



[https://printo.it/pediatric-rheumatology/LU\\_DE/intro](https://printo.it/pediatric-rheumatology/LU_DE/intro)

## Medikamentöse Therapien

Version von 2016

### Einleitung

In diesem Kapitel erhalten Sie Informationen über medikamentöse Therapien, die häufig bei der Behandlung von Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden. Jeder Abschnitt ist in 4 Hauptteile unterteilt.

### Beschreibung

In diesem Abschnitt erhalten Sie eine allgemeine Einführung zum jeweiligen Medikament mit seinem Wirkmechanismus und den zu erwartenden Nebenwirkungen.

### Dosierung/Arten der Anwendung

In diesem Abschnitt erhalten Sie Informationen über die Dosierung des Medikaments, in der Regel angegeben als mg/kg/Tag oder mg/Körperoberfläche (Quadratmeter), sowie Informationen über den Verabreichungsweg (z. B. Tabletten, Injektionen, Infusionen).

### Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt erhalten Sie Informationen über die bekanntesten Nebenwirkungen.

### Hauptindikationen für Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter

In diesem letzten Abschnitt werden Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter aufgeführt, für die das Medikament geeignet ist (Indikationen). Indikation bedeutet, dass das Medikament speziell an Kindern untersucht wurde und dass die Arzneimittelbehörden, wie z. B. die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) oder die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) und andere, die Zulassung für die Anwendung des Medikaments bei Kindern erteilt haben. In bestimmten Fällen kann Ihr Arzt auch entscheiden, das Medikament zu verschreiben, obwohl keine spezielle Zulassung erteilt wurde.

---

## **Kinderarzneimittelverordnung, Anwendung gemäß Zulassung und zulassungsüberschreitende Anwendung sowie zukünftige Therapieoptionen**

Bis vor 15 Jahren war die Anwendung von Medikamenten zur Behandlung von JIA und vielen anderen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter nicht ausreichend erforscht. Das bedeutete, dass Ärzte die Medikamente überwiegend aufgrund von persönlichen Erfahrungen und basierend auf an erwachsenen Patienten durchgeführten Studien verschrieben haben.

In der Tat war es in der Vergangenheit schwierig, klinische Studien im Bereich der Kinder- und Jugendrheumatologie durchzuführen. Dies lag einerseits an der fehlenden Finanzierung für Studien an Kindern und andererseits an einem mangelnden Interesse der pharmazeutischen Industrie an dem kleinen und nicht lukrativen pädiatrischen Markt. Vor einigen Jahren hat sich diese Situation dramatisch geändert. Grund war die Einführung des Gesetzes mit dem Titel „Best Pharmaceuticals for Children Act“ in den USA sowie eine spezielle Gesetzgebung für die Entwicklung von Medikamenten für Kinder (Paediatric Regulation) in der Europäischen Union (EU). Diese Initiativen zwangen die pharmazeutischen Unternehmen im Prinzip dazu, die Medikamente auch an Kindern zu untersuchen.

Die in den USA und der EU in Zusammenarbeit mit zwei großen Netzwerken – der Organisation für internationale Studien in der Kinder- und Jugendrheumatologie (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO unter [www.printo.it](http://www.printo.it))), der weltweit über 50 Länder angehören, und der in Nordamerika ansässigen Studiengruppe für die Zusammenarbeit in der Kinder- und Jugendrheumatologie (Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG unter [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org))) – eingeleiteten Initiativen hatten sehr positive Auswirkungen auf die Kinder- und Jugendrheumatologie und insbesondere auf die Entwicklung neuer Therapien für Kinder mit JIA. Hunderte von Familien mit Kindern mit JIA, die in den PRINTO- oder PRCSG-Zentren weltweit behandelt wurden, haben an diesen klinischen Studien teilgenommen, die allen Kindern mit JIA die Möglichkeit geben, mit Medikamenten behandelt zu werden, die speziell für sie geprüft wurden. Manchmal erfordert die Teilnahme an diesen Studien die Anwendung eines Placebos (d. h. eine Tablette oder eine Infusion ohne Wirkstoff), um sicherzustellen, dass das Prüfmedikament mehr Nutzen

---

als Schaden bringt.

Aufgrund dieser wichtigen Forschungstätigkeiten ist heute eine Reihe von Medikamenten speziell für die Anwendung bei JIA zugelassen. Das bedeutet, dass Arzneimittelbehörden, wie die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA, die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und verschiedene Nationalbehörden, die wissenschaftlichen Informationen aus klinischen Studien geprüft haben und den pharmazeutischen Unternehmen die Erlaubnis erteilt haben, auf dem Medikamentenetikett anzugeben, dass seine Anwendung bei Kindern wirksam und unbedenklich ist.

Die Liste der speziell für JIA zugelassenen Medikamente umfasst Methotrexat, Sulfasalazin, Etanercept, Adalimumab, Abatacept, Tocilizumab und Canakinumab.

Zurzeit oder zukünftig werden zahlreiche weitere Medikamente an Kindern untersucht. Daher besteht die Möglichkeit, dass Ihr Kind von seinem Arzt gebeten wird, an einer solchen Studie teilzunehmen. Es gibt andere Medikamente, die nicht explizit zur Anwendung bei JIA zugelassen sind. Dazu zählen verschiedene nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Azathioprin, Cyclosporin, Anakinra und Infliximab. Diese Medikamente werden ohne eine zugelassene Indikation eingesetzt (so genannte Zulassungsüberschreitende Anwendung), und der Arzt Ihres Kindes kann deren Anwendung insbesondere in solchen Fällen vorschlagen, in denen keine anderen Therapien zur Verfügung stehen.

### **Therapietreue**

Die Therapietreue ist von größter Bedeutung für die kurz- und langfristige Aufrechterhaltung einer guten Gesundheit.

Therapietreue bedeutet, dass Sie den vom Arzt Ihres Kindes verschriebenen Behandlungsplan befolgen. Dies kann verschiedene Aspekte beinhalten: die regelmäßige Einnahme der Medikamente, Routine-Untersuchungen in der Klinik, regelmäßige Physiotherapie, regelmäßige Laboruntersuchungen usw. Diese verschiedenen Aspekte greifen ineinander und bilden zusammen ein ganzheitliches Programm, das die Erkrankung bekämpft, den Körper Ihres Kindes stärkt und seine Gesundheit aufrechterhält. Häufigkeit der Einnahme/Gabe und Dosierung der Medikamente werden durch die Notwendigkeit bestimmt, einen bestimmten Medikamentenspiegel im Körper aufrechtzuerhalten. Wird das Behandlungsprotokoll nicht eingehalten, kann dies zu

---

unwirksam niedrigen Medikamentenspiegeln und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Schüben führen. Damit dies nicht passiert ist es wichtig, dass sowohl Spritzen als auch orale Medikamente regelmäßig verabreicht werden.

Der häufigste Grund für einen ausbleibenden Therapieerfolg ist die fehlende Therapietreue. Die Chancen für eine Zurückbildung der Erkrankung sind viel höher, wenn Sie den ärztlich verschriebenen medizinischen Behandlungsplan in allen Aspekten einhalten. Manchmal kann es schwierig für Eltern und Aufsichtspersonen sein, alle Komponenten der Behandlung zu befolgen. Dennoch ist es Ihre Aufgabe sicherzustellen, dass das Kind alle Möglichkeiten ausschöpfen kann, um einen gesundheitlichen Erfolg zu erzielen. Leider wird die Therapietreue mit fortschreitendem Alter des Kindes, insbesondere mit Eintritt in das Teenageralter, immer mehr zu einem schwierigen Thema. Teenager akzeptieren ihre Rolle als Patienten oft nicht mehr und übergehen die unangenehmen Teile ihrer Behandlung. Daher sind Schübe besonders in diesen Jahren sehr häufig. Doch die Befolgung des medizinischen Behandlungsplans ist der beste Garant für eine Zurückbildung der Erkrankung und Verbesserung der Lebensqualität.

## **1. NSAR - Nichtsteroidale Antirheumatika**

### **1.1 Beschreibung**

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) galten in der Vergangenheit als Standardtherapie bei vielen rheumatischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Sie spielen nach wie vor eine bedeutende Rolle und werden den meisten Kindern verschrieben. NSAR werden zur symptomatischen Therapie eingesetzt und haben eine entzündungshemmende, fiebersenkende und schmerzlindernde Wirkung. Symptomatisch bedeutet, dass sie zwar nicht direkt auf den Krankheitsverlauf einwirken und nur eine eingeschränkte Wirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung haben (wie es bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis beschrieben wurde), dass sie jedoch die Symptome der Entzündung kontrollieren können.

