



AWMF-Register Nr.	027/020	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Aktualisierte, interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (2. Auflage)

Konsensusgruppe * Therapie der JIA

* Konsensusgruppe:

Dr. Martin Arbogast (Vereinigung für Kinderorthopädie)

Prof. Dr. Günther Dannecker (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dr. Ivan Foeldvari (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dr. Michael Frosch (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dr. Gerd Ganser (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Nihal Guellac (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Prof. Dr. Arnd Heiligenhaus (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft)

Prof. Dr. Gerd Horneff (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dipl. psych. Arnold Illhardt (Psychologischer Dienst, St-Josef-Stift Sendenhorst)

Prof. Dr. Rüdiger Krauspe (Vereinigung für Kinderorthopädie)

Barbara Markus (Bundeselternsprecherin der Rheumaliga)

Dr. Hartmut Michels (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Prof. Dr. Tim Niehues (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Prof. Dr. Matthias Schneider (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie)

Dr. Wolfram Singendonk (Berufsverband für Kinder- und Jugendmedizin)

PD Dr. Helmut Sitter (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF)

Marianne Spamer (Zentraler Verband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten)

Prof. Dr. Norbert Wagner (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. T. Niehues,

HELIOS Klinikum Krefeld

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Lutherplatz 40

47805 Krefeld

tim.niehues@helios-kliniken.de

EINLEITUNG

Ziele der Therapie

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Zuweisung der Patienten an Ärzte und Ärztinnen mit Kompetenz und Erfahrung in der Behandlung der JIA. Die Ziele der Therapie sind die rasche und effektive Entzündungsbehandlung mit entsprechender Schmerzbekämpfung, die Kontrolle der Grunderkrankung und gegebenenfalls die Remissionsinduktion, die Vermeidung von körperlicher Behinderung durch Gelenkkontrakturen, Gelenkdestruktion, Wachstumsstörung in den betroffenen Gelenken mit der Folge von Fehlstellungen, Erhalt der Sehkraft, Vermeidung der Schädigung innerer Organe, Unterstützung bei psychosozialer Belastung des Patienten und der Familie, Gewährleistung einer weitgehend störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen. Diesen Zielen wird man sich durch eine koordinierte, problemorientierte und multidisziplinäre Betreuung mit einer gesicherten Kommunikation aller Beteiligten nähern. Die Versorgung rheumakrankter Kinder und Jugendlicher bedeutet eine kontinuierliche Rehabilitation mit sozialer Teilhabe und bei möglichst uneingeschränkter Lebensqualität. JIA-Patienten schätzen auf einer zehnstufigen Skala ihre krankheitsbezogene Lebensqualität schlechter ein als ihre allgemeine Lebensqualität [8]. Kinder mit JIA geben eine geringere Lebensqualität an als gesunde Gleichaltrige [36]. Eltern von Kindern mit JIA schätzen die Lebensqualität ihrer Kinder schlechter ein als die betroffenen Kinder selbst [45]. Von einer guten Übereinstimmung zwischen der Lebensqualitäreinschätzung rheumakrankter Kinder und ihrer Eltern berichten dagegen [1]. Die Übereinstimmung war bei jüngeren Kindern im psychosozialen Bereich höher, während bei Kindern mit längerer Erkrankungsdauer die Übereinstimmung bei der globalen Lebensqualitäreinschätzung am höchsten war.

METHODIK

Um die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit JIA auch in Zukunft sichern zu können und dem stetigen Wandel der therapeutischen Möglichkeiten gerecht zu werden, ist eine Aktualisierung der S2-Therapieleitlinie der JIA von 2008 [13] entsprechend der derzeitigen Studienlage durchgeführt worden. Die Leitlinienkoordinatoren haben die Empfehlungen, den Hintergrundtext und die Anhänge daraufhin überprüft, ob einer der aufgeführten Punkte eine Änderung erforderlich macht: neue Erkenntnisse (Primärstudien, systematische Übersichtsarbeiten), Neue Erkenntnisse in Bezug auf Nutzen/Risiko-

Bilanzen einzelner Maßnahmen, insbesondere Arzneimittel, Änderungen gesetzlicher Vorgaben (Zulassungen), Rückmeldung der Leitlinien-Anwender über Unzulänglichkeit und/oder Ungenauigkeiten bestimmter Empfehlungen bzw. Angaben, Barrieren gegenüber der Umsetzung der Empfehlungen, Fehler in der ersten Ausgabe der Therapieleitlinie. Auf dieser Basis haben die Leitlinienkoordinatoren (T. Niehues, N. Guellac) eine systematische Literaturrecherche nach folgender Suchstrategie durchgeführt: Als Stichwörter haben sie: juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis and therapy; als Suchbegrenzungen (limits) in PUBMED www.ncbi.nlm.nih.gov: humans, published since 30.06.2007, all child 0–18 years, clinical trial verwendet. Nach manuellem Ausschluss von Studien zur Diagnostik der JIA, Uveitis, Impfung, Transition, Ca-Supplementation und Kosten haben die Leitlinienkoordinatoren 17 Studien als Quellen hinzugezogen und hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet. Der Stichtag war der 15.01.2010. Basierend auf diesen Studien haben sie Kernaussagen formuliert und den Teilnehmern zugeschickt. Die Konsensusfindung erfolgte im Rahmen einer ganztägigen Konsensuskonferenz am 15.01.2010 in Krefeld mit einer Beteiligung von 95% unter der Leitung von Herrn PD Dr. H. Sitter (AWMF) und Herrn Prof. Dr. T. Niehues. In einem abschließenden Delphiverfahren hat die Konsensusgruppe die Ergebnisse erneut überarbeitet, die Leitlinie mit den Kernaussagen und Empfehlungen erneut an die Konsensusgruppe versendet und im Konsens aller Teilnehmer verabschiedet.

THERAPIE

Eine rechtzeitige Diagnostik der JIA (innerhalb von 1 bis 2 Monaten) sowie Erfassung der Krankheitsaktivität auf validierten Skalen (z. B. PED ACR) sind zur Evaluierung des Therapieerfolges wesentlich. Zur Qualitätssicherung sind eine Teilnahme an der Kerndokumentation und eine Zertifizierung der Behandlungsstätte anzustreben. Die Therapie wird nach strukturierter Übergabe (Transition) an Einrichtungen der Erwachsenenrheumatologie fortgesetzt.

Kausale Therapie

Eine kausale Therapie steht aufgrund der unbekanntes Ätiologie der JIA nicht zur Verfügung.

Medikamentöse Therapie

Die Studienlage zu den Medikamenten ist mit ihren Dosierungen, Zulassungen, usw. in Tabelle 3 dargestellt. Auf besondere unerwünschte Wirkungen wird im Folgenden eingegangen, eine detaillierte Darstellung der unerwünschten Wirkungen und Kontraindikationen ist in der entsprechenden Fachinformation und den einschlägigen Werken nachzusehen (u.a. www.roteliste.de). Die Therapieschemata für JIA sind in Abbildung 1 bis 3 dargestellt.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR wirken über die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase und werden meist gut vertragen. Hauptsächliche unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, zentralnervöse Störungen wie z.B. Konzentrationsstörungen und selten interstitielle Nephritis. Die Wirksamkeit ist belegt für Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen und Indometacin, Meloxicam. Der Nutzen von Celecoxib ist in einer randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie belegt worden [9]. Unerwünschte Wirkungen der Celecoxibgruppen unterschieden sich nicht signifikant von denen der Naproxengruppe.

