

Rheuma bei Kindern und Jugendlichen – begrenzte Therapieoptionen und hohe Krankheitslast

Rheumatisch-entzündliche Erkrankungen können nicht nur Erwachsene betreffen, sondern treten auch bereits bei Kindern und Jugendlichen auf. Die Krankheitslast und der Leidensdruck sind gerade bei jungen Betroffenen besonders hoch.¹ Das Krankheitsspektrum der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ist definiert als Arthritis mit unbekannter Ursache, die mit einer Symptombdauer von mindestens sechs Wochen vor dem 16. Lebensjahr auftritt.^{2,3} Es zählt zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. In Deutschland sind etwa 0,1% der Kinder und Jugendlichen unter 16 Jahren davon betroffen. Pro Jahr werden 500 bis 900 neue Fälle diagnostiziert.⁴ Das Krankheitsspektrum der JIA ist äußerst heterogen und lässt sich in sieben Subgruppen differenzieren, die sich je nach Symptomatik, Häufigkeit und Manifestationsalter unterscheiden lassen.²

Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) manifestiert sich häufig erst in der späten Kindheit bzw. Adoleszenz.² Die Häufigkeit der EAA variiert in der Gruppe von JIA betroffenen Kindern und Jugendlichen weltweit stark und liegt zwischen 5 und 30%⁵ – in Deutschland sind 13% der Kinder und Jugendlichen mit JIA von der EAA betroffen.⁶ Das Durchschnittsalter bei Diagnose liegt bei 10 bis 12 Jahren³, dabei betrifft die Erkrankung Jungen häufiger als Mädchen.^{3,7} Betroffene leiden oftmals an einer oligoartikulären Arthritis, die in den ersten sechs Monaten asymmetrisch auftritt. Zudem leiden Patient*innen unter Enthesitis, akuter anteriorer Uveitis und Morgensteifigkeit. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist eine axiale Beteiligung meist nicht vorhanden, im MRT kann teilweise eine Sakroiliitis nachweisbar sein. Zudem weisen Betroffene erhöhte C-reaktive Protein (CRP)-Spiegel bzw. eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit auf und sind typischerweise HLA-B27-positiv.^{3,8-12} Die EAA ist mit einigen Begleiterkrankungen assoziiert, die Betroffene ebenfalls in ihrem täglichen Leben beeinträchtigen. Dazu zählen u. a. Depressionen, eine akute anteriore Uveitis sowie entzündliche Darmerkrankungen.^{7,13-16}

Juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA)

Eine weitere Form der JIA ist die juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA). Weltweit leiden zwischen 1 und 7% der von JIA betroffenen Kinder und Jugendlichen an der JPsA⁵, wobei in Deutschland sogar 6% der Kinder und Jugendlichen betroffen sind.⁶ Die Erkrankung manifestiert sich entweder bereits im frühen Kindesalter zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr (early-onset) oder zwischen dem 9. und 11. Lebensjahr (late-onset).² Im Gegensatz zur EAA sind Mädchen häufiger betroffen als Jungen.² Die klinischen Anzeichen und Symptome unterscheiden sich je nach Manifestationsalter der Erkrankung. Bei jungen Betroffenen kommt es zur Oligoarthritis, Daktylitis und einer Beteiligung kleiner Gelenke. Zudem zeigt sich häufig eine chronische anteriore Uveitis und Betroffene sind ANA-positiv. Manifestiert sich die Erkrankung erst zwischen dem 9. und 11. Lebensjahr, ist sie mit der PsA bei Erwachsenen vergleichbar. Betroffene leiden unter einer Oligoarthritis der unteren Extremitäten, Enthesitis, axialer Beteiligung und sind häufig HLA-B27-positiv. Bei jungen Betroffenen kommt es im Vergleich zu erwachsenen Patient*innen seltener zum Hautbefall – tritt allerdings zusätzlich eine Psoriasis auf, kann das die Einordnung der anderen Symptome deutlich erleichtern.^{15,17-20} Auch die JPsA ist mit Depressionen sowie entzündlichen Darmerkrankungen und einer chronisch anterioren Uveitis als Begleiterkrankungen assoziiert.¹³⁻¹⁶ Betroffene mit JPsA sind im Vergleich zur Normalbevölkerung zudem häufiger übergewichtig und entwickeln Bluthochdruck oder Diabetes.^{17,21}