Ihre Wirkweise besteht hauptsächlich aus der Hemmung eines Enzyms (Cyclooxygenase), das bei der Bildung von an den entzündlichen Prozessen beteiligten Substanzen, den so genannten Prostaglandinen, eine wichtige Rolle spielt. Diese Substanzen üben jedoch auch eine

---

physiologische Funktion im Körper aus, die z.B. darin besteht den Magen zu schützen oder den Blutfluss in den Nieren zu regulieren. Durch diese physiologischen Wirkungen sind die meisten Nebenwirkungen der NSAR erklärbar (siehe unten). Aspirin wurde in der Vergangenheit großzügig eingesetzt, da es kostengünstig und wirksam ist. Heute wird es aufgrund der Nebenwirkungen jedoch seltener verabreicht. Zu den am häufigsten eingesetzten NSAR zählen Naproxen, Ibuprofen und Indomethacin.

Kürzlich wurden neue Generationen von NSAR auf dem Markt eingeführt, die unter der Bezeichnung Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer bekannt sind. Davon wurden jedoch nur wenige an Kindern untersucht (Meloxicam und Celecoxib). Diese Substanzen werden allerdings nicht großflächig bei Kindern eingesetzt. Sie scheinen weniger Nebenwirkungen auf den Magen zu haben als andere NSAR, gleichzeitig jedoch dieselbe therapeutische Wirkkraft zu besitzen. COX-2-Hemmer sind teurer als andere NSAR, und die Debatte über ihre Unbedenklichkeit und Wirksamkeit im Vergleich mit herkömmlichen NSAR ist noch nicht abgeschlossen. Die Erfahrungen mit COX-2-Hemmern bei pädiatrischen Patienten sind beschränkt. Meloxicam und Celecoxib haben sich in einer kontrollierten klinischen Studie als wirksam und sicher bei der Anwendung an Kindern erwiesen. Kinder sprechen auf die verschiedenen NSAR auf unterschiedliche Weise an. Daher kann ein NSAR bei einem Kind wirksam sein, während ein anderes versagt.

## **1.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Zur Bewertung der Wirksamkeit eines NSAR muss eine 4- bis 6-wöchige Behandlung mit einem NSAR durchgeführt werden. Da es sich bei NSAR jedoch nicht um krankheitsverändernde Medikamente handelt (d. h. sie können den Verlauf der Erkrankung nicht beeinflussen), werden sie häufiger zur Behandlung von mit der Arthritis einhergehenden Schmerzen, Steifigkeit und Fieber eingesetzt. Sie können als Saft oder Tablette verabreicht werden.

Nur wenige NSAR sind für die Anwendung bei Kindern zugelassen und zu den am häufigsten verabreichten NSAR zählen Naproxen, Ibuprofen, Indomethacin, Meloxicam und Celecoxib.

### **Naproxen**

10 - 20 mg/kg Naproxen werden täglich aufgeteilt in 2 Dosen

---

verabreicht.

### **Ibuprofen**

Ibuprofen wird Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren üblicherweise in einer Dosis von 30 - 40 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 3 - 4 Dosierungen, verabreicht. Die Kinder beginnen in der Regel am unteren Ende des Dosisbereichs und dann wird die Dosis nach Bedarf schrittweise gesteigert. Kinder mit leichter Krankheitsausprägung können mit 20 mg/kg/Tag behandelt werden; Dosen über 40 mg/kg/Tag können das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen erhöhen; Dosen über 50 mg/kg/Tag wurden noch nicht klinisch untersucht und werden daher nicht empfohlen. Die Höchstdosis beträgt 2,4 g/Tag.

### **Indomethacin**

Indomethacin wird Kindern im Alter zwischen 2 und 14-Jahren in einer Dosis von 2 - 3 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 - 4 Dosierungen, verabreicht. Die Dosis wird bis auf eine Höchstdosis von 4 mg/kg/Tag oder 200 mg/Tag gesteigert. Das Medikament sollte mit dem Essen oder unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden, um das Risiko einer Entzündung der Magenschleimhaut zu verringern.

### **Meloxicam**

Meloxicam wird Kindern im Alter von mindestens 2 Jahren in einer Dosis von 0,125 mg/kg einmal täglich oral mit einer Höchstdosis von 7,5 mg täglich oral verabreicht. In klinischen Studien wurde kein zusätzlicher Nutzen durch eine Erhöhung der Dosis auf > 0,125 mg/kg einmal täglich nachgewiesen.

### **Celecoxib**

Celecoxib kann Kindern ab 2 Jahren gegeben werden: bei Kindern zwischen 10 und 25 kg erfolgt die Verabreichung einer oralen Dosis von 50 mg zweimal täglich; bei Kindern > 25 kg wird eine orale Dosis von 100 mg zweimal täglich verabreicht.

Eine Kombination unterschiedlicher NSAR ist nicht empfohlen.

## **1.3 Nebenwirkungen**

NSAR sind in der Regel gut verträglich, es kommt seltener zu Nebenwirkungen als bei Erwachsenen. Gastrointestinale Beschwerden zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen und werden durch Schädigung der Magenschleimhaut hervorgerufen. Die Symptome reichen von leichten Bauchschmerzen nach Einnahme der Medikamente bis hin zu schweren Bauchschmerzen und Magenblutungen, die sich in

---

Form von schwarzem und weichem Stuhl darstellen können. Die Schädigung des Magen-Darm-Trakts (gastrointestinale Toxizität) durch NSAR bei Kindern ist schlecht dokumentiert, doch im Allgemeinen wird sie erheblich seltener beobachtet als bei Erwachsenen. Dennoch sollten Eltern und Patienten darüber aufgeklärt werden, dass das Medikament stets mit einer Mahlzeit einzunehmen ist, um das Risiko für Magenprobleme zu minimieren. Der Nutzen von Antazida, Histamin<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Misoprostol und Protonenpumpenhemmern zur Prophylaxe von schwerwiegenden NSAR-bedingten Magen-Darm-Komplikationen bei Kindern mit chronischer Arthritis ist noch nicht geklärt und es existieren diesbezüglichen keine offiziellen Empfehlungen. Die Nebenwirkungen in der Leber können eine Erhöhung der Leberenzyme bewirken, die jedoch außer im Falle von Aspirin vernachlässigbar ist.

Nierenprobleme sind selten und treten nur bei Kindern auf, bei denen bereits zuvor eine Funktionsstörung von Nieren, Herz oder Leber bestand.

Bei Patienten mit systemischer JIA kann ein NSAR (ebenso wie andere Medikamente) das Makrophagenaktivierungssyndrom auslösen. Dabei handelt es sich um eine Aktivierung des Immunsystems, die manchmal lebensbedrohlich sein kann.

NSAR können sich auf die Blutgerinnung auswirken, doch diese Wirkung ist außer bei Kindern, bei denen bereits eine Blutgerinnungsanomalie vorliegt, nicht klinisch signifikant. Aspirin ist das Medikament, das mehr Gerinnungsprobleme verursacht. Dieser Wirkung macht man sich bei der Behandlung von Erkrankungen zunutze, bei denen ein erhöhtes Thromboserisiko (Bildung pathologischer Blutgerinnsel innerhalb der Gefäße) besteht. In diesem Fall ist niedrigdosiertes Aspirin das Mittel der Wahl. Indomethacin kann bei therapieresistenten Kindern mit systemischer idiopathischer Arthritis zur Kontrolle des Fiebers nützlich sein.

#### **1.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

NSAR können bei allen Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden.

---

## **2. Cyclosporin A**

### **2.1 Beschreibung**

Cyclosporin A ist ein Immunsuppressivum, das ursprünglich zur Vorbeugung einer Organabstoßung bei Patienten nach einer Transplantation eingesetzt wurde. Heute wird das Medikament auch bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter eingesetzt. Es handelt sich um einen wirksamen Hemmer einer Gruppe von weißen Blutkörperchen, die eine grundlegende Rolle bei der Immunantwort spielen.

### **2.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Cyclosporin A kann als Saft oder Tablette in einer Dosierung von 3 - 5 mg pro kg/Tag aufgeteilt auf zwei Dosen verabreicht werden.

### **2.3 Nebenwirkungen**

Insbesondere bei hohen Dosen sind Nebenwirkungen relativ häufig und können sich daher einschränkend auf die Anwendung des Medikaments auswirken. Sie umfassen Nierenschäden, Bluthochdruck, Leberschäden, Gingivahyperplasie, Haarwachstum am Körper, Übelkeit und Erbrechen. Daher müssen unter Behandlung mit Cyclosporin regelmäßig körperliche Untersuchungen und Labortests durchgeführt werden, um die Nebenwirkungen des Medikaments zu überwachen. Das Kind muss seinen Blutdruck regelmäßig zu Hause kontrollieren.

