

## **Juvenile idiopathische Arthritis und Uveitis: antientzündliche Therapie**

Arnd Heiligenhaus<sup>1#</sup>, Anne Mingels<sup>1</sup>, Ulrich Neudorf<sup>2</sup>, Gerd Ganser<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Augenabteilung am St. Franziskus Hospital

<sup>2</sup> Universitätskinderklinik Essen

<sup>3</sup> St. Josef-Stift Sendenhorst, Abteilung Kinder- und Jugendrheumatologie

#Die Empfehlungen wurden erarbeitet unter Mitwirkung von:

### Ophthalmologie:

M. Becker, A. Heiligenhaus, T. Hudde, U. Pleyer, K.-P. Steuhl,  
S. Thurau, M. Zierhut.

### Pädiatrie:

S. Benseler, G. Bürk, S. Fahl, D. Föll, M. Frosch, G. Ganser, S. Kastner, I.  
Kleine, E. Lainka, K. Mönkemöller, J. Ndagijimana, U. Neudorf, T. Niehues, J.  
Roth, S. Seeliger, N. Wagner, R. Wieland, H. Winowski

## **1. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen im Kindesalter**

Die medikamentöse Therapie umfasst lokale oder systemische antiinflammatorische Anwendungen.

### Nichtsteroidale Antirheumatika:

Diese Medikamente werden bei Vorliegen einer Synovialitis oder entzündlich bedingten Arthralgien eingesetzt. Der Wirkmechanismus ist komplex. Wesentlicher Mechanismus ist eine Hemmung der Prostaglandinsynthese. Typischerweise werden zuerst nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) gegeben, die nach dem Wirkmechanismus Cyclooxygenase-Inhibitoren darstellen. Sie werden nach ihrer Selektivität zu den beiden Varianten des Enzyms –COX 1 und COX 2- eingeteilt. Über die COX-2 selektiveren Medikamente liegen derzeit noch keine abgeschlossenen Studien vor. Wichtig ist, dass die Medikamente für kleinere Kinder in Saftform erhältlich sind.

### Lang wirksame Antirheumatika, Basistherapeutika:

Eine Indikation zu lang wirksamen Antirheumatika besteht bei zu erwartender Chronizität der Erkrankung bei polyartikulären Verläufen und der systemischen Verlaufsform, dem unzureichenden Ansprechen auf die Lokalthherapie (Injektion von intraartikulären Steroiden [4]) sowie bei Auftreten von Organkomplikationen, z.B. einer chronischen Augenbeteiligung. Wirkmechanismen sind die Reduktion der Synthese von entzündungsaktivierenden Eiweißen, Immunmodulation bzw. Immunsuppression mit Reduktion der entzündlichen Aktivität [49]. Viele Basistherapeutika sind nicht speziell für rheumatische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Die Indikationsstellung sollte daher spezialisierten Kinderärzten überlassen werden [28]. Die Gruppe der klassischen Basistherapeutika hat in den letzten Jahren

erhebliche Veränderungen erfahren, so dass z.B. Gold und D-Penicillamin praktisch bedeutungslos geworden sind. Die Medikamente werden jetzt eher als „slow acting antirheumatic drugs“ zusammengefasst und beinhalten alte „Basistherapeutika“ und Immunsuppressiva. Größere Bedeutung kommt dabei nun Methotrexat [24], Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Azathioprin zu [17]. Chlorambucil hat, wenn überhaupt, einen gewissen Platz in der Therapie von Patienten mit Amyloidose.

Neue Entwicklungen sind „Biologicals“ wie die Anti-Zytokin Therapeutika, von denen das Etanercept als TNF – Rezeptorprotein für Kinder zugelassen ist [27,47]. Schließlich werden gelegentlich Immunglobuline, Leflunomid, Tacrolimus oder Mycophenolat-Mofetil zur Behandlung der Kinder eingesetzt. Bei therapieresistenten und schweren Verläufen werden Kombinationstherapien durchgeführt.

### Kortikosteroide

Kortikosteroide sind die am stärksten wirksamen antiphlogistischen Medikamente. Insbesondere die systemische Gabe bei hoch-florider systemischer Arthritis oder einem Polyarthritis-Schub hat das Ziel einer schnellen Kontrolle der Entzündungsaktivität. Falls erforderlich werden Kortikosteroide in der Frühphase der Erkrankung zur raschen Entzündungshemmung eingesetzt, bis zum Wirkungseintritt der Basistherapeutika. Besonders zu achten ist auf Nebenwirkungen bei ihrer Langzeitanwendung. Daher ist eine schrittweise Reduktion der Dosis bis unter die individuelle Cushing-Schwelle (0,15 – 0,2 mg/kg Prednisolon-Äquivalent/die) erforderlich. Die Applikation erfolgt bevorzugt in einer frühmorgendlichen Tagesdosis, bzw. wegen der möglichen Nebenwirkungen auf das Längenwachstum der Patienten an alternierenden Tagen. Zunehmend häufig werden auch intraartikuläre Steroid-Injektion verwandt.

