erfahrung ihren Einsatz finden.

- **Anakinra** ist ein Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist.

Die Wirksamkeit kommt durch eine Blockade des spezifischen Rezeptors von Interleukin-1 zustande, dadurch wird die Wirkung dieses proinflammatorischen Zytokins behindert. Anakinra wird primär bei therapierefraktären Verlaufsformen der systemischen JIA eingesetzt, bei der ein gutes Ansprechen beschrieben wird (Lequerré et al. 2008).

- **Tocilizumab** behindert als chimärer (Mensch/Maus) Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor die

Wirkung von Interleukin-6, welches bei der Pathogenese der systemischen JIA die zentrale Rolle spielt. In bisherigen Studien wurde eine vielversprechende Wirkung bei dieser therapeutisch oft nur schwer zu beeinflussenden Form der JIA erzielt (Woo et al. 2005). Tocilizumab ist für die Behandlung der systemischen JIA ab dem 2. Lebensjahr zugelassen, die Dosierung beträgt bei Kindern < 20 kg KG 12 mg/kg und bei Kindern > 20 kg KG 8 mg/kg alle 2 Wochen iv.

- **Canakinumab** ist ein humaner Antikörper gegen IL-1beta und ist für die Behandlung von Cryopyrin-assoziierten periodischen Fiebersyndromen (CAPS) ab 4 Jahren zugelassen; zudem wurde eine Wirksamkeit bei der systemischen JIA nachgewiesen.
- **Abatacept** zeichnet sich durch einen immunologisch neuen Therapieansatz aus. Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Biologika greift Abatacept nicht direkt Zytokine an, sondern inhibiert die Stimulation von T-Zellen, welche für die Aktivierung und Aufrechterhaltung der pathologischen Immunantwort bei der JIA von fundamentaler Bedeutung sind. Die bisherigen Studien zeigen bei guter Verträglichkeit eine deutliche Verbesserung der Krankheitsaktivität, vor allem auch bei Kindern mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit Biologika (Giannini et al. 2007). Insofern steht mit Abatacept langfristig eine zusätzliche therapeutische Option zur Verfügung.
- **Rituximab** ist ein chimärer (Mensch/Maus) Antikörper, der ähnlich wie Abatacept durch direkten Ansatz an der immunologisch kompetenten Zelle seine Wirkung entfaltet: Durch selektive Bindung an das Oberflächenantigen CD-20 kommt es zu einer Depletion von B-Zellen. Die Verwendung von Rituximab beschränkt sich bei Kindern und Jugendlichen im Augenblick allerdings noch auf Einzelfälle im Rahmen verschiedener rheumatischer Erkrankungen.

4.4.5 Stammzelltransplantation

Trotz des Einsatzes von DMARDs und Biologika gibt es Kinder mit therapierefraktären Verlaufsformen einer JIA. Die autologe Stammzelltransplantation stellt für diese kleine Gruppe von Patienten eine risikoreiche Alternative dar: Von insgesamt 34 transplantierten Kindern mit einer SJIA wurde bei über 50% der Patienten eine komplette Remission erzielt, allerdings bei einer Mortalität von 15% (de Kleer et al. 2004). Insofern muss dieses therapeutische Vorgehen immer noch als experimentell bezeichnet werden und sollte nur schwersten, therapeutisch unbeflussbaren Verlaufsformen vorbehalten bleiben.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Pharmakotherapie der JIA augenblicklich im Wandel begriffen ist. Man kann durch die Entwicklung und anstehende Zulassung von neuartigen Medikamenten die Entstehung völlig neuer therapeutischer Ansätze erwarten, wodurch sich hoffentlich die Prognose der JIA langfristig deutlich verbessern wird.

Literatur

- Brooks CD.** Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 845–53.
- Cabral DA, Malleson PN, Petty RE.** Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1051–1070.
- Cassidy JT, Sullivan DB, Petty RE.** Clinical patterns of chronic iridocyclitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 224–227.
- Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC et al.** A study of classification criteria for the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 274–281.
- De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A et al.** Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest* 1997; 99: 643–650.
- De Kleer IM, Brinkman DM, Ferster A et al.** Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant-related morbidity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1318–1326.
- Dowd JE, Cimaz R, Fink CW.** Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1225–1231.
- EULAR,** European League against Rheumatism. EULAR Bulletin No. 4: nomenclature and classification of arthritis in children. Basel: National Zeitung AG; 1977.
- Flato B, Aasland A, Vinje O, Forre O.** Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1998; 25: 366–375.
- Flato B, Lien G, Smerdel A et al.** Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol* 2003; 30: 386–393.
- Foeldvari I, Bidde M.** Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol* 2000; 27(4): 1069–1072.
- Foell D, Frosch M, Schulze zur Wiesch A et al.** Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 206–208.
- Foster HE, Cairns RA, Burnell RH et al.** Atlantoaxial subluxation in children with seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome: 2 case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 1995; 22: 548–551.
- Foster HE, Marshall N, Myers A et al.** Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 767–775.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N et al.** Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the U.S.A.–U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043–1049.
- Giannini EH, Ruperto N, Prieur AM et al.** Efficacy of abatacept in different sub-populations of juvenile idiopathic