### **2.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Makrophagenaktivierungssyndrom

Juvenile Dermatomyositis

## **3. Intravenöse Immunglobuline**

### **3.1 Beschreibung**

Immunglobulin ist eine andere Bezeichnung für Antikörper.



---

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) werden aus einem großen Plasmapool von gesunden Spendern hergestellt. Plasma ist der flüssige Bestandteil des menschlichen Bluts. IVIG werden zur Behandlung von Kindern eingesetzt, die aufgrund eines Immundefekts (einer Schwäche ihres Immunsystems) einen Antikörpermangel aufweisen. Die Wirkmechanismen von IVIG sind noch nicht eindeutig geklärt und können in unterschiedlichen Situationen variieren. IVIG haben sich auch bei einigen Autoimmun- und Rheumaerkrankungen als nützlich erwiesen.

### **3.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

IVIG werden über eine intravenöse Infusion – je nach Erkrankung mit unterschiedlichen Behandlungsschemata – verabreicht.

### **3.3 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen sind selten und umfassen anaphylaktische (allergische) Reaktionen, Muskelschmerzen, Fieber und Kopfschmerzen während der Infusion sowie ca. 24 Stunden nach der Infusion auftretende Kopfschmerzen und Erbrechen aufgrund einer nicht infektiösen Reizung der Hirnhäute (diese wird von Ärzten als aseptisch bezeichnet, d. h. es existiert eine Entzündung der Membranen rund um das Gehirn).

Diese Nebenwirkungen bilden sich spontan zurück. Bei einigen Patienten, insbesondere bei Patienten mit Kawasaki-Syndrom und Hypalbuminämie (verminderte Konzentration des Plasmaproteins Albumin), kann es unter einer IVIG-Therapie zu schwerem Bluthochdruck kommen. Diese Patienten müssen von einem erfahrenen Team sorgfältig überwacht werden.

IVIG sind frei von HIV-, Hepatitis- und den meisten anderen bekannten Viren.

### **3.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Kawasaki-Syndrom

Juvenile Dermatomyositis

---

## **4. Kortikosteroide**

### **4.1 Beschreibung**

Bei Kortikosteroiden handelt es sich um eine große Gruppe chemischer Substanzen (Hormone), die der Körper selbst produziert. Dieselben oder sehr ähnliche Substanzen können auch synthetisch hergestellt und zur Behandlung verschiedener Erkrankungen, einschließlich

Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter, eingesetzt werden.

Die Ihrem Kind verabreichten Steroide sind nicht dieselben wie die, die von Sportlern zur Leistungssteigerung eingesetzt werden.

Der vollständige Name der zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen eingesetzten Steroide lautet Glukokortikosteroide oder kürzer Kortikosteroide. Es handelt sich dabei um sehr leistungsstarke, schnell wirksame Medikamente, die die Entzündung unterdrücken, indem sie auf sehr komplexe Weise in das Immunsystem eingreifen. Häufig werden Kortikosteroide verabreicht, um eine schnellere klinische Verbesserung des Patientenzustandes zu bewirken, bevor die Wirkung anderer in Kombination mit den Kortikosteroiden verabreichter Medikamente einsetzt.

Zusätzlich zu ihrer das Immunsystem unterdrückenden und entzündungshemmenden Wirkung sind Kortikosteroide auch an vielen anderen Vorgängen im Körper beteiligt, wie z. B. an der Herz-/Kreislauffunktion und Stressreaktion, dem Wasser-, Zucker- und Fettstoffwechsel, der Blutdruckregulierung u. v. m.

Neben ihrer therapeutischen Wirkung haben Kortikosteroide jedoch auch erhebliche Nebenwirkungen, die insbesondere bei einer Langzeittherapie zum Tragen kommen. Es ist sehr wichtig, dass Ihr Kind von einem Arzt betreut wird, der über Erfahrungen mit der Behandlung der rheumatischen Erkrankung und der Minimierung der Nebenwirkungen dieser Medikamente verfügt.

### **4.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Kortikosteroide können systemisch eingesetzt (oral = Aufnahme über dem Mund durch Schlucken oder durch Einspritzen in die Vene) oder lokal verabreicht werden (durch Injektion in ein Gelenk oder äußerlich auf die Haut oder als Augentropfen bei Vorliegen einer Uveitis (Regenbogenhautentzündung)).

---

Dosis und Verabreichungsweg werden anhand der zu behandelnden Erkrankung und des Schweregrades ihrer Ausprägung gewählt. Die Wirksamkeit höherer Dosen, insbesondere bei Injektion, ist sehr hoch und setzt schnell ein.

Oral verabreichte Tabletten sind in verschiedenen Größen mit unterschiedlichen Mengen des Wirkstoffs erhältlich. Prednison oder Prednisolon zählen zu den beiden am häufigsten eingesetzten Präparaten.

Es gibt keine allgemein anerkannte Regel für die Dosishöhe und Verabreichungshäufigkeit der Medikamente.

Eine einmal tägliche Dosis (häufig morgens), in der Regel bis maximal 2 mg/kg/Tag (maximal 60 mg pro Tag), oder eine Dosis jeden zweiten Tag hat zwar weniger Nebenwirkungen, jedoch gleichzeitig auch eine geringere Wirkung als zwei über den Tag aufgeteilte Dosen, die gelegentlich notwendig sind, um die Erkrankung unter Kontrolle zu halten. Bei schwerem Krankheitsverlauf kann sich der Arzt für die Gabe von hochdosiertem Methylprednisolon entscheiden, das in der Regel in einem Krankenhaus einmal täglich über mehrere aufeinanderfolgende Tage (bis zu 30 mg/kg/Tag bei maximal 1 g/Tag) als Infusion in die Vene (intravenös) verabreicht wird.

Gelegentlich erfolgt auch die einmal tägliche intravenöse Verabreichung von kleineren Dosen, wenn sich die orale Aufnahme des Medikaments als problematisch erwiesen hat.

Die Injektion eines lang wirksamen (Depot-)Kortikosteroids in die entzündeten Gelenke (intraartikulär) ist die Behandlung der Wahl bei juveniler idiopathischer Arthritis. Bei Depot-Kortikosteroiden (in der Regel Triamcinolonhexacetonid) ist der aktive Steroid-Wirkstoff an kleine Kristalle gebunden, die sich unmittelbar nach der Injektion in die Gelenkhöhle rund um die innere Gelenkoberfläche ausbreiten und das Kortikosteroid über einen längeren Zeitraum freisetzen. Auf diese Weise lässt sich häufig eine langfristige entzündungshemmende Wirkung erzielen.

Die Dauer dieser Wirkung ist stark schwankend, bei den meisten Patienten beträgt sie in der Regel mehrere Monate. Je nach Anzahl der zu behandelnden Gelenke und Alter des Patienten können in einer Sitzung ein oder mehrere Gelenke unter Anwendung individueller Kombinationen aus einem örtlich wirkenden Schmerzmittel (z. B. hautbetäubende Salbe oder Spray), einer örtlichen Betäubung, einer Sedierung (Midazolam, Entonox) oder einer Vollnarkose behandelt

---

werden.

### **4.3 Nebenwirkungen**

Zwei Haupttypen von Kortikosteroid-Nebenwirkungen treten auf: Nebenwirkungen aufgrund der fortgesetzten Anwendung hoher Dosen und Nebenwirkungen, die sich infolge des Therapieabbruchs ergeben. Wenn Kortikosteroide dauerhaft über mehr als eine Woche eingenommen werden, dürfen sie nicht plötzlich abgesetzt werden, da dies zu gravierenden Problemen führen kann. Diese Probleme entstehen aufgrund einer unzureichenden körpereigenen Produktion von Steroiden, da diese durch die Gabe von synthetischen Mitteln unterdrückt wurde. Das Auftreten von Kortikosteroid-bedingten Nebenwirkungen, deren Art und Schweregrad, ist individuell unterschiedlich und daher schwer vorherzusagen.