### Physikalische Therapie und Physiotherapie

Neben der medikamentösen Therapie gehören die Physiotherapie, die Ergotherapie und physikalische Therapieverfahren bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in das therapeutische Konzept. Die Anwendungen orientieren sich an der Erkrankung, dem Alter des Patienten und erfordern häufig spezielle Erfahrungen des Therapeuten im Umgang mit chronisch kranken Kindern und ihren entzündlichen Erkrankungen des Bewegungsapparates [19].

## **2. Uveitis**

Die Komplikationen durch die Iridozyklitis entstehen durch den chronischen intraokularen Reizzustand. Da dies auch bei geringem Zellgehalt in der Vorderkammer beobachtet wird, muss eine Zellfreiheit angestrebt werden.

### Lokale Kortikosteroide

An erster Stelle der Therapie steht die Kortikosteroidgabe. Zur Vermeidung von Amblyopie sollte sie tagsüber in Tropfenform erfolgen, zur Nacht kann Salbe appliziert werden. Es sollten hochpotente Steroide verwandt werden, wie beispielsweise Prednisolon 1 %, Dexamethason 0,1% oder

Betamethason 1%. Bei vielen Patienten mit milder oder moderater Entzündung kann damit eine Reizfreiheit erzielt werden. Rimexelon oder Fluorometholon können bei sehr geringem Entzündungsgrad oder bei steroid-induzierter okulärer Hypertension vorteilhaft sein. Im Allgemeinen sollte bei einem Uveitisschub am 1. bis 3. Tag während der Wachzeiten eine halbstündliche bis stündliche Tropfengabe erfolgen. Die Dosis wird dann entsprechend dem Entzündungsgrad innerhalb von 6 Wochen langsam ausgeschlichen. Da der Tyndall-Effekt in der Vorderkammer ungeachtet des Reizzustandes häufig dauerhaft verbleibt, orientiert sich die Therapie am Zellgehalt in der Vorderkammer. Bei erneuter Zunahme der Zellzahl muss die Steroiddosis dann individuell wieder erhöht werden. Bei chronischem Reizzustand muss ggf. eine Applikation von bis zu 3 Tropfen täglich über Monate bis Jahre fortgesetzt werden. Dies kann auch unter Abwägen von potentiellen unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu anderen Therapien, wie beispielsweise einer systemischen Immunsuppression, sinnvoll sein. Bei einer mehrmonatigen und hochdosierten Kortikosteroidgabe (langfristig mehr als 3 Applikationen täglich) steigt das Risiko für typische Nebenwirkungen. Die Neigung dazu variiert individuell aber sehr. Bei schwerer einseitiger Iridozyklitis mit dichter Glaskörperinfiltration oder Makulaödem muss eine parabolbäre Injektion von Dexamethason oder Triamcinolon erwogen werden.

#### Systemische Kortikosteroide

Wenn das entzündete Auge mit einer lokalen Steroidtherapie nicht reizfrei wird oder Komplikationen in der Makula bestehen, ist eine zusätzliche systemische Gabe angezeigt. In der hyperakuten Phase, bei sehr hoher Entzündungsaktivität oder bei makulären Komplikationen sollte eine intravenöse Stosstherapie mit Methylprednisolon erwogen werden [82]. Es sei aber darauf hingewiesen, dass eine perorale Kortikoidsteroidgabe den Vorderkammerzellgehalt nur selten effektiver reduziert als die hochfrequente Tropfengabe [10,29].

Bei systemischer Steroidtherapie im Kindesalter müssen neben allen wohl bekannten Komplikationen zudem noch Wachstumsstörungen bedacht werden. Daher sollte ihre Anwendung möglichst auf wenige Monate befristet sein [15]. Die Entwicklung einer sekundären Katarakt bei systemischer Kortisongabe ist dosisabhängig. Während sich bei 100% der JRA Kinder mit einer hohen Kortisondosis eine Katarakt entwickelten, waren es bei niedriger Dosis 22% und ohne systemische Gabe nur 13% [86].

#### Nichtsteroidale Antirheumatika

Die topische Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika hat klinisch keinen zufriedenstellenden Effekt auf die chronische Iridozyklitis. In zwei kontrollierten Studien waren lokale nichtsteroidale Antiphlogistika den lokalen Kortikosteroiden in der Behandlung von akuten anterioren Uveitiden eindeutig unterlegen [66,87]. Daher kann eine Monotherapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika nicht empfohlen werden.

