

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
S C I E N T I F I C

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson

www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Juvenile idiopathische Arthritis

Michael Borte, Karsten Conrad, Veit Krenn, Ulrich Sack

1 Einleitung

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA; Synonyma: juvenile rheumatoide Arthritis, JRA; juvenile chronische Arthritis, JCA) umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, welche durch folgende Kriterien charakterisiert ist [1]:

1. Beginn vor Vollendung des 16. Lebensjahres.
2. Eine mindestens 6 Wochen persistierende Arthritis von einem oder mehreren Gelenken.
3. Ausschluss einer bekannten Ursache für die Arthritis (siehe Tabelle 1: Differenzialdiagnosen).

Die Prävalenz der JIA beträgt 2 bis 3 pro 10 000 Kinder. Von den chronischen Gelenkerkrankungen in der Kindheit können 70 bis 80 % als JIA definiert werden.



Abbildung 1. Geschwollene Fußgelenke bei einem einjährigen Jungen mit akut beginnender JIA.

Tabelle 1. Differenzialdiagnosen der JIA.

- Akutes rheumatisches Fieber
 - Infektionen: Arthritis purulenta, Lyme-Arthritis, Osteomyelitis, Tuberkulose
 - Reaktive Arthritis: im Gefolge von Scharlach (β -hämolisierende A-Streptokokken), urogenitalen (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Ureaplasma urealyticum*), enteralen (Yersinien, Salmonellen, Shigellen, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Brucella abortus*) oder viralen Infektionen (Parvovirus B19, Rubella, Hepatitis B, HIV, Masern, Varizella, Mumps, EBV, Coxsackie, Adenovirus, Influenza, Parainfluenza, RS-Virus)
 - Kollagenosen
 - Immundefekterkrankungen
 - Hämatologische Erkrankungen
 - Neoplasien
 - Verletzungen
 - Fremdkörpergefühl
 - Orthopädische Erkrankungen
 - Erfrierungen
 - Psychisch bedingte Arthralgien
-

Der Krankheitsbeginn liegt gewöhnlich zwischen dem 2. und 4. oder zwischen dem 8. und 12. Lebensjahr. Gegenwärtig wird die JIA in 6 Entitäten sowie nicht-klassifizierbare Arthritiden eingeteilt [1]. In der Tabelle 2 sind die Klassifikations- und Ausschlusskriterien dieser Entitäten zusammengestellt. Es ist zu beachten, dass extraartikuläre Manifestationen vor den Gelenkmanifestationen (v. a. bei der systemischen Arthritis) auftreten können.

Die Ätiopathogenese der JIA ist nach wie vor ungeklärt. Je nach Entität sind autoinflammatorische und/oder autoimmune Prozesse an der Krankheitsentwicklung beteiligt [2]. Erkrankungsspezifische Autoantikörper sind derzeit nicht bekannt. Autoantikörper sind daher in der Diagnostik der JIA nur wenig hilfreich, haben aber eine Bedeutung für die Differenzialdiagnose und Prognose.

2 Fachärztliche Diagnostik

Die JIA kann mit oder ohne Gelenkbeschwerden beginnen. Anhängig von der Entität der JIA (Tabelle 2) können unterschiedliche Symptome dominieren. Wichtig ist zunächst der Ausschluss anderer Erkrankungen. Eine ausführliche Anamnese kann auf akutes rheumatisches Fieber, reaktive Arthritis oder infektiöse Arthri-

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien der JIA-Entitäten (ILAR-Kriterien nach [1])

JIA-Entitäten	Kriterien	Ausschluss-Kriterien*
1. Systemische Arthritis (Still-Syndrom)	Arthritis in einem oder mehreren Gelenken + Fieber + mindestens eines der folgenden extraartikulären Manifestationen: Exanthem, generalisierte Lymphknotenschwellung, Hepato- und/oder Splenomegalie, Serositis	a,b,c,d
2. RF-negative Polyarthritis	Arthritis in 5 oder mehr Gelenken innerhalb der ersten 6 Monate	a,b,c,d,e
3. RF-positive Polyarthritis	Arthritis in 5 oder mehr Gelenken innerhalb der ersten 6 Monate + Nachweis von IgM-RF (mindesten 2x im Abstand von 3 Monaten)	a,b,c,e
4. Oligoarthritis a) persistierend b) extended	Arthritis in 1-4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Monate - im Verlauf nicht mehr als 4 Gelenke betroffen - nach den ersten 6 Krankheitsmonaten mehr als 4 Gelenke betroffen	a,b,c,d,e
5. Enthesitis-assoziierte Arthritis	Arthritis und Enthesitis	a,d,e
6. Arthritis psoriatica	Arthritis und Psoriasis	b,c,d,e
7. Andere Arthritis	a) Kriterien für 1-6 nicht erfüllt oder b) Kriterien für mehr als eine Entität erfüllt	

*Für die einzelnen Entitäten sind spezifische Ausschlusskriterien zu beachten:

- a Psoriasis beim Patienten oder bei einem Verwandten 1. Grades
- b Arthritis bei einem HLA-B27 positiven Jungen nach dem 6. Lebensjahr
- c Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis
- d IgM-Rheumafaktor-Nachweis bei Untersuchungen im Abstand von mindestens 3 Monaten
- e Systemische Arthritis

tis (z. B. Tuberkulose) auslösende Infektionen hinweisen. Vorangegangene Verletzungen oder Unfälle können ein Indiz sein für Infektionen, welche eine eitrige Arthritis (Arthritis purulenta) oder Osteomyelitis verursachen. Mittels Anamnese sollte auch die Möglichkeit von Fremdkörpern oder Erfrierungen abklärt werden. Es wird häufig übersehen, dass Systemerkrankungen wie Immundefizienz (anamnestisch: hohe Inzidenz von Infektionen), hämatologische Erkrankungen oder Neoplasien Gelenkschmerzen verursachen können. Weiterhin gibt die Familienanamnese wichtige Informationen über den hereditären Hintergrund und die psycho-soziale Situation. Wichtig ist auch die Differenzierung von „Wachstumsschmerzen“, welche hauptsächlich in Gelenken auftreten, die durch Fehlstellungen, Übergewicht, Bewegungsmangel oder sogar ungeeignetes Schuhwerk zu stark belastet werden.

Die Untersuchung der betroffenen Gelenke sollte ergänzt werden durch Sonographie sowohl der Gelenke als auch der Milz und der Leber. Die Herzfunktion muss mittels Echokardiographie, Elektrokardiographie oder Röntgenbild untersucht werden, um akutes rheumatisches Fieber auszuschließen. Patienten mit antinukleären Antikörpern (ANA) müssen wegen gehäuften Auftretens von Uveitiden in regelmäßigen Abständen einem Augenarzt vorgestellt werden.

Laboruntersuchungen konzentrieren sich auf die JIA-Entitäten und die Ausschlussdiagnosen. Insbesondere die Leukozytenzahl, das C-reaktive Protein, die Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR), der IgM-Rheumafaktor (RF), die Bestimmung von Antistreptolysin O (ASL, ASO) und HLA-B27 sowie das Autoantikörper-Screening mittels indirekter Immunfluoreszenz helfen eine klare Diagnose zu stellen.

3 Anforderungen an den Hausarzt

Die JIA ist eine der wichtigsten chronischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Leider gibt es keinen Bestätigungstest für die Diagnose „Juvenile idiopathische Arthritis“. Die wichtigste Aufgabe des Hausarztes ist es, einen Patienten mit verdächtigen Symptomen nicht zu übersehen und so schnell wie möglich einen Facharzt hinzuzuziehen. Dabei ist zu beachten, dass zur Abklärung von Gelenkschmerzen neben dem Rheumatologen auch ein Onkologe, Hämatologe, Immunologe oder Orthopäde konsultiert werden muss. Um die richtige Entscheidung zu treffen, kann der Hausarzt den Patienten wie oben beschrieben untersuchen und die ersten Laboruntersuchungen anordnen.

4 Verlauf

Klinische Beobachtungen

Während der symptomatischen oder immunsuppressiven Behandlung oder Therapie mit Biologika sollten sich die Krankheitszeichen und Symptome graduell verbessern. Dies kann Wochen bis Monate dauern und ist abhängig von der zugrunde liegenden Krankheitsentität.

Prognose

Die JIA kann eine chronische oder selbstlimitierende Erkrankung sein. Unter adäquater Therapie erreichen normalerweise die meisten Patienten eine teilweise oder vollständige Remission. Auch spontane Remissionen sind möglich.

Labor

Klinische Verbesserungen sind direkt assoziiert mit dem Absinken der Werte der Entzündungsparameter (ESR, CPR). Bei Patienten, deren Zustand sich unter Behandlung nicht verbessert, können zusätzliche Labor- und klinische Tests nützlich sein, um die klinische Diagnose zu überprüfen und die Therapie in geeigneter Weise zu verändern.

5 Therapie

Entsprechend der JIA-Entität, der Krankheitsschwere und dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen muss die Behandlung individuell angepasst werden. Insgesamt kommen folgende Behandlungsansätze in Betracht [3].

Medikamente

1. *Nichtsteroidale Antirheumatika*

Diese Medikamente reduzieren die Entzündung und lindern die Schmerzen. Die gebräuchlichsten sind Indometacin, Ibuprofen, Diclofenac oder Naproxen.

2. *Basis-Therapeutika*

Die chronische Aktivität bei rheumatischen Erkrankungen kann durch Chloroquin oder Sulfasalazin beeinflusst werden.

3. *Immunsuppressiva*

Autoinflammatorische und autoimmune Prozesse können mit Medikamenten wie Azathioprin, Methotrexat oder Ciclophosphamid behandelt werden.

4. *Kortikosteroide*

Prednison oder in das Gelenk verabreichtes Triamcinolonacetonid sind etablierte entzündungshemmende Wirkstoffe.