Die Nebenwirkungen sind in der Regel vom Dosierungs- und Verabreichungsschema abhängig. Das bedeutet, dass dieselbe Gesamtdosis mehr Nebenwirkungen hat, wenn sie auf den Tag aufgeteilt wird als wenn sie einmal morgendlich verabreicht wird. Die auffälligste erkennbare Nebenwirkung ist ein verstärktes Hungergefühl, das zu einer Gewichtszunahme und der Entstehung von Dehnungsstreifen der Haut führt. Es ist sehr wichtig, dass sich die betroffenen Kinder ausgewogen, fett- und zuckerarm und ballaststoffreich ernähren, um einer Gewichtszunahme entgegenzuwirken. Gesichtsakne kann mit lokal wirksamen Hautpräparaten behandelt werden. Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen mit einhergehender Nervosität und Schwindel sind üblich. Bei einer Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden kommt es häufig zu Wachstumsstörungen. Um diese schwerwiegende Nebenwirkung bei Kindern zu vermeiden, geben Ärzte Kortikosteroide in der Regel über den kürzest möglichen Zeitraum und in der geringstmöglichen Dosis. Man geht davon aus, dass sich Wachstumsstörungen mit einer Dosis von unter 0,2 mg/kg/Tag (oder maximal 10 mg/Tag, je nachdem, welche Dosis niedriger ist) vermeiden lassen.

Auch die Abwehr von Infektionskrankheiten kann gestört sein. Je nach Intensität der Immunsuppression leiden betroffene Kinder unter häufigen und schwerwiegenden Infektionen. Windpocken können bei immunsupprimierten Kindern einen sehr schweren Verlauf nehmen.

---

Daher müssen Sie Ihren Arzt umgehend verständigen, wenn bei Ihrem Kind die ersten Symptome auftreten oder Sie feststellen, dass Ihr Kind engen Kontakt zu einer Person hatte, die danach an Windpocken erkrankt ist.

Je nach individueller Situation können Antikörper gegen den Windpockenvirus injiziert oder antivirale (gegen das Virus gerichtete) Medikamente verabreicht werden.

Die meisten nicht sichtbaren Nebenwirkungen lassen sich durch eine engmaschige Überwachung während der Behandlung aufdecken. Dazu zählt der Verlust von Knochenmineralien, was zu einer Schwächung der Knochen und einer erhöhten Anfälligkeit für Knochenbrüche führt (Osteoporose). Osteoporose lässt sich mittels einer speziellen Methode, der so genannten Densitometrie (Knochendichtemessung), diagnostizieren und im Verlauf beobachten. Man geht davon aus, dass eine ausreichende Zufuhr von Kalzium (ca. 1000 mg/Tag) und Vitamin D das Fortschreiten von Osteoporose verlangsamen kann.

Zu den Nebenwirkungen am Auge zählen grauer Star und erhöhter Augeninnendruck (Glaukom). Wenn sich bei Ihrem Kind ein Bluthochdruck (Hypertonie) entwickelt, ist es wichtig, die Salzzufuhr in der Ernährung einzuschränken. Es kann zu einer Erhöhung der Blutzuckerspiegel kommen, wodurch ein steroid-bedingter Diabetes ausgelöst werden kann. In diesem Fall muss auf eine zucker- und fettarme Ernährung geachtet werden.

Intraartikuläre Steroidinjektionen (in die Gelenke) sind häufig mit Nebenwirkungen verbunden. Es besteht das Risiko des Austritts des Medikaments aus dem Gelenk entlang des Einstichkanals in das umliegende Gewebe mit resultierender lokaler Hautatrophie (Gewebsschwund) oder Kalzinose (Ablagerung von Kalziumsalzen). Das Risiko von Steroidinjektion-bedingten Infektionen scheint extrem gering zu sein (wenn die intraartikulären Injektionen von einem erfahrenen Arzt durchgeführt werden, treten sie bei ca. 1 von 10.000 Injektionen auf).

#### **4.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Kortikosteroide können bei allen Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden. In der Regel werden sie über den kürzest möglichen Zeitraum und in der geringstmöglichen Dosis

---

verabreicht.

## **5. Azathioprin**

### **5.1 Beschreibung**

Azathioprin ist ein Medikament, das die körpereigene natürliche Immunität senkt.

Es blockiert die Synthese von DNA, einen Prozess, der in allen Zellen im Rahmen von Zellteilungen stattfinden muss. Die Hemmung der Immunfunktion ist auf die Wirkung zurückzuführen, die das Medikament auf das Wachstum einer bestimmten Art von weißen Blutzellen (Lymphozyten) ausübt.

### **5.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Azathioprin wird oral in einer Dosis von 2-3 mg/kg/Tag bis zu maximal 150 mg/Tag verabreicht.

### **5.3 Nebenwirkungen**

Azathioprin ist zwar in der Regel besser verträglich als Cyclophosphamid, doch es kann mit einigen Nebenwirkungen verbunden sein. Eine engmaschige Überwachung ist deshalb erforderlich. Erkrankungen bzw. Störungen des Magen-Darm-Trakts (Geschwüre im Mund, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen) sind nicht selten. Auch eine Schädigung der Leber kann in seltenen Fällen auftreten. Es kann zu einer Verringerung der Anzahl zirkulierender weißer Blutzellen (Leukopenie) kommen, die in den meisten Fällen dosisabhängig ist. Seltener ist eine Senkung der Thrombozyten (Blutplättchen)-zahl oder Anzahl an roten Blutkörperchen. Bei ca. 10 % der Patienten besteht ein höheres Risiko für derartige Blutbildveränderungen (Zytopenie oder Verringerung der Anzahl weißer oder roter Blutkörperchen oder der Thrombozyten). Dieses Risiko ist wahrscheinlich auf einen genetischen Defekt (partieller Thiopurin-Methyltransferasemangel (TPMT-Mangel), auch als genetischer Polymorphismus bekannt) zurückzuführen. Das Vorliegen dieses Defekts kann vor Einleitung der Behandlung getestet werden. Ansonsten kann das Blutbild 7 bis 10 Tage nach Behandlungsbeginn

---

und dann in regelmäßigen monatlichen oder zweimonatigen Abständen kontrolliert werden.

Die Langzeitanwendung von Azathioprin kann theoretisch mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden sein; doch dafür liegen keine schlüssigen Beweise vor.

Ebenso wie bei anderen Immunsuppressiva besteht bei einer Behandlung mit Azathioprin ein erhöhtes Infektionsrisiko. Insbesondere eine Herpes-Zoster-Infektion wird bei Patienten unter Azathioprin-Behandlung häufiger beobachtet.

## **5.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Juveniler systemischer Lupus erythematodes

Einige Formen der systemischen Vaskulitis im Kinder- und Jugendalter

## **6. Cyclophosphamid**

### **6.1 Beschreibung**

Cyclophosphamid ist ein Immunsuppressivum, das die Entzündung reduziert und das Immunsystem unterdrückt. Es blockiert die Zellvermehrung und greift in die Synthese von DNA ein. Daher ist es besonders wirksam bei Zellen, die sich sehr aktiv teilen, wie z. B. Blut-, Haar- und Darmschleimhautzellen (Zellen müssen neue DNA herstellen, um sich zu reproduzieren). Cyclophosphamid wirkt hauptsächlich auf weiße Blutzellen, die so genannten Lymphozyten, deren Veränderung in Bezug auf Funktion und Anzahl die Unterdrückung der Immunantwort erklärt. Cyclophosphamid wird zur Behandlung bestimmter Krebsarten eingesetzt. Bei Rheumaerkrankungen, bei denen es als intermittierende Therapie (mit festgelegten behandlungsfreien Zeiten) eingesetzt wird, sind die Nebenwirkungen geringer als bei Krebspatienten.

### **6.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Cyclophosphamid wird oral verabreicht (1 - 2 mg/kg/Tag) oder häufiger intervenös (in der Regel mit monatlicher Stoßtherapie in einer Dosis von 0,5 - 1,0 g/ Quadratmeter Körperoberfläche über 6 Monate und dann 2 Stoßtherapien alle 3 Monate oder alternativ mit einer Stoßtherapie von

---

500 mg/Quadratmeter Körperoberfläche alle 2 Wochen bei insgesamt 6 Infusionen).

### **6.3 Nebenwirkungen**

Cyclophosphamid ist ein Medikament, das die Immunabwehr stark reduziert und zahlreiche Nebenwirkungen hat. Eine engmaschige Überwachung durch Laboruntersuchungen ist insofern erforderlich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Übelkeit und Erbrechen. Es kann zu einer vorübergehenden Haarausdünnung kommen.

Eine starke Senkung der Anzahl zirkulierender weißer Blutzellen oder Thrombozyten kann auftreten, die eine Dosisanpassung oder ein vorübergehendes Absetzen des Medikaments erforderlich macht. Es kann zu Blasenveränderungen (Blut im Urin) kommen, die jedoch unter einer täglichen oralen Behandlung häufiger auftreten als bei monatlichen Stoßtherapien. Dieses Problem kann durch reichliches Trinken von Wasser vermieden werden. Nach einer Stoßtherapie wird in der Regel Flüssigkeit intravenös verabreicht, um das Cyclophosphamid aus dem Körper auszuwaschen. Bei einer Langzeitbehandlung besteht das Risiko der Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit und einer höheren Krebshäufigkeit. Das Risiko für diese Komplikationen ist von der Gesamtdosis des Medikaments abhängig, die ein Patient im Laufe der Jahre eingenommen hat.