Olson und Mitarbeiter [52] beschreiben 8 JRA Patienten mit kortikosteroidbehandelter Iridozyklitis, bei denen es unter einer zusätzlichen Gabe von oralen nichtsteroidalen Antiphlogistika zu einer Entzündungsminderung kam. Eine weitere Studie ließ vermuten, dass sich

mit der oralen nichtsteroidalen Antiphlogistika Gabe weitere Iridozyklitisschübe bei Spondylarthritis vermeiden lassen [22]. Dana und Mitarbeiter [13] vermuten in ihrer retrospektiven Analyse, dass die orale Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika die Visusprognose bei JIA Uveitis verbessert. Wie viele andere Arbeitsgruppen hingegen haben auch wir einen überzeugenden Effekt der oralen nichtsteroidalen Antiphlogistika auf den Verlauf der chronischen Iridozyklitis bei JIA bislang nicht feststellen können; meist konnte weder eine Reizfreiheit noch ein steroidsparender Effekt beobachtet werden.

#### Immunsuppressiva

Zu den Indikationen von Immunsuppressiva zählen eine persistierende Uveitis trotz Einsatz aller o.g. Medikamente, Uveitisrezidive bei hoher Kortisondosis und schwerwiegende Nebenwirkungen der Kortisontherapie. Trotz aller Vorbehalte ist hervorzuheben, dass mit Immunsuppressiva eine Reizfreiheit der Uveitis und Senkung der Kortisondosis erzielt werden kann. Bei adäquater Anwendung und Kontrolle wurde eine niedrige Rate unerwünschter Wirkungen beobachtet [13,15,20,25,78,83]. Mit Immunsuppression ließ sich die Visusprognose verbessern und die Komplikationsrate bei JRA Uveitis senken [13,15]. Zudem gibt es erste Hinweise dafür, dass mit einer frühzeitigen Immunsuppression weniger Arthritiskinder eine Uveitis entwickeln.

Grundvoraussetzung für die Anwendung von immunsuppressiven Medikamenten bei Uveitis ist ein drohender Visusverlust, wobei eine Besserung oder der Erhalt der Sehschärfe noch möglich sein sollte. Maligne oder Organerkrankungen müssen ausgeschlossen werden und die Compliance für die Anwendung und Kontrollen der Medikamente gewährleistet sein. Der Therapieplan muss gemeinsam mit den Eltern ausgearbeitet werden. Es liegen bisher keine randomisierten, kontrollierten Studien zur immunsuppressiven Therapie bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis und chronischer Iridozyklitis vor, sondern nur Anwendungsbeobachtungen und kasuistische Erfahrungen.

#### *Methotrexat*

Es liegen einige unkontrollierte Studien vor, die eine Wirksamkeit von Methotrexat (MTX) bei Kindern mit Uveitis bei chronischer Arthritis belegen. Lazar und Mitarbeiter beschrieben 1969 [45] bereits eine Besserung der Uveitis bei 3 von 4 Kindern unter Therapie mit MTX. Weiss und Mitarbeiter [85] beschreiben ihre Erfahrungen mit MTX bei 7 Patienten mit JRA und chronischer Uveitis, die auf topische Kortikosteroide nicht reagierten und die bereits eine Katarakt oder ein Glaukom aufwiesen. Bei 6 von 7 Kindern kam es zur Besserung der Uveitis, so dass die lokale Kortikosteroidgabe reduziert oder beendet werden konnte. Shetty und Mitarbeiter [72] untersuchten die Effektivität der oralen MTX-Therapie bei 2 JRA Kindern mit schwerer Iritis. Unter MTX Anwendung kam es zur Besserung der Entzündung, so dass die Kortikosteroiddosis reduziert werden konnte. Samson und Mitarbeiter [65] beschreiben ihre Erfahrungen bei 21 JRA-Patienten mit Uveitis. Eine Reizfreiheit wurde bei 59% der Patienten erzielt, bei 64% war ein steroidsparender Effekt zu verzeichnen. Methotrexat wird von vielen Autoren wegen seiner guten Wirksamkeit und der geringen Nebenwirkungsrate als

Medikament der ersten Wahl angesehen [21].

Bei einem Patienten mit sehr schwer verlaufender Iridozyklitis, die sich mit einer immunsuppressiven Monotherapie und auch in Kombination mit Kortikosteroiden nicht besserte, kamen Uveitis und Arthritis mit einer kombinierten Gabe von Methotrexat, Cyclosporin A und Kortikosteroiden zur Abheilung [40]. Mit dieser Medikamentenkombination haben auch wir in vergleichbaren Situationen schon gute Erfahrungen gemacht.

