

**Remission der juvenilen idiopathischen Arthritis durch die Behandlung mit
Etanercept**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Vera Christine Papsdorf
aus Bonn - Bad Godesberg

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Gerd Horneff
2. Gutachter: Prof. Dr. Dagmar Dilloo

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.01.2011

Aus der Asklepios Kinderklinik St. Augustin
Direktor: Prof. Dr. Gerd Horneff

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1	Einleitung und Zielsetzung	7
1.1	Einführung	7
1.2	Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)	7
1.2.1	Klassifikation und Subgruppen der JIA	8
1.2.2	Ätiologie und Pathogenese	9
1.2.3	Prognose	10
1.2.4	Therapie	12
1.3	Etanercept (ETA)	16
1.3.1	Wirkprinzip	16
1.3.2	Klinische Studien	17
1.3.3	Risiken und Nebenwirkungen	18
1.4	Messinstrumente in der Kinderrheumatologie	19
1.5	Definition der Remission	20
1.6	Fragestellung und Zielsetzung	23
2	Material und Methoden	24
2.1	Patientenkollektiv	24
2.2	Remissionsdefinitionen	25

2.3	Statistische Analyseverfahren	28
3	Ergebnisse	30
3.1	Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs	30
3.2	„Inaktive Erkrankung“ (IE)	32
3.2.1	Explorative Datenanalyse	32
3.2.2	Vergleich der Mittelwerte zwischen verschiedenen Gruppen	36
3.2.3	Kreuztabellen	37
3.2.4	Logistische Regression	40
3.2.5	Kaplan-Meier-Analyse	45
3.3	„Remission unter Medikation“ (CRM)	46
3.3.1	Explorative Datenanalyse	46
3.3.2	Vergleich der Mittelwerte zwischen verschiedenen Gruppen	49
3.3.3	Kreuztabellen	50
3.3.4	Logistische Regression	52
3.3.5	Kaplan-Meier-Analyse	54
3.4	„Remission ohne Medikation“ (CR)	56
3.4.1	Explorative Datenanalyse	56
3.5	Anwendung anderer Remissionskriterien	59
3.5.1	Moderate Remissionskriterien (MR) mit/ohne Schmerz-VAS	59
3.5.2	Strenge Remissionskriterien (SR) mit/ohne Schmerz-VAS	60

4	Diskussion	61
4.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	61
4.2	„Inaktive Erkrankung“ (IE)	62
4.3	„Remission unter Medikation“ (CRM)	74
4.4	„Remission ohne Medikation“ (CR)	85
4.5	Modifizierte Remissionskriterien	87
5	Zusammenfassung	91
6	Literaturverzeichnis	93

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American Colleague of Rheumatology
ANA	antinukleäre Antikörper
CHAQ	child health assessment questionnaire
CR	Remission ohne Medikation (clinical remission)
CRM	Remission mit Medikation (clinical remission on medication)
CRP	C-reaktives Protein
DAS	disease activity score
DMARD	disease modifying antirheumatic drugs
ERA	enthesitis related arthritis
ETA	Etanercept
HLA	humanes Leukozytenantigen
IE	inaktive Erkrankung
Ig G	Immunglobulin G
IL	Interleukin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
ITT	intention to treat
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
LOCF	last observation carried forward
LOM	loss of motion
MR	modifizierte Remissionskriterien
MTX	Methotrexat
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	randomized controlled trial
RF	Rheumafaktor
sJIA	systemische Arthritis (Typ I)
SR	strenge Remissionskriterien
TNF α	Tumornekrosefaktor α
VAS	visuelle Analogskala

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einführung

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) stellt eine Gruppe systemischer Autoimmunerkrankungen dar, die vor allem als chronische Gelenkentzündung in Erscheinung treten. Ihre Diagnosestellung basiert primär auf klinischen Manifestationen, unterstützt durch serologische Parameter.

Während die bisherigen Therapien der letzten Jahrzehnte lediglich eine Verbesserung der Symptomatik zum Ziel hatten, lässt die Entwicklung neuerer Medikamente, der Biologika, die Remission der Erkrankung, die bislang meist nur unregelmäßig oder nur zeitweise erreicht wurde, als realistisches Ziel ins Blickfeld rücken (Fransen et al., 2004).

Verschiedene klinische Studien haben gezeigt, dass unter konstanter Therapie mit Biologika das Verschwinden der klinischen Symptome erreicht werden konnte, teilweise auch dauerhaft im Sinne einer Heilung (Lovell et al., 2006).²

Diese Entwicklungen stellen neue Anforderungen an die Messbarkeit und Definition der Therapieerfolge, damit nach einheitlichen Standards das Erreichen von Remission und Symptombefreiheit evaluiert werden kann.

1.2 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Der Begriff der juvenilen idiopathischen Arthritis wurde 1997 auf dem ILAR-Kongress geprägt und bezeichnet eine Gruppe heterogener Erkrankungen, deren gemeinsame Merkmale eine chronische Arthritis eines oder mehrerer Gelenke sowie das Auftreten im Kindesalter sind (Petty et al., 1998, 2004).

Die Diagnose kann gestellt werden, wenn über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen persistierende Arthritiden beobachtet wurden, der Erkrankungsbeginn vor dem vollendeten 16. Lebensjahr lag und andere Ursachen ausgeschlossen wurden. Die Subklassifikation in eine der sieben Untergruppen erfolgt erst nach Ablauf von sechs Krankheitsmonaten.

Die JIA ist mit einer Inzidenz von 0,8-22,6 Neuerkrankungen/Jahr und einer Prävalenz von 7-401/100.000 Kindern unter 16 Jahren die häufigste chronische sys-

temische Autoimmunerkrankung im Kindesalter, wobei zwar Kinder aller Altersstufen erkranken, ein Auftreten im ersten Lebensjahr jedoch selten ist. In einzelnen Subgruppen überwiegt der weibliche Anteil deutlich (Manners PJ und Bowers C, 2002).

Durch Persistenz oder Fortschritt der entzündlichen Aktivität an den Gelenken kann es im Laufe der Zeit zu Knorpel- und Knochendestruktionen kommen, aus denen Fehlstellungen, Wachstumsstörungen, Bewegungseinschränkungen und knöcherner Ankylosen resultieren können (Horneff G und Wahn V, 2003).

Extraartikuläre Manifestationen werden zusätzlich abhängig vom Subtyp beobachtet und haben auf die Prognose einen entscheidenden Einfluss (Horneff G, 2007).

1.2.1 Subgruppen der JIA

Die Unterscheidung in die verschiedenen Subgruppen erhebt nicht den Anspruch Krankheitsentitäten zu definieren, sondern soll vielmehr eine differenzierte Beurteilung von Klinik, Komplikationsrisiken und Prognose ermöglichen (Horneff G und Wahn V, 2003).

Neben dem Begriff der JIA wurde auf dem ILAR-Kongress 1997 auch die Systematik der Subgruppen-Klassifikation neu formuliert und wird im Laufe dieser Arbeit verwendet (Petty et al., 1998). Demnach bezeichnet Typ I die systemische Arthritis (sJIA), eine systemische Verlaufsform der JIA, die auch viszerale Organe (nicht Auge) befällt und Allgemeinsymptome wie Fieber oder Exantheme verursacht. In Bezug auf Prognose und Therapie gilt sie als besonders problematisch, denn bei 58% der Patienten finden sich persistierende oder polyzyklische Verläufe (Singh-Grewal D et al., 2006).

Die seropositive Polyarthritiden (Typ III) unterscheidet sich von der seronegativen Verlaufsform (Typ II) nicht nur durch den Nachweis eines IgM-Rheumafaktors, sondern auch durch ein höheres Alter bei Krankheitsbeginn und einen aggressiveren Verlauf mit insgesamt schlechterer Prognose.

Sind bei den Polyarthritiden fünf oder mehr Gelenke betroffen, finden sich bei den Oligoarthritiden (Typ IVa) maximal vier betroffene Gelenke und die Prognose ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% für eine langfristige klinische Remission

günstig (Flato B et al., 1998). Falls die Anzahl der betroffenen Gelenke im Krankheitsverlauf ansteigt, spricht man vom Typ der erweiterten Oligoarthritis (Typ IVb) und die Heilungsaussichten verschlechtern sich.

Typ V bezeichnet die Enthesitis-assoziierte Arthritis (enthesitis-related arthritis = ERA) und kennzeichnet oligo- oder polyartikuläre Verläufe, die erst spät im Kindesalter auftreten und mit einer Enthesitis vergesellschaftet sind.

Eine Psoriasis-assoziierte Arthritis (Typ VI) liegt vor, wenn die Arthritis zusammen mit einer Psoriasis auftritt, oder diese bei Verwandten ersten Grades bekannt ist. Formen der JIA, die keiner oder mehrerer der Definitionen entsprechen, werden in der Gruppe der nicht-klassifizierbaren Arthritiden als Typ VII zusammengefasst.

ILAR-Klassifikation	JIA-Subtyp	Extraartikuläre Manifestationen
I	Systemische Arthritis	Fieber, Exanthem, Hepatosplenomegalie, Perikarditis, Pleuritis, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Minderwuchs
II	Seronegative Polyarthritis	Subfebrile Temperatur, Uveitis, Tenosynovitis, Vaskulitis
III	Seropositive Polyarthritis	Subfebrile Temperatur, Uveitis, Tenosynovitis, Vaskulitis
IVa IVb	Persistierende Oligoarthritis Extended Oligoarthritis	Chronische Uveitis
V	Enthesitis-assoziierte Arthritis	Enthesitis, akute Uveitis
VI	Psoriasis-assoziierte Arthritis	Psoriasis
VII	Nicht-klassifizierbare Arthritis	

Tabelle 1. ILAR-Klassifikation der JIA

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der JIA ist weiterhin unbekannt, aber die bisherigen Ergebnisse zur Pathogenese aus der Forschung konnten entscheidend zur Verbesserung der Therapie beitragen (Harris ED jr., 1990).

Neben genetischen Einflussfaktoren wie z.B. der HLA-Assoziation – insbesondere bei einzelnen Subgruppen – (Wahn V, 1999) und Polymorphismen in Zytokin- und Zytokinrezeptorgenen, spielen auch Alter und Geschlecht eine Rolle, da überwiegend Mädchen erkranken, Kinder im ersten Lebensjahr hingegen kaum (Horneff G und Wahn V, 2003). Weiterhin sind serologische Autoimmun-

phänomene wie Antinukleäre Antikörper (ANA), Autoantikörper gegen Kollagen, Histone und T-Zellantigene beschrieben worden, sowie das Vorkommen von Rheumafaktoren (Cassidy et al., 2001).

Jedoch sind die genannten genetischen Prädispositionen und Autoimmunphänomene zwar nachgewiesene, aber nicht immer vorhandene Faktoren.

Eine herausragende Rolle im eigentlichen Krankheitsgeschehen spielt die erhebliche Aktivierung des Immunsystems, die ein Zytokinungleichgewicht zur Folge hat:

Der Überschuss an proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β , IL-6 und TNF- α , dem ein Mangel an antiinflammatorischen Mediatoren gegenübersteht, unterhält die Entzündung (Horneff G, 2007). An der Entzündung sind fast alle Zellformen des peripheren Blutes beteiligt, wobei den T-Zellen eine besondere Bedeutung zukommt. In der Synovialmembran und -flüssigkeit reichern sich Lymphozyten stark an, die wiederum durch Zytokinproduktion die lokale Endothelpermeabilität verändern und andere Zellen des Immunsystems aktivieren und chemotaktisch anlocken (Cassidy et al., 2001).

1.2.3 Prognose

Untersuchungen ohne die Option der Biologika zeigten, dass 22-41% der Patienten mit oligoartikulärem, 45-50% der Patienten mit polyartikulärem und 27-48% der Kinder mit systemischer Arthritis über zehn Jahre hinweg anhaltend aktive Arthritiden aufwiesen. Die Mortalitätsrate lag unter 1%, wobei hier neben Komplikationen der Grunderkrankung, z.B. kardialen Ursprungs oder Amyloidose, v.a. Therapiekomplicationen Ursache waren (Petty RE, 1999). Im Vergleich zu nicht erkrankten Kindern und Jugendlichen ist sie gesteigert, bei Jungen um den Faktor 6, bei Mädchen um den Faktor 4.

Auch heute erreichen viele Patienten keine anhaltende Remission (Minden et. al., 2002): Analysen aus der Deutschen Kinderrheumakerndokumentation zeigen, dass 50% der erwachsen gewordenen JIA-Patienten eine persistierende Erkrankung haben, davon ein Drittel mit funktionellen Einschränkungen und Gelenk-

kontrakturen. Bei 13% der Patienten sind Operationen am Gelenk erfolgt und eine Amyloidose wurde bei 1% diagnostiziert.

20% der ERA-Patienten hatten eine akute Uveitis und 16% der Oligoarthritis-Patienten litten an einer chronischen Uveitis, was bei 48% dieser Patienten zu einer Sehbehinderung führte.¹¹ Die Mehrheit der im Kindesalter auftretenden Uveitiden sind mit der JIA vergesellschaftet und stellen eine typische Komplikation der Erkrankung da. Uveitis verursacht eine Entzündung des vorderen Teils des Auges, wobei Iris und Ziliarkörper geschädigt werden und sie tritt mehrheitlich bei Patienten auf, die einen oligoartikulären Krankheitsbeginn haben.

Eine britische Analyse zeigt, dass bei 39% der adulten JIA-Patienten mit einem mittleren Alter von 30 Jahren (17-68) weiterhin eine aktive Arthritis bestand (Foster HE et al., 2003).

Allgemein lässt sich feststellen, dass die Prognose, wie in Kapitel 1.2.1 erwähnt, subtypenspezifisch starke Unterschiede aufweist und zudem vom Geschlecht abhängig ist, da Mädchen ein fünffach erhöhtes Risiko für einen langwierigen Verlauf haben.

Da sich unter Therapie mit Biologika in den letzten Jahren überzeugende und anhaltende Erfolge einstellten, darf man davon ausgehen, dass sich die Prognose entscheidend verbessern wird und eine Remission und Verhinderung von Spätfolgen für eine Mehrzahl der Fälle erreichbar wird. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit tragen dazu bei, diese Annahme wissenschaftlich zu untermauern. Zukünftigen Arbeiten bleibt es vorbehalten, langfristige Ergebnisse adulter JIA-Patienten unter Biologika-Therapie zu evaluieren.

1.2.4 Therapie

Die Therapie ist interdisziplinär und bezieht nicht nur den Pädiater und pädiatrischen Rheumatologen ein, sondern auch Orthopäden, Ophthalmologen, Physio- und Ergotherapeuten. Steht die medikamentöse Therapie mit dem Ziel der Remission und normalen Entwicklung zwar im Vordergrund, kommen je nach Schweregrad der Erkrankung noch die physikalische und physiotherapeutische Behandlung sowie die Versorgung mit Hilfsmitteln hinzu.

In Kenntnis der dargelegten Prognose ist ein schneller und effektiver Beginn der Pharmakotherapie von größter Wichtigkeit. Hierbei sollte man sich an einem Stufenschema, das in den letzten Jahren durch die Datenlage verschiedener Studien evaluiert wurde, orientieren, da die vorgestellten Zahlen auch zeigen, dass die früheren Therapiealgorithmen für einen Großteil der Patienten nur unbefriedigende Ergebnisse brachten (Horneff G, 2007).

Zusammenfassend zählen zu dem heutigen Armentarium an Pharmaka anti-rheumatischer Medikation NSAR bzw. Coxibe, Kortikosteroide, klassische Basistherapeutika wie Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und Leflunomid und die Biologika (Horneff G und Oppermann J, 2001).