Cyclophosphamid schwächt die Immunabwehr und erhöht das Risiko für Infektionen. Dies gilt insbesondere bei Gabe von Cyclophosphamid in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die sich auf die Immunabwehr auswirken, wie z. B. hochdosierte Kortikosteroide.

### **6.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Juveniler systemischer Lupus erythematodes  
Einige Formen der systemischen Vaskulitis

## **7. Methotrexat**

### **7.1 Beschreibung**

Methotrexat ist ein Medikament, das bereits seit vielen Jahren bei



---

verschiedenen Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter eingesetzt wird. Methotrexat wurde ursprünglich als Anti-Krebs-Medikament eingesetzt, da es in der Lage ist, die Zellteilungsrate (Proliferation) zu verlangsamen.

Diese Wirkung macht sich jedoch nur bei höheren Dosen bemerkbar. Bei niedrigen und intermittierenden (mit Unterbrechungen verabreichten) Dosen, wie sie bei rheumatischen Erkrankungen angewandt werden, erzielt Methotrexat seine entzündungshemmende Wirkung durch andere Mechanismen. Bei Anwendung solcher kleinen Dosen treten die meisten der bei größeren Dosen beobachteten Nebenwirkungen entweder nicht auf oder diese Nebenwirkungen sind einfach zu überwachen und zu behandeln.

## **7.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Methotrexat ist in zwei Hauptformulierungen verfügbar: als Tabletten oder Injektionsflüssigkeit. Es wird nur einmal pro Woche, immer am selben Wochentag, verabreicht. Die übliche Dosis beträgt 10 - 15 mg/Quadratmeter Körperoberfläche/Woche (gewöhnlich bis maximal 20 mg/Woche). Die zusätzliche Gabe von Folin- oder Folsäure 24 Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat kann die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen senken.

Dosis und Verabreichungsweg werden vom Arzt anhand des individuellen Patientenzustands gewählt.

Tabletten werden besser aufgenommen, wenn sie vor dem Essen und vorzugsweise mit Wasser eingenommen werden. Die Injektionen können kurz unter die Haut verabreicht werden, ähnlich wie bei Insulininjektionen bei Diabetes. Sie können jedoch auch in den Muskel oder selten in die Vene verabreicht werden.

Injektionen haben den Vorteil, dass sie besser aufgenommen werden und in der Regel zu weniger Magenproblemen führen. Bei der Methotrexat-Therapie handelt es sich in der Regel um eine Langzeittherapie über mehrere Jahre. Die meisten Ärzte empfehlen, die Behandlung über mindestens 6 - 12 Monate, nachdem die Erkrankung unter Kontrolle gebracht wurde (Remission), fortzusetzen.

## **7.3 Nebenwirkungen**

Die meisten Kinder unter Methotrexat zeigen nur sehr wenige

---

Nebenwirkungen. Diese umfassen Übelkeit und Magenprobleme, die sich durch die nächtliche Einnahme des Medikaments in den Griff bekommen lassen. Zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen wird häufig ein Vitamin, Folsäure, verschrieben.

Manchmal kann die Anwendung von Medikamenten gegen Übelkeit vor und nach der Gabe von Methotrexat oder die Umstellung auf die injizierbare Medikamentenformulierung (Spritze unter die Haut) Abhilfe schaffen. Weitere Nebenwirkungen umfassen Mundgeschwüre und seltener Hautausschlag. Husten und Atemnot treten bei Kindern selten auf. Eine etwaige Wirkung auf die Blutzellenzahl ist in der Regel von leichter Ausprägung. Eine langfristige Leberschädigung (Leberfibrose) scheint bei Kindern sehr selten zu sein, da andere hepatotoxische (die Leber schädigende) Faktoren, wie z. B. Alkoholkonsum, nicht vorliegen. Die Methotrexat-Therapie wird üblicherweise unterbrochen, wenn es zu einer Erhöhung der Leberenzyme kommt und fortgesetzt, sobald die Werte wieder normal sind. Daher sind während der Methotrexat-Therapie regelmäßige Blutuntersuchungen notwendig. Das Infektionsrisiko ist bei mit Methotrexat behandelten Kindern in der Regel nicht erhöht.

Wenn Ihr Kind ein Teenager ist, sollten Sie noch weitere Punkte berücksichtigen. Alkoholkonsum ist strikt zu vermeiden, da er die Lebertoxizität von Methotrexat erhöhen kann. Methotrexat kann das ungeborene Kind schädigen. Daher ist es sehr wichtig, dass wirksame Verhütungsmethoden angewandt werden, wenn ein junger Mensch sexuell aktiv wird.

## **7.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Juvenile idiopathische Arthritis

Juvenile Dermatomyositis

Juveniler systemischer Lupus erythematodes

Lokalisierte Sklerodermie

## **8. Leflunomid**

### **8.1 Beschreibung**

Leflunomid ist eine alternative Behandlungsoption bei Patienten, die auf

---

Methotrexat nicht ansprechen oder das Medikament nicht vertragen. Die Erfahrungen mit diesem Medikament bei juveniler Arthritis sind noch begrenzt, das Medikament wurde von den Arzneimittelbehörden nicht zur Anwendung bei JIA zugelassen.

### **8.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Kinder mit einem Körpergewicht von 40 kg erhalten 100 mg Leflunomid über drei Tage gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 20 mg pro Tag. Da Leflunomid eine teratogene Wirkung hat (kann Fehlbildungen des Babys im Mutterleib verursachen), muss bei jungen Mädchen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen, bevor mit der Gabe dieses Medikaments begonnen wird. Außerdem sind wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden.

### **8.3 Nebenwirkungen**

Durchfall, Übelkeit und Erbrechen zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen. Im Falle einer Toxizität muss eine Behandlung mit Colestyramin unter ärztlicher Aufsicht eingeleitet werden.

### **8.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Juvenile idiopathische Arthritis (Das Medikament ist für die Anwendung bei juveniler idiopathischer Arthritis nicht zugelassen.)

## **9. Hydroxychloroquin**

### **9.1 Beschreibung**

Hydroxychloroquin wurde ursprünglich zur Behandlung von Malaria eingesetzt. Das Medikament übt nachweislich eine Wirkung auf verschiedene entzündliche Prozesse aus.

### **9.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Es wird einmal täglich in Tablettenform in einer Dosis von bis zu 7 mg/kg/Tag mit dem Essen oder einem Glas Milch eingenommen.

---

### **9.3 Nebenwirkungen**

Hydroxychloroquin ist im Allgemeinen gut verträglich. Es kann zu einer Magen-Darm-Unverträglichkeit, hauptsächlich Übelkeit, kommen, die jedoch nicht von schwerer Ausprägung ist. Die Hauptproblematik besteht in einer Schädigung (Toxizität) der Augen. Hydroxychloroquin sammelt sich in der Netzhaut (Retina) des Auges an, wo es selbst nach Absetzen des Medikaments über einen langen Zeitraum zurückbleibt. Diese Veränderungen sind zwar selten, können jedoch selbst nach Absetzen des Medikaments noch zur Erblindung führen. Bei den derzeit eingesetzten niedrigen Dosen tritt diese Augenproblematik jedoch extrem selten auf.

Durch eine frühzeitige Entdeckung dieser Komplikation lässt sich der Verlust des Sehvermögens nach Absetzen des Medikaments vermeiden. Daher sind regelmäßige Augenuntersuchungen notwendig. Es wird jedoch darüber diskutiert, ob und wie häufig diese Kontrollen durchgeführt werden müssen, wenn Hydroxychloroquin in geringen Dosen verabreicht wird, wie dies bei rheumatischen Erkrankungen der Fall ist.

### **9.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Juvenile Dermatomyositis

Juveniler systemischer Lupus erythematodes

## **10. Sulfasalazin**

### **10.1 Beschreibung**

Sulfasalazin besteht aus einer Kombination eines antibakteriellen und eines entzündungshemmenden Medikaments. Es wurde vor vielen Jahren entwickelt, als man noch glaubte, dass es sich bei rheumatoider Arthritis um eine Infektionskrankheit handelt. Trotz der Tatsache, dass sich der Grund für den Einsatz von Sulfasalazin im Nachhinein als falsch herausgestellt hat, hat es sich dennoch bei einigen Arthritisformen sowie bei einer Gruppe von chronischen Darmerkrankungen als wirksam herausgestellt.