#### *Cyclosporin A*

Die Wirksamkeit von Cyclosporin A in der Behandlung der Uveitis im Kindesalter ist in früheren Arbeiten belegt worden [25,36]. Kilmartin und Mitarbeiter [36] beschreiben ihre Erfahrungen mit Cyclosporin A bei 14 Kindern mit schwerer nichtinfektiöser Uveitis. Bei 92% der betroffenen Augen zeigte sich ein Visusanstieg und bei 76% sank die Entzündungsaktivität. Unter einer Dosis von  $\approx 5\text{mg/kg}$  war die Nebenwirkungsrate gering. Nur 3 von 14 Kindern hatten allerdings eine JCA.

#### *Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Leflunomid*

Azathioprin ist ein weiteres wichtiges Medikament zur Langzeitbehandlung von schwerer juveniler Arthritis, es liegen aber wenig publizierte Erfahrungen über die Wirksamkeit auf die damit verbundene Uveitis vor. In der Studie von Savolainen und Mitarbeitern [67] wies die Arthritis eine gute Reaktion auf Azathioprin auf, während die Iridozyklitis hingegen gelegentlich weiter aktiv blieb. Auch andere haben beobachtet, dass mit Azathioprin eine Besserung der Uveitis erzielt werden kann. Bei einigen Patienten war der Erfolg aber zeitlich befristet, während andere gar nicht ansprachen [57]. In den letzten wenigen Jahren wurde in einzelnen Fällen auch Mycophenolat Mofetil als immunsuppressives und steroidsparendes Medikament eingesetzt. Obschon es sich um eine Substanz mit guter Verträglichkeit und geringer Nebenwirkungsrate handelt, ist sein Stellenwert in der Behandlung der chronischen Iridozyklitis bei JIA unklar.

#### TNF-a Inhibition

Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF-a) ist ein pluripotentes pro-inflammatorisches Zytokin, das bei der Pathogenese von Uveitis eine wichtige Rolle spielt. Reiff und Mitarbeiter [58] haben den Einfluss einer Behandlung mit TNF-a Fusionsprotein (Etanercept) bei 10 Kindern mit therapierefraktärer Uveitis untersucht. Sieben davon hatten eine JCA. Die Uveitis besserte sich in 16 von 18 betroffenen Augen; 4 von 10 Augen wiesen eine deutliche Visussteigerung auf. Während der Therapie zeigte ein Auge ein Uveitisrezidiv. In der Studie von Smith und Mitarbeitern [75] finden sich 3 Kinder mit JRA und Uveitis, bei denen sich die Uveitis (n=2) oder die Arthritis (n=1) resistent gegenüber der Immunsuppression erwiesen. Trotz Etanercept-Gabe persistierte die Uveitis bei allen Patienten und nur bei einem konnte die Steroiddosis reduziert werden. Diesen Beobachtungen zufolge scheint Etanercept bei Arthritis effektiver zu sein als bei Uveitis. Die TNF-a Inhibition stellt bei Versagen von Steroiden und den etablierten Immunsuppressiva durchaus eine sinnvolle zusätzliche Option dar.

#### Zykloplegika

Die antientzündliche Therapie sollte mit einer Zykloplegika-Gabe kombiniert werden, um posteriore Synechien zu vermeiden. Da dabei ein gewisses Pupillenspiel von Vorteil ist, sollte insbesondere Scopolamin verwandt werden. Langwirkende Mydriatika bergen die Gefahr von Synechien in Mydriasis und von Amblyopien. Zur Synechienlösung hat sich ein lokaler Sprengcocktail aus Kokainhydrochlorid, Atropinsulfat und Suprarenin bewährt. Alternativ kommt auch eine Injektion von Tissue-Plasminogen Aktivator in Frage. Bei geringer Entzündung oder zwischen den Schüben ist eine einmalige Gabe von Tropicamid zur Nacht sinnvoll, womit auch die Akkomodation während des Tages unbeeinflusst bleibt. Die Pupillenerweiterung kann von den Eltern mit einer Taschenlampe überprüft und frühzeitig neue Synechien festgestellt werden, was eine rasche Adjustierung der antientzündlichen Behandlung ermöglicht.

Empfehlungen für die Behandlung von Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis von der „Uveitis im Kindesalter Studiengruppe“#:

Im folgenden werden Empfehlungen zur Therapie für eine manifeste ein- oder beidseitige Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis gegeben (**Abb.2**). Zur vollständigen Beurteilung des Erstbefundes der Uveitis und der visusgefährdenden Komplikationen kann eine Inspektion in Maskennarkose sinnvoll sein. Vor Beginn der Therapie sollten alle Patienten vom Augenarzt und Kinderarzt untersucht werden, um die Diagnostik und Therapie abzustimmen. Der Erkrankungsverlauf von Uveitis und Arthritis sowie die Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Medikamente müssen regelmäßig überprüft werden.

