

## Traudel Saurenmann, Winterthur Update in paediatric rheumatology

Rachel Bessard, Bern

Ein revolutionärer Wandel hat im Fachbereich der pädiatrischen Rheumatologie in den letzten zwanzig Jahren stattgefunden. Das Outcome der heutigen pädiatrischen Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung ist kaum mit jenem der Neunzigerjahre vergleichbar; ganz zu schweigen mit den Zeiten davor, als noch Aspirin, Gold und Salazopyrin die Basistherapie bildeten. Welche Gründe stecken hinter diesem Wandel, die zum Verschwinden der klassischen Wachstumsstörungen und deformierenden Skelettveränderungen geführt haben?

Ein durchschlagender Beitrag zum Erfolg wurde durch die intensive internationale Forschungszusammenarbeit der pädiatrischen Rheumatologen mit Gründung einer der grössten internationalen Organisation PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) im Jahre 1996 erreicht. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es für Kinder keine evidenzbasierten Behandlungen, einerseits weil Kinder generell von Forschungen ausgeschlossen waren («Versuche» an Kindern galten lange Zeit als unethisch), andererseits, weil die kinderrheumatologischen Krankheits-

bilder alle zu den seltenen Krankheiten gehören und deshalb Studien sehr aufwendig resp. an einem einzigen Zentrum wegen den benötigten Fallzahlen fast nicht durchführbar sind. Mittlerweile aus 60 Mitgliedsländern und 550 Zentren bestehend wurden durch PRINTO zahlreiche randomisiert-kontrollierte Multicenterstudien durchgeführt, welche die Grundlage zur Erarbeitung der international geltenden Diagnosekriterien und Behandlungsstrategien bildeten. Zudem wurde mit dem «Eurofever-registry» ein Register für seltene Autoimmunerkrankungen etabliert.

Der zweite entscheidende Grund ist die Entwicklung neuer, sehr wirksamer Medikamente, welche die Therapieoptionen massgeblich erweitert haben. Ein erster wichtiger Meilenstein wurde bereits 1948 mit Einführung der Kortikosteroide erreicht, ab den Neunziger Jahren wurde Methotrexat (MTX) als immun-suppressives Medikament auch für pädiatrische Patienten eingesetzt. Für den durchschlagenden klinischen Erfolg hat die Einführung der Biologica in den Neunzigerjahren gesorgt, begonnen mit den TNF $\alpha$ -Blockern 1999. Mittlerweile sind zahlreiche auch für

Kinder zugelassene Produkte auf dem Markt, deren Vorteile mit der sehr spezifischen und effektiven Wirkungsweise durch direkte Zytokinmodulation sowie dem geringen Nebenwirkungsspektrum überzeugen. In der Kinderrheumatologie weiterhin am häufigsten eingesetzt werden TNF $\alpha$ -Inhibitoren, Interleukin-1- und Interleukin-6-Inhibitoren.

Nachteilig zu erwähnen ist die parenterale Applikation, die Bildung von Medikamenten-Antikörpern, allergische lokale oder systemische Reaktionen sowie eine Immundysfunktion, welche zu erhöhter Infektanfälligkeit, weiteren Autoimmunerkrankungen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung maligner Prozesse führen können. Zudem haben die neuen Therapien zu einer Kostenexplosion geführt.

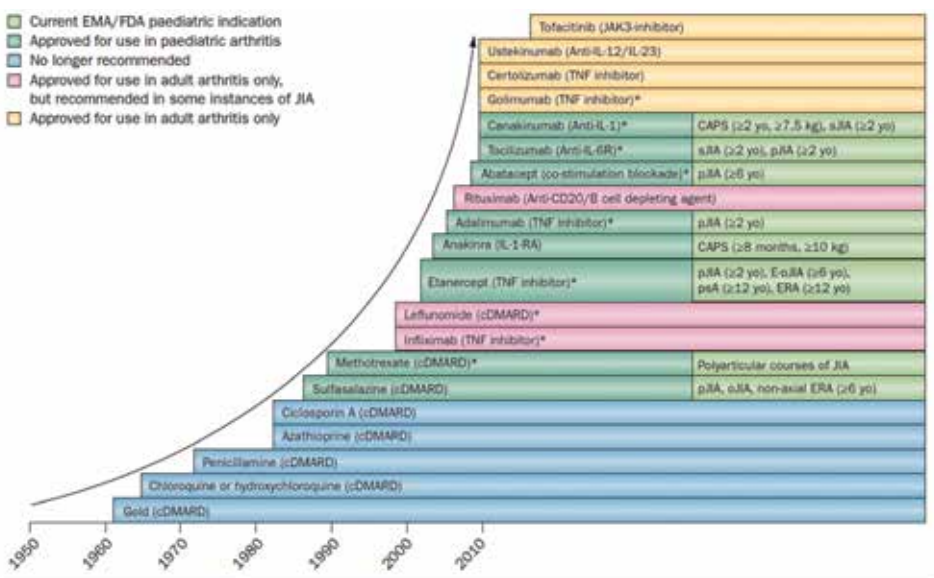
### Wo stehen wir heute?