---

## **10.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Sulfasalazin wird oral in einer Dosis von 50 mg/kg/Tag bis zu maximal 2 g/Tag verabreicht.

## **10.3 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen sind nicht ungewöhnlich. Daher müssen regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt werden. Sie umfassen Magen-Darm-Probleme (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall), Allergien mit Hautausschlag, Leberfunktionsstörungen (erhöhte Transaminasen), reduzierte Anzahl zirkulierender Blutzellen sowie erniedrigte Immunoglobulinkonzentration im Serum.

Dieses Medikament sollte auf keinen Fall bei systemischer JIA oder JSLE eingesetzt werden, da es schwere Krankheitsschübe oder das Makrophagenaktivierungssyndrom auslösen kann.

## **10.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Juvenile idiopathische Arthritis (hauptsächlich bei Enthesitis-assoziiierter JIA)

# **11. Colchicin**

## **11.1 Beschreibung**

Colchicin ist seit vielen Jahrhunderten bekannt. Es wird aus dem getrockneten Samen der Herbst-Zeitlosen (Colchicum) gewonnen, einer Blütenpflanze aus der Familie der Liliengewächse. Colchicin hemmt die Aktivität (Zahl und Funktion) der weißen Blutzellen und blockiert auf diese Weise die Entzündung.

## **11.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Colchicin wird oral, in der Regel in einer Dosis von 1 - 1,5 mg/Tag, verabreicht. In einigen Fällen können auch höhere Dosen (2 oder 2,5 mg/Tag) notwendig sein. Sehr selten, bei Vorliegen von Resistenzen,

---

wird das Medikament intravenös verabreicht.

### **11.3 Nebenwirkungen**

Die meisten Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt. Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und gelegentliche Bauchkrämpfe können durch eine laktosefreie Ernährung gebessert werden. Diese Nebenwirkungen sprechen in der Regel auch auf eine vorübergehende Senkung der Colchicin-Dosis an.

Sobald die Symptome verschwunden sind, kann der Versuch unternommen werden, die Dosis langsam wieder auf ihr ursprüngliches Niveau zu steigern. Es kann zu einer Verringerung der Blutzellenzahl kommen. Daher muss in regelmäßigen Abständen das Blutbild kontrolliert werden.

Muskelschwäche (Myopathie) kann bei Patienten mit Nieren-/oder Leberproblemen auftreten. Die Patienten erholen sich jedoch sofort nach Absetzen des Medikaments.

Eine weitere seltene Nebenwirkung umfasst Veränderungen der peripheren Nerven (Neuropathie); in diesen seltenen Fällen erholen sich die Patienten eventuell langsamer. Gelegentlich treten Ausschlag und Haarausfall auf.

Nach Aufnahme einer zu großen Menge des Medikaments kann es zu einer schweren Vergiftung kommen. Die Behandlung einer Colchicin-Vergiftung muss von einem Arzt durchgeführt werden. In der Regel erholt sich ein Patient allmählich von der Vergiftung, doch gelegentlich kann eine Überdosierung zum Tode führen. Eltern müssen besonders sorgfältig darauf achten, das Medikament außerhalb der Reichweite von kleinen Kindern aufzubewahren. Die Colchicin-Behandlung bei familiärem Mittelmeerfieber kann nach Rücksprache mit einem Gynäkologen eventuell während der Schwangerschaft fortgesetzt werden.

### **11.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Familiäres Mittelmeerfieber

Einige andere autoinflammatorische Syndrome, wie z. B. wiederkehrende Perikarditis (Herzbeutelentzündung)

---

## **12. Mycophenolat Mofetil**

### **12.1 Beschreibung**

Bei einigen Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter kommt es zu einer Überaktivierung von Teilen des Immunsystems. Mycophenolat Mofetil hemmt die Vermehrung von B- und T-Lymphozyten (das sind spezielle weiße Blutzellen); anders ausgedrückt vermindert es die Geschwindigkeit der Bildung bestimmter immunaktiver Zellen. Die Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil ist auf diese Hemmung zurückzuführen und setzt einige Woche nach Behandlungsbeginn ein.

### **12.2 Dosierung/Arten der Anwendung**

Das Medikament kann in Tablettenform oder als Pulver zum Auflösen in einer Dosis von 1 - 3 g/Tag verabreicht werden. Es wird empfohlen, Mycophenolat Mofetil zwischen den Mahlzeiten einzunehmen, da die Aufnahme des Medikaments durch die Nahrungsaufnahme gehemmt werden kann. Wenn eine Dosis ausgelassen wird, darf der Patient beim nächsten Mal nicht die doppelte Dosis einnehmen. Das Produkt ist gut verschlossen in der Originalverpackung aufzubewahren. Idealerweise sollten die Medikamentenkonzentrationen im Blut durch Analyse von Blutproben bestimmt werden, die zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines Tages entnommen werden. Auf diese Weise ist eine korrekte Anpassung der Dosis bei dem jeweiligen Patienten möglich.

### **12.3 Nebenwirkungen**

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Magen-Darm-Beschwerden, die in 10 - 30 % der Fälle, insbesondere bei Behandlungsbeginn, auftreten. Es kann zu Durchfall, Übelkeit, Erbrechen oder Verstopfung kommen. Sollten diese Nebenwirkungen fortbestehen, kann die Dosis verringert oder eine Umstellung auf ein vergleichbares Präparat (Myfortic) in Erwägung gezogen werden. Da das Medikament zu einer Verringerung der Anzahl weißer Blutzellen und/oder Thrombozyten führen kann, müssen diese Parameter einmal pro Monat kontrolliert werden. Wird eine Abnahme der Anzahl weißer Blutzellen und/oder Thrombozyten festgestellt, muss das Medikament vorübergehend abgesetzt werden.

---

Mycophenolat Mofetil kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen. Medikamente, die das Immunsystem unterdrücken, können eine anomale Reaktion auf einen Lebendimpfstoff hervorrufen. Daher wird empfohlen, Ihr Kind nicht mit Lebendimpfstoffen, wie z. B. gegen Masern, impfen zu lassen. Sprechen Sie vor etwaigen Impfungen oder Reisen ins Ausland mit dem Arzt Ihres Kindes. Während der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil darf eine Patientin nicht schwanger werden. Regelmäßige körperliche Untersuchungen (monatlich) und Blut- und Urinkontrollen sind notwendig, um mögliche Nebenwirkungen zu erkennen und zu behandeln.

## **12.4 Hauptindikationen bei Rheumaerkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

Juveniler systemischer Lupus erythematodes

## **13. Biologika**

In den letzten Jahren wurden als Biologika bezeichnete Medikamente auf dem Markt eingeführt, die ganz neue Therapieperspektiven eröffnet haben. Ärzte verwenden diesen Begriff für Medikamente, die mit Mitteln der Biotechnologie und gentechnisch veränderten Organismen (Bioengineering) hergestellt werden und sich im Gegensatz zu Methotrexat oder Leflunomid hauptsächlich gegen spezielle Moleküle (Tumornekrosefaktor oder TNF, Interleukin 1 oder 6 oder einen T-Zell-Rezeptor-Antagonisten) richten. Man hat herausgefunden, dass Biologika wirksam zur Hemmung des bei JIA typischen Entzündungsprozesses eingesetzt werden können. Es gibt mittlerweile unterschiedliche Biologika, die beinahe alle speziell für die Anwendung bei JIA zugelassen sind.

Alle Biologika sind sehr teuer. Für einige dieser Behandlungen wurden Biosimilars (Nachahmerprodukte) entwickelt, so dass nach Ablauf des Patents möglicherweise vergleichbare Medikamente zu geringeren Preisen erhältlich sein werden.

Im Allgemeinen gilt, dass alle Biologika mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden sind. Daher ist es sehr wichtig, die Patienten/Eltern aufzuklären und vorbeugende Maßnahmen, wie z. B. Impfungen, zu ergreifen (wichtig ist, dass Impfungen mit Lebendimpfstoffen vor Einleitung der Behandlung durchgeführt werden



---

müssen, während andere Impfungen auch währenddessen verabreicht werden dürfen). Patienten, bei denen eine Behandlung mit Biologika in Erwägung gezogen wird, müssen unbedingt auf Tuberkulose (z.B. mit dem Tuberkulin-Hauttest oder PPD) untersucht werden. Allgemein gilt, dass das Biologikum bei Auftreten einer Infektion zumindest zeitweise abgesetzt werden muss. Diese Entscheidung muss immer in Absprache mit dem behandelnden Arzt individuell für den jeweiligen Patienten getroffen werden.

Hinweise zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Biologika und Tumoren finden Sie im nachfolgenden Abschnitt „Anti-TNF-Medikamente“.

Es stehen nicht ausreichend Informationen über die Anwendung von Biologika während der Schwangerschaft zur Verfügung; im Allgemeinen wird empfohlen, die Einnahme der Medikamente abzubrechen. Doch auch hier muss eine Einzelfallbewertung durchgeführt werden.

Die mit der Anwendung anderer Biologika verbundenen Risiken sind wahrscheinlich mit den Risiken vergleichbar, die im Zusammenhang mit der Anti-TNF-Therapie besprochen werden. Doch die Anzahl der behandelten Patienten ist geringer und die

Nachbeobachtungszeiträume sind kürzer. Einige unter der Behandlung beobachtete Komplikationen, wie z. B. das Auftreten des Makrophagenaktivierungssyndroms bei einigen Patienten, scheinen eher durch die zugrundeliegende Erkrankung (systemische JIA beim Makrophagenaktivierungssyndrom) als die Behandlung selbst bedingt zu sein. Besonders unter Anakinra wurden schmerzhafte Injektionen beobachtet, die zum Behandlungsabbruch geführt haben.

Anaphylaktische (allergische) Reaktionen treten hauptsächlich bei der intravenösen Behandlung auf.

### **13.1 Anti-TNF-Medikamente**

Bei Anti-TNF-Medikamenten handelt es sich um Wirkstoffe, die den Tumornekrosefaktor (TNF), einen zentralen Vermittler der Entzündungsprozesse, hemmen. Sie werden entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht und sind bei den meisten Patienten wirksam. Ihre Wirkung setzt relativ schnell ein, bei einer Anwendungsdauer von wenigen Behandlungsjahren haben sie sich als unbedenklich erwiesen (siehe nachfolgender Abschnitt „Unbedenklichkeit“). Es bedarf jedoch längerer Verlaufsbeobachtungen,

---

um mögliche langfristige Nebenwirkungen nachzuweisen. Die verschiedenen Arten von TNF-Hemmern sind die bei JIA am häufigsten eingesetzten Biologika. Sie unterscheiden sich erheblich in Bezug auf den Verabreichungsweg und die Verabreichungshäufigkeit. Etanercept wird ein- bis zweimal wöchentlich und Adalimumab alle zwei Wochen subkutan (in das Unterhautfettgewebe) injiziert, während Infliximab einmal monatlich über eine intravenöse Infusion verabreicht wird. Andere Wirkstoffe befinden sich noch in der Erprobungsphase (z. B. Golimumab und Certolizumab Pegol).

Allgemein werden Anti-TNF-Wirkstoffe bei den meisten Formen der JIA eingesetzt. Als Ausnahme gilt die systemische JIA, bei der in der Regel andere Biologika, wie z. B. gegen IL-1 (Anakinra und Canakinumab) und IL-6 (Tocilizumab) gerichtete Medikamente zum Einsatz kommen. Eine persistierende Oligoarthritis wird normalerweise nicht mit Biologika behandelt. Biologika dürfen, wie alle das Immunsystem modifizierenden Medikamente, nur unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung verabreicht werden.

Alle Medikamente haben einen wirksamen entzündungshemmenden Effekt, der über die gesamte Dauer ihrer Verabreichung anhält. Die Nebenwirkungen äußern sich hauptsächlich in einer größeren Anfälligkeit für Infektionen, insbesondere Tuberkulose.

Bei Hinweisen auf eine schwerwiegende Infektion sollte das Medikament abgesetzt werden. In einigen seltenen Fällen ist es unter der Behandlung zum Auftreten weiterer Autoimmunerkrankungen neben der Arthritis gekommen. Es liegen keine Beweise vor, dass das Medikament die Krebshäufigkeit bei Kindern erhöht.

Vor einigen Jahren hat die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA eine Warnung über die mit der Langzeitanwendung dieser Medikamente verbundene mögliche Zunahme von Tumoren (insbesondere Lymphomen) veröffentlicht. Es liegen keine wissenschaftlichen Beweise vor, dass es sich hier um ein reales Risiko handelt, denn die Daten legen ebenfalls nahe, dass die Autoimmunkrankheit selbst mit einer geringfügigen Erhöhung der Häufigkeit von bösartigen Tumoren einhergeht (wie bei Erwachsenen). Es ist wichtig, dass der Arzt das mit der Anwendung dieser Medikamente verbundene Risiko- und Nutzenprofil mit den betroffenen Familien bespricht.

Da es noch keine langjährigen Erfahrungen mit TNF-Blockern gibt, besteht ein Mangel an echten Daten über die Langzeitsicherheit. Im nächsten Abschnitt werden die derzeit erhältlichen Anti-TNF-

---

Medikamente näher beschrieben.

### 13.1.1 Etanercept

**Beschreibung:** Etanercept ist ein TNF-Rezeptor-Blocker. Das bedeutet, dass das Medikament die Verbindung zwischen dem TNF und seinem Rezeptor auf den Entzündungszellen verhindert und auf diese Weise den Entzündungsprozess, der die Ursache für die juvenile idiopathische Arthritis darstellt, hemmt oder reduziert.

**Dosierung/Arten der Anwendung:** Etanercept wird mittels Injektion in das Unterhautfettgewebe (subkutan) entweder einmal wöchentlich (0,8 mg/kg - maximal 50 mg/Woche) oder zweimal wöchentlich (0,4 mg/kg - maximal 25 mg - zweimal wöchentlich) verabreicht. Patienten und Angehörige können darin geschult werden, die Injektionen selbst durchzuführen.

**Nebenwirkungen:** Es kann zu lokalen Reaktionen (rote Flecken, Jucken, Schwellungen) an der Injektionsstelle kommen, die in der Regel jedoch nur von kurzer Dauer und milder Ausprägung sind.

**Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen**  
Juvenile idiopathische Arthritis, d.h. polyartikulärer Beginn oder Verlauf der JIA, Psoriasisarthritis, enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern, die auf andere Medikamente, wie z. B. Methotrexat, nicht angesprochen haben.

### 13.1.2 Infliximab

**Beschreibung:** Infliximab ist ein chimärer (ein Teil des Medikaments besteht aus Mausprotein) monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper binden an den TNF und hemmen oder reduzieren auf diese Weise den Entzündungsprozess, der die Ursache für die juvenile idiopathische Arthritis darstellt.

**Dosierung/Arten der Anwendung:** Infliximab wird intervenös im Krankenhaus verabreicht; in der Regel alle 8 Wochen (6 mg/kg bei jeder Infusion) und in Kombination mit Methotrexat, um die Nebenwirkungen von Infliximab zu reduzieren.

**Nebenwirkungen:** Während der Infusion kann es zu allergischen Reaktionen kommen, die von leicht behandelbaren geringfügigen Reaktionen (Atemnot, roter Hautausschlag, Jucken) bis hin zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen mit Hypotonie (niedriger

---

Blutdruck) und dem Risiko für einen Schock reichen können. Diese allergischen Reaktionen treten häufiger nach den ersten Infusionen auf und sind auf eine Immunisierung gegen den Anteil des Moleküls zurückzuführen, der aus Mausprotein gewonnen wird. Sobald eine allergische Reaktion auftritt, muss das Medikament abgesetzt werden. Die Gabe einer niedrigeren Dosis (3 mg/kg/Infusion) ist zwar wirksam, in der Regel jedoch mit einer erhöhten Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen verbunden, die ebenfalls einen schwerwiegenden Verlauf nehmen können.

### **Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen**

Infliximab ist nicht zur Anwendung bei juveniler idiopathischer Arthritis zugelassen und wird zulassungsüberschreitend eingesetzt (d. h. auf dem Medikamentenetikett ist das Anwendungsgebiet juvenile idiopathische Arthritis nicht aufgeführt). Es wird z.B. zur Behandlung von JIA-bedingter Uveitis (Regenbogenhautentzündung) eingesetzt, wenn sich andere Substanzen (u. a. Methotrexat und eine lokale Steroidbehandlung) als unzureichend wirksam erwiesen haben.

### **13.1.3 Adalimumab**

**Beschreibung:** Adalimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper binden an den TNF und hemmen oder reduzieren auf diese Weise den Entzündungsprozess, der die Ursache für die juvenile idiopathische Arthritis darstellt.

**Dosierung/Arten der Anwendung:** Das Medikament wird alle 2 Wochen mittels Injektion in das Unterhautfettgewebe (24 mg/Quadratmeter Körperoberfläche/Injektion bis zu maximal 40 mg/Injektion), in der Regel in Kombination mit Methotrexat, verabreicht.

**Nebenwirkungen:** Es kann zu lokalen Reaktionen (rote Flecken, Jucken, Schwellungen) an der Injektionsstelle kommen, die in der Regel jedoch nur von kurzer Dauer und milder Ausprägung sind.

### **Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen**

Juvenile idiopathische Arthritis, d.h. polyartikulärer Beginn oder Verlauf der JIA, enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern, die auf andere Medikamente, wie z. B. Methotrexat, nicht angesprochen haben. Es wird darüber hinaus zur Behandlung von JIA-bedingter Uveitis (Regenbogenhautentzündung) eingesetzt, wenn sich Methotrexat und eine topische Steroidbehandlung als unzureichend wirksam erwiesen haben (jedoch bisher ohne Wirksamkeitsnachweis in einer kontrollierten

---

Studie).

## 13.2 Sonstige Biologika

### 13.2.1 Abatacept

**Beschreibung:** Abatacept ist ein Medikament, das auf einem anderen Wirkmechanismus beruht. Es richtet sich gegen ein Molekül (CTLA-4), das bei der Aktivierung der weißen Blutzellen (so genannte T-Lymphozyten) eine Rolle spielt. Derzeit darf es zur Behandlung von Kindern mit Polyarthritis eingesetzt werden, die auf Methotrexat oder andere Biologika nicht ausreichend angesprochen haben.

**Dosierung/Arten der Anwendung:** Abatacept wird intervenös verabreicht; einmal monatlich (10 mg/kg bei jeder Infusion) und in Kombination mit Methotrexat. Zurzeit werden klinische Studien über die subkutane Injektion von Abatacept für dieselben Anwendungsgebiete (Indikationen) durchgeführt.

**Nebenwirkungen:** Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet.

#### **Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen**

Juvenile idiopathische Arthritis mit polyartikulärem Verlauf bei Kindern, die auf andere Medikamente, wie z. B. Methotrexat oder Anti-TNF-Medikamente, nicht angesprochen haben.

### 13.2.2 Anakinra

**Beschreibung:** Anakinra ist die rekombinante (künstlich hergestellte) Version eines natürlichen Moleküls (IL-1-Rezeptorantagonist), das die Wirkung von IL-1 blockiert und somit den Entzündungsprozess hemmt. Anakinra entfaltet diese Wirkung insbesondere bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und autoinflammatorischen Syndromen, wie z. B. Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS).

**Dosierung/Arten der Anwendung:** Anakinra wird bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis einmal täglich in das Unterhautfettgewebe (subkutan) injiziert (in der Regel 1 - 2 mg/kg/Tag, bis zu 5 mg/kg/Tag bei einigen Kindern mit geringem Körpergewicht und stark ausgeprägtem Phänotyp, selten jedoch in einer Dosis über 100 mg bei der jeweils einmal täglichen Injektion).

---

**Nebenwirkungen:** Es kann zu lokalen Reaktionen (rote Flecken, Jucken, Schwellungen) an der Injektionsstelle kommen, die in der Regel jedoch nur von kurzer Dauer und milder Ausprägung sind. Schwerwiegende Nebenwirkungen unter der Behandlung sind selten und umfassen einige schwere Infektionen, einige Fälle von Hepatitis und bei Patienten mit systemischer JIA einige Fälle des Makrophagenaktivierungssyndroms.

**Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen** Das Medikament ist für die Anwendung bei Patienten im Alter von > 2 Jahren mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) geeignet. Häufig erfolgt die Anwendung von Anakinra bei Patienten mit Kortikosteroid-pflichtiger systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und auch bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen zulassungsüberschreitend (d. h. es gibt keine Indikation für die Anwendung).

### 13.2.3 Canakinumab

**Beschreibung:** Canakinumab ist ein monoklonaler Antikörper der zweiten Generation, der spezifisch gegen ein Molekül namens Interleukin 1 (IL-1) gerichtet ist und daher den Entzündungsprozess hemmt. Diese Wirkung entfaltet er insbesondere bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und autoinflammatorischen Syndromen, wie z. B. Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS).

**Dosierung/Arten der Anwendung:** Bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis wird Canakinumab einmal monatlich in das Unterhautfettgewebe (subkutan) verabreicht (4 mg/kg bei jeder Injektion).

**Nebenwirkungen:** Es kann zu lokalen Reaktionen (rote Flecken, Jucken, Schwellungen) an der Injektionsstelle kommen, die in der Regel jedoch nur von kurzer Dauer und milder Ausprägung sind.

**Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen** Für das Medikament wurde die Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit Kortikosteroid-pflichtiger systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und bei Kindern mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) erteilt.

---

### 13.2.4 Tocilizumab

**Beschreibung:** Tocilizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch gegen den Rezeptor eines Moleküls namens Interleukin 6 (IL-6) gerichtet ist und den Entzündungsprozess, insbesondere bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis, unterdrückt.

**Dosierung/Arten der Anwendung:** Tocilizumab wird intervenös im Krankenhaus verabreicht. Bei einer systemischen JIA wird Tocilizumab alle 2 Wochen (8 mg/kg bei Kindern mit einem Gewicht von  $\geq 30$  kg oder 12 mg/kg bei Kindern mit einem Gewicht von

**Nebenwirkungen:** Es können allergische Reaktionen auftreten. Sonstige schwerwiegende Nebenwirkungen unter der Behandlung sind selten und umfassen einige schwere Infektionen, einige Fälle von Hepatitis und bei Patienten mit systemischer JIA einige Fälle des Makrophagenaktivierungssyndroms. Gelegentlich werden Leberfunktionsstörungen (Erhöhungen der Transaminasen), eine verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, Thrombozyten und neutrophiler Granulozyten sowie Erhöhungen der Blutfettwerte beobachtet.

**Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen** Für das Medikament wurde die Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit Kortikosteroid-pflichtiger systemischer juveniler idiopathischer Arthritis sowie bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis mit polyartikulärem Verlauf, die auf andere Medikamente, wie z. B. Methotrexat, nicht angesprochen haben, erteilt.

### 13.3 Sonstige verfügbare oder in der Erprobungsphase befindliche Biologika und andere Substanzen

Es gibt andere Medikamente, wie z. B. Rilonacept (Anti-IL-1 zur subkutanen Injektion), Rituximab (Anti-CD20 zur intravenösen Infusion), Tofacitinib (JAK-3 Hemmer als Tablette) usw., die zwar zur Behandlung einiger rheumatischer Erkrankungen im Erwachsenenalter eingesetzt, bei Kindern jedoch bisher nicht routinemäßig angewandt werden. Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Substanzen werden derzeit durchgeführt bzw. sind für die nächsten Jahre geplant. Gegenwärtig stehen nur sehr begrenzte Informationen über deren Anwendung bei Kindern zur Verfügung.

## 14. Neue in der Entwicklung befindliche Medikamente

---

Pharmazeutische Unternehmen und klinische Forscher der Organisation für internationale Studien in der Kinder- und Jugendrheumatologie (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)) sowie der Studiengruppe für die Zusammenarbeit in der Kinder- und Jugendrheumatologie (Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG unter [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org))) arbeiten derzeit an der Entwicklung neuer Medikamente. PRINTO sind an der PRCSG Überarbeitung von Prüfplänen und Datenerfassungsbögen, an der Datenerhebung, Datenanalyse und der Berichterstattung in der medizinischen Fachliteratur beteiligt.

Bevor Ihnen der Arzt Ihres Kindes ein neues Medikament verschreiben kann, muss dieses sorgfältig untersucht werden, um seine Unbedenklichkeit nachzuweisen. Außerdem muss die Eignung des Medikaments zur Behandlung von Patienten anhand von klinischen Studien belegt werden. Im Allgemeinen werden bei der Entwicklung von Medikamenten für Kinder dieselben Verfahrensweisen wie bei Medikamenten für Erwachsene angewandt. Einige Medikamente stehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur für die Anwendung bei Erwachsenen zur Verfügung. Mit steigender Zahl an verfügbaren Medikamenten, sollte es seltener zu einer zulassungsüberschreitenden Anwendung kommen. Wenn Sie bei der Entwicklung eines Medikaments helfen möchten, können Sie an einer klinischen Studie teilnehmen. Weitere Informationen zu diesem Thema finden Sie auf den nachfolgenden Websites:

PRINTO [www.printo.it](http://www.printo.it) [www.printo.it/pediatric-rheumatology/](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/)

PRCSG [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)

Über laufende klinische Studien:

[www.clinicaltrialsregister.eu/](http://www.clinicaltrialsregister.eu/)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Pläne zur Entwicklung von neuen Medikamenten für Kindern in Europa:

[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129)

Für die Anwendung bei Kindern zugelassene Medikamente:

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

<http://labels.fda.gov> <http://labels.fda.gov>