5. *Biologika*

Anti-TNF-Therapien haben sich bei der Behandlung der JIA gut bewährt. Weiterhin bieten Anti-Interleukin-1 β -Therapien eine therapeutische Option [4, 5].

Chirurgische Maßnahmen

In ausgewählten Fällen können Synovektomie oder chirurgische Korrekturen notwendig sein.

Begleittherapien

Physiotherapie, Ergotherapie und die Einbeziehung des sozialen Umfelds müssen die medizinische Versorgung ergänzen.

6 Diagnostische Tests

Es gibt keinen speziellen Test für die JIA. Die Laboruntersuchungen hängen in hohem Maße von den JIA-Entitäten (Tabelle 2) und den auszuschließenden Differenzialdiagnosen ab (Tabelle 1). Autoantikörperbestimmungen sind v. a. aus prognostischer Sicht bedeutsam. So sind ANA mit der Manifestation von Uveitiden assoziiert. Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide oder Proteine (ACPA; CCP-Antikörper) sind bei JIA zwar nur selten zu finden, weisen aber auf eine Verlaufsform ähnlich der der rheumatoiden Arthritis im Erwachsenenalter hin.

Klinische Chemie

Die Leukozytenzahl, das C-reaktive Protein und die Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) geben einen guten Überblick über die Entzündungsaktivität und sind in klinischen Laboratorien oder sogar in einigen Ambulanzen verfügbar.

Mikrobiologie

Die Bestimmung von Antistreptolysin O (ASL, ASO), serologische Tests auf bakterielle und virale Erkrankungen und mitunter die direkte Detektion infektiöser Antigene sollten in Abhängigkeit von der Klinik durchgeführt werden. Tuberkulose sollte durch einen Interferon-Gamma-Freisetzungstest ausgeschlossen werden. Die Bestätigung muss in einem auf Tuberkulose spezialisierten Laboratorium erfolgen.

Immunologie

Für die Bestimmung des IgM-Rheumafaktors (RF) sind Isotopen-spezifische Detektionsreagenzien zu nutzen. Die Bestimmung der ACPA (CCP-Antikörper) erfolgt mittels Enzymimmunoassay. Das Screening auf ANA muss mittels indirekter

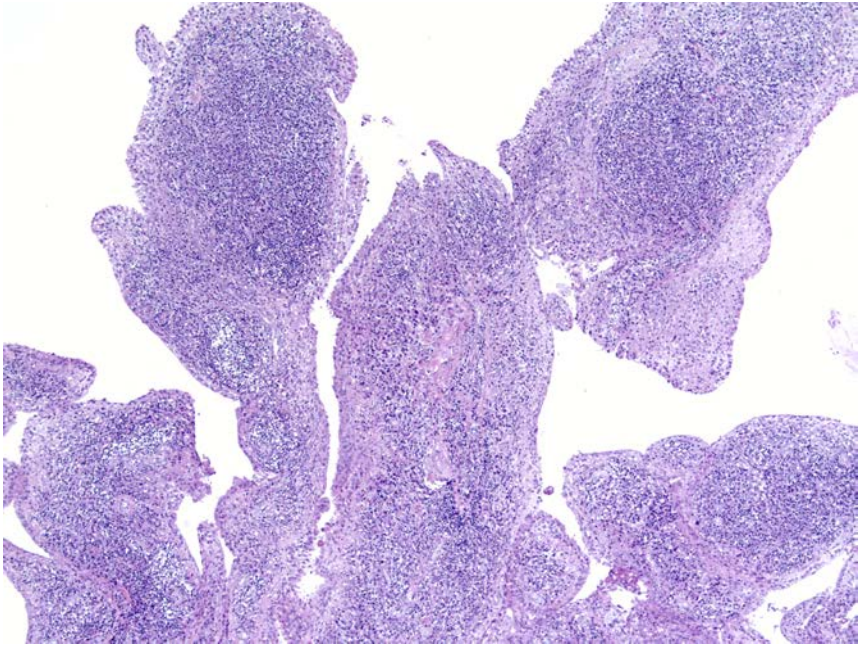


Abbildung 2. Histopathologie einer hochgradigen JIA-Synovialitis mit Osteoblasten-Hyperplasie, dichter lymphozytischer entzündlicher Infiltration. HE-Färbung, Originalvergrößerung 70 ×.

Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen erfolgen. Bei Vorliegen von mittel- bis hochtitrigen ANA sollte die ANA-Spezifität mittels Enzymimmunoassays oder anderer spezifischer Immunoassays abgeklärt werden. Die HLA-B27-Positivität kann mittels Durchflusszytometrie oder durch DNA-basierte Testsysteme bestätigt werden.

Literatur

- [1] Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–392.
- [2] Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 655–664.
- [3] Guellac N, Niehues T. Interdisciplinary and evidence-based treatment guideline for juvenile idiopathic arthritis. *Klin Pädiatr* 2008; 220: 392–402.
- [4] Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 214–21.

- [5] Stoll ML, Gotte AC. Biological therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Lessons from the adult and paediatric experiences. *Biologics* 2008; 2: 229–52.