#### Juvenile idiopathische Arthritis

- Basistherapie weiterhin NSAR, intraartikuläre Kortikosteroide und MTX; Secondline sind die Biologica (primär TNF $\alpha$ -Inhibitoren). Mit den Biologica kann in fast allen Fällen eine Remission erreicht werden
- Das Behandlungsziel ist immer die komplette Remission, dabei reduziert eine frühe und aggressive Therapie Langzeitschäden
- Hot topics:
  - Temporo-mandibuläre Arthritis: 70–80% bei Erstdiagnose und mehrheitlich asymptomatisch, schlechteres Ansprechen auf Biologica als übrige Gelenke
  - Uveitits: 10–20% der Patienten mit JIA, häufig asymptomatisch, gezielte ophthalmologische Screening-Untersuchungen wichtig. TNF $\alpha$ -Inhibitoren unterschiedlich wirksam

#### Systemische JIA

- Klinisch primär systemischer Krankheitsbeginn, im Verlauf Übergang in polyartikuläre Arthritis möglich
- Deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Makrophagenaktivierungssyndroms, daher ist es weiterhin fraglich, ob die Krankheit wirklich zu den Autoimmunerkrankungen und nicht zu den autoinflammatorischen Krankheitsbildern gehört
- Therapie oft schwierig, bei isoliert systemischem Verlauf schlechtes Ansprechen auf TNF $\alpha$ -Blocker, jedoch guter Erfolg mit IL-1 und IL-6-Inhibitoren



Hinze, C. et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* 11, 290–300 (2015)

Die von EMA/FDA zugelassene Medikamente für die Behandlung rheumatischer Krankheiten seit 1950 hat in den letzten Jahren exponentiell zugenommen, aber nicht alle Medikamente sind auch für die pädiatrische Altersgruppe zugelassen

### Juveniler systemischer Lupus erythematoses

- In 20% Manifestation vor dem 18. Lebensjahr
- Pädiatrische Klassifikationskriterien entsprechen denjenigen der Erwachsenen (ACR-Kriterien)
- Therapie mit Steroiden zur Remissionsinduktion, Immunsuppressiva (Imurek<sup>®</sup>), Plaquenil<sup>®</sup>
- **Neu**
  - Belimumab (Benlysta<sup>®</sup>), ein mono-klonaler Antikörper gegen B-LyS(B-Lymphozytstimulator), wurde spezifisch für SLE zugelassen
  - Der monoklonale anti-CD20-Antikörper (Mab-Thera<sup>®</sup>) konnte die Erwartungen nicht ausreichend erfüllen
  - Cyclophosphamid wird auch bei Nierenbefall nicht mehr zur Langzeittherapie eingesetzt
- Prognose abhängig von Organbefall, schlechtere Prognose bei Nieren- und/oder ZNS-Befall

### Dermatomyositis

- Frühe und aggressive Therapie wichtig (hochdosierte Steroide in Kombination mit MTX), in 60–70% kann bereits nach einer monozyklischen Therapiephase eine Langzeitremission erreicht werden
- Langzeitprobleme sind die subkutan und intramuskulär gelegenen Kalzinosen (40%), welche zu funktionellen Einschränkungen führen können
- **Neu**
  - Entwicklung neuer Instrumente zur standardisierten Dokumentation der Krankheitsaktivität und des Organbefalls (Myositis activity scale, myositis damage index)
  - Therapie: Steroide kombiniert mit MTX bietet das beste therapeutische Outcome (PRINTO-Studie)

### Systemische Vaskulitiden

- Neue Klassifikation entsprechend der Gefässgrösse
  - gross = Takayasu-Arteriitis
  - mittelgross = Kawasaki-Syndrom, Polyarteriitis nodosa
  - klein
    - granulomatös (Wegener-Granulomatose, Churg Strauss Vaskulitis)
    - nicht-granulomatös (Purpura Schönlein Hennoch, Mikroskopische Polyangitis, isolierte kutane leukozytoklastische Vaskulitis)

- weitere Formen:
  - isolierte ZNS-Vaskulitiden
  - sekundäre Vaskulitis (medikamentös, infektiös, tumorassoziiert)
  - Behçets disease
- **Neu**
  - Kobayashi-Score zur Risikoabschätzung von Koronaraneurysmen bei Kawasaki-Syndrom anhand verschiedener klinischer Daten. Score > 5 Punkte = hohes Risiko, welches mit zusätzlich hochdosierten Steroiden in Kombination mit der Standardtherapie (IVIg und Aspirin) signifikant gesenkt werden kann

### Periodische Fiebersyndrome

- Grosser Fortschritt bei der Erfassung und Klassifikationen in verschiedenen Registern (Eurofever, Orphanet). Durch das Sammeln dieser seltenen Krankheiten in den Registern können die Ursachen und die Behandlung besser erforscht werden. Die Beschreibungen neuer Zusammenhänge, Genmutationen, erfolgversprechender Therapien usw. nehmen exponentiell zu
- Eine wichtige Gruppe sind die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS), welche sich bei identischer Genmutation durch sehr unterschiedliche klinische Phänotypen manifestieren:
  - CINCA- und NOMID-Syndrom mit Manifestation im Neugeborenenalter und schwerem Verlauf
  - Muckle-Wells-Syndrom
  - Familiäre Kälte-assoziierte Urtikaria
- **Neu**
  - Therapie mit IL-1-Blockade hat durchschlagenden Erfolg gebracht
  - Bessere Charakterisierung des familiären Mittelmeerfiebers
    - Therapie mit Colchicin, in schweren Fällen mit IL-1-Inhibitoren
  - Mevalonatkinasemangel als wichtiges neu entdecktes Syndrom

### Korrespondenzadressen

[traudel.saurenmann@ksw.ch](mailto:traudel.saurenmann@ksw.ch)

[rachel.bessard@insel.ch](mailto:rachel.bessard@insel.ch)