Konsens: *NSAR werden als Therapie der JIA empfohlen: Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen und Indometacin. Wenn diese nicht eingesetzt werden können, kann Celecoxib verabreicht werden.*

Glucocorticoide (GC) – intraartikuläre Applikation

Intraartikuläre Injektionen von Depot-Kortikosteroiden stellen eine hochwirksame und komplikationsarme Therapieoption dar. Sie können fakultativ als initiale Therapie eingesetzt werden. Die Behandlungsergebnisse im Kurz- und auch im Langzeitverlauf sind mit Triamcinolonhexacetonid signifikant besser als mit Triamcinolonacetonid, unabhängig von Krankheitsdauer und Ausmaß der lokalen Entzündung [64,65]. Die Injektion mehrerer Gelenke zum gleichen Zeitpunkt ist einer konsekutiven Injektion zu verschiedenen Zeitpunkten vorzuziehen (zeitlich limitierte Suppression der Hypophysen -NNR- Achse, [15]). Zur Vermeidung zusätzlicher Belastungen ist eine individuelle Entscheidung über die Durchführung in Kurznarkose, Analgosedierung oder Lokalanästhesie notwendig. In 1-3% muss mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden, von denen lokale Fettgewebsnekrosen wegen kosmetischer Probleme besonders zu beachten sind. Gelenkinfektionen treten bei Einhaltung der Empfehlungen gemäß der AWMF Leitlinie zur Hygienemaßnahmen bei intraartikulären Punktionen und Injektionen (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/029-006.html>) sehr selten auf.

Konsens: *Intraartikuläre Injektionen von kristalloidem Glucocorticoid (Triamcinolonhexacetonid) werden empfohlen und können fakultativ als initiale Therapie eingesetzt werden. Dabei ist eine Besserung der lokalen Entzündungsaktivität, der Schmerzen, Schwellung und der Beweglichkeit belegt. Triamcinolonhexacetonid ist effektiver als Triamcinolonacetonid in der lokalen Remissions – Induktion..*

Glucocorticoide (GC) – systemische Applikation

Glucocorticoide können systemisch als schnell wirksame Substanzen bei hochaktiver Erkrankung eingesetzt werden. Als Indikationen kommen z.B. in Frage: die Überbrückung des Zeitraums bis zum Wirkungseintritt sog. DMARD`s (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs), bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (M. Still), Vaskulitis bei seropositiver Polyarthritits oder schwere aktive Uveitis, insbesondere mit zystoidem Makulaödem oder Hypotonie (s. Uveitis -Leitlinie). Trotz der weit verbreiteten Anwendung existieren keine standardisierten Therapieregime und Dosierungen, sondern ausschließlich Empfehlungen in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter. Die verschiedenen GC-Dosierungen und Therapieregime sind in der Zulassungstabelle aufgeführt.

Die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen korreliert bei systemischer Behandlung im Wesentlichen mit der Dauer der Therapie und der Dosis. Neben iatrogenem Cushing-Syndrom und Wachstumshemmung sind unter hochdosierter Langzeitbehandlung bedeutsam: Infektionsgefährdung, arterielle Hypertonie, Myopathie, Verhaltens- und Wesensveränderungen, Osteoporose, diabetische Stoffwechsellage, Thromboseneigung, Magen-Darm-Ulzera mit Blutungen insbesondere bei der Kombination mit NSAR, Katarakt und Glaukom, Atrophie des subkutanen Gewebes, Steroid-Akne u.a. .

Konsens: GC in systemischer Applikation werden als schnell wirksame Substanzen bei hoher Krankheitsaktivität empfohlen. Sie sind z.B. indiziert bei: systemischer Manifestation (systemische JIA), Organmanifestationen der JIA (z.B. Herz, Auge), der seropositiven JIA und zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von DMARDs.

Ein mehrmonatiger Einsatz von systemischen GC bei anderen Verlaufsformen kann nicht empfohlen werden. Ein langfristiger Einsatz in der Dosis $\geq 0,2$ mg Prednisolon-Äquivalent/kg/d ist wegen der zu erwartenden unerwünschten Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht zu empfehlen.

METHOTREXAT, BIOLOGIKA; BASISTHERAPEUTIKA UND IMMUNSUPPRESSIVA

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

Methotrexat (MTX)

Methotrexat (MTX) wird innerhalb der Basistherapeutika und Immunsuppressiva am häufigsten eingesetzt. Eine sichere Kontrazeption ist erforderlich. Bei leichten Unverträglichkeitsreaktionen ist der Einsatz von Folsäure in der Dosierung von 1x1mg pro Tag oder 1x 5mg pro Woche 24-48h nach Methotrexatapplikation zu empfehlen. Die Prophylaxe mit Folsäure kann vertreten werden [10,39,49,62]. Der positive Einfluss einer Therapie mit MTX auf die Lebensqualität (HQL) ist gesichert [4].

Konsens: Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit ist MTX zur Verminderung der Krankheitsaktivität zu empfehlen. Eine Indikation besteht bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR und/oder intraartikulärer Steroidapplikationen, hohem Steroidbedarf und/oder hoher Krankheitsaktivität. Die Wirksamkeit von Methotrexat ist bei einer parenteralen oder oralen Gabe von 10 - 15mg/m²/Woche in einer Einzeldosis in der Regel erreicht.

Biologika

TNF –Inhibitoren

Die TNF-Inhibition durch Adalimumab und Etanercept erweist sich als wirksam [31-33,44,48]. Infektionen und die Induktion von Autoimmunerkrankungen sind mögliche Therapierisiken. Vor Therapiebeginn hat eine sorgfältige Diagnostik zu erfolgen, eine chronische Infektion ausgeschlossen oder ausreichend behandelt sein (z.B. Tuberkulose, Hepatitis B und C). Ein erhöhtes Risiko für ein Auftreten von malignen Erkrankungen insbesondere von Lymphomen ist nicht auszuschließen. Die FDA hat 2008 und 2009 in den USA eine diesbezügliche Warnung ausgesprochen und die GKJR hat 2009 und 2010 [19,21] in einem Positionspapier eine Stellungnahme hierzu erarbeitet, die u.a. folgende Punkte beinhalten: Indikation sorgfältig prüfen, Begleitmedikation berücksichtigen (z.B. Risiko durch begleitende Immunsuppressiva) Voruntersuchungen und Nachsorge (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm>, GKJR 2009: Meldung der FDA über Fälle von Malignomen bei Anti-TNF-behandelten Patienten). Bei allen Biologika und damit auch TNF – Inhibitoren sind die Langzeitrisiken bei Kindern und Jugendlichen noch nicht abschließend bewertbar.