Therapieschritt I:

Wird bei einem Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis erstmalig eine anteriore Uveitis diagnostiziert, ist die Therapieentscheidung davon abhängig, ob prognostische Faktoren für einen drohenden Visusverlust (s.o.) bestehen oder nicht. Sind diese prognostischen Faktoren nicht vorhanden, sollte eine Behandlung mit hochwirksamen Kortikosteroid-Augentropfen (Prednisolon acetat 1%) begonnen werden. Die Augentropfen sollten während der Wachzeiten anfangs bis stündlich gegeben und dann unter Kontrolle des Entzündungsgrades langsam über mehrere Wochen reduziert werden. Der Entzündungsgrad wird an der Zellzahl in der Vorderkammer vor Mydriatikagabe bemessen. Der Entzündungsverlauf entscheidet darüber, ob eine niedrig dosierte Erhaltungsdosis erforderlich ist oder nicht. Die Dosierungen sind dem individuellen Verlauf anzupassen. Eine gleichzeitige Zyloplegika –Gabe (Scopolamin) ist unverzichtbar. Kann Reizfreiheit oder Reizarmut der Uveitis (nur gelegentliche Vorderkammerzellen) erzielt werden, sind weitere Therapieschritte vorerst nicht erforderlich.

Sind hingegen die prognostischen Faktoren für einen drohenden Visusverlust vorhanden oder ist der hintere Augenabschnitt betroffen, sollte die lokale Kortikoidgabe schon zu Beginn der Therapie mit einer systemischen Kortikosteroidgabe kombiniert werden. Initial wird eine hohe Dosis (2mg/kg) oder Steroid-Bolustherapie iv. mit 10-30 mg/kg an 3 aufeinander folgenden Tagen empfohlen. Die tägliche Steroiddosis sollte innerhalb von 4 Wochen auf eine Dosis unterhalb der Cushingschwelle reduziert werden. Über eine intravenöse Stoßtherapie sollte bei schweren Uveitisschüben mit

intraokulären Komplikationen (z.B. dichte Fibrinmembranen, dichte Vitritis, okuläre Hypotonie, Makulopathien) individuell entschieden werden. Kann eine Reizfreiheit der Uveitis erzielt werden, sind weitere Therapieschritte vorerst nicht erforderlich.

#### Therapieschritt II:

Kann keine Reizfreiheit der Uveitis erzielt werden, reaktiviert die Uveitis bei einer systemischen Kortikoiddosis oberhalb der Cushing Schwelle oder treten neue Komplikationen der Uveitis auf, sollte auch unter Würdigung möglicher steroidbedingter unerwünschter Wirkungen nach 4-6 Wochen der Therapieschritt II erfolgen. Bei einem sehr schweren Verlauf der Uveitis kann ein entsprechend kürzeres Intervall gewählt werden.

Sowohl für Methotrexat, also auch für Cyclosporin A und Azathioprin wurde in der Vergangenheit ein positiver Effekt auf den Uveitisverlauf bei idiopathischer Arthritis im Kindesalter beschrieben. Da zudem ausreichende Langzeiterfahrungen mit diesen Wirkstoffen bestehen, um Verträglichkeit und Langzeitnebenwirkungen ausreichend beurteilen zu können, sollte bevorzugt auf diese Medikamente zurückgegriffen werden. Die Auswahl unter den drei Wirkstoffen sollte von den persönlichen Erfahrungen der Behandelnden mit den einzelnen Medikamenten sowie von den individuellen Faktoren bei jedem einzelnen Patienten abhängig gemacht werden. Bei dem Einsatz immunsuppressiver Medikamente sollte Erfahrung im Umgang und Monitoring der jeweiligen Präparate gegeben sein. Die empfohlenen Dosierungen dienen als Orientierungshilfe und sollten in jedem Einzelfall individuell angepasst werden.

Nach Beginn der Medikamentengabe sollte bis zum Wirkungseintritt eine perorale Kortikoidtherapie überlappend appliziert werden. Die Dosis sollte nach 8 Wochen unter die Cushing-Dosis gesenkt werden.

Die lokale Kortikoid-Augentropfen Gabe sollte auf das mindest mögliche Maß reduziert werden und mittelfristig 3 Applikationen täglich nicht überschreiten.

Bei schweren Uveitisschüben mit schwerwiegenden intraokulären Komplikationen (z.B. dichte Fibrinmembranen, dichte Glaskörperinfiltration, okuläre Hypotonie, Makulopathien) kann optional zusätzlich ein intravenöser Kortikosteroid-Stoß (s.o.) appliziert werden.

Kann eine Reizfreiheit der Uveitis erzielt werden, sind weitere Therapieschritte vorerst nicht erforderlich.