- arthritis (JIA): results of a randomized withdrawal study. *Arthritis Rheum* 2007; 56(suppl IX): 291.
- Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE et al.** The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2226–2234.
- Hofer M, Southwood TR.** Classification of childhood arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 379–396.
- Horneff G, Schmeling H, Biedermann T et al.** The German Etanercept Registry for Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638–1644.
- Huemer C, Malleson PN, Cabral DA et al.** Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1531–1535.
- Huppertz HI, Tschammler A, Horwitz AE et al.** Intraarticular steroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth. *J Pediatr* 1995; 127: 317–321.
- Kanski JJ.** Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988; 2(Pt6): 641–645.
- Kümmerle-Deschner JB, Horneff G.** Safety and efficacy of once-weekly application of Etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 28(2):153–156.
- Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P.** Incidence of arthritis in urban Finish children. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1232–1238.
- Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP et al.** Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 2004; 145: 856–857.
- Lehmann HW, Kuhner L, Beckenlehner K et al.** Chronic human parvovirus B19 infection in rheumatic disease of childhood and adolescence. *J Clin Virol* 2002; 25: 135–143.
- Lequerré T, Quartier P, Rosellini D et al.** Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(3): 281–282.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al.** Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing, multicenter, openlabel, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 218–226.
- Lovell D, Reiff A, Jones OY et al.** Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy experience with etanercept (Enbrel) in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004a; 50(suppl): 436.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al.** Preliminary data from the study of adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Arthritis Rheum* 2004b; 50(suppl): 436.
- Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al.** Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385–390.
- Minden K, Niewerth M, Listing J et al.** Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2392–2401.
- Mouy R, Stephan JL, Pillet P et al.** Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996; 129: 750–754.
- Niehues T, Horneff G, Michels H et al.** Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatol Int* 2005; 25: 169–178.
- Pascual V, Allantaz F, Arce E et al.** Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201:1479–1486.
- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F et al.** Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1093–1101.
- Padeh S, Paswell JH.** Intraarticular halosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1210–1214.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J et al.** Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1977. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991–1994.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P et al.** International League of Associations of Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–392.
- Prieur AM, Le Gall E, Karman F.** Epidemiologic survey of juvenile chronic arthritis in France. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5: 217–223.
- Ramsey SE, Bolaria RK, Cabral DA et al.** Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1283–1286.
- Ravelli A, Viola S, Migliavacca D et al.** The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 1999; 135: 316–320.
- Roberton DM, Cabral DA, Malleson PN, Petty RE.** Juvenile psoriatic arthritis: follow-up and evaluation of diagnostic criteria. *J Rheumatol* 1996; 23: 166–170.
- Ruperto N, Lovell DJ, Goodman S et al.** Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III-study. *Ann Rheum Dis* 2007a; 66(suppl): 83.
- Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R et al.** A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007b; 56(9): 3096–3106.

- Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V et al.** A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2191–2201.
- Ruperto N, Ravelli A, Castell E et al.** Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(5): 599–605.
- Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB et al.** Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatol* 2006; 45(8): 982–989.
- Savolainen HA, Kautiainen H, Isomäki H et al.** Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a long-term follow-up study. *J Rheumatol* 1997; 24: 2444–2450.
- Schneider R, Laxer RM.** Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12:245–271.
- Silverman E, Spiegel L, Hawkins D et al.** Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 554–562.
- Southwood TR, Petty R, Malleson PN et al.** Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1007–1013.
- Stabile A, Avallone L, Compagnone A et al.** Focus on juvenile idiopathic arthritis according to the 2001 Edmonton revised classification from the International League of Associations for Rheumatology: an Italian experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10: 229–234.
- Svantesson H, Akesson A, Eberhardt K, Elborgh R.** Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset. A follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 139–144.
- Tynjälä P, Koaniemi K, Lindahl P et al.** Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatol* 2008; 47(3): 339–344.
- van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M et al.** Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1518–1524.
- Woo P, Wedderburn LR.** Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998; 351: 969–973.
- Woo P, Wilkinson N, Prieur AM et al.** Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:1281–1288.
- Zulian F, Martini G, Gobber D et al.** Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol* 2003; 42: 1254–1259.