Etanercept

Etanercept ist seit 2000 zugelassen. In einer randomisierten-kontrollierten Studie ist die Wirksamkeit in der Behandlung der polyartikulären JIA nachgewiesen. Offene Langzeitstudien dokumentieren eine anhaltende Effektivität und Langzeitverträglichkeit über zumindest 8 Jahre [31-33]. Zu Etanercept stehen Registerdaten zu mehr als 2000 Patienten im Kindesalter und Jugendalter zur Verfügung [12,17,20,44]. Der Nachweis einer Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Methotrexat oder anderen DMARDs gegenüber einer alleinigen Therapie mit Etanercept ist bislang nicht eindeutig erbracht [16].

Adalimumab

In einer randomisierten-kontrollierten Studie ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Adalimumab in einer Dosierung von 24 mg/m² subcutan 1 mal pro 2 Wochen bei der polyartikulären JIA nachgewiesen [34]. Der Nachweis einer Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Methotrexat gegenüber einer alleinigen Therapie mit Adalimumab ist bislang nicht eindeutig erbracht [34].

Konsens: Die Wirksamkeit von Etanercept und Adalimumab ist bei polyartikulär verlaufender JIA nachgewiesen. Eine Indikation besteht bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, intraartikulären Steroiden und fehlendem Ansprechen auf MTX bzw. bei Unverträglichkeit von MTX.

Infliximab

Als Resultat einer kontrollierten-randomisierten Doppelblindstudie zeigt Infliximab keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo [46]. Eine Therapie mit Infliximab erfordert eine Kombination mit Methotrexat. Bei der JIA ist Infliximab ein Reservemedikament.

Interleukin-1-Inhibitoren

Anakinra

Anakinra ist ein Interleukin-1-Rezeptorantagonist. Eine ausreichende Wirksamkeit bei polyartikulärer JIA konnte in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie nicht nachgewiesen werden [22]. Lequerré et al haben gezeigt, dass ein Einsatz von Anakinra bei einem Teil der Kinder und Jugendlichen mit systemischer JIA effektiv ist [30].

Canakinumab

Canakinumab, ein Interleukin-1 β Antikörper, bindet selektiv IL-1 β ohne Interferenz zu IL1 α oder IL1RA. Canakinumab ist zur Behandlung hereditärer IL-1 assoziierter Fiebersyndrome zugelassen. Eine Studie zum Einsatz bei der systemischen JIA ist noch nicht abgeschlossen.

Rilonacept

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinie stehen zur JIA keine veröffentlichten Ergebnisse aus klinischen Studien zur Verfügung.

IL-6- Rezeptorantikörper

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein rekombinanter IL-6 Rezeptor Antikörper. Die Wirksamkeit bei der systemischen JIA ist bei japanischen Kindern und Jugendlichen in einer randomisierten-kontrollierten Studie nachgewiesen [63]. Tocilizumab ist in Japan seit 2008 zur Behandlung der systemischen und polyartikulären JIA zugelassen. Eine multinationale europäische Studie zum Einsatz bei der systemischen JIA und eine zum Einsatz bei polyartikulären JIA sind zum Stichtag der Literatursuche noch nicht abgeschlossen.

Konsens: *Bei therapierefraktärer systemischer JIA können Anakinra und Tocilizumab empfohlen werden.*

Kostimulationsantagonisten

Abatacept

Abatacept ist ein rekombinantes lösliches Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens 4 (CTLA-4) und dem IgG₁-Fc-Fragment. In einer randomisierten-kontrollierten Doppelblindstudie [48] ist die Wirkung von Abatacept in einer Dosis von 10mg/kg bei Kindern mit polyartikulärer therapierefraktärer JIA nachgewiesen. Ein therapeutischer Effekt ist erst nach mehrmonatiger Therapie zu erwarten. Das Medikament wird monatlich infundiert, in etwa 3% muss mit Infusionsreaktionen gerechnet werden [47]. Über langfristige Risiken kann aufgrund zu kleiner Fallzahlen und kurzer Beobachtungszeiten noch keine Aussage gemacht werden.

Konsens: *Bei Patienten mit polyartikulärer JIA ohne systemische Manifestationen kann bei Versagen von MTX und TNF-Alpha-Inhibitoren Abatacept erwogen werden.*

Andere Basistherapeutika und Immunsuppressiva

Leflunomid

In einer doppelblind durchgeführten Studie über 32 Wochen bei 94 Kindern erwies sich Leflunomid im Vergleich zu MTX als etwas schwächer wirksam [51]. Bei Niereninsuffizienz, schweren Immundefekten, eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie ist Leflunomid kontraindiziert. Eine lange Halbwertszeit ist zu beachten. Bei Kombination mit hepatotoxischen DMARDs kann das Risiko schwerer unerwünschter Wirkungen erhöht werden. Als häufige unerwünschte Wirkung stellt sich eine leichte Blutdruckerhöhung ein. Eine sichere Kontrazeption ist erforderlich.

Sulfasalazin

Eine geringe Wirksamkeit nach 24 Wochen Therapiedauer ist in einer placebo-kontrollierten randomisierten Studie belegt [60,61]. Eine gute Effektivität bei der Behandlung von Patienten mit der JIA Subgruppe Enthesitis-Arthritis konnte noch nicht eindeutig bewiesen werden. Es ist nicht geeignet für den Einsatz bei systemischer JIA, da es mit der Auslösung von dem Makrophagen-aktivierenden Syndrom in Verbindung

gebracht wird. Bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel und einer Hypersensitivität gegenüber Sulfonamiden darf es nicht eingesetzt werden.

Azathioprin

Die Wirksamkeit ist in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 16 Wochen geprüft. Nach 8 Wochen war die JIA Krankheitsaktivität nur gering reduziert [27]. Bei 2 Patienten musste die Therapie wegen schwerer Nebenwirkungen (u.a. Leukopenie) abgebrochen werden. Die Bestimmung der Thiopurinmethyltransferaseaktivität (TPMT) kann gegebenenfalls zur Vermeidung schwerer unerwünschter Wirkungen beitragen.

Konsens: *Wenn MTX und Etanercept nicht wirken oder eingesetzt werden können, dann wird der Einsatz von Sulfasalazin (z.B. bei Enthesitis assoziierter Arthritis) oder Leflunomid empfohlen.*

AUTOLOGE STAMMZELLTRANSPLANTATION

Zur Einschätzung der autologen Stammzelltransplantation bei Kindern mit refraktärer JIA gibt es nur Studien mit dem Evidenzgrad III [3]. Aufgrund schwerer unerwünschter Wirkungen (MAS, Infektionen) und der damit verbundenen z.T. hohen Letalität steht diese Therapie in Einzelfällen am Ende der Maßnahmen.

NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Physiotherapie, Ergotherapie und Hilfsmittel

Eine adäquate Physio- und Ergotherapie durch spezialisierte Physio-/Ergotherapeuten ist für die Behandlung von Patienten mit JIA von Vorteil [7,25,35,54]. Sie sind notwendige Eckpfeiler der langfristigen Versorgung [5]. Die Therapieziele der Physiotherapie sind in der Tabelle 1 aufgelistet.