#### Therapieschritt III:

Kann keine Reizfreiheit der Uveitis erzielt werden, reaktiviert die Uveitis oder treten neue Komplikationen der Uveitis auf, sollte nach 8 bis 12 Wochen der Therapieschritt III erfolgen. Bei einem sehr schweren Verlauf der Uveitis kann ein entsprechend kürzeres Intervall gewählt werden.

Bei diesen Patienten mit schwerstem Verlauf der Uveitis sollten zusätzlich zur bisherigen Immunsuppression entweder Methotrexat, Cyclosporin A oder Azathioprin angewendet werden. Insbesondere sind Kombinationen von Methotrexat oder Azathioprin mit Cyclosporin A sinnvoll. Bezüglich der lokalen, peroralen und intravenösen Kortikoidgabe sollte wie bei Therapieschritt II verfahren werden.

Alternativ zur Kombinationstherapie mehrerer Immunsuppressiva ist zu diskutieren, ob die Einzelsubstanz individuell erhöht werden kann, um eine

immunsuppressive Monotherapie beizubehalten. Dosiserhöhungen des Methotrexat bis 20 mg/m<sup>2</sup> KO bzw. des Cyclosporin A bis 5 mg/kg/die (unter Monitoring des Serumspiegels) bzw. des Azathioprin bis auf 3mg/kg/die (nach Bestimmung der Thiopurin-Methyltransferase als maßgeblich abbauendem Enzym) sollten im Einzelfall entschieden werden.

Kann eine Reizfreiheit der Uveitis erzielt werden, sind weitere Therapieschritte vorerst nicht erforderlich. Kann wiederum keine Reizfreiheit der Uveitis erzielt werden, reaktiviert die Uveitis oder treten neue Komplikationen der Uveitis auf, sollte nach 8 bis 12 Wochen über eine Anwendung anderer Medikamente entschieden werden, wie z.B. Leflunomid oder TNF- $\alpha$  Inhibitoren.

Es spricht vieles dafür, dass eine frühe aggressive, antientzündliche Therapie, auch unter Verwendung von Immunsuppressiva, die Visusprognose verbessern kann. Prospektive, randomisierte kontrollierte Therapiestudien sind vonnöten.

#### Literatur

- <sup>1</sup> Aasland A, Flato B, Vandvik IH. Psychosocial Outcome in Juvenile Chronic Arthritis: A nine year follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Sep-Oct;15(5):561-8.
- <sup>2</sup> Andersson Gare B. Juvenile arthritis--who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 May-Jun;17(3):367-74.
- <sup>3</sup> Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International uveitis study group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*, 1976; 103: 234-235.
- <sup>4</sup> Breit W, Frosch M, Meyer U, Heinecke A, Ganser G. A subgroup specific evaluation of efficacy of triamcinolone-hexacetonide in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2696- 2702.
- <sup>5</sup> Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the diagnostic and therapeutic criteria committee of the american rheumatism section of the arthritis foundation. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 195-199.
- <sup>6</sup> Cassidy JT, Sullivan DB, Petty RE. Clinical patterns of chronic iridocyclitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 224-227.
- <sup>7</sup> Cassidy, J.T., Petty, R.E. Textbook of Pediatric Rheumatology, 4<sup>th</sup> Edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia American Academy of Pediatrics Section on rheumatology and section on ophthalmology. Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1993; 92: 295-296.
- <sup>8</sup> Cassidy JT, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology, 4<sup>th</sup> Edition, WB Saunders Co, 2001; Philadelphia.
- <sup>9</sup> Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2031-2034.
- <sup>10</sup> Chylack LT, Bienfang DC, Bellows AR, Stillmann JS. Ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 1026-1033.
- <sup>11</sup> Chylack LT Jr. The ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 217-223.
- <sup>12</sup> Cross AG. Uveitis in children. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1965; 85: 409-419.
- <sup>13</sup> Dana MR, Merayo-Llodes J, Schamberg DA, Foster CS. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 1997; 104: 236-244.
- <sup>14</sup> David J, Cooper C, Hickey L, Lloyd J, Dore C, McCullough C, Woo P. The functional and