Krankheitslast bei Kindern und Jugendlichen mit EAA bzw. JPsA besonders hoch

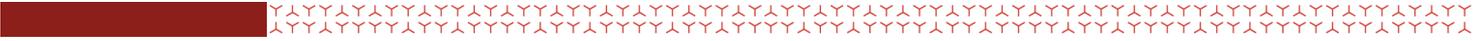
Sowohl bei EAA als auch bei JPsA ist die Krankheitslast hoch – Betroffene leiden oftmals unter starken Schmerzen und einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Besonders im Vergleich zu anderen JIA-Formen sind die Schmerzen deutlich ausgeprägter.^{1,22} Hinzu kommt nicht selten eine Diagnoseverzögerung, die den Leidensdruck weiter erhöhen kann. Bis zur Diagnose dauert es bis zu 8 Monate. Damit verzögert sich auch der Therapiebeginn deutlich.²³⁻²⁵ Bei EAA wird zudem eine frühe axiale Entzündung oftmals nicht erkannt. Eine längere Dauer von Krankheitsbeginn bis zur Zuweisung zum fachärztlichen Personal gilt hier als Prädiktor für eine höhere Krankheitsaktivität⁵ – Betroffene leiden aufgrund der Diagnoseverzögerung deutlich länger unter starken Schmerzen und einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Auch die JPsA ist schwierig zu diagnostizieren, weshalb von Krankheitsbeginn bis zur Zuweisung zu Fachärzt*innen bis zu einem Jahr vergehen kann.^{9-10,15} Zudem erfolgt hier bei ca. einem Drittel der Betroffenen anfangs eine Fehldiagnose, bis zur korrekten Diagnose vergehen dann im Mittel 4 Jahre.¹⁶ Oft erreichen die Kinder und Jugendlichen keine dauerhafte Remission der Erkrankung. Somit besteht im Erwachsenenalter bei vielen Patient*innen noch immer eine erhebliche Krankheitslast: Ergebnisse einer Kohortenstudie belegen, dass über die Hälfte aller Betroffenen mit EAA und JPsA trotz einer Behandlung auch 18 Jahre nach Beginn der Erkrankung noch eine Krankheitsaktivität zeigen (EAA: 65%, JPsA: 54%).²²

Begrenzte Therapieoptionen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen

Gemäß Leitlinie sollte die Therapie der EAA bzw. JPsA nach dem „Treat-to-Target“-Prinzip erfolgen.⁴ Oberste Therapieziele sind dabei die Symptomkontrolle, insbesondere die Reduktion der Schmerzen, Verhinderung struktureller Schäden und Vorbeugung von Begleiterkrankungen. Zudem sollen körperliche Funktionen, Wachstum und die Entwicklung der jungen Patient*innen verbessert sowie die Lebensqualität und die Beteiligung am Sozialleben gefördert werden. Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind jedoch begrenzt.⁴ Laut aktueller S2k-Leitlinie sollten zur Behandlung der EAA zunächst nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eingesetzt werden. Ohne axiale Beteiligung folgt im nächsten Schritt die Gabe von Methotrexat (MTX) oder Sulfasalazin. Liegt eine axiale Beteiligung vor, können bei fehlendem Ansprechen auf die Firstline-Therapie Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren eingesetzt werden. Bei JPsA sollte zunächst eine MTX-Behandlung begonnen werden. Auch hier können TNF-Inhibitoren verwendet werden, sofern eine MTX-Therapie nicht ausreichend anspricht. Bisher waren in der EU mit den TNF-Inhibitoren nur wenige Biologika zugelassen,⁴ denen allen jedoch dasselbe biologische Therapieprinzip zugrunde liegt. Im Juni 2022 wurde der Interleukin-17A (IL-17A)-Inhibitor Secukinumab für die Behandlung der aktiven EAA und aktiven JPsA zugelassen.²⁶ Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen, können damit nun von Secukinumab allein oder in Kombination mit MTX, bei einem mit Placebo vergleichbaren günstigen Sicherheitsprofil, profitieren.²⁶ Secukinumab inhibiert gezielt die IL-17A-Signalkaskade und greift damit direkt in die für die Erkrankung ursächlichen Entzündungsmechanismen ein.²⁶

Glossar

Oligoartikuläre Arthritis:	Arthritis mit weniger als fünf beteiligten Gelenken
Anteriore Uveitis:	Entzündung des Auges im Bereich des Ziliarkörpers und der Iris
ANA:	Antinukleäre Antikörper, positiver ANA-Nachweis liefert einen Hinweis auf eine Autoimmunerkrankung



Referenzen

1. Weiss PF et al. J Rheumatol 2012;39:2341–2351.
2. Basra HAS et al. Br J Radiol 2017;90:20160920.
3. Weiss PF et al. Adolesc Health Med Ther 2012;3:67–74.
4. Oommen PT, Schütz C S2k-Leitlinie. AWMF-Register Nr. 027/020, 2019.
5. Consolaro A et al. Lancet 2019;3:255–63.
6. Minden K et al. Aktuelle Rheumatologie 2018;43:375–382.
7. Mistry RR et al. Open Access Rheumatol 2019;11:19–31.
8. Rosenthal A et al. Pediatr Rev 2019;40:256.
9. Weiss P et al. Curr Med Lit Rheumatol 2013;32:33–41.
10. Kim KH et al. Korean J Pediatr 2010;53:931–935.
11. McMahon AM et al. Pediatrics Child Health 2011;21:552–557.
12. Weiss PF, Chauvin NA Best Pract Res Clin Rheumatol 2020;101596.
13. Brandon T et al. JPPA 2018;3:131–136.
14. Barthel D et al. J Rheumatol 2015;42:2160–2165.
15. Zisman D et al. J Rheumatol 2017;44:342–351.
16. Aviel YB et al. Pediatr Rheumatol Online J 2013;11:11.
17. Stoll ML, Mellins ED Clin Immunol 2020;214:108396.
18. Martini A Ann Rheum Dis 2012;71:1437–1439.
19. Nigrovic P et al. Chapter 18: Juvenile Psoriatic Arthritis. Elsevier. Textbook of Pediatric Rheumatology.
20. Horneff G, Burgos-Vargas R Clin Exp Rheumatol 2009;27:131–138.
21. Edens CE et al. JPPA 2019;4:22–27.
22. Glerup M Arthritis Care Res 2020;72:507–516.
23. Aoust L et al. Orphanet J Rare Dis 2017;12:43.
24. Davies R Semin Arthritis Rheum 2016;46:190–195.
25. Adib N Rheumatol 2008;47:991–995.
26. Fachinformation Cosentyx®.