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

Bei Bedarf hilft die Ergotherapie zur Verbesserung körperlicher und sozialer Folgeerscheinungen. Hierzu gehört die funktionelle Therapie mit passiv-assistivem Bewegen der oberen Extremität, speziell der Hand- und Fingergelenke, funktionelles Training über spezielle handwerkliche Materialien, Gelenkschutztraining, Arbeitsplatzgestaltung sowie Herstellung und Kontrolle von Hilfsmitteln [41]. Schulungsmaßnahmen der Eltern bzw. Jugendlicher sind wichtig für die regelmäßige häusliche, eigenständige Physiotherapie.

***Konsens:** Strukturierte Behandlungen durch einen speziell geschulten bzw. spezialisierten Physiotherapeuten/Ergotherapeuten in Kombination mit der medikamentösen Therapie und Anleitung zur krankheitsadaptierten täglichen eigenständigen Übungsbehandlung werden empfohlen, um die Gelenkbeweglichkeit zu erhalten bzw. zu verbessern. Speziell angefertigte Hilfsmittel zur Korrektur von Achsenabweichungen, Vermeidung von Fehlbelastungen, Stabilisierung der Gelenke (z.B. Hand-, Finger-, Fußorthesen) werden individuell empfohlen, nach individueller ärztlicher Empfehlung getragen und sind wirksam.*

Die folgenden Empfehlungen beruhen ausschließlich auf Expertenmeinungen und lassen sich durch lange klinische Erfahrungen begründen. Kontrollierte Studien im Kindes- und Jugendalter stehen aus.

Thermotherapie

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

Elektro-, Ultraschalltherapie, Massage, Lymphdrainage

Ultraschall-Therapie wirkt im Sinne einer hochfrequenten Mikromassage des Gewebes (Tiefenwärme). Elektrische Ströme und Phonophorese werden zur Schmerzlinderung, Entzündungshemmung und Verbesserung der Durchblutung von Haut und Muskulatur eingesetzt. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) als Gleichstromtherapie besitzt den Vorteil, dass sie auch zur Heimtherapie bei chronischen Gelenkschmerzen, Enthesitiden und Schmerzverstärkungssyndromen eingesetzt werden kann. Der Einfluss zu hoher Ströme auf Wachstumsfuge, Knorpel und Knochen ist zu berücksichtigen. Die Massage wirkt schmerzlindernd, entspannend, gewebe lösend und abschwellend. Durch weiche entspannende Massage werden hypertone Muskelgruppen, die das Gelenk in der Schonhaltung fixieren, reflektorisch detonisiert. Mit Hilfe der Lymphdrainage lässt sich der Druck in akut entzündeten Gelenken reduzieren und somit die Schmerzen und die Schmerzschonhaltung verringern.

Konsens: *Der Einsatz von Thermotherapie, Elektro-, Ultraschalltherapie, Massage und Lymphdrainage ist zu empfehlen. Die Kältetherapie ist bei akuten Gelenkentzündungen indiziert, Elektro- und Ultraschalltherapie sind bei Enthesitiden und Tenosynovitiden zu empfehlen.*

Sportliche Aktivitäten und Bewegung

Dosierte sportliche Belastung fördert die Entwicklung und die Krankheitsbewältigung von Kindern mit JIA [53,55]. Langzeitstudien zu juveniler Arthritis und körperlicher Aktivität stehen jedoch aus. Der positive Effekt dosierter sportlicher Aktivität auf Sauerstoffverbrauch und Leistungsfähigkeit (in Bezug auf Gelenkbeweglichkeit und soziale Integration) innerhalb von kontrollierten Übungsprogrammen ist belegt [53,55,57,58]. Sport kann nach Abklingen der akuten Entzündung nach individueller Absprache der Sportarten und Trainingsintensität in Abhängigkeit von der Gelenkmanifestation im schmerzfreien Bereich durchgeführt werden. Gelenkbelastende Sportarten können an entzündeten Gelenken zur Beschleunigung erosiver Prozesse führen. Die Lebensqualität und soziale Integration kann durch Partizipation im Sport verbessert werden.

Konsens: *Der Einsatz von sportlichen Aktivitäten ist abhängig von Gelenkbefall, von lokaler Entzündungsaktivität und allgemeiner Krankheitsaktivität zu empfehlen. Es sollte auf gelenkentlastende und -schonende Sportarten geachtet werden.*

Chirurgische Therapiemaßnahmen

Zur Einschätzung der offenen und geschlossenen arthroskopischen Synovialektomie in der Behandlung von JIA gibt es nur Studien mit dem Evidenzgrad III [59]. In Einzelfällen kann die offene oder arthroskopische Synovialektomie eine effektive Therapie sein. Am ehesten wird sie bei therapieresistentem Verlauf am Knie oder auch an Schulter-, Ellenbogen- oder Sprunggelenk erforderlich. Die Indikation sollte nur nach einem interdisziplinären Konsens zwischen Rheuma-Chirurgen und Kinderrheumatologen gestellt werden. Eine adäquate physiotherapeutische Nachbehandlung ist erforderlich [59].

Weitergehende operative Maßnahmen wie (Teil-)Arthrodese oder Endoprothetik sind nur nach Abschluss des Wachstums als ultima Ratio im therapieresistenten Einzelfall zu erwägen. Bei der JIA ist eine diagnostische Arthroskopie nicht indiziert, da das Risiko schmerzbedingter Schon- und Fehlhaltung sowie von Kontrakturen besteht. Eine Radiosynoviorthese ist im Kindes- und Jugendalter nicht indiziert, da es keine hinreichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit gibt.

Konsens: *Die Indikation für eine offene oder arthroskopische Synovialektomie sollte nur nach ausbleibendem Erfolg der konservativen Therapiemaßnahmen erwogen werden.*

Psychologische und soziale Interventionen

Die Literatursuche ergab zu psychologischen und sozialpädagogischen Interventionsmaßnahmen keine kontrollierten oder offenen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit JIA. Die folgenden Empfehlungen beruhen ausschließlich auf Expertenmeinungen und lassen sich durch lange klinische Erfahrungen begründen. Psychische Probleme und Störungen (siehe Tabelle 2) können als Belastungsreaktion auf die Erkrankung selbst oder als krankheitsunabhängige Begleiterscheinung auftreten und haben großen Einfluss auf die (Langzeit-) Compliance der Patienten.