- psychological outcomes of juvenile chronic arthritis in young adulthood. *Br J Rheumatol* 1994 Sep;33(9):876-81.
- 15 Foster CS, Barrett F. Cataract development and cataract surgery in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis (see comments). *Ophthalmology* 1993; 100: 809-817.
  - 16 Foster CS, Havrlikova K, Baltatzis S, Christen WG, Merayo-Llodes J. Secondary glaucoma in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 576-579.
  - 17 Frosch M, Herter B, Ganser G, Roth J, Harms E. Therapie der juvenilen chronischen Arthritis mit Sulfasalazin. *Monatschr Kinderheilkd*. 1997; 145: 724-728.
  - 18 Ganser G, Zepp F, Wagner N. Juvenile Rheumatoide Arthritis in Schulte, Schaub, Lenze, Spranger, Lehrbuch der Pädiatrie, Springer Verlag, 2000; 587-600.
  - 19 Ganser G. Physikalische Therapie bei juveniler chronischer Arthritis und Kollagenosen. *Akt Rheumatol*. 2002; 27: 213-220.
  - 20 Giannini EH, Malagan CN, Van Kerckhove C, et al. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1394-1397.
  - 21 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.
  - 22 Giordano M. Dauerprophylaxe der rezidivierenden „spondylitischen Iridozyklitis“ durch Antimalarika und nichtsteroidale Antiphlogistika. *Z Rheumatol* 1983; 41: 105-106.
  - 23 Goel KM, Shanks RQA. Follow-up of 100 cases of juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 25-31.
  - 24 Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 297 – 302.
  - 25 Hemady RK, Baer JC, Foster CS. Immunosuppressive drugs in the management of progressive, corticosteroid-resistant uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Int Ophthalmol Clin* 1992; 32: 241-252
  - 26 Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 131-136.
  - 27 Horneff G, Forster J, Seyberth HW, Michels H. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie zur Therapie mit Etanercept. *Monatschr Kinderheilkd*. 2001;149: 1066-1069.
  - 28 Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002; 109: 109-115.
  - 29 Kanski JJ. Anterior uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1794-1797.
  - 30 Kanski JJ, Shun-Shin GA. Systemic uveitis syndromes in childhood: an analysis of 340 cases. *Ophthalmology* 1984; 91: 1247-1252.
  - 31 Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988; 2: 641-645.
  - 32 Kanski JJ. Screening for uveitis in juvenile chronic arthritis. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 225-228.
  - 33 Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 1990; 34: 253-267.
  - 34 Kanski JJ. Lensectomy for complicated cataract in juvenile chronic iridocyclitis (see comments). *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 72-75.
  - 35 Key SN, Kimura SJ. Iridocyclitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Ophthalmol* 1975; 80: 425-429.

- <sup>36</sup> Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 737-742.
- <sup>37</sup> Kimura SJ, Hogan MJ, Thygeson P. Uveitis in children. *Arch Ophthalmol* 1954; 51: 80-88
- <sup>38</sup> Kimura SJ, Hogan MJ. Uveitis in children: analysis of 264 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1964; 62: 173-192.
- <sup>39</sup> Kiessling U, Doring E, Listing J, Meincke J, Schontube M, Strangfeld A, Zink A. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis in East Berlin 1980-88. *J Rheumatol.* 1998 Sep;25(9):1837-43.
- <sup>40</sup> Kotaniemi K. Late onset uveitis in juvenile-type chronic polyarthritis controlled with prednisolone, cyclosporin A and methotrexat. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 469-471
- <sup>41</sup> Kotaniemi K, Kaipainen-Seppanen O, Savolainen A, Karma A. A population-based study on uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 119-122.
- <sup>42</sup> Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. A prospective study. *Ophthalmology* 2001; 108: 2071-2075.
- <sup>43</sup> Kotaniemi K, Aho K, Kotaniemi A. Uveitis as a cause of visual loss in arthritis and comparable conditions. *J Reumatol* 2001b; 28: 309-312.
- <sup>44</sup> von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, Hormann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2001 Oct;60(10):940-5.
- <sup>45</sup> Lazar M, Weiner MJ, Leopold IH. Treatment of uveitis with methotrexate. *Am J Ophthalmol* 1969; 67: 383-387.
- <sup>46</sup> Leak AM, Woo P. Juvenile chronic arthritis, chronic iridocyclitis, and reactivity to histones. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 653-657.
- <sup>47</sup> Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342, 763-769.
- <sup>48</sup> Malagon C, Kerckhove C, Giannini EH, et al. The iridocyclitis of early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis: outcome in immunogenetically characterized patients. *J Rheumatol* 1992; 19: 160-163.
- <sup>49</sup> Michels H. Pharmakotherapie bei rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter. *Praktische Pädiatrie* 2001; 5: 278 – 288.
- <sup>50</sup> Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Döring E, Meincke J, Schöntube M, Zink A. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondylarthropathy. *J Rheumatol* 2000; 27: 2256-2263.
- <sup>51</sup> Ohno S, Char DH, Kimura SJ, O'Connor GR. HLA antigens and antinuclear antibody titres in juvenile chronic iridocyclitis. *Br J Ophthalmol* 1977; 61: 59-61.
- <sup>52</sup> Olson NY, Lindsey CB, Godfrey WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in chronic childhood iridocyclitis. *Am J Dis Chil* 1988; 142: 1289-1292.
- <sup>53</sup> Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 84-88
- <sup>54</sup> Perkins ES. Pattern of uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 1966; 50: 169-185
- <sup>55</sup> Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB. Clinical correlates of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1973; 83: 386-389.
- <sup>56</sup> Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur AM. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998 Oct;25(10):1991-4.
- <sup>57</sup> Ramadan A, Nussenblatt R. Cytotoxic agents in ocular inflammation. *Ophthalmol Clin North Am* 1997; 10: 377-387.
- <sup>58</sup> Reiff A, Takei S, Sadeghi S. et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant

- uveitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1411-1415.
- <sup>59</sup> Rosenberg AM, Oen KG. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 797-800.
- <sup>60</sup> Rosenberg AM, Oen KG. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 797-800
- <sup>61</sup> Rosenberg AM. Uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 158-173.
- <sup>62</sup> Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 137-141.
- <sup>63</sup> Ruperto N, Levinson JE, Ravelli A, Shear ES, Link Tague B, Murray K, Martini A, Giannini EH. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. I. Outcome status. *J Rheumatol*. 1997 May;24(5):945-51.
- <sup>64</sup> Ruperto N, Ravelli A, Levinson JE, Shear ES, Murray K, Link Tague B, Martini A, Glass DN, Giannini EH. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. II. Early predictors of outcome. *J Rheumatol*. 1997 May;24(5):952-8.
- <sup>65</sup> Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis. Analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology* 2001; 108: 1134-1139.
- <sup>66</sup> Sand BB, Krogh E. Topical indomethacin, a prostaglandin inhibitor, in acute anterior uveitis. A controlled clinical trial of non-steroid versus steroid anti-inflammatory treatment. *Acta Ophthalmol* 1991; 69: 145-148.
- <sup>67</sup> Savolainen HA, Kautianen H, Isomaki H, Aho K, Verronen P. Azathioprin in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study- *J Rheumatol* 1997; 24: 2444-2450.
- <sup>68</sup> Schaller JG, Johnson GD, Holborow EJ, et al. The association of antinuclear antibodies with the chronic iridocyclitis of juvenile rheumatoid arthritis (Still's disease). *Arthritis Rheumatol* 1974; 17: 409-416.
- <sup>69</sup> Schaller JG. Juvenile rheumatoid arthritis: series 1. *Arthritis Rheumatol* 1977; 20: 165-170.
- <sup>70</sup> Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 503-530.
- <sup>71</sup> Sherry DD, Mellins ED, Wedgewood RJ. Decreasing severity of chronic uveitis in children with pauciarticular arthritis. *Am j Dis Child* 1991; 145: 1026-1028.
- <sup>72</sup> Shetty AK, Zganjar BE, Ellis GS Jr, et al. Low-dose methotrexate in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis and sarcoid iritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36: 125-128.
- <sup>73</sup> Smiley WK. The visual prognosis in Still's disease with eye involvement. *Proc R Soc Med* 1960; 53: 196-199.
- <sup>74</sup> Smiley WK. The eye in juvenile rheumatoid arthritis. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1974; 94: 817-829.
- <sup>75</sup> Smith JR, Levinson RD, Holland GN, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 252-257.
- <sup>76</sup> Southwood TR, Malleson PN. Antinuclear antibodies and chronic arthritis (JCA): search for a specific autoantibody associated with JCA. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 595-598.
- <sup>77</sup> Spalter HF. The visual prognosis in juvenile rheumatoid arthritis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1975; 73: 554-570.
- <sup>78</sup> Speckmaier M, Findeisen J, Woo P, et al. Low-dose methotrexate in systemic onset

- juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 647-650.
- <sup>79</sup> Stoeber E. Prognosis in Juvenile Chronic Arthritis. *Eur J Pediatr* 1981; 135: 225 –228.
- <sup>80</sup> Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996; 103: 375-383.
- <sup>81</sup> Vesterdal E, Sury B. Iridocyclitis and bandshaped corneal opacity in juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1950; 28: 321-327.
- <sup>82</sup> Wakefield D, McCluskey P, Penny R. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in severe inflammatory eye disease. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 874-851.
- <sup>83</sup> Wallace CA, Bleyer WA, Sherry DD, et al. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 677-681.
- <sup>84</sup> Wallace CA, Levinson JE. Juvenile Rheumatoid Arthritis: Outcome and Treatment for the 1990s. *Rheum Disease Clinics of North Am* 1991; 17: 891–905.
- <sup>85</sup> Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998; 133: 266-268
- <sup>86</sup> Wolf MD, Lichter PR; Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1987; 94: 1242-1248.
- <sup>87</sup> Young BJ, Cunningham WF, Akingkein T. Double-masked, controlled clinical trial of 5% tolmetin versus 0,5% prednisolone versus 0,9% saline in acute endogenous nongranulomatous anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1982; 26: 389-391.
- <sup>88</sup> Zak M, Pederson FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology* 2000; 39: 198 –204.