Zu Beginn der Therapie erfolgt die Gabe von NSAR oder Coxiben, die zwar nur eine symptomatische Therapie gegen Schmerz und aktive Entzündung darstellen und nicht in die Pathomechanismen eingreifen, jedoch bei innerhalb kurzer Zeit sich selbst limitierender Erkrankung als Therapie ausreichend sein können.

Zwar zeigen die NSAR im Kindesalter weit geringer ausgeprägte Nebenwirkungen als bei Erwachsenen, jedoch sollte bei notwendig werdender Basistherapie und dadurch induzierter Remission aufgrund der möglichen Toxizität der NSAR ein Absetzen oder eine Dosisreduktion angestrebt werden (Horneff G und Oppermann J, 2001).

Kortikosteroide als wirksamste antiinflammatorische Substanzen können oral, lokal oder parenteral appliziert werden.

Die lokale Applikation von Triamcinolonhexacetonid (THA), das sich als wirksamste Substanz erwiesen hat, kann in besonders aktiven Gelenken eine langfristige Remission induzieren (Zulian et al., 2004).

Die orale Gabe von Kortikosteroiden in geringer Dosierung als Brückentherapie bis zum Anschlagen der Basistherapeutika ist sinnvoll bei starker Einschränkung von Mobilität und Alltagstätigkeiten. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wie Wachstumsstörungen, cushingoider Habitus, Striae und Steroiddiabetes sollten sie bei erfolgreicher Basistherapie abgesetzt werden.

Hochdosierte Kortikosteroide können unter bestimmten Bedingungen, z.B. bei Herzbeteiligung und Sehkraft bedrohender Uveitis, indiziert sein (Horneff G und Oppermann J, 2001).

Bringen NSAR und Kortikosteroide keine entscheidende Verbesserung, kommen die klassischen Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) zum Einsatz. Bei polyartikulärer und systemischer JIA sind sie frühzeitiger erforderlich.⁵¹

MTX gilt hierbei derzeit als Goldstandard. In einer Dosierung von 10-15 mg/m² Körperoberfläche wird es einmal wöchentlich oral oder parenteral verabreicht. Der Einsatz von Sulfasalazin ist durch häufige Unverträglichkeitsreaktionen limitiert und der positive Effekt ist teilweise nur marginal und kaum durch kontrollierte Studien belegt (Burgos-Vargas R et al., 2002; Horneff G und Oppermann J, 2001; Van Rossum et al., 1998).

Leflunomid zeigte in einer kontrollierten Doppelblindstudie eine ähnliche Wirksamkeit wie MTX, hier muss ebenso auf eine effektive Kontrazeption und regelmäßige Kontrolle der Leberwerte geachtet werden.

Der heutige Stellenwert von Azathioprin, Cyclosporin, Malariamedikamenten (Chloroquin und Hydroxychloroquin) und Goldsalzen ist als gering zu erachten, da entweder Studien gänzlich fehlen oder Placebo-kontrollierte Studien keinen Vorteil gegenüber Placebo gezeigt haben (Brewer EJ et al., 1986; Kvien TK et al., 1986).

Biologika stellen die nächste Stufe der Therapieoptionen dar, nicht nur für therapieresistente Verläufe sondern auch, weil deren Therapieerfolge oft denen der konventionellen Therapie überlegen sind und der Wirkungseintritt rascher erfolgt und aufgrund der besseren Verträglichkeit auch länger anhält (Horneff G, 2005). Die verschiedenen Mittel greifen durch Blockade eines jeweils spezifischen Entzündungsmediators in die Pathomechanismen der Inflammation ein und modulieren so das Immunsystem. Dies führt zu einer raschen Verbesserung von subjektiven Beschwerden, Morgensteifigkeit, Gelenkschmerz und Fatigue, verhindert

Knorpel- und Knochendestruktionen und induziert ein Aufholwachstum bei der Mehrheit der Patienten, wobei die Verträglichkeit gut ist und die Therapieerfolge anhaltend sind. Jedoch lassen sich extraartikuläre Manifestationen wie Uveitiden und Organbefall nicht mit gleicher Zuverlässigkeit kontrollieren (Horneff G et al, 2004, 2007; Lovell DJ et al., 2000).

Eine Therapie mit Biologika wird trotz der überzeugenden Ergebnisse oftmals erst nach Ausschöpfung der Basistherapie begonnen, da Langzeitriskien noch nicht endgültig absehbar sind und bereits erkennbare Therapierisiken in der Häufung und Aggravation von Infektionen und in der Induktion von Autoimmunerkrankungen liegen, wenn auch nur bei wenigen Patienten.

Eine Kombination verschiedener Biologika ist nicht zu empfehlen, da sich das klinische Ansprechen nicht verbessert, aber gehäuft schwerwiegende Infektionen im Vergleich zur Monotherapie auftreten (Horneff G, 2007).

Als erstes wurde der TNF α -Antagonist Etanercept zur Behandlung der JIA zugelassen. Da diese Arbeit insbesondere von der Untersuchung der Behandlungsergebnisse dieses Biologikums handelt, wird im folgenden Kapitel nochmals gesondert auf den Wirkstoff eingegangen.

Als Alternativen zur TNF α -Blockade stehen die monoklonalen Anti-TNF α -Antikörper Adalimumab und Infliximab zur Verfügung.

Adalimumab zeigte in der einzig verfügbaren Placebo-kontrollierten Studie an JIA-Patienten eine vergleichbar gute Effektivität wie Etanercept, ohne dass opportunistische Infektionen oder eine Tuberkulose beobachtet wurden.^{22, 23} Es ist daher aufgrund der Datenlage (auch aus der Erwachsenenrheumatologie) als Alternative zu Etanercept geeignet, wobei eine Zulassung bei JIA-Patienten erst ab einem Alter von 13 Jahren besteht (Horneff G, 2005).

Berichte zum Erfolg des nur intravenös applizierbaren Infliximab, die meist aus limitierten Erfahrungsberichten wie retrospektiven Fallsammlungen und offenen Fallserien stammen, lassen eine ähnliche Wirksamkeit wie Etanercept vermuten (Kimura Y et al., 2001; Lahdenne P et al., 2003; Tzaribachev N et al., 2007), jedoch traten vermehrt Unverträglichkeiten wie Infusionsreaktionen oder erhöhte Infektionsraten auf, zu denen auch die Reaktivierung einer Tuberkulose-Infektion zu zählen ist (Armbrust W et al., 2004; Tutar E et al., 2004; Lovell et al., 2005).

Aufgrund dieser mangelhaften Datenlage, der fehlenden Zulassung und des erhöhten Risikopotentials besteht eine Indikation bei JIA nur bei Therapieversagen von konventionellen Therapeutika *und* Etanercept (Horneff G, 2005).

Auf der Blockade von IL-1 beruht der Wirkmechanismus der Biologika Anakinra und Rilonacept. Anakinra, zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, scheint insbesondere bei JIA-Patienten mit systemischer Arthritis eine Verbesserung zu bringen. Bei den anderen Verlaufsformen sind die Ergebnisse teilweise widersprüchlich (Irigoyen P et al., 2006; Reiff A, 2005), daher kann keine generelle Empfehlung - außer im Falle der sJIA bei ungenügendem bisherigem Therapieansprechen - gegeben werden (Horneff G, 2005).

Rilonacept, das in der offenen Vorphase einer randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit systemischer Arthritis eine beeindruckende Wirkung zeigte, ist als Medikament noch nicht erhältlich (Lovell et al., 2006c).

Die Blockade von IL-6 durch Tocilizumab, ein Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor, scheint nach heutiger Studienlage besonders bei der nach wie vor schwer zu therapierenden systemischen Arthritis bei Versagen der anderen Biologika eine erfolgversprechende Option zu bieten, wobei nur selten und nur leichte Nebenwirkungen auftraten (Woo P et al., 2005; Yokota S et al., 2005). Eine Studie bei erwachsenen RA-Patienten zeigte darüber hinaus reduzierte Gelenkschäden im Vergleich zur Therapie mit herkömmlichen DMARDs (Nishimoto N et al., 2005). Auch die T-Zellmodulation durch eine Blockade der kostimulatorischen Moleküle mit dem Biologikum Abatacept hat sich als erfolgreiches Wirkprinzip erwiesen. Abatacept ist in den USA bereits als Medikament für JIA zugelassen und die klinische Prüfung bei polyartikulärer JIA ist abgeschlossen. Ein signifikantes Ansprechen nach den PedACR-Kriterien wurde festgestellt, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten (Giannini EH et al., 2006; Lovell et al., 2006d). Aufgrund der notwendigen intravenösen Gabe und den positiven, wenn auch geringen Erfahrungen ist trotz fehlender Zulassung für die JIA in Deutschland eine Verabreichung vertretbar, wenn die Therapie mit anderen Biologika versagt hat (Horneff G, 2005).

1.3 Etanercept (ETA)

Etanercept ist ein menschliches 75-kd-Tumornekrosefaktor(TNF)-Rezeptor-Fcy1-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Es ist ein Dimer, dessen Grundeinheit ein chimäres Protein ist, das durch die Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des menschlichen TNF-Rezeptor-2 mit der Fc-Domäne des menschlichen IgG1 hergestellt wird.

Seit 1999 ist Etanercept in den USA zur Behandlung der therapierefraktären juvenilen Polyarthritits zugelassen, ab dem Jahr 2000 auch in Europa. Appliziert wird es subkutan in einer Dosis von 0,4 mg/kg, maximal aber mit 2 x 25 mg pro Woche (Horneff G, 2007).

1.3.1 Wirkprinzip

Das Wirkprinzip von Etanercept beruht auf einer Blockade des proinflammatorisch wirkenden Zytokins TNF α .

TNF α ist ein lösliches Protein, das von T-Zellen, Monozyten und Makrophagen gebildet wird und sich an zwei spezifische Rezeptoren binden kann, die sowohl löslich als auch Membran-gebunden an der Zielzelle vorkommen. Gebunden an einen membranständigen Rezeptor löst TNF α eine Zellaktivierung aus: Es stimuliert Zellwachstum und –differenzierung, die vermehrte Bildung weiterer proinflammatorischer Zytokine (IL-1 β und IL-6) sowie der Adhäsionsmoleküle und inhibiert die Synthese antiinflammatorischer Zytokine. Alle diese Mechanismen haben eine vermehrte Entzündungsreaktion zur Folge (Horneff G, 2005; Mori M et al., 2005). Erhöhte TNF α -Spiegel sind bei RA- und JIA-Patienten festgestellt worden.

Etanercept selbst ist ein löslicher TNF α -Rezeptor, der freies TNF α binden kann und so dank verstärkter Affinität im Vergleich zu den physiologisch vorkommenden monomeren Rezeptoren ein potenter kompetitiver Inhibitor der TNF α -Bindung an Zellrezeptoren ist.

Dies führt zu einer biologischen Inaktivität von TNF α und somit zu einer Einschränkung der beschriebenen Zellaktivierung und der daraus resultierenden Entzündungsreaktion.

1.3.2 Klinische Studien

Bei Erwachsenen mit RA sind mehrere Studien abgeschlossen worden, die nach verschiedenen Designs ausgeführt wurden: Neben zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien (Moreland LW et al., 1997, 1999) wurden zwei Wirkstoff-kontrollierte Studien durchgeführt, wobei in der einen jeweils die ETA- und MTX-Monotherapie gegenüber Placebo verglichen wurden, in der anderen beide Monotherapien zusätzlich mit der Kombinationstherapie ETA-MTX gegenüber Placebo (Genovese MC und Bathon JM, 2002; Klareskog L et al., 2004). Zusätzlich gibt es eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie, in der ETA-MTX gegen Placebo-MTX getestet wurde (Weinblatt ME et al., 1999).

Ein nach den ACR-Kriterien geprüfetes klinisches Ansprechen konnte in allen Studien festgestellt werden, wobei es in den Placebo-kontrollierten Studien signifikant höher gegenüber dem Placebo war.

Es wurde ein signifikanter Vorteil der ETA-MTX Kombination beobachtet sowie ein geringeres, röntgenologisch geprüftes Fortschreiten der Gelenkerosionen unter ETA im Vergleich zu MTX, wobei auch hier wieder die Kombination von beiden Wirkstoffen den größten Vorteil brachte. Gesicherte Erkenntnisse zur Langzeitsicherheit der Kombination ETA-MTX existieren nicht, wenngleich auch das bisher dokumentierte Sicherheitsprofil keine Unterschiede zur jeweiligen Monotherapie zeigt.

Die Verteilung der Wochendosis auf ein oder zwei Applikationen pro Woche zeigte keine Unterlegenheit eines der beiden Therapieregime.

Zur Behandlung von JIA-Patienten existiert eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie, die an Patienten mit therapierefraktärer, polyartikulärer Verlaufsform durchgeführt wurde (Lovell et al., 2000). Auch hier erwies sich ETA als wirksam;

mehr als 50% der Patienten erreichten ein Ansprechen nach den PedACR70-Kriterien.

Aus der daraus hervorgehenden Extensionsstudie liegen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus einem Zeitraum von bis zu acht Jahren vor (Lovell et al., 2008). Neben dem guten klinischen Ansprechen (über 80% erreichten PedACR50) zeigte sich eine hohe Therapieadhärenz, was die Wirksamkeit unterstreicht und auf eine gute Verträglichkeit hindeutet. Auch nach mehrjähriger Therapie zeigten sich keine Hinweise auf Sekundärversagen mit Wirkverlust bei weiterhin guter Verträglichkeit.

Ernsthafte unerwünschte Ereignisse traten mit einer Rate von 0,1 bis 0,2 pro Patientenjahr auf und ernsthafte, hospitalisierungsbedürftige bzw. intravenös antibiotikabehandlungsbedürftige Infektionen wurden mit einer Rate von 0,03-0,06 pro Patientenjahr beobachtet.

1.3.3 Risiken und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Aus den zitierten klinischen Studien und aus Berichten nach Markteinführung lassen sich folgende Risiken und Nebenwirkungen der ETA-Therapie ablesen:

Als häufigstes unerwünschtes Ereignis traten Lokalreaktionen an der Injektionsstelle auf, wobei diese generell mild ausfallen und im Laufe der Therapie ausbleiben.

Es traten vermehrt Infektionen auf, von leichten bis hin zu schweren, wobei auch von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Eine Sepsis kann sich unter ETA verschlechtern.

Zytopenien der verschiedenen Blutzellen wurden beobachtet bis hin zur Aplastischen Anämie, teilweise mit Todesfolge.

Allergische und anaphylaktische Reaktionen kamen vor, auch die Bildung von Autoantikörpern ist beschrieben, selten auch vergesellschaftet mit lupus-ähnlicher Symptomatik. Antikörper gegen den Wirkstoff selbst wurden nachgewiesen, im Allgemeinen jedoch nur passager und alle waren nicht-neutralisierend.

Über demyelinisierende Erkrankungen des ZNS bei Erwachsenen ist berichtet worden, außerdem über interstitielle Lungenerkrankungen.

Maligne Erkrankungen traten unter ETA-Therapie auf, insbesondere Lymphome. Ob dies durch die Therapie verursacht wurde oder mit der unter Rheuma-Patienten erhöhten Inzidenz erklärt werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt, bis dahin kann eine mögliche Risikoerhöhung für die Entwicklung maligner Erkrankungen durch TNF-Antagonisten nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Antirheumatika wie NSAR und DMARD konnten nicht festgestellt werden, jedoch traten bei gleichzeitiger Gabe anderer Biologika vermehrt Infektionen auf.

Sepsis gilt als eine Kontraindikation, ebenso das Vorhandensein aktiver Infektionen einschließlich chronischer oder lokaler.

Neben der nicht auszuschließenden Risikoerhöhung für Malignome lässt sich festhalten, dass auf ein Neuauftreten von Autoimmunerkrankungen unter ETA und auf Infektionserkrankungen zu achten ist. Zudem sind Langzeitrisiken durch die Behandlung mit Biologika noch nicht abzuschätzen (Horneff G, 2007).