Durch psychologische Diagnostik (Interviews, Tests) können Probleme und Symptome erkannt werden, die den Patienten den Umgang mit der Erkrankung erschweren. Schwerpunkte stellen Persönlichkeit, Familie, Freizeit, Schule und Freundeskreis dar. Im

verhaltens- oder kurzzeittherapeutischen Einzelsetting können gemeinsam mit dem Patienten Lösungsstrategien erarbeitet werden. Dabei ist u. U. der Einbezug der Familie u.a. durch edukative und beratende Interventionen wichtig. Der Affinität von Kindern und Jugendlichen zu Gruppenaktivitäten entsprechend sind vor allem alterszentrierte Gesprächsgruppen (Patientenschulung, Edukation, themenzentrierte Angebote) effektiv. Da bei den jungen Rheumatikern der Selbsthilfeaspekt in organisierter Form wenig Anklang findet, ist dies bei klinischen Aufenthalten verstärkt durch Gruppenprozesse zu unterstützen. Familienorientierte Kuren sind zu prüfen, wie sie bei anderen chronischen Erkrankungen üblich sind [66].

Konsens: *Eine frühzeitige psychologische Betreuung in der pädiatrisch-rheumatologischen Regelversorgung sollte erfolgen, um psychische Prozesse und spezifische Verhaltensauffälligkeiten zu erfassen und zu behandeln.*

Sozialpädagogische Betreuung

Eine frühzeitige und umfassende sozialpädagogische Betreuung (präventiv und integrativ) trägt dazu bei, Familien auf den Alltag mit der Erkrankung vorzubereiten. Lang anhaltender Stress aus dem sozialen Umfeld (Familie, Schule, Freizeit, Freunde) korreliert erfahrungsgemäß häufig mit Schmerzempfinden und Krankheitsaktivität.

Konsens: *Eine sozialpädagogische Betreuung im Hinblick auf Integration in Schule, Beruf und Alltag und Eltern-Patientenschulung wird empfohlen.*

Eltern- und Patientenschulung

Die Eltern- Patientenschulung ist ein integrierter Bestandteil komplexer Behandlungsstrategien bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen. Unter Einsatz des überprüften und zertifizierten Schulungsprogramms der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wird systematisch Krankheits- und Behandlungswissen vermittelt, damit den Familien ein verbessertes Krankheitsmanagement gelingt. Eltern- Patientenschulung kann ambulant oder stationär angeboten werden.

Addendum

Nach dem Stichtag der Literatursuche 15.1.2010 sind inzwischen weitere Arbeiten erschienen, die im Zusammenhang mit dieser Leitlinie von Interesse sind [2,6,52]. In diesem Zusammenhang verweisen wir z.B. auf die jüngst publizierten Empfehlungen der ACR zur Therapie der JIA [2]. Insbesondere wird auch auf aktuelle Literatur im Zusammenhang mit dem Risiko für Malignome bei JIA im Zusammenhang mit TNF blockierenden Substanzen und unabhängig von der Medikation hingewiesen [6,52], sowie auf die Studie von Imagawa et al [23] zum Einsatz von Tozilizumab bei polyartikulärer JIA. Diese Arbeiten werden im nächsten Konsensusprozess und in der nächsten Überarbeitung der Leitlinie der Prüfung unterzogen und dann Eingang in überarbeitete Konsensusempfehlungen finden.

Tabelle 1: Therapieziele der Physiotherapie

<ul style="list-style-type: none">• Entspannung und Schmerzlinderung
<ul style="list-style-type: none">• Erhalten bzw. Wiederherstellen der normalen Gelenkbeweglichkeit
<ul style="list-style-type: none">• Vermeiden von Kontrakturen
<ul style="list-style-type: none">• Dehnen und Aktivieren der entsprechenden Muskulatur
<ul style="list-style-type: none">• Aufbau der Muskelkraft
<ul style="list-style-type: none">• Bahnen physiologischer Bewegungsabläufe

Tabelle 2: Mögliche psychische Störungen

- Potentielle Tendenz zu psychischen Störungen (Entwicklungsstörungen, Lernstörungen, Verhaltensauffälligkeiten)

- Körperliche Veränderungen aufgrund der Erkrankung und/oder medikamentöser Therapie (emotionale Krisen, Angst, Trauer, Aggression)

- Konzentrations- und Schlafprobleme

- Entwicklung von irrationalen und belastenden Krankheits- und Behandlungskonzepten

- Erleben von Unselbstständigkeit und Kontrollverlust

- Einschränkung bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten

- Erleben einer Sonderrolle in wichtigen sozialen Bereichen sowie konfliktbehaftete soziale Vergleichsprozesse

- Isolation und Depressivität bis in das Erwachsenenalter

- Krankheitsunabhängige Verstärker (z.B. belastende Familien- oder Schulsituation)

Tabelle 3: Zulassungstabelle (adaptiert von H. Michels Tabelle der Kommission der Pharmakotherapie der GKJR, Zulassungsstatus gemäß Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), European Medical Agency (EMA) und Rote Liste, www.roteliste.de)

Arzneimittel	Dosierung (mg/ kg KG/ d)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Kinderrheumatologie	Literatur
NSAR				
Diclofenac	2 – 3 in 3 ED; bei Retardpräparaten 1 ED möglich	ab 14 Jahre	Schmerz, Entzündung, chronische Arthritiden, JIA	Haapasiri et al., 1983 [14] Laxer et al., 1988 [28]
Ibuprofen	20 – 40 in 3 – 4 ED	ab 6 Monate		Giannini et al., 1990 [11]
Indometacin	1 – 3 in 2 – 3 ED	ab 2 Jahre		Stoeber et al., 1971 [56]
Meloxicam	0,125 – 0,25	ab 15 Jahre		Ruperto et al., 2005 [50]
Naproxen	10 – 15 in 2 ED	ab 14 Jahre		Kvien et al., 1984 [26]; Laxer et al., 1988 [28]; Leak et al., 1988 [29]
Celecoxib	6 in 2 ED oder 12 in 1 ED	Keine Zulassung für Kinder		Foeldvari et al., 2009 [9]
Glucocorticoide				
a) systemisch				
Prednison/ -olon, Methylprednisolon	0,1 – 0,2 (max. 5 mg / d) als Dauertherapie (initial ggf. höhere Dosierung)	alle	JIA: z.B. bei schwere SJIA, schwere Peri/ Myokarditis, schwere Uveitis mit Hypotonie oder zystischem Maculaödem, Unverträglichkeit anderer Medikamente („low-dose“) u. U. als „Überbrückungs- therapie“ auch in höherer Dosierung, z.B. 2 mg/ kg KG/ d, bis zur Wirksamkeit einer Therapie mit „DMARDs“, Kollagenosen, Vaskulitissyndrome	Kirwan et al., 1995 [24]; Priour 1990 [42]; Stoeber, 1971 [56]
Orale Hoch-Dosis- Therapie	1,0 – 2 Prednisolon- Äquivalent	alle		
Orale Mittel-Dosis- Therapie	0,2 – 1,0 Prednisolon- Äquivalent	alle		
Orale Niedrig-Dosis- Therapie	< 0,2 mg/ kg bzw. < 4mg/ m ² KOF Prednisolon- Äquivalent	alle	s.o.; v. a. bei der erosiver, meist seropositiver Polyarthritis eingesetzt	Michels, 2000 [37]
Pulstherapie	> (5) – 10 Prednisolon- Äquivalent, üblicherweise 10 – 30 Methylprednisolon i.v (maximal 1g/ Gabe) für 1-3 d			Miller, 1980 [38]; Picco et al., 1996 [40]
b) intraartikulär				
Triamcinolonhexacetonid	0,5 – 1 in große Gelenke,	Ab 5 Monate	Arthritis, Tendovaginitis	Zulian et al., 2003, 2004

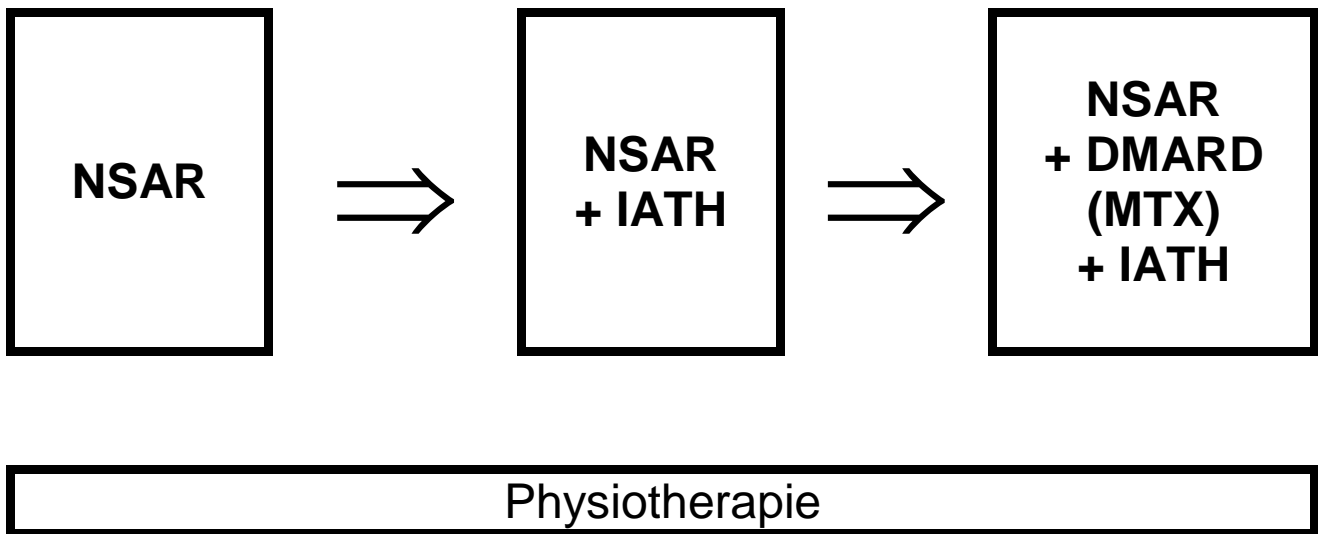
Arzneimittel	Dosierung (mg/ kg KG/ d)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Kinderrheumatologie	Literatur
	in kleinere Gelenke entsprechend angepasst: z.B. max. 2 in Fingergelenke <i>Injektionen in das gleiche Gelenk sollten nicht beliebig wiederholt werden (maximal 1/ alle 3 Monate) (= Erfahrung der Konsensusgruppe); nach Injektionen in tragende Gelenke sind diese für max. 24 h zu entlasten</i>			[64,65]
DMARDs				
Sulfasalazin	30 – 50 in 2 –3 ED	Ab 6 Jahre	Aktive juvenile idiopathische Oligoarthritis, die nicht ausreichend auf NSAR und oder lokale GC-Injektion angesprochen haben Aktive juvenile idiopathische Polyarthritis, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben	Rossum et al., 1998, 2007 [60,61]
Zytotoxische Medikamente				
Methotrexat	10 – 20 mg/ m ² KOF / Wo (p.o., i.m., i.v.) - bei Therapiebeginn ist die orale Applikation kindgerechter - bei höherer Dosierung ist die parenterale, s.c. Gabe möglich - Eine Anfangsdosierung von 10 – 15 mg/ m ² KOF in einer ED wird empfohlen - Eine max. Steigerung auf 20 mg/ m ² KOF ist sinnvoll	Ab 2 Jahre	Polyartikuläre Formen der schweren, aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (off label Einsatz bei oligoartikulärer JIA)	Giannini et al., 1992 [11]; Niehues et al., 2004 [39], Cespedes-Cruz 2008 [4]
Azathioprin	1,5 – 3 in 1 – 2 ED	Keine Zulassung für Kinder		Kvien et al., 1986 [27]

Arzneimittel	Dosierung (mg/ kg KG/ d)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Kinderrheumatologie	Literatur
Leflunomid	Für Kinder noch nicht eindeutig festgelegt. Körpergewicht < 20 kg: d 1: 100mg/ kg ab d 2: 10 mg/ d - Körpergewicht: 20 – 40 kg d 1 bis 2: 100mg/ kg ab d 3: 10 bis 20mg/ d - Körpergewicht > 40kg: d 1 bis 3: 100mg/ kg ab d 4: 20mg/ d	Keine Zulassung für Kinder		Gao et al, 2003 [10]; Silverman et al., [51]
Biologische Therapien				
Etanercept	0,8 in 1 - 2 Injektionen pro Woche	Ab 2Jahre	JIA, Polyarthritis bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von MTX	Gianini et al., 2009 [12]; Horneff et al., 2000, 2004, 2009 [17,18,20]; Lovell et al., 2008 [32], Prince et al., 2009 [43]
Adalimumab	24 mg/ m ² KOF in 1 ED alle 2 Wo 20 – 40 mg/ kg/ m ² KOF (maximal 40 mg alle 2 Wo)	Ab 4 Jahre	Schwere JIA/ Polyarthritis/ Uveitis bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von MTX	Lovell et al., 2008 [34]
Infliximab	6 notwendige Applikationsintervalle sind noch unklar	Keine Zulassung für JIA, Ab 6 Jahre Zulassung für Morbus Crohn		Ruperto et al., 2007 [46]
IL-1-Inhibitoren				
Anakinra	1 – 2 in 1 ED	Keine Zulassung für Kinder		Lequerre et al., 2008 [30], Ilowite et al., 2009 [22]
Canakinumab	4 in 1 ED (max. 150mg)	Keine Zulassung für JIA, Ab 4 Jahre Zulassung fürCAPS		
IL-6-Rezeptorantikörper				
Tocilizumab	8 – 12 als Infusion über 1 Stunde	seit 2008 in Japan zugelassen für SoJIA und Polyartikuläre JIA; seit Mai 2011 EMA Zulassung ab 2 Jahre für SoJIA, wenn unzureichendes Ansprechen auf NSAR und systemische GC	systemsiche JIA	Yokota et al., 2008 [63]
Kostimulationsantagonisten				
Abatacept	10	Ab 6 Jahre	Zugelassen in	Ruperto et al.,