1.4 Messinstrumente in der Kinderrheumatologie

Ein anerkanntes Mittel zur Messung von Therapieerfolgen ist die Verwendung von evaluierten Responsekriterien, heute meist als PedACR-Kriterien bezeichnet. Definieren sie auch keine Remission im eigentlichen Sinne, sind sie trotzdem ein hilfreiches Werkzeug, um in Studien und klinischem Einsatz das Therapieansprechen zu evaluieren (Giannini et al., 1997).

Sechs Werte gehen in die Berechnung des Scores ein:

1. globale Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität (10 cm VAS);
2. Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität (10 cm VAS);
3. die Anzahl aktiver Gelenke;
4. die Anzahl funktionell eingeschränkter Gelenke (LOM);
5. der durch einen Fragebogen evaluierte Funktionsscore CHAQ (child health assessment questionnaire);
6. die BSG.

Die aktiven Gelenke sind hierbei folgendermaßen definiert: Schwellung oder Bewegungseinschränkung vergesellschaftet mit Schmerz.

Ein klinisches Ansprechen auf die Behandlung ist dabei definiert als eine Besserung von 30% in mindestens drei der sechs Kriterien ohne Verschlechterung um >30% in mehr als einem Kriterium (=PedACR 30).

Verbessert sich nach obigen Kriterien die Situation um mehr als 50% bzw. 70% ohne die angeführten Verschlechterungen um mehr als 30%, entspricht dies PedACR 50 bzw. PedACR 70.

1.5 Definition der Remission

Das Erreichen des Stadiums der Remission kann als neues Ziel der Therapie der JIA formuliert werden. Da weltweit jedoch verschiedene Definitionen der Remission existieren und uneinheitlich in Gebrauch sind, stellt sich die Notwendigkeit, präzisere, einheitliche Kriterien zu benutzen und zu begründen, bevor man von Remission spricht.

Remission konnte bisher alternativ verstanden werden als die Abwesenheit von Krankheitsaktivität, die Abwesenheit messbarer Krankheitsaktivität oder auch als sehr geringe Krankheitsaktivität, die wahrscheinlich keine klinischen Konsequenzen für den Patienten hat.

Die Schwierigkeit liegt darin zu entscheiden, ab welchem Punkt Krankheitsaktivität als abwesend zu bezeichnen ist und wie man diese messen kann (Fransen J et al., 2004). Die durch neuere Medikamente öfter und dauerhafter erreichte Remission macht zudem Definitionen notwendig, die auch einen prognostischen Aussagewert haben in bezug auf das Wiederauftreten der Krankheit und das Auftreten von Spätschäden. Berücksichtigend, dass Remission in der JIA kein An-Aus-Phänomen ist und sich die Aktivität der Erkrankung über längere Zeiträume hinweg fluktuierend entwickeln kann - also eine Art Kontinuum darstellt -, sollte eine heute verwendete Definition mehrere klinische Remissionsstadien beinhalten, die den Faktor der Dauer der Remission berücksichtigen und nach Möglichkeit auch den Umstand, ob der Patient noch Medikation erhält. Denn alle diese Faktoren sind wahrscheinlich mit dem Auftreten einer dauerhaften

Symptomfreiheit eng verknüpft und würden so dem Ziel, eine Definition mit prognostischer Aussagekraft zu entwickeln, genügen.

Da Diagnose und Aktivitätseinschätzung der JIA v.a. auf klinischen Parametern beruhen, ist es wichtig, Kriterien zu verwenden, welche im klinischen Alltag leicht zu erheben sind und keine komplexe Messung inflammatorischer Mediatoren benötigen (Van Riel PLCM und Van Gestel AM, 2000; Wallace CA et al., 2004).

Die ACR-Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) sprechen von Remission der RA, wenn fünf der sechs folgenden Kriterien erfüllt sind: Morgensteifigkeit ≤ 15 Minuten; kein Fatigue; kein Gelenkschmerz (in der Vergangenheit); keine Bewegungseinschränkung oder -schmerz; keine Weichteilschwellung in Gelenken oder Sehnenansätzen; BSG ≤ 30 mm/h bei Frauen und ≤ 20 mm/h bei Männern (Pinals RS et al., 1981).

Auch der disease activity score (DAS) kommt weltweit zum Einsatz. Es ist ein kontinuierliches Messverfahren, das den Ritchie articular index (RAI) beinhaltet, eine Zählung von 44 möglichen geschwollenen Gelenken, die BSG und die generelle Gesundheit. Theoretisch können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, wobei ein Wert von $< 1,6$ der Erfüllung der ARA-Kriterien entspricht (Prevo MLL et al., 1996; Van der Heijde DMFM et al., 1990).

Im klinischen Alltag hat sich der DAS28 mit einem reduzierten Gelenke-Index als die praktikablere Variante durchgesetzt, wobei hier ein Wert von $< 2,6$ den ACR-Kriterien von Remission entspricht (Fransen J et al., 2004).

Beiden Definitionen (ACR-Kriterien und DAS $< 1,6$ bzw. DAS28 $< 2,6$) fehlt jedoch eine prognostische Aussagekraft. Zudem existiert kein fester Algorithmus über die Erhebungszeiträume, so dass sich aus dem einzigen gekennzeichneten Remissionsstadium weder Rückschlüsse auf den Verlauf der Krankheit ziehen lassen können noch auf Vorhersagen über deren weitere Entwicklung.

Diese Mängel erkennend, wurden speziell für die JIA neue Kriterien entwickelt. Durch Delphi Fragebögen, die weltweit von pädiatrischen Rheumatologen beantwortet wurden, konnte ein konsensbasierter Kriterienkatalog entwickelt werden,

der sowohl verschiedene Remissionsstadien beinhaltet als auch prognostische Aussagen zulässt (Wallace CA et al., 2004).

Dem Stadium der „inaktiven Erkrankung“ entspricht demnach, wenn bei einer klinischen Visite folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Keine aktive Arthritis;
2. kein Fieber, Exanthem, Serositis, Splenomegalie oder generalisierte Lymphadenopathie durch JIA;
3. keine aktive Uveitis;
4. normale BSG oder CRP;
5. ärztliche Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität mit bestmöglicher Einschätzung/zeigt keine aktive Erkrankung an.

Werden die Kriterien der inaktiven Erkrankung über sechs Monate in Folge erfüllt, spricht man von „klinischer Remission unter Medikation“ (CRM), werden sie über zwölf Monate in Folge ohne anti-arthritische Medikation erfüllt, gilt das Stadium der „klinischen Remission ohne Medikation“ (CR) als erreicht, wobei dieses Stadium voraussagt, dass der Patient in den nächsten fünf Jahren ein Risiko von $\leq 20\%$ für die Rückkehr der Erkrankung hat.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Durch den Einsatz von Biologika haben sich die Therapieoptionen der JIA in den letzten zehn Jahren stark erweitert und verbessert. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß des Therapieerfolgs sind beeindruckend, insbesondere zeigt sich der Nutzen für Patienten, bei denen die konventionelle Therapie bisher versagte. Das bisher am besten und längsten untersuchte Biologikum ist Etanercept. Eine Langzeitstudie mit einer festen Patientenzahl zeigte die hohe Effektivität der Therapie, resultierend in einem Ausbleiben klinischer Symptome (Lovell et al., 2006a).

Nachdem die vorher erreichten Therapieergebnisse oft unbefriedigend waren und nur eine Verbesserung der Symptomatik zum Ziel hatten, ließen die neuen Erfolge optimistischere Therapieziele formulieren:

Vollständige klinische Remission - wobei damit derzeit jedoch noch keine Heilung gemeint ist -, normales Wachstum und hohe Lebensqualität durch eine effektive, nebenwirkungsfreie Therapie (Horneff G, 2007).

Die Analyse der Häufigkeit, mit der diese neuen Ziele erreicht wurden, und von hierbei beeinflussenden Faktoren ist Gegenstand dieser Arbeit.

Da es sich bei der JIA um eine seltene Erkrankung handelt, wurde zur besseren Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und –verträglichkeit der Therapie mit Etanercept in Deutschland 2001 ein Register eingerichtet. Es stellt die größte prospektive Datensammlung weltweit zur Behandlung der JIA mit Biologika dar unter Verwendung evaluierter Responsekriterien. Dies ermöglicht anhand größerer Fallzahlen, valide Aussagen zu obiger Fragestellung zu treffen. Zudem wird die Wirksamkeit unter tatsächlicher klinischer Behandlungssituation besser wiedergespiegelt und eine künstliche Beeinflussung durch die bei Studien notwendigen Ein- und Ausschlusskriterien bleibt aus.

Die Problematik der Verwendung weltweit uneinheitlich oder uneindeutig definierter Begriffe wie Remission oder klinisches Therapieansprechen wurde dargestellt und nach Vergleich der heute möglichen Methoden zur Messung wurden die bestevaluierten und zurzeit aussagekräftigsten Methoden und Definitionen ausgewählt und unter deren Verwendung die Daten ausgewertet.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv wurde dem deutschen Etanercept-Register entnommen. Gegründet im Jahre 2001, enthielt es zum Stichtag der Untersuchung, dem 31.3.2008, 932 Patienten aus 45 angeschlossenen Untersuchungszentren, die nach einem bestimmten Rhythmus dokumentiert wurden:

Bei Aufnahme ins Register und vor Erstapplikation von Etanercept findet eine Eingangsuntersuchung statt, in der sowohl die bisherige Krankheits- und Medikationsanamnese erhoben wird, als auch ein klinischer Befund mit aktuellem Gelenkstatus, CHAQ und eine Einschätzung der Krankheitsaktivität sowohl von Seiten des Arztes als auch des Patienten durch eine VAS. Die Ergebnisse werden in Erhebungsbögen eingetragen und an das Koordinationszentrum in der Asklepios Kinderklinik St. Augustin unter Leitung von Prof. Horneff gesendet.

Unter Medikation werden dann nach drei, sechs, zwölf, achtzehn usw. Monaten halbjährlich klinische Visiten in weiteren Dokumentationsbögen festgehalten und eingesendet. Diese werden im Koordinationszentrum gesammelt, so kann der Verlauf der Krankheitsentwicklung untersucht werden.

Auch nach Beendigung der Therapie sollten die Patienten weiterhin halbjährlich dokumentiert werden, um die Entwicklung der Erkrankung nach Therapieende verfolgen zu können.

Mögliche Nebenwirkungen und Abbruchgründe werden in gesonderten Bögen dokumentiert und erfasst.

Voraussetzung für die Aufnahme registrierter Patienten in die vorliegende Untersuchung war die Hauptdiagnose JIA und ein Erkrankungsbeginn vor dem vollendeten 16. Lebensjahr. Von den 932 Patienten blieben so vorerst 897 übrig.

Für die Auswertung nach verschiedenen Remissionskriterien waren weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien notwendig, die unter Kapitel 2.2 im Rahmen der Darstellung verschiedener Remissionsdefinitionen erläutert werden, sich aber prinzipiell nur auf die Dauer der bereits erfolgten Dokumentation beziehen.

2.2 Verwendete Remissionsdefinitionen

Zuerst wurde das Patientenkontingent gemäß den Kriterien nach Wallace et al. (2004) ausgewertet, da sie zum heutigen Zeitpunkt am besten die unter 1.4 geforderten Kriterien wie Objektivität, evaluierte Standardisierung und prognostische Aussagekraft erfüllten.

Da drei verschiedene Stadien der klinischen Remission mit jeweils anderen Zeitfaktoren definiert sind, war es notwendig, das auszuwertende Patientenkollektiv jeweils neu zu bestimmen. Vorab soll jedoch angemerkt werden, dass Patienten, die die Therapie beendeten – egal wann und warum das Absetzen des Medikaments erfolgte – nicht aus der Untersuchung herausgenommen wurden, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Filterung von Patienten, die u.U. keinen Vorteil durch die Therapie mit Etanercept hatten, zu vermeiden.

Da die Voraussetzung für die „inaktive Erkrankung“ (IE) die Erfüllung aller in 1.4 bereits vorgestellten Kriterien zu einem Untersuchungszeitpunkt ist, wurden Patienten eingeschlossen, von denen mindestens der 3-Monats-Verlauf dokumentiert wurde und die jünger als 18 Jahre waren.

Hierbei, wie auch für die folgenden Stadien, wurden die Wallace-Kriterien wie folgt definiert und modifiziert:

- *Keine aktive Synovitis* entsprach keinen aktiven Gelenken, definiert als Ausbleiben von Schwellung und keine Bewegungseinschränkung vergesellschaftet mit Schmerz, gemäß der PedACR-Definition;
- *Kein Fieber, Exanthem, Serositis, Splenomegalie oder generalisierte Lymphadenopathie zuordenbar der JIA* wurde nicht explizit erhoben, da sie nur bei der aktiven systemischen Arthritis vorliegen und stets mit einer Erhöhung des CRP oder der BSG einhergehen, welche erfasst wurden;
- *Keine aktive Uveitis*, die aus den Nebenwirkungsbögen erhoben werden konnte;
- *Normale BSG und/oder CRP* wurden definiert als BSG ≤ 20 mm/h und CRP ≤ 10 mg/l;

- *Ärztliche Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität zeigt keine aktive Erkrankung* wurde definiert als Arzt-VAS ≤ 10 mm (von 100).

Im Rahmen der Definition von „klinischer Remission unter Medikation“ (CRM) werden sechs Monate klinische Erscheinungsfreiheit in Folge, wie oben charakterisiert, gefordert. Um diesen Zeitraum zu garantieren, wurden aufgrund des offiziellen Dokumentationsalgorithmus des Registers (0, 3, 6, 12 Monate etc.) alle Patienten eingeschlossen, von denen zumindest der 12-Monats-Verlauf zugänglich war. Waren die Wallace-Kriterien an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungszeitpunkten im Abstand von sechs Monaten erfüllt, galt CRM als erreicht.

Die so erarbeiteten Gruppen IE und CRM plus deren inverse, den Einschluss- aber nicht den Remissionskriterien entsprechenden Patientengruppen, wurden daraufhin statistisch untersucht, verglichen und ausgewertet.

CR hingegen setzt ein Intervall der „inaktiven Erkrankung“ von mindestens zwölf Monaten voraus, wobei in diesem Zeitraum keine Medikation erfolgen durfte. Dieses Kriterium wurde nur von wenigen Patienten erfüllt, weil nicht viele a) solange gelistet waren oder in späteren Monaten längere Dokumentationslücken bestanden und b) nur wenige Verläufe nach Absetzen des Medikaments von den Zentren dokumentiert wurden. Deshalb wurde hier lediglich eine Fallsammlung ohne zusätzliche Ein-/Ausschlusskriterien statistisch deskriptiv beschrieben, da valide Berechnungen aufgrund der Fallzahl nicht möglich waren.

Um einen Beitrag zur Diskussion der notwendigen und nützlichen Parameter zur Remissionsdefinition zu leisten, wurde das Patientenkollektiv, von dem – wie bei IE – mindestens der 3-Monats-Verlauf vorhanden war, nach zwei weiteren, eigen definierten Remissionskriterien ausgewertet.

Beide orientieren sich an den modifizierten Wallace-Kriterien, wobei sie zusätzlich registereigen erhobene Merkmale mit einschließen und wie folgt festgelegt sind:

Moderate Kriterien (MR):

- *Keine aktive Arthritis*, definiert als Ausbleiben von Schwellung und Bewegungseinschränkung vergesellschaftet mit Schmerz gemäß der PedACR-Definition;
- *Keine Morgensteifigkeit*;
- *Normale BSG und CRP*, definiert als BSG ≤ 20 mm/h und CRP ≤ 10 mg/l;
- *Ärztliche Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität zeigt keine aktive Erkrankung*, definiert als Arzt-VAS ≤ 10 mm (von 100);
- *Patienten-Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität zeigt keine aktive Erkrankung*, definiert als Patienten-VAS ≤ 10 mm (von 100);
- *Patienten-Gesamtbeurteilung des durch die JIA verursachten Schmerzes zeigt keine besonderen aktuellen Schmerzen an*, definiert als Schmerz-VAS ≤ 10 mm (von 100).

Strenge Kriterien (SR):

Definiert wie die moderaten, nur dass „keine aktive Erkrankung“ bzw. „keine aktuellen Schmerzen“ als entsprechende VAS = 0 definiert wurden.

Eine zusätzliche Abwandlung dieser Kriterien bestand darin, dass das Kriterium „Patienten-Gesamtbeurteilung des Schmerzes“ als Filtervariable einmal mithineingenommen und einmal ausgelassen wurde.

Dieser Kriterienkatalog sollte zumindest an einem Untersuchungszeitpunkt erfüllt sein. Daraufhin wurde untersucht, welche Auswirkungen dies auf die Fallzahlen im Vergleich zur IE-Gruppe hatte, deren Kriterien jeweils auch nur zu einem Zeitpunkt erfüllt sein mussten und es wurde diskutiert, welche Instrumente zur Messung eines Therapieerfolges ggf. ungünstig, fehleranfällig oder nicht aussagekräftig genug wären.

Eine weitere statistische Auswertung der Gruppen MR und SR fand nicht statt, da beide Gruppen bereits fast vollständig in IE erfasst waren und bei ihrer Berechnung eine andere Fragestellung im Raum stand.

2.3 Statistische Analyseverfahren

Zuerst wurde das den beiden Kriterien „Hauptdiagnose JIA“ und „Erkrankungsbeginn vor dem 16. Geburtstag“ entsprechende Gesamtkollektiv durch Erhebung von Mittelwerten und Standardabweichungen zu verschiedenen stetigen Merkmalen charakterisiert und diese wurden auf Normalverteilung getestet. Darunter fallen jetziges Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer bis zum Beginn der ETA-Therapie, Arzt- und Patienten-VAS bei ETA-Beginn, sowie Anzahl aktiver Gelenke und CHAQ-Score.

Zusätzlich wurden zur Charakterisierung die Verteilung verschiedener kategorialer Merkmale wie Begleitmedikation, Geschlecht und JIA-Subtyp beschrieben.

Nach Anwendung der Wallace-Kriterien auf die den zusätzlichen Einschlusskriterien genügenden Patientengruppen ließ sich das jeweils eingeschlossene Kollektiv in zwei Gruppen teilen:

A → Therapieziel erreicht

B → Therapieziel nicht erreicht.

In den so erhaltenen Gruppen konnten wiederum Mittelwerte charakterisiert werden und diese mittels U-Tests (aufgrund fehlender Normalverteilung) auf statistisch signifikante Unterschiede verglichen werden.

Für kategoriale, nicht-stetige Merkmale konnten Odds Ratios (OR) berechnet werden, welche die Chancenunterschiede auf Remission der Gruppen mit verschiedener Merkmalsausprägung beschreiben.

Wie allgemein in medizinischen Untersuchungen üblich, wurde für alle Ergebnisse als Signifikanzniveau eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 5\%$ gefordert.

Nach der so erfolgten Betrachtung einzelner Merkmale wurde eine binäre (da die Antwort der Fragestellung: Therapieziel erreicht? mit den Antwortmöglichkeiten Ja/Nein dichotom ausgeprägt war) multifaktorielle logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Dies bedeutet, dass alle Merkmale und ihr Einfluss auf die Fragestellung nun im Verbund betrachtet werden und so Faktoren berechnet werden können, die deren Einflusstärke charakterisieren.

Nach vorheriger Sicherstellung fehlender Korrelation der eingehenden Variablen untereinander durch den Korrelationstest nach Kendall konnten alle Faktoren in die Berechnungen einbezogen werden. Mit der logistischen Regression lässt sich einerseits die Stärke der verschiedenen Einflüsse in direktem Vergleich betrachten. Andererseits bekräftigt eine erneut gefundene statistische Signifikanz der Unterschiede die Wertigkeit der vorher einzeln erarbeiteten Ergebnisse, wenn diese im Verbund betrachtet ähnliche Ergebnisse liefern. Insbesondere die OR lässt sich mittels logistischer Regression direkt berechnen.

Überdies lässt sich aus den Ergebnissen der Regressionsanalyse eine Formel erstellen, in die alle betrachteten Merkmale Faktor-gewichtet einfließen und deren, nach Eingabe individueller Patientendaten, errechneter Wert eine Chance für das Eintreten des erwarteten Ereignisses (in diesem Falle „Remission“) angibt. Dies eröffnet die Möglichkeit einer ungefähren Abschätzung der Prognose schon vor Therapiebeginn.

Zuletzt wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse für inaktive Erkrankung und Remission unter Medikation berechnet, wie lange es dauert, bis von den Respondern das Therapieziel erreicht wurde. Dies lässt Aussagen zu über die notwendige Dauer der Therapie und gibt Möglichkeiten zur Erstellung von Richtlinien der Therapiezeiträume.

Für Remission ohne Medikation wurden die vorab untersuchten Merkmale nur rein deskriptiv untersucht und eine Diskussion der Ergebnisse wurde abgeschlossen.

Die Anzahl der Patienten der Gruppen MR und SR wurden jeweils den Filterkriterien entsprechend berechnet und im Vergleich untereinander und zu inaktiver Erkrankung in der Diskussion der Ergebnisse betrachtet.

Alle Berechnungen und Analysen erfolgten mit SPSS 16.0 für Windows.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs

Zum Stichtag der Untersuchung, dem 31.3.2008, waren im Register 932 Patienten dokumentiert, von denen 897 die JIA-Kriterien erfüllten. Als weitere Aufnahmekriterien galt das Vorhandensein von zumindest dem 3-Monatsverlauf und ein Alter jünger als 18 Jahre, so dass eine Grundgesamtheit von 787 Patienten übrig blieb. Diese wurde für die Berechnungen von inaktiver Erkrankung verwendet. Für die Berechnungen von Remission unter Medikation und Remission ohne Medikation wurden aus ihr durch Abänderung des Dokumentationsintervalls die jeweiligen Patientengruppen herausgefiltert, so dass für die Berechnungen von CRM 623 Patienten verblieben. Die Fallsammlung für CR ergab 17 Patienten.

Die explorative Datenanalyse der Grundgesamtheit von 787 Patienten ergab folgende Ergebnisse:

Zu Therapiebeginn waren die Patienten durchschnittlich 12,5 Jahre alt, maßen im Durchschnitt 146,4 cm [76-190], wogen 43,1 kg [9,8-100] und die Körperoberfläche betrug 1,3 m² [0,45-2,2]. 64,5% der Patienten waren weiblich, 32,9% männlich und bei 1,6% fehlte die Angabe des Geschlechts. Die Mittelwerte von Erkrankungsalter und Erkrankungsdauer bis zum Beginn der Etanercept-Therapie lagen bei 7,26 [0-15,9] bzw. 5,12 Jahren [0-16]. Bei 188 Patienten [23,8%] betrug die Erkrankungsdauer bei Therapiebeginn weniger als zwei Jahre.

Die durchschnittlich anfänglich verabreichte Wochendosis belief sich auf 36,7 mg [6-50]; umgerechnet lag sie bei 0,88 mg/kg/Woche [0,28-2,75] bzw. bei 27,5 mg/m²/Woche [8,83-66,45]. Die Anzahl der aktiven Gelenke bei Therapiebeginn betrug 9,2 [0-57] und der CHAQ 0,86 [0-3], die Einschätzung der Krankheitsaktivität auf der VAS durch den Arzt lag im Mittel bei 60 mm [0-100] und die des Patienten bei 54 mm [0-100].

Merkmal	Mittelwert	Range
Alter bei Therapiebeginn, Jahre	12,5	1,2-17,5
Körpergröße, cm	146,4	76-190
Gewicht, kg	43,1	9,8-100
Körperoberfläche, m ²	1,3	0,45-2,2
Erkrankungsalter, Jahre	7,26	0-15,9
Erkrankungsdauer, Jahre	5,12	0-16
Wochendosis absolut, mg	36,7	6-50
Wochendosis relativ, mg/kg	0,88	0,28-2,75
Wochendosis relativ, mg/m ²	27,5	8,8-66,5
Aktive Gelenke, Anzahl	9,2	0-57
CHAQ, Wert	0,86	0-3
Arzt-VAS, mm	60	0-100
Patienten-VAS, mm	54	0-100

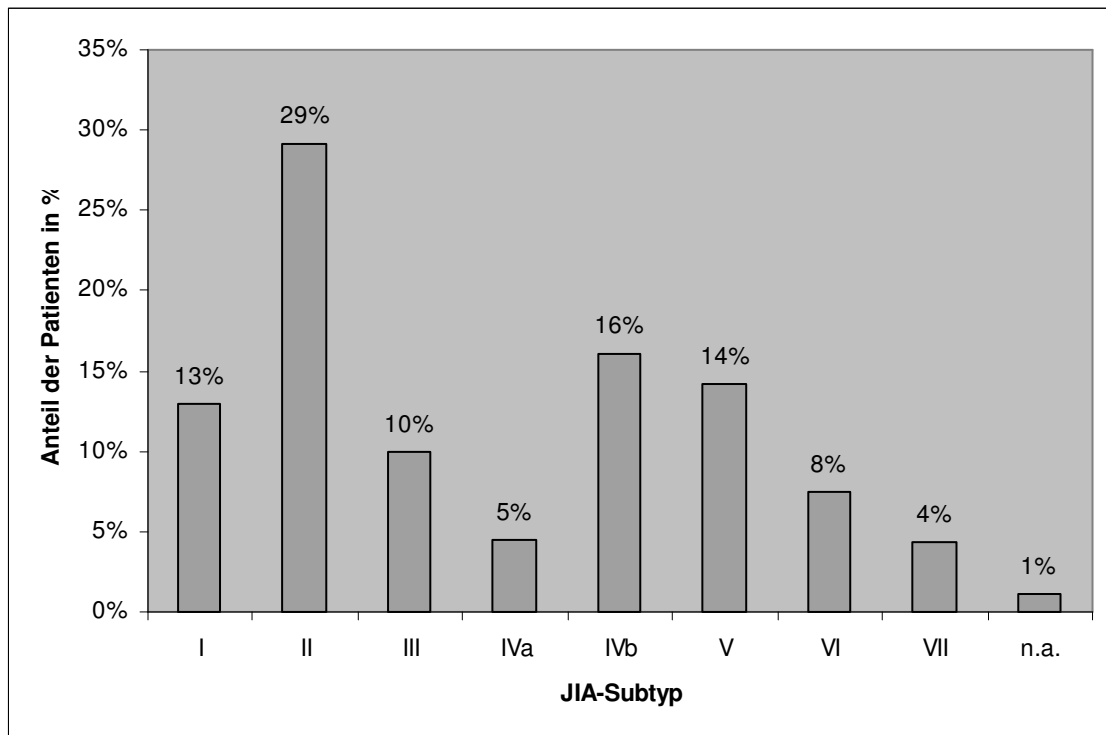
Tabelle 2. Demographische und klinische Aspekte des JIA-Gesamtkollektivs vor Therapiebeginn

Charakteristikum	Anteil der Patienten
Geschlecht weiblich, %	64,5
Erkrankungsdauer < 2 Jahre, %	23,8
Begleitmedikation zu Beginn, %	
MTX	75
Glucocorticoide	45,9

Tabelle 3. Weitere Charakteristika des JIA-Gesamtkollektivs zu Therapiebeginn

45,9% der Patienten hatten gleichzeitig zu Beginn der Etanercept-Therapie Kortikosteroide als Begleitmedikation erhalten, 75% der Patienten erhielten gleichzeitig MTX.

13% der Patienten gehörten der Subgruppe sJIA an, 29,2% der RF-negativen Polyarthritiden, 10% der RF-positiven Polyarthritiden, 4,5% der persistierenden Oligoarthritiden, 16,1% der extended Oligoarthritiden, 14,2% der ERA, 7,5% der Psoriasis-assoziierten Arthritis und 4,4% den nicht-klassifizierbaren Arthritiden.



Figur 1. Verteilung der JIA-Subtypen im Gesamtkollektiv (n=787)

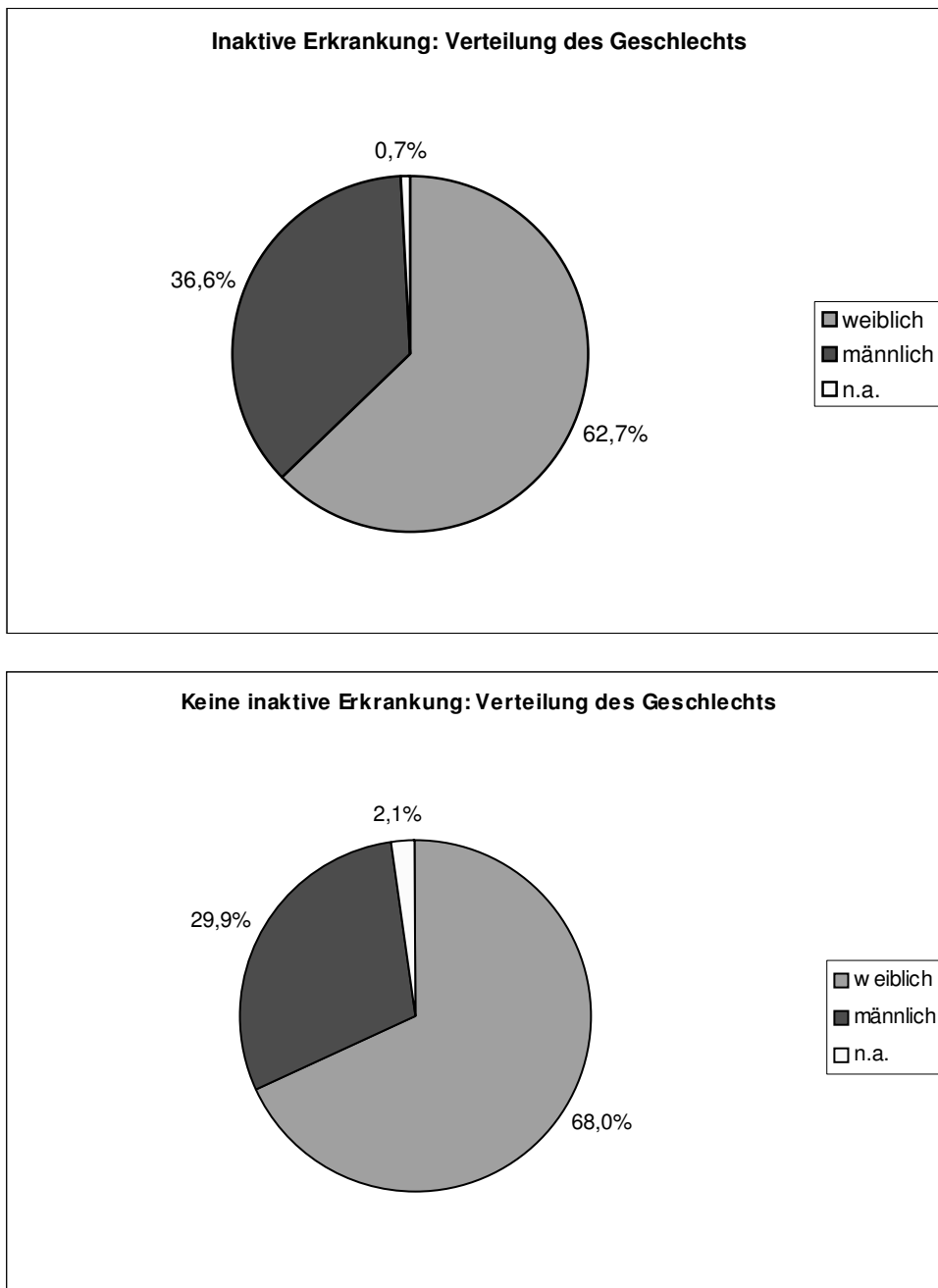
3.2 „Inaktive Erkrankung“ (IE)

3.2.1 Explorative Datenanalyse

Nach Anwendung der Remissionskriterien ergab sich folgende Verteilung: 375 Patienten (47,6%) erreichten inaktive Erkrankung, 412 Patienten (52,4%) nicht.

In der IE-Gruppe waren 36,3% männlich, 62,7% weiblich, 49,8% erhielten Steroide als Begleitmedikation, 79,5% MTX und 27,5% waren kürzer als zwei Jahre erkrankt.

In der Gruppe ohne inaktive Erkrankung waren 29,9% männlich, 68% weiblich, 42,3% erhielten Kortikosteroide als Begleitmedikation, 71,8% MTX und 21,1% waren kürzer als zwei Jahre erkrankt.

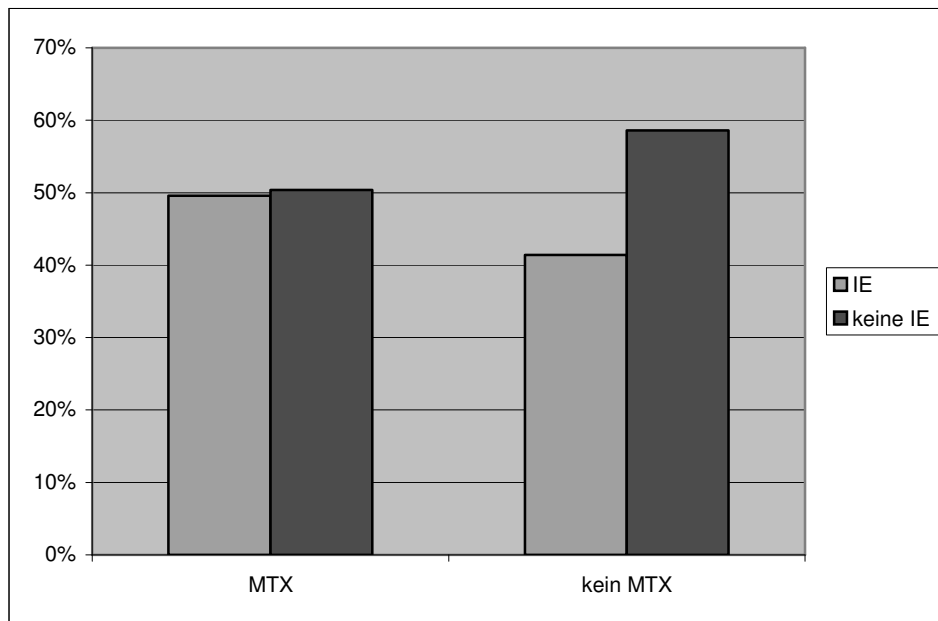


Figur 2. Vergleich der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen „inaktive Erkrankung“ und „keine inaktive Erkrankung“

Das Remissionsstadium „inaktive Erkrankung“ wurde in der Subgruppe sJIA von 37,3% erreicht, bei der seronegativen Polyarthrits von 44,3%, bei der seropositiven Polyarthrits von 42,5%, bei der persistierenden Oligoarthrits von 52,6%, bei der extended Oligoarthrits von 53,5%, bei ERA von 53,6%, bei der Psoriasis-assoziierten Arthrits von 62,7% und bei der nicht-klassifizierbaren Arthrits von

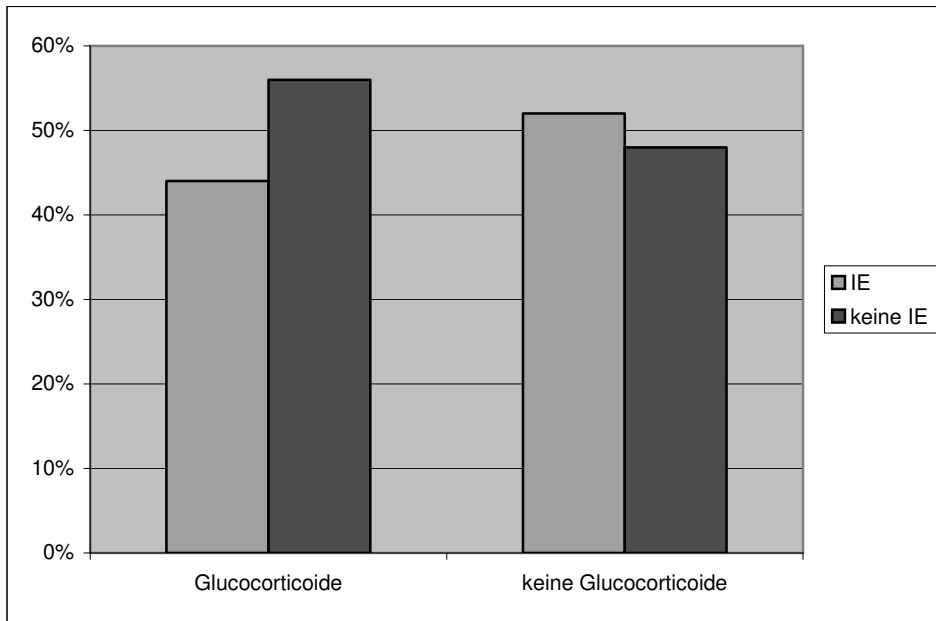
45,7%. Die entsprechend inverse Prozenzrate spiegelt das Nichterreichen von inaktiver Erkrankung wider.

Von den Patienten, die MTX als Begleitmedikation erhielten, erreichten 49,6% inaktive Erkrankung (n=298); von denen, die kein MTX erhielten, 41,4% (n=77).



Figur 3. Inaktive Erkrankung: MTX-Begleitmedikation der JIA-Patienten bei Therapiebeginn

Unter Kortikosteroidmedikation erreichten 44% inaktive Erkrankung (n=186), ohne jene Begleitmedikation 52% (n=189).



Figur 4. Inaktive Erkrankung: Glucocorticoid-Begleitmedikation der JIA-Patienten bei Therapiebeginn

Zieht man in Betracht, dass die Subgruppen sJIA, RF-positive und RF-negative Polyarthritiden im allgemeinen am schwersten erkranken, zeigt sich, dass diese Patienten in der Gruppe mit Kortikoidmedikation einen Anteil von 63% ausmachen gegenüber 40% in der Gruppe ohne Kortikoidmedikation.

Bei den Patienten mit inaktiver Erkrankung betrug das Erkrankungsalter durchschnittlich 7,35 Jahre, die Erkrankungsdauer bis zur Etanercept-Therapie 4,63 Jahre, die Anzahl der aktiven Gelenke bei Therapiebeginn 7,6 und der CHAQ 0,77. Die anfängliche Wochendosis lag bei 37,27 mg und umgerechnet bei 0,9 mg/kg bzw. 28 mg/m².

Bei der Gruppe ohne inaktive Erkrankung lag das Erkrankungsalter durchschnittlich bei 7,18 Jahren, die Erkrankungsdauer bis zur Etanercept-Therapie bei 5,55 Jahren, die Anzahl der aktiven Gelenke bei Therapiebeginn betrug 10,7 und der CHAQ 0,95. Die Wochendosis lag bei 35,9 mg und umgerechnet bei 0,86 mg/kg bzw. 26,8 mg/m².

3.2.2 Vergleich der Mittelwerte zwischen verschiedenen Gruppen

Zuerst wurden die berechneten Mittelwerte der untersuchten stetigen Merkmale der beiden Patientengruppen inaktive Erkrankung/keine inaktive Erkrankung aufgrund fehlender Normalverteilung mithilfe des U-Tests auf signifikante Unterschiede getestet (s. Tabelle 4).

Statistische Signifikanz ergab sich dabei für die Unterschiede der Merkmale Erkrankungsdauer bis Beginn ETA ($p=0,008$), Wochendosis in mg/kg ($p=0,045$) und mg/m² ($p=0,045$), anfängliche Anzahl der aktiven Gelenke ($p=0,001$) und CHAQ ($p=0,001$).

Demnach waren die Patienten mit inaktiver Erkrankung im Durchschnitt statistisch signifikant kürzer erkrankt bis zum Anfang der ETA-Therapie (4,63 vs. 5,55 Jahren), bekamen eine höhere relative Wochendosis sowohl bezogen auf Gewicht (0,9 vs. 0,86 mg/kg), als auch auf Körperoberfläche (28 vs. 26,8 mg/m²). Bei Therapiebeginn waren weniger Gelenke aktiv (7,6 gegenüber 10,2) und der CHAQ war niedriger (0,77 gegenüber 0,95).

Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich hingegen bei der absoluten Wochendosis (37,2 vs. 35,9 mg; $p=0,21$) und dem Erkrankungsalter (7,35 vs. 7,18 Jahren; $p=0,55$).

Daraufhin wurde untersucht, ob die Mittelwerte der oben aufgeführten Merkmale auch zwischen den verschiedenen JIA-Subgruppen – hierbei jedoch ohne Betrachtung der Remissions-Gruppenzugehörigkeit - signifikant variierten. Da es sich bei den JIA-Subgruppen um mehr als zwei Stichproben handelte, wurde statt des U-Tests der Kruskal-Wallis-Test (H-Test) zum Vergleich der Mittelwerte mehrerer Stichproben verwendet. Es zeigte sich, dass sich außer der Wochendosis in mg/kg ($p=0,37$) alle anderen zum Signifikanzniveau $p=0,001$ zwischen den Subgruppen unterschieden.

	alle	Inaktive Erkrankung	Aktive Erkrankung	p-Wert
Erkrankungsalter, Jahre	7,26	7,35	7,18	0,55
Erkrankungsdauer bis ETA, Jahre	5,12	4,63	5,55	0,01
Wochendosis absolut, mg	36,7	37,27	35,9	0,21
Wochendosis relativ, mg/kg	0,88	0,9	0,86	0,045
Wochendosis relativ, mg/m ²	27,5	28	26,8	0,049
aktive Gelenke, Anzahl	9,2	7,6	10,7	0,001
CHAQ, Wert	0,86	0,77	0,95	0,001

Tabelle 4. Inaktive Erkrankung vs. aktive bei JIA-Patienten: Mittelwerte und p-Wert

3.2.3 Kreuztabellen

Für die untersuchten kategorialen, nicht-stetigen Merkmale ließen sich Kreuztabellen erstellen und mithilfe des Chi-Quadrat-Tests konnte gezeigt werden, ob die beobachteten Häufigkeitsunterschiede statistisch signifikant waren.

Bei jeweils binärer Merkmalsausprägung konnten zudem die OR berechnet werden, welche die Chancenunterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich desselben untersuchte Merkmals (z.B. Geschlecht) auf das Erreichen von inaktiver Erkrankung beschrieben. Auch hier zeigte der Chi-Quadrat-Test, ob die Unterschiede als signifikant anzusehen sind.

	OR (X ² -Test) & 95%-KI	p-Wert	OR (Regressi- ons-analyse)	p-Wert
Geschlecht (weib- lich/ männlich)	0,76 (0,56 – 1,02)	0,07	0,73	0,049
MTX begleitend	1,39 (0,99 – 1,94)	0,05	1,41	0,06
Kortikosteroide begleitend	0,727 (0,55 – 0,96)	0,026	0,74	0,05
Erkrankungsdauer < 2 Jahre	1,377 (0,99 – 1,91)	0,056	1,3	0,13
Dosis >= 0,8 mg/kg/Woche	1,25 (0,93 – 1,68)	0,14	1,1	0,7

Tabelle 5. JIA-Patienten mit inaktiver Erkrankung: Odds Ratios untersuchter Merkmale

Bei Betrachtung des Geschlechts ergab sich, dass 45,6% der weiblichen Patienten inaktive Erkrankung erreichten, im Gegensatz zu 52,5% der männlichen. Die OR des Verhältnisses weiblich/männlich betrug 0,76 (95%-KI=[0,56; 1,02]), demnach hätten Mädchen eine geringere Aussicht auf Remission als Jungen. Dieser Chancenunterschied ist jedoch mit $p=0,07$ nur grenzwertig signifikant.

Bei subgruppeninterner Betrachtung fanden sich hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Chance auf das Erreichen von inaktiver Erkrankung keine signifikanten Unterschiede.

Der Anteil der weiblichen Patienten in den normalerweise schwerer erkrankten Subgruppen sJIA, RF-positive und RF-negative Polyarthritiden ist zwar höher als der der männlichen (53,9% zu 44,3%), aber auch innerhalb dieser weisen Mädchen vergleichsweise geringere Remissionsquoten auf, wenngleich diese Unterschiede wie angeführt nicht signifikant sind.

Hinsichtlich der MTX-Begleitmedikation zeigte sich, dass unter MTX 49,6% inaktive Erkrankung erreichen, ohne MTX 41,6%. Die OR des Verhältnisses MTX/kein MTX betrug 1,39 (95%-KI=[1; 1,94]) und ist mit einem p-Wert von 0,05 signifikant.

Bei subgruppenspezifischer Betrachtung fand sich bei der RF-positiven Polyarthritiden mit $p=0,03$ ein signifikanter Häufigkeitsunterschied des Auftretens von inaktiver Erkrankung unter MTX, die zugehörige OR betrug 2,02 (95%-KI=[1,08; 3,9]).

Die Untersuchung der Häufigkeiten von inaktiver Erkrankung unter Berücksichtigung der Kortikosteroid-Begleitmedikation ergab, dass 44% der Patienten unter Kortikosteroid-Therapie inaktive Erkrankung erreichten, neben 52% der Patienten ohne Kortikosteroide. Die OR für Kortikosteroide/keine Kortikosteroide betrug 0,73 (95%-KI=[0,55; 0,96]), wobei der Chi-Quadrat-Test eine statistische Signifikanz ergab ($p=0,026$). Demnach hätten Patienten ohne Kortikosteroid-Begleitmedikation eine erhöhte Chance auf inaktive Erkrankung.

Von den Patienten mit Kortikosteroiden waren 63% den schwerer erkrankten Subgruppen sJIA, RF-positiv und RF-negativ Polyarthritiden zugehörig, im Gegensatz zu 40% der Patienten ohne Kortikosteroide. Bei der sJIA und RF-negativen Polyarthritiden zeigte auch hier die OR gruppenintern einen Nachteil der Kortikosteroid-Begleitmedikation (0,55 bzw. 0,54), bei der RF-positiven Polyarthritiden hingegen einen Vorteil (1,34). Jedoch sind die beobachteten Chancenunterschiede in diesen wie auch den anderen Gruppen nicht signifikant.

Teilt man die Patienten in die beiden Gruppen Erkrankungsdauer bis zum Beginn der ETA-Therapie $<$ bzw. ≥ 2 Jahre auf, zeigte sich, dass von den kürzer Erkrankten 53,7% inaktive Erkrankung erreichten und von den länger Erkrankten 45,7%. Die OR für die Relation $</\geq 2$ Jahre betrug 1,38 (95%-KI=[0,99; 1,91]), wobei die gefundene Signifikanz grenzwertig ist ($p=0,056$).

Die Betrachtung der beiden Merkmalsgruppen Wochendosis $\geq 0,8$ mg/kg und $< 0,8$ mg/kg zeigte, dass in ersterer 49,5% inaktive Erkrankung erreichten, in letzterer 44%. Die berechnete OR von 1,25 (95%-KI=[0,9; 1,68]) war mit einem p-Wert von 0,14 statistisch nicht signifikant.

Zuletzt ließ sich mit dem Chi-Quadrat-Test für die verschiedenen Subgruppen zeigen, dass die beobachteten relativen Häufigkeitsunterschiede des Erreichens von inaktiver Erkrankung signifikant waren ($p=0,03$), es also Subgruppen gibt, bei denen häufiger inaktive Erkrankung beobachtet wurde als bei anderen.

Kreuztabelle: JIA-Subtyp * inaktive Erkrankung

			inaktive Erkrankung		
			ja	nein	Gesamt
JIA-Subtyp 1	Anzahl	38	64	102	
	% vom Subtyp	37,3%	62,7%		
2	Anzahl	102	128	230	
	% vom Subtyp	44,3%	55,7%		
3	Anzahl	34	46	80	
	% vom Subtyp	42,5%	57,5%		
5	Anzahl	60	52	112	
	% vom Subtyp	53,6%	46,4%		
6	Anzahl	37	22	59	
	% vom Subtyp	62,7%	37,3%		
7	Anzahl	16	19	35	
	% vom Subtyp	45,7%	54,3%		
4a	Anzahl	20	18	38	
	% vom Subtyp	52,6%	47,4%		
4b	Anzahl	68	59	127	
	% vom Subtyp	53,5%	46,5%		
Gesamt	Anzahl	375	408	783	
	% vom Subtyp	47,9%	52,1%		

Tabelle 6. Kreuztabelle zu den relativen Häufigkeitsunterschieden des Erreichens von IE zwischen den einzelnen JIA-Subgruppen ($p=0,03$)

3.2.4 Logistische Regression

Nachdem der Einfluss verschiedener Variablen auf das Therapieziel „inaktive Erkrankung“ im einzelnen betrachtet wurde, sollte er nun im Gesamtzusammenhang mittels eines multiplen Regressionsmodells untersucht werden. Da die Ausprägung der abhängigen Zielgröße „Therapieziel erreicht“ mit den Möglichkeiten ja/nein dichotom ist, kam das Modell der binären logistischen Regression zur Anwendung.

Die Gleichung des Modells lautet

$$\ln \frac{P_i}{1-P_i} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n,$$

wobei P_i in diesem Fall für $i=1$ die Eintrittswahrscheinlichkeit für „inaktive Erkrankung“ angibt und $(1-P_i)$ die Wahrscheinlichkeit für „keine inaktive Erkrankung“.

Der Quotient der Wahrscheinlichkeiten $P_i/(1-P_i)$ gibt die Chance (auf Englisch: odds) für das Eintreten des Ereignisses „i“, ist demnach eine Quote.

Die aus Definitionsgründen des Wertebereiches derart dargestellte Regressionsgleichung gibt in dieser Form den schwer erfassbaren Logarithmus der Chance oder des Odds des Ereignisses an (definiert als Wahrscheinlichkeit/Gegenwahrscheinlichkeit) und die Regressionskoeffizienten β_n sind auf diese Weise schwer interpretierbar: Er bezieht sich auf die Änderung der logarithmierten Odds bei Änderung der unabhängigen Variablen X um eine Einheit.

Üblicherweise betrachtet man daher lieber e^β , da sich diese – als Umkehrfunktion des \ln – direkt auf die Veränderung des Odds $P_i/(1-P_i)$ bezieht:

$$\frac{P_i}{1-P_i} = e^{\beta_0} * e^{\beta_1 x_1} * \dots * e^{\beta_n x_n}$$

Im Falle stetiger Variablen drückt e^β den multiplikativen Faktor aus, um den sich die Chance auf das Eintreten des Ereignisses bei Zunahme der Variablen um eine Einheit verändert, im Falle nominalskalierten, dichotomer Variablen (z.B. MTX-Begleitmedikation) gibt sie die Odds Ratio an für das Verhältnis Variablenausprägung=1/Variablenausprägung=0, und im Falle von kategorialen, multipel ausgeprägten Variablen (z.B. JIA-Subtyp) die Odds Ratio von Vergleichskategorie im Verhältnis zur Referenzkategorie (in diesem Fall definiert als RF-negative Polyarthrititis, da sie der häufigste Subtyp ist).

Auch bei der logistischen Regressionsanalyse wurden Signifikanzniveaus berechnet, um die Aussagekraft der Ergebnisse beurteilen zu können.

Bevor jedoch mit der eigentlichen Regressionsanalyse begonnen werden konnte, musste sichergestellt werden, dass die einzubringenden unabhängigen Variablen

untereinander nicht zu stark korrelierten, da dies das Ergebnis der Regressionsanalyse sonst negativ beeinflusst hätte.

Nach allgemein anerkannten Maßstäben darf bei einem Korrelationskoeffizienten von $r < 0,4$ davon ausgegangen werden, dass die Korrelation genügend klein ist. Die Berechnungen ergaben, dass alle Korrelationskoeffizienten deutlich unter 0,4 lagen [0,068-0,219], so dass alle angestrebten Variablen in die Analyse aufgenommen werden konnten.

Für die betrachteten stetigen Variablen kam dabei heraus, dass sich bei einer Erhöhung des jeweiligen Wertes um 1 die Chance auf Remission signifikant um den folgenden Faktor e^{β} verändert (wobei Werte unter 1 eine verminderte Chance auf das Erreichen inaktiver Erkrankung ergeben, Werte über 1 eine höhere Chance): Erkrankungsalter 0,9 ($p=0,026$), Erkrankungsdauer 0,9 ($p=0,009$), Anzahl aktiver Gelenke 0,97 ($p=0,002$) und CHAQ 0,77 ($p=0,034$). Höhere Werte in diesen Merkmalen verschlechtern demnach die Chance auf „inaktive Erkrankung“, da berechnete $e^{\beta} < 1$ einen negativen Zusammenhang ausdrücken.

Keine signifikanten Änderungen ergaben sich für die absolute Wochendosis (Faktor 1,01 bei $p=0,75$) und für die relative in mg/kg (0,75 bei $p=0,89$) und in mg/m² (1,05 bei $p=0,65$).

Merkmal x_n	Regressionskoeffizient e^{β_n}	p-Wert
Erkrankungsalter	0,9	0,026
Erkrankungsdauer	0,9	0,009
Aktive Gelenke	0,97	0,002
CHAQ	0,77	0,034
Geschlecht, weiblich	0,73	0,049
Glucocorticoide	0,8	0,25
MTX	1,4	0,08
Dosis $\geq 0,8$ mg/kg	0,95	0,78
Erkrankungsdauer < 2 Jahre	1,2	0,43
Wochendosis, g	1,01	0,75
Wochendosis mg/kg	0,75	0,89
Wochendosis, mg/m ²	1,05	0,65

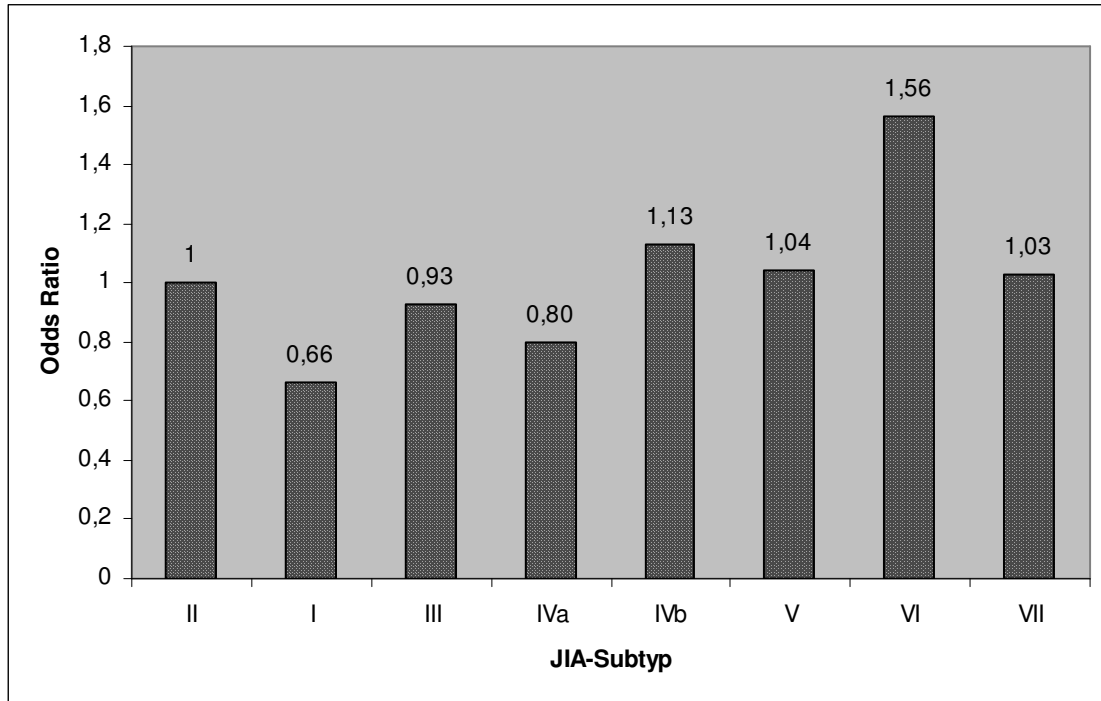
Tabelle 7. JIA-Patienten mit inaktiver Erkrankung: Regressionskoeffizienten e^{β} der logistischen Regressionsanalyse

Bei den dichotomen kategorialen Variablen ließen sich OR berechnen: Mädchen haben gegenüber Jungen eine OR von 0,73 ($p=0,049$), bei begleitender Glucocorticoidtherapie betrug sie 0,8 ($p=0,25$), bei MTX-Gabe 1,4 ($p=0,08$), bei einer Dosis $\geq 0,8$ mg/kg 0,95 ($p=0,78$) und für eine Erkrankungsdauer < 2 Jahre ergab sich eine OR von 1,2 ($p=0,43$). Signifikante OR ergaben sich demnach nur für die Variable Geschlecht, grenzwertig signifikant ist der Einfluß der MTX-Therapie anzusehen.

Bei der Berechnung der OR der Dummyvariablen JIA-Subtyp mit der Referenzkategorie JIA Subtyp seronegative Polyarthrititis als häufigster Subtyp fanden sich folgende Ergebnisse:

Im Vergleich zum Subtyp seronegative Polyarthrititis hat der Subtyp systemische Arthritis eine OR für das Erreichen einer inaktiven Erkrankung von 0,66 ($p=0,17$), der Subtyp seropositive Polyarthrititis eine OR von 0,93 ($p=0,8$), der Subtyp persistierende Oligoarthrititis eine OR von 0,8 ($p=0,6$), der Subtyp extended Oligoarthrititis eine OR von 1,13 ($p=0,6$), der Subtyp Enthesitis assoziierte Arthritis eine OR von 1,04 ($p=0,9$), die Psoriasis-assoziierte Arthritis eine OR von 1,56

($p=0,19$) und die nicht-klassifizierbare JIA eine OR von 1,03 ($p=0,95$). Keine der errechneten ORs war signifikant.



Figur 5. JIA-Patienten mit inaktiver Erkrankung: Odds Ratios der JIA-Subtypen im Vergleich zu Typ II (seronegative Polyarthritits)

Mit den errechneten Faktoren hätte man nun ein Modell der bereits erwähnten Form

$$P_i/(1-P_i) = e^{\beta_0} * e^{\beta_1 x_1} * \dots * e^{\beta_n x_n}$$

herausgearbeitet, mit dem man unter Eingabe der individuellen Patientendaten die Chance für das Eintreten des Ereignisses $i=1$ =Therapieziel erreicht, berechnen kann.

Um die Güte des Modells zu charakterisieren, also zu betrachten wie gut das abgeleitete Modell die vorliegenden Daten abbildet, wurde in Anlehnung an das Gütemaß R^2 der linearen Regression die Maßzahl (Pseudo-) R^2 nach Cox und Snell berechnet. Ihr Wert bezieht sich auf die Varianz, die durch das Modell erklärt wird, ist demnach ein Maß für die proportionale Fehlerreduktion. Selbst im

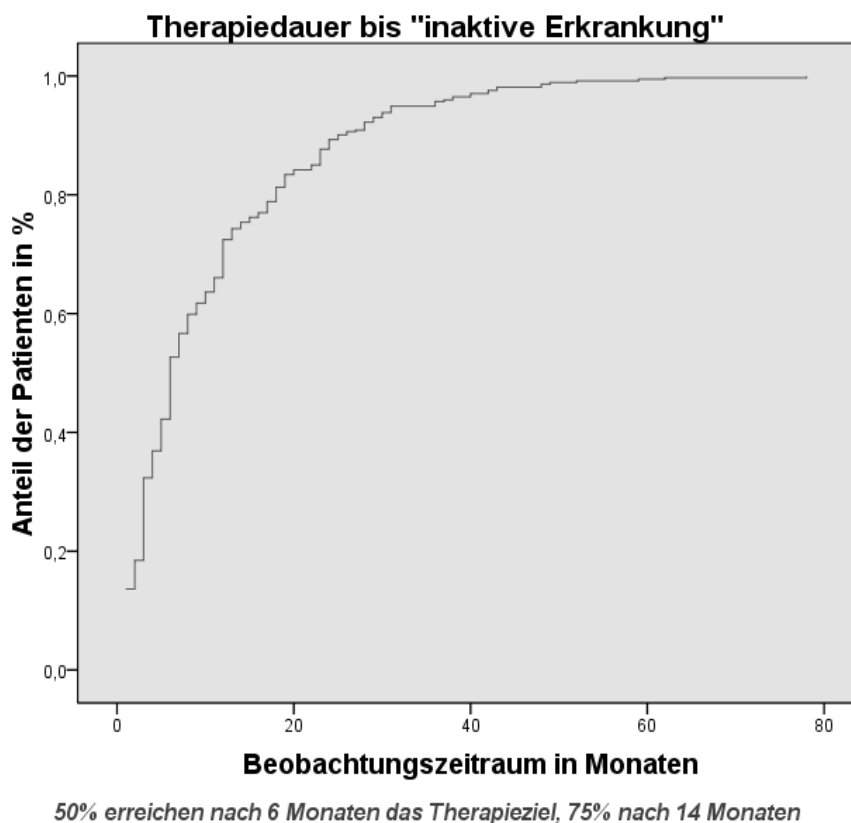
günstigsten Fall kann sie nur den Wert 0,75 annehmen und die erreichten Werte sind im allgemeinen kleiner als die der linearen Regression. Der erreichte R²-Wert liegt bei 0,084.

3.2.5 Kaplan-Meier-Analyse

Die Kaplan-Meier-Funktion wird vor allem als Überlebensfunktion eingesetzt, also zur Darstellung der Wahrscheinlichkeit, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt X ein Ereignis *nicht* eingetreten ist.

Da im vorliegenden Fall aber der Eintritt eines Ereignisses, nämlich das Erreichen des Therapieziels „inaktive Erkrankung“, interessiert, wurde die inverse 1-Überlebensfunktion berechnet, um die akkumulierende Rate der Responder darzustellen.

Für die Patienten mit inaktiver Erkrankung wurde untersucht nach wie vielen Therapiemonaten das Ereignis eintrat. Patienten, bei denen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums keine inaktive Erkrankung eingetreten war, wurden zensuriert.



Figur 6. Inaktive Erkrankung der JIA: Kaplan-Meier-Kurve

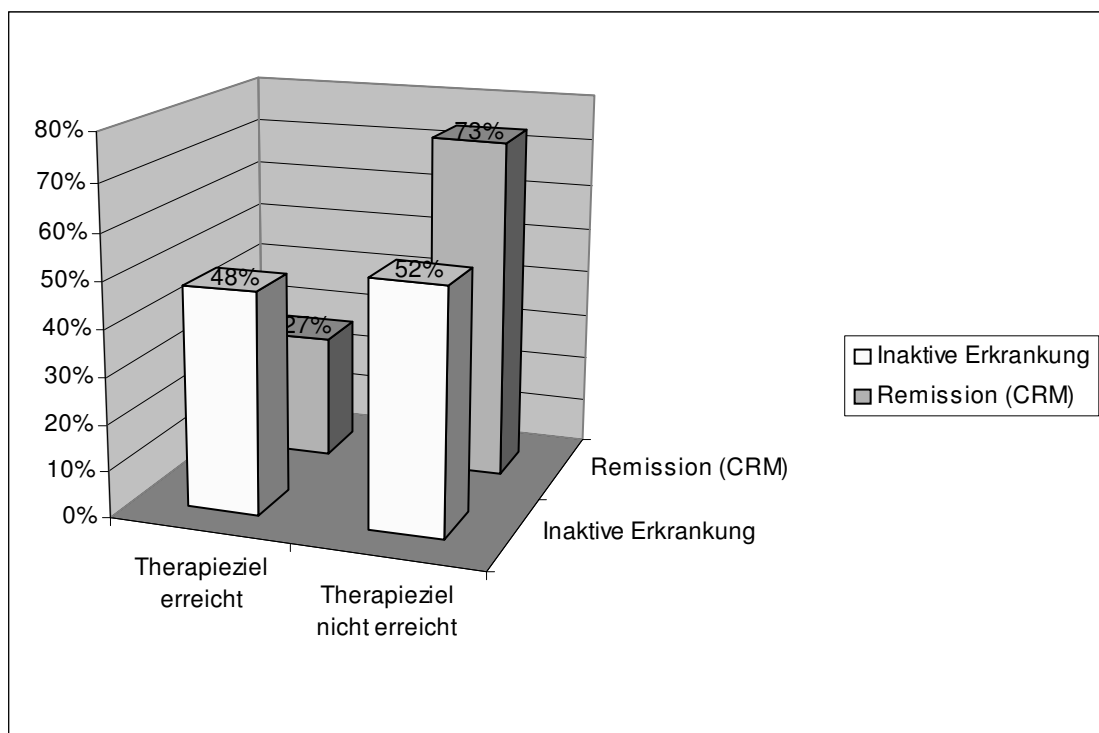
Der Median der Kaplan-Meier-Kurve lag bei sechs Monaten, also hatte nach dieser Therapiedauer die Hälfte der Responder-Patienten das Therapieziel erreicht. Nach drei Monaten hatten 25% das Ziel erreicht, nach 14 Monaten 75%.

3.3 „Remission unter Medikation“ (CRM)

3.3.1 Explorative Datenanalyse

Von den nun eingeschlossenen 623 Patienten, bei denen zumindest der 12-Monatsverlauf vorhanden war, waren 64,5% weiblich und 35,5% männlich.

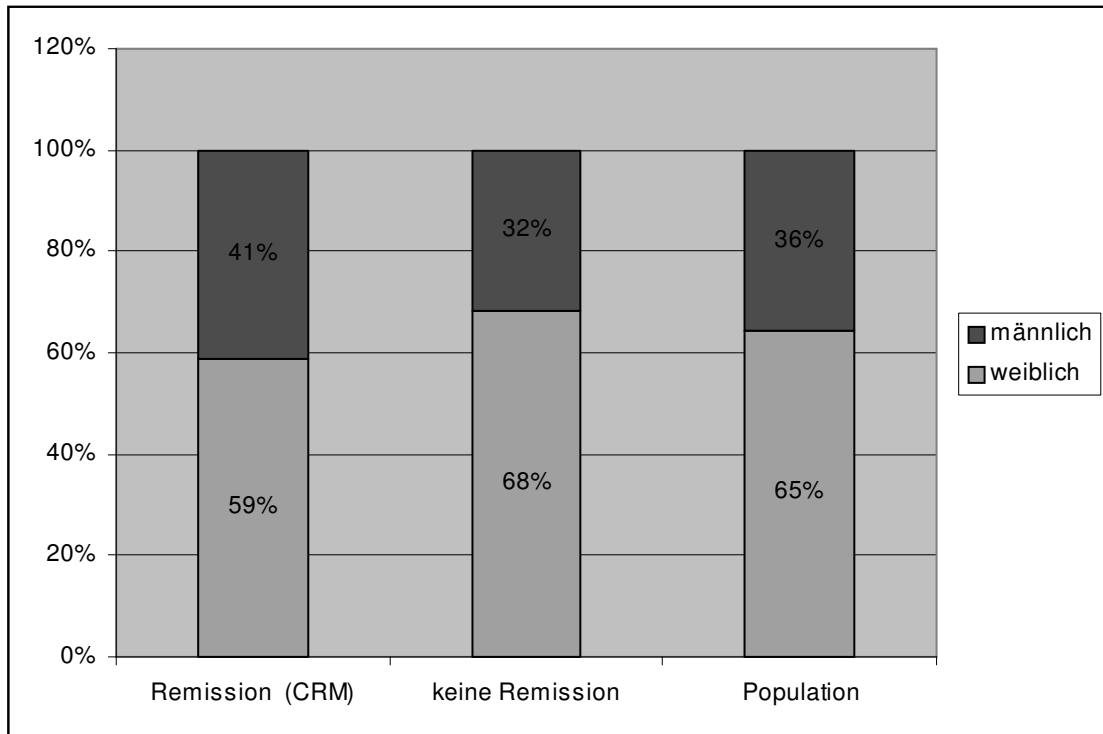
Nach Anwendung der Kriterien, die Remission unter Medikation definierten, ergab sich folgende Verteilung: 166 Patienten (26,6%) erreichten CRM, 457 Patienten (73,4%) nicht.



Figur 7. JIA-Patienten, die inaktive Erkrankung bzw. Remission unter Medikation erreichen

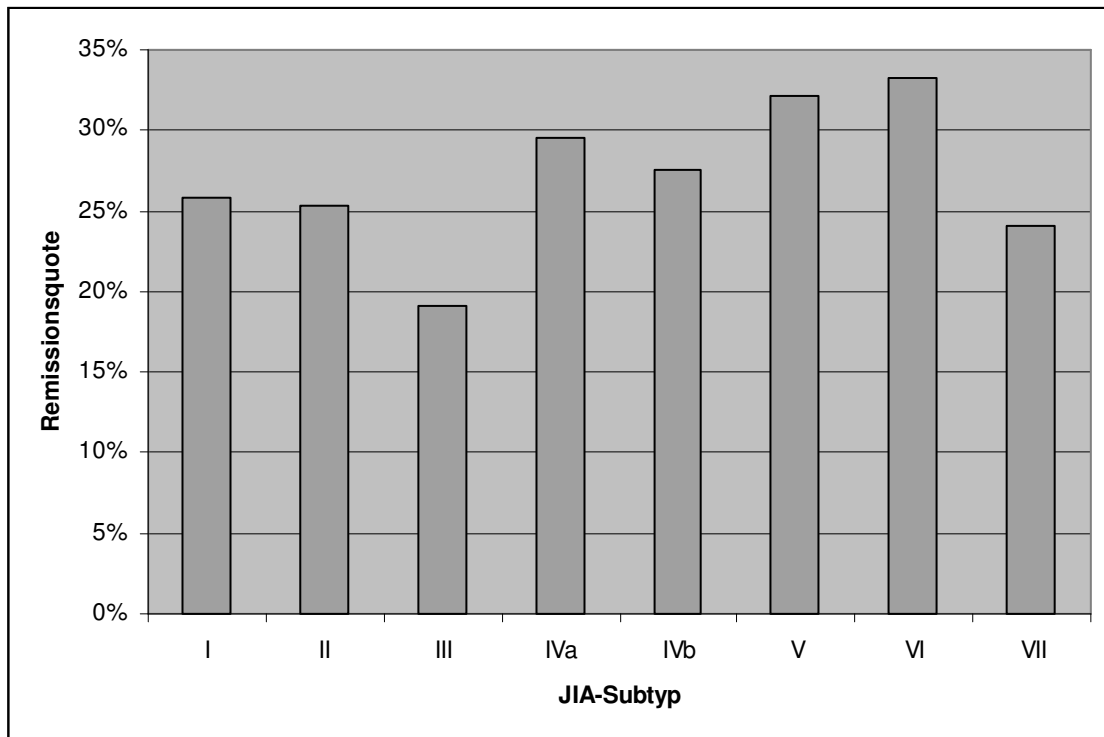
In der CRM-Gruppe waren 41% männlich, 59% weiblich, 55,4% erhielten Steroide als Begleitmedikation, 77,1% MTX und 31,3% waren kürzer als zwei Jahre erkrankt.

In der Gruppe ohne Remission unter Medikation waren 31,7% männlich, 68,3% weiblich, 56% erhielten Kortikosteroide als Begleitmedikation, 78,1% MTX und 26,2% waren kürzer als zwei Jahre erkrankt.



Figur 8. Verteilung der Geschlechter im Vergleich zwischen verschiedenen JIA-Kollektiven

Das Remissionsstadium „Remission unter Medikation“ wurde in der Subgruppe sJIA von 25,8% erreicht, bei seronegativer Polyarthritis von 25,3%, bei seropositiver Polyarthritis von 19,1%, bei persistierender Oligoarthritis von 29,6%, bei extendierter Oligoarthritis von 27,6%, bei ERA von 32,1%, bei Psoriasis-assoziiertes JIA von 33,3% und bei nicht-klassifizierbarer Arthritis von 24,1%. Die entsprechend inverse Prozentrate spiegelt das Nichterreichen von Remission unter Medikation wider.



Figur 9. Remissionsquoten der verschiedenen JIA-Subtypen

Von den Patienten, die MTX anfänglich als Begleitmedikation erhielten (n=485), erreichten 26,4% CRM; von denen, die kein MTX erhielten (n=138), 27,5%.

Unter anfänglicher Kortikosteroidmedikation (n=348) erreichten 26,4% Remission unter Medikation, ohne jene Begleitmedikation (n=275) 26,9%.

In CRM betrug das Erkrankungsalter durchschnittlich 7,32 Jahre, die Erkrankungsdauer bis zur Etanercept-Therapie 4,14 Jahre, die Anzahl der aktiven Gelenke bei Therapiebeginn 7,5 und der CHAQ 0,75. Die Wochendosis lag bei 37,1 mg und umgerechnet bei 0,93 mg/kg/Woche bzw. 28,6 mg/m²/Woche.

Bei der Gruppe, die CRM nicht erreichte, lag das Erkrankungsalter durchschnittlich bei 7,09 Jahren, die Erkrankungsdauer bis zur Etanercept-Therapie bei 5,5 Jahren, die Anzahl der aktiven Gelenke bei Therapiebeginn betrug 10 und der CHAQ 0,91. Die Wochendosis lag bei 36,5 mg und umgerechnet bei 0,88 mg/kg bzw. 27,4 mg/m².

3.3.2 Vergleich der Mittelwerte zwischen verschiedenen Gruppen

Wie für inaktive Erkrankung wurden auch für Remission unter Medikation die berechneten Mittelwerte der untersuchten stetigen Merkmale der beiden Patientengruppen CRM erreicht/CRM nicht erreicht aufgrund fehlender Normalverteilung mithilfe des U-Tests auf signifikante Unterschiede getestet.

	Alle	CRM	Keine Remission	p-Wert
Erkrankungsalter, Jahre	7,26	7,32	7,1	0,6
Erkrankungsdauer bis ETA, Jahre	5,12	4,14	5,52	0,001
Wochendosis absolut, mg	36,7	37,1	36,5	0,6
Wochendosis relativ, mg/kg	0,88	0,93	0,88	0,02
Wochendosis relativ, mg/m ²	27,5	28,6	27,4	0,049
Aktive Gelenke	9,2	7,5	10	0,001
CHAQ	0,86	0,75	0,91	0,004

Tabelle 8. Remission vs. keine Remission in JIA: Mittelwerte und p-Wert

Statistische Signifikanz ergab sich dabei für die Unterschiede der Merkmale Erkrankungsdauer bis Beginn ETA ($p=0,001$), Wochendosis in mg/kg ($p=0,02$), anfängliche Anzahl der aktiven Gelenke ($p=0,001$) und CHAQ ($p=0,004$).

Demnach waren die Patienten der Remissionsgruppe im Durchschnitt statistisch signifikant kürzer erkrankt bis zum Anfang der ETA-Therapie (4,14 vs. 5,52 Jahren) und bekamen eine höhere relative Wochendosis bezogen auf das Gewicht (0,93 vs. 0,88 mg/kg). Bei Therapiebeginn waren weniger Gelenke aktiv (7,5 gegenüber 10) und der CHAQ war niedriger (0,75 gegenüber 0,91).

Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich hingegen bei der absoluten Wochendosis (37,1 vs. 36,5 mg; $p=0,6$), der Wochendosis in mg/m² (28,6 vs. 27,4 mg/m²) und dem Erkrankungsalter (7,32 vs. 7,1 Jahren; $p=0,6$).

Daraufhin wurde untersucht, ob die Mittelwerte der oben aufgeführten Merkmale auch zwischen den verschiedenen JIA-Subgruppen - hierbei jedoch ohne Betrachtung der Gruppenzugehörigkeit Remission ja/nein - signifikant variierten. Der Kruskal-Wallis-Test (oder H-Test) zum Vergleich der Mittelwerte mehrerer Stichproben zeigte, dass sich außer der Wochendosis in mg/kg ($p=0,2$) und dem CHAQ ($p=0,86$) alle anderen zum Signifikanzniveau $p=0,001$ zwischen den Subgruppen unterschieden.

3.3.3 Kreuztabellen

Für die kategorialen Merkmale wurden erneut Kreuztabellen erstellt und mithilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht, ob die beobachteten Häufigkeitsunterschiede statistisch signifikant waren.

	OR (χ^2 -Test) & 95%-KI	p-Wert	OR (Regressionsanalyse)	p-Wert
Geschlecht (weiblich/ männlich)	0,68 (0,47 – 0,98)	0,04	0,68	0,07
MTX begleitend	0,94 (0,62 – 1,44)	0,8	0,91	0,7
Kortikosteroide begleitend	0,98 (0,68 – 1,4)	0,9	1,2	0,4
Erkrankungsdauer < 2 Jahre	1,77 (1,19 – 2,64)	0,05	1,24	0,4
Dosis $\geq 0,8$ mg/kg/Woche	1,27 (0,86 – 1,88)	0,2	0,94	0,8

Tabelle 9. JIA-Patienten mit CRM: Odds Ratios untersuchter Merkmale

Für das Merkmal Geschlecht ergab sich, dass 24,1% der weiblichen Patienten Remission unter Medikation erreichten, im Gegensatz zu 31,9% der männlichen. Die OR des Verhältnisses weiblich/männlich betrug 0,68 (95%-KI=[0,47; 0,98]),

wonach Frauen eine geringere Aussicht auf Remission hätten als Männer. Dieser Chancenunterschied ist mit $p=0,04$ signifikant.

Bei der anschließenden subgruppeninternen Betrachtung fanden sich hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Chance auf das Erreichen von CRM keine signifikanten Unterschiede.

Der Anteil der weiblichen Patienten in den Subgruppen sJIA, RF-positive und RF-negative Polyarthritiden ist höher als der der männlichen (59,2% zu 47,4%), aber auch innerhalb dieser weisen Frauen vergleichsweise geringere Heilungsquoten auf, wenngleich diese Unterschiede auch hier nicht signifikant sind.

Hinsichtlich der MTX-Begleitmedikation zeigte sich, dass unter MTX 26,4% Remission unter Medikation erreichen, ohne MTX 27,5%. Die OR des Verhältnisses MTX/kein MTX betrug 0,94 (95%-KI=[0,61; 1,44]) und ist mit einem p-Wert von 0,82 nicht signifikant.

Auch in der subgruppenspezifischen Analyse fanden sich keine signifikanten Chancenunterschiede.

Die Untersuchung der Häufigkeiten von Remission unter Medikation unter Berücksichtigung der Kortikosteroid-Begleitmedikation ergab, dass 26,4% der Patienten unter anfänglicher Kortikosteroidtherapie CRM erreichten, neben 26,9% der Patienten ohne Kortikosteroide. Die OR für Kortikosteroide/keine Kortikosteroide betrug 0,98 (95%-KI=[0,68; 1,4]), wobei der Chi-Quadrat-Test keine statistische Signifikanz ergab ($p=0,9$).

Teilt man die Patienten in die beiden Gruppen Erkrankungsdauer bis zum Beginn der ETA-Therapie $<$ bzw. ≥ 2 Jahre auf, zeigte sich, dass von den kürzer Erkrankten 35,6% CRM erreichten und von den länger Erkrankten 23,8%. Die OR für die Relation $</>=2$ Jahre betrug 1,77 (95%-KI=[1,19; 2,64]) und ist mit einem p-Wert von 0,05 signifikant, wonach Patienten, die kürzer als zwei Jahre erkrankt sind, im Vergleich zu den länger Erkrankten eine höhere Chance auf Remission hätten.

Die Betrachtung der beiden Merkmalsgruppen Wochendosis $\geq 0,8\text{mg/kg}$ und $< 0,8\text{mg/kg}$ zeigte, dass in ersterer 28,1% Remission unter Medikation erreichten, in letzterer 23,5%. Die berechnete OR von 1,27 (95%-KI=[0,86; 1,88]) war mit einem p-Wert von 0,2 statistisch nicht signifikant.

Der Chi-Quadrat-Test angewandt auf die Häufigkeit von CRM in den verschiedenen Subgruppen zeigte, dass die beobachteten relativen Häufigkeitsunterschiede (siehe 3.3.1) nicht signifikant waren ($p=0,7$).

3.3.4 Logistische Regression

Auch diesmal wurde vorab sichergestellt, dass die einzubringenden unabhängigen Variablen untereinander nicht zu stark korrelierten. Die Berechnungen ergaben wiederum, dass alle Korrelationskoeffizienten deutlich unter 0,4 lagen, so dass alle angestrebten Variablen in die Analyse aufgenommen werden konnten.

Für die betrachteten stetigen Variablen kam dabei heraus, dass sich bei einer Erhöhung des jeweiligen Wertes um 1 die Chance auf Remission signifikant um den folgenden Faktor e^β veränderte: Erkrankungsalter 0,88 ($p=0,02$), Erkrankungsdauer 0,82 ($p=0,01$), Anzahl aktiver Gelenke 1,0 ($p=0,025$). Grenzwertig signifikant war hier der Einfluss der CHAQ, dessen Faktor betrug 0,75 bei einem p-Wert von 0,065. Höhere Werte in den angeführten Merkmalen verschlechtern demnach die Chance auf „Remission unter Medikation“, da die berechneten $e^\beta < 1$ einen negativen Zusammenhang ausdrücken.

Keine signifikanten Änderungen ergaben sich für die absolute Wochendosis (Faktor 1,1 bei $p=0,16$) und für die relative in mg/kg (13,6 bei $p=0,3$) und in mg/m^2 (0,9 bei $p=0,42$).

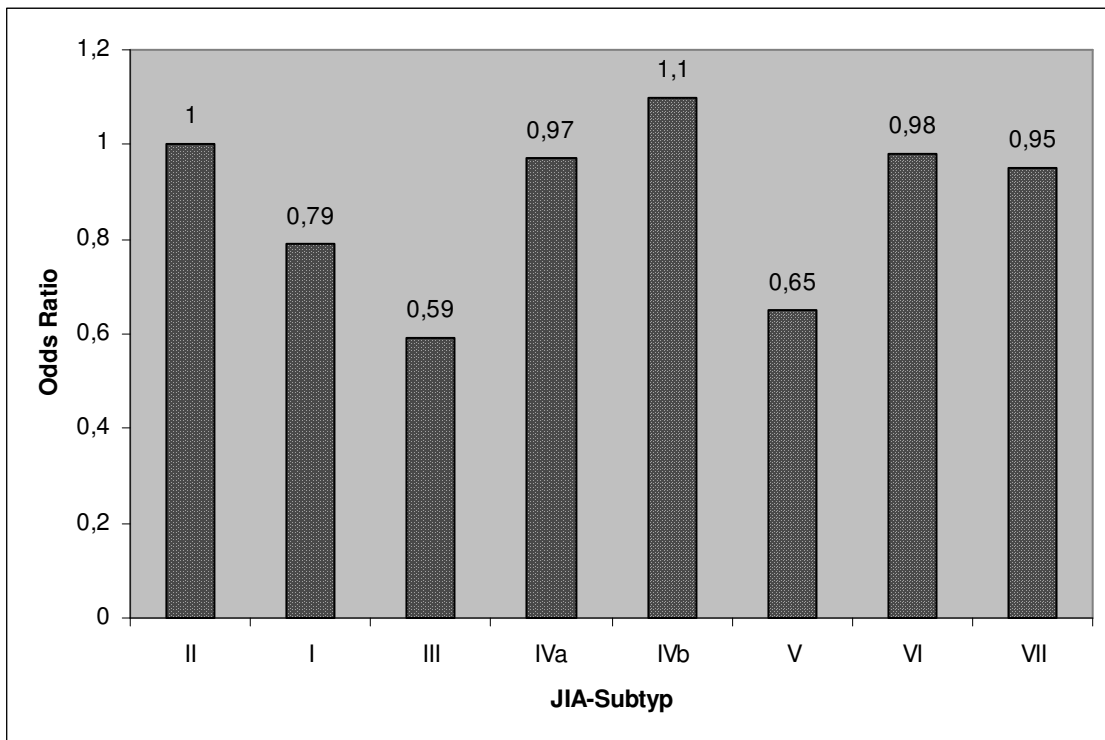
Bei den dichotomen kategorialen Variablen ließen sich OR berechnen: Mädchen haben gegenüber Jungen eine OR von 0,67 ($p=0,07$), bei begleitender Steroidgabe betrug sie 1,2 ($p=0,4$), bei MTX-Gabe 0,9 ($p=0,7$), bei einer Dosis $\geq 0,8\text{mg/kg}$ 0,95 ($p=0,8$) und für eine Erkrankungsdauer < 2 Jahre ergab sich eine OR von 1,25 ($p=0,45$). Eine grenzwertig signifikante OR ergab sich demnach nur für

die Variable Geschlecht, die anderen p-Werte wichen stark vom geforderten p-Niveau ab.

Merkmal x_n	Regressionskoeffizient e^{β_n}	p-Wert
Erkrankungsalter	0,88	0,02
Erkrankungsdauer	0,82	0,01
Aktive Gelenke	1	0,025
CHAQ	0,75	0,065
Geschlecht, weiblich	0,67	0,07
Glucocorticoide	1,2	0,4
MTX	0,9	0,7
Dosis $\geq 0,8$ mg/kg	0,95	0,8
Erkrankungsdauer < 2 Jahre	1,25	0,45
Wochendosis, g	1,1	0,16
Wochendosis, mg/kg	13,6	0,3
Wochendosis, mg/m ²	0,9	0,42

Tabelle 10. JIA-Patienten mit CRM: Regressionskoeffizienten e^{β} der logistischen Regressionsanalyse

Bei der Berechnung der OR der Dummyvariablen JIA-Subtyp mit der Referenzkategorie RF-negative Polyarthritits fanden sich folgende Ergebnisse: Im Vergleich zu RF-negativer Polyarthritits hat sJIA eine OR von 0,79 ($p=0,49$), RF-positive Polyarthritits eine OR von 0,59 ($p=0,2$), persistierende Oligoarthritits 0,97 ($p=0,95$), Typ extended Oligoarthritits 1,1 ($p=0,86$), ERA 0,65 ($p=0,88$), Psoriasis-assoziierte Arthritits 1 ($p=0,98$) und nicht klassifizierbare JIA 0,95 ($p=0,92$). Keine der errechneten ORs war signifikant.



Figur 10. CRM: Odds Ratios der JIA-Subtypen im Vergleich zu Typ II (seronegative Polyarthritis)

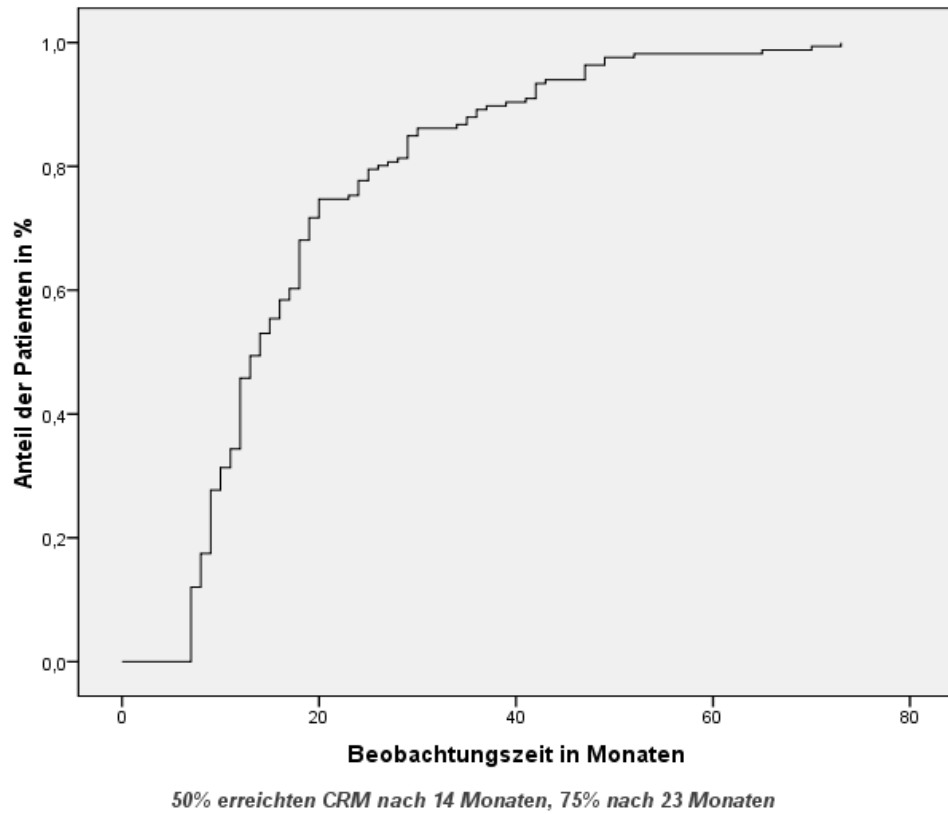
Um die Güte des Modells $P_i/(1-P_i) = e^{\beta_0} * e^{\beta_1 x_1} * \dots * e^{\beta_n x_n}$ zu charakterisieren, also zu betrachten wie gut das abgeleitete Modell die vorliegenden Daten abbildet, wurde die Maßzahl (Pseudo-)R² nach Cox und Snell berechnet, der erreichte R²-Wert betrug 0,09.

3.3.5 Kaplan-Meier-Kurve

Da der Eintritt des Ereignisses „Remission unter Medikation“, interessiert, wurde die inverse 1-Überlebensfunktion berechnet, um die akkumulierende Rate der Responder darzustellen.

Für die Patienten, die CRM erreichten, wurde untersucht nach wie vielen Therapiemonaten das Ereignis eintrat. Patienten, die bis zum Ende ihres Beobachtungszeitraums keine Remission unter Medikation erreichten, wurden zensiert.

Der Median der Kaplan-Meier-Kurve lag bei 14 Monaten, also hatte nach dieser Therapiedauer die Hälfte der Responder-Patienten das Therapieziel erreicht. Nach 9 Monaten hatten 25% das Ziel erreicht, nach 23 Monaten 75%.



Figur 11. Kaplan-Meier-Kurve für JIA-Patienten mit Remission unter Medikation

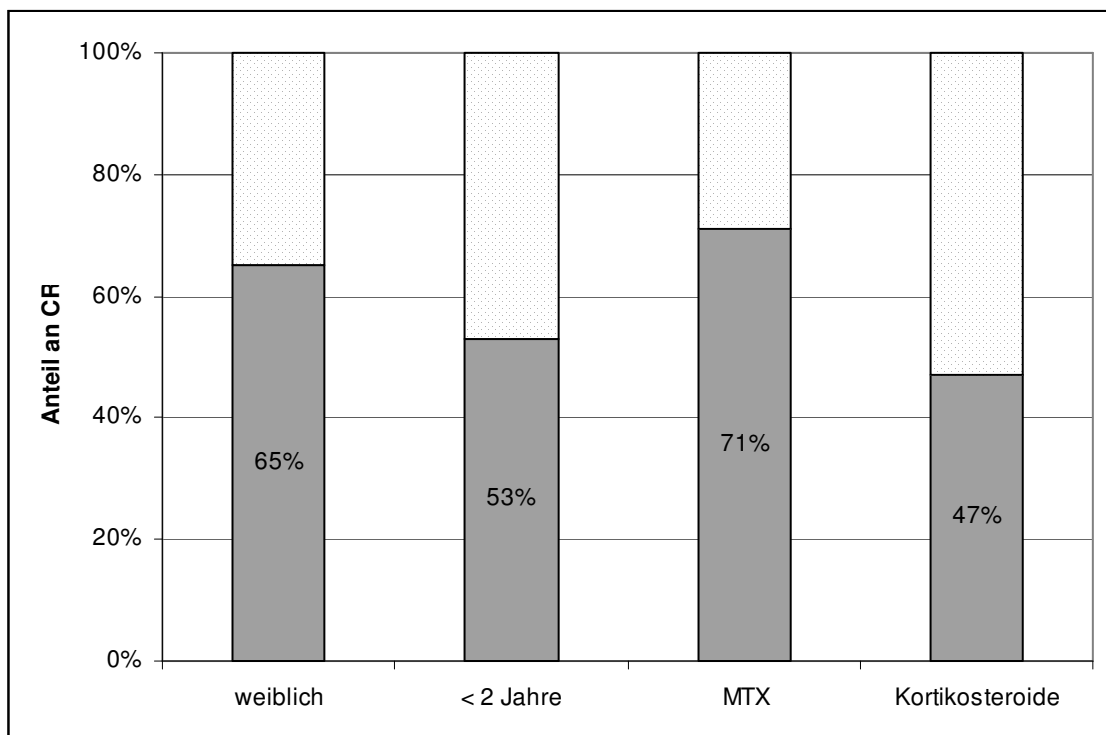
3.4 „Remission ohne Medikation“ (CR)

Da die Fallzahl für Remission ohne Medikation zu klein für eine statistische Auswertung war, wurde auf einen Vergleich der Gruppen „Therapieziel erreicht“ vs. „Therapieziel nicht erreicht“ verzichtet und die Gruppe der Responder lediglich deskriptiv analysiert.

3.4.1 Explorative Datenanalyse

Die Datenanalyse der 17 Patienten, die CR erreichten, ergab folgende Ergebnisse:

65% der Patienten waren weiblich und 35% männlich. Die Mittelwerte von Erkrankungsalter und Erkrankungsdauer bis zum Beginn der Etanercept-Therapie lagen bei 8,4 [2,5-15,3] bzw. 2,8 Jahren [0,3-8,7]. Bei 9 Patienten (53%) betrug die Erkrankungsdauer bei Therapiebeginn weniger als zwei Jahre.



Figur 12. Demographische und klinische Aspekte der JIA-Patienten in CR