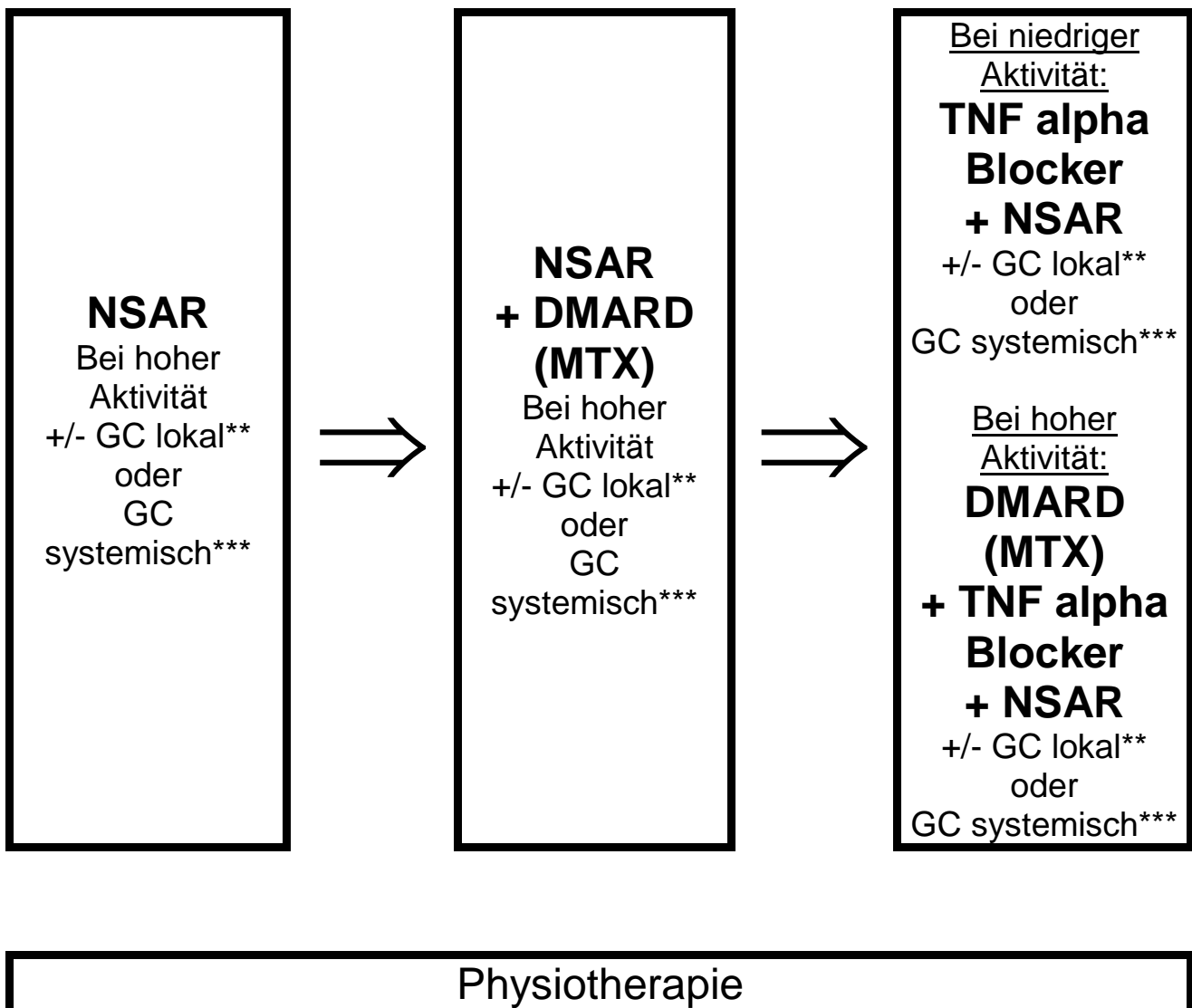
Arzneimittel	Dosierung (mg/ kg KG/ d)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Kinderrheumatologie	Literatur
	(Infusion an d 0, d 14, d 28, dann alle 4 Wo)		Kombination mit MTX zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Polyartikulären JIA, wenn das Ansprechen auf andere DMARDS einschließlich eines TNF α -Antagonisten nicht ausreichend ist	2008 [48]

Abkürzungen: CAPS – Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom; DMARDs – Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; d – Tag(e); ED – Einzeldosis; IL – Interleukin; JIA – juvenile idiopathische Arthritis; KOF – Körperoberfläche; max. – maximal, MTX – Methotrexat; NSAR – nicht steroidale Antirheumatika; SJIA – systemische JIA; Wo – Woche(n)

Abbildung 1: Behandlungsschema Oligoarthritis

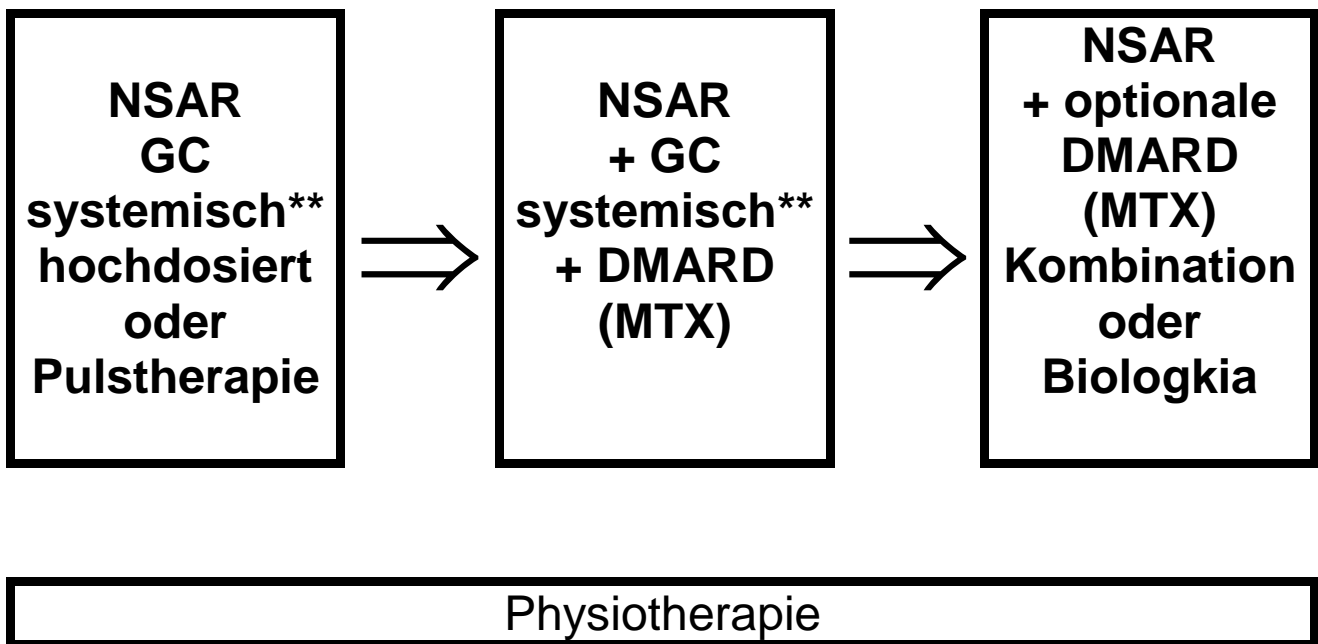


Abkürzungen: NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika; IATH = intraartikuläre Therapie (Triamcinolonhexacetonid); DMARD = Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, MTX = Methotrexat

Abbildung 2: Behandlungsschema Polyarthritits

Abkürzungen GC = Glucocorticoide (** lokal bevorzugt bei Eskalation; *** systemisch: so niedrig wie möglich); DMARD = Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, MTX = Methotrexat; NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika

Abbildung 3: Behandlungsschema systemische JIA



Abkürzungen GC = Glucocorticoide (**hochdosiert nach Puls oder system. bei Arthritis);
DMARD = Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, MTX = Methotrexat; NSAR =
Nichtsteroidale Antirheumatika

LITERATUR

1. April KT, Feldman DE, Platt RW, et al. Comparison between Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and their parents concerning perceived Quality of Life. *Qual Life Res* 2006; 15: 655-661,
2. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 465-482,
3. Brinkman DM, de Kleer IM, ten Cate R, et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2410-2421,
4. Cespedes-Cruz A, Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 309-314,
5. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2415-2424,
6. Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2517-2524,
7. Epps H, Ginnelly L, Utley M, et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess* 2005; 9: iii-iv, ix-x, 1-59,
8. Feldman BM, Grundland B, McCullough L, et al. Distinction of quality of life, health related quality of life, and health status in children referred for rheumatologic care. *J Rheumatol* 2000; 27: 226-233,
9. Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, et al. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 174-182,
10. Gao JS, Wu H, Tian J. [Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41: 435-438,
11. Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML, et al. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. J Pediatr* 1990; 117: 645-652,
12. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2794-2804,
13. Guellac N, Niehues T. [Interdisciplinary and evidence-based treatment guideline for juvenile idiopathic arthritis]. *Klin Padiatr* 2008; 220: 392-402,
14. Haapasaari J, Wuolijoki E, Ylijoki H. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 325-330,
15. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 749-756,

16. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 519-525,
17. Horneff G, Ebert A, Fitter S, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 916-919,
18. Horneff G, Forster J, Seyberth HW, et al. [Recommendations by the Pediatric and Adolescent Rheumatology Study Committee on therapy with Etanercept (p75 TNF-alpha receptor immunoglobulin fusion protein. Pharmacotherapy Committee]. *Z Rheumatol* 2000; 59: 365-369,
19. Horneff G, Hospach T, Dannecker G, et al. [Updated statement by the German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR) on the FDA's report regarding malignancies in anti-TNF-treated patients from Aug. 4, 2009.]. *Z Rheumatol* 2010; 69: 561-567,
20. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-1644,
21. Hospach T, Haas JP, Huppertz HI, et al. [Comment of the Society of Pediatric and Adolescent Rheumatology on the US Food and Drug Administration (FDA) announcement regarding cases of malignancy in anti-TNF-treated patients]. *Z Rheumatol* 2009; 68: 162-164,
22. Ilowite N, Porras O, Reiff A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 129-137,
23. Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2011; Epub ahead of print,
24. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-146,
25. Klepper SE. Effects of an eight-week physical conditioning program on disease signs and symptoms in children with chronic arthritis. *Arthritis Care Res* 1999; 12: 52-60,
26. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Assessment of tolerance and efficacy in a single-centre 24-week double-blind parallel study. *Scand J Rheumatol* 1984; 13: 342-350,
27. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J Rheumatol* 1986; 13: 118-123,
28. Laxer RM, Silverman ED, St-Cyr C, et al. A six-month open safety assessment of a naproxen suspension formulation in the therapy of juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1988; 10: 381-387,
29. Leak AM, Richter MR, Clemens LE, et al. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 157-160,
30. Lequerre 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: 302-308,

31. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-769,
32. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1496-1504,
33. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-1994,
34. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 810-820,
35. Malleson PN, Bennett SM, MacKinnon M, et al. Physical fitness and its relationship to other indices of health status in children with chronic arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1059-1065,
36. Manschwetus H. [Quality standards and certification of patient education in rheumatology]. *Z Rheumatol* 2003; 62: II21-23,
37. Michels H. What is low-dose corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis? A worldwide, questionnaire-based survey. *Z Rheumatol* 2000; 59 Suppl 2: II/127-130,
38. Miller JJ, 3rd. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in the rheumatic diseases of children. *Pediatrics* 1980; 65: 989-994,
39. Niehues T, Horneff G, Michels H, et al. [Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic disorders. Consensus statement of the Working Group for Children and Adolescents with Rheumatic Diseases in Germany (AGKJR) and the Working Group Pediatric Rheumatology Austria]. *Z Rheumatol* 2004; 63: 147-158,
40. Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 24-27,
41. Powell M, Seid M, Szer IS. Efficacy of custom foot orthotics in improving pain and functional status in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *J Rheumatol* 2005; 32: 943-950,
42. Prieur AM. The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992. *J Rheumatol Suppl* 1993; 37: 32-34,
43. Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC, et al. Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 704-705,
44. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 635-641,
45. Rasnake LK, Mervis K, Belpedio K, et al. Child and parents perceptions of child health-related quality of life in rheumatic disease: discrepancy and congruencies for ill and well days. *Pediatr Rheumatol Online J* 2003; 1: Abstract No. 187,
46. 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* 2007; 56: 3096-3106,
47. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1792-1802,

48. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372: 383-391,
49. 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,
50. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 563-572,
51. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1655-1666,
52. Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, et al. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3776-3782,
53. Singh-Grewal D, Schneiderman-Walker J, Wright V, et al. The effects of vigorous exercise training on physical function in children with arthritis: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1202-1210,
54. Singh-Grewal D, Wright V, Bar-Or O, et al. Pilot study of fitness training and exercise testing in polyarticular childhood arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 364-372,
55. Stephens S, Singh-Grewal D, Bar-Or O, et al. Reliability of exercise testing and functional activity questionnaires in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1446-1452,
56. Stoeber E, Sanger L. [Experiences with indomethacin in long-term therapy of juvenile rheumatoid arthritis]. *Arzneimittelforschung* 1971; 21: 1865-1866,
57. Takken T, Van Der Net J, Kuis W, et al. Aquatic fitness training for children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1408-1414,
58. Takken T, van der Net J, Kuis W, et al. Physical activity and health related physical fitness in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 885-889,
59. Toledo MM, Martini G, Gigante C, et al. Is there a role for arthroscopic synovectomy in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2006; 33: 1868-1872,
60. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 808-816,
61. 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,
62. Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 1017-1025,
63. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006,
64. Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1254-1259,

65. Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1288-1291,
66. West CA et al. Effectiveness of a Family-oriented Rehabilitation Program on the Quality of Life of Parents of Chronically Ill Children *Klin Padiatr* 2009;221:241 – 246

Erstellungsdatum:	2005
Überarbeitung von:	10/2011
Nächste Überprüfung geplant:	12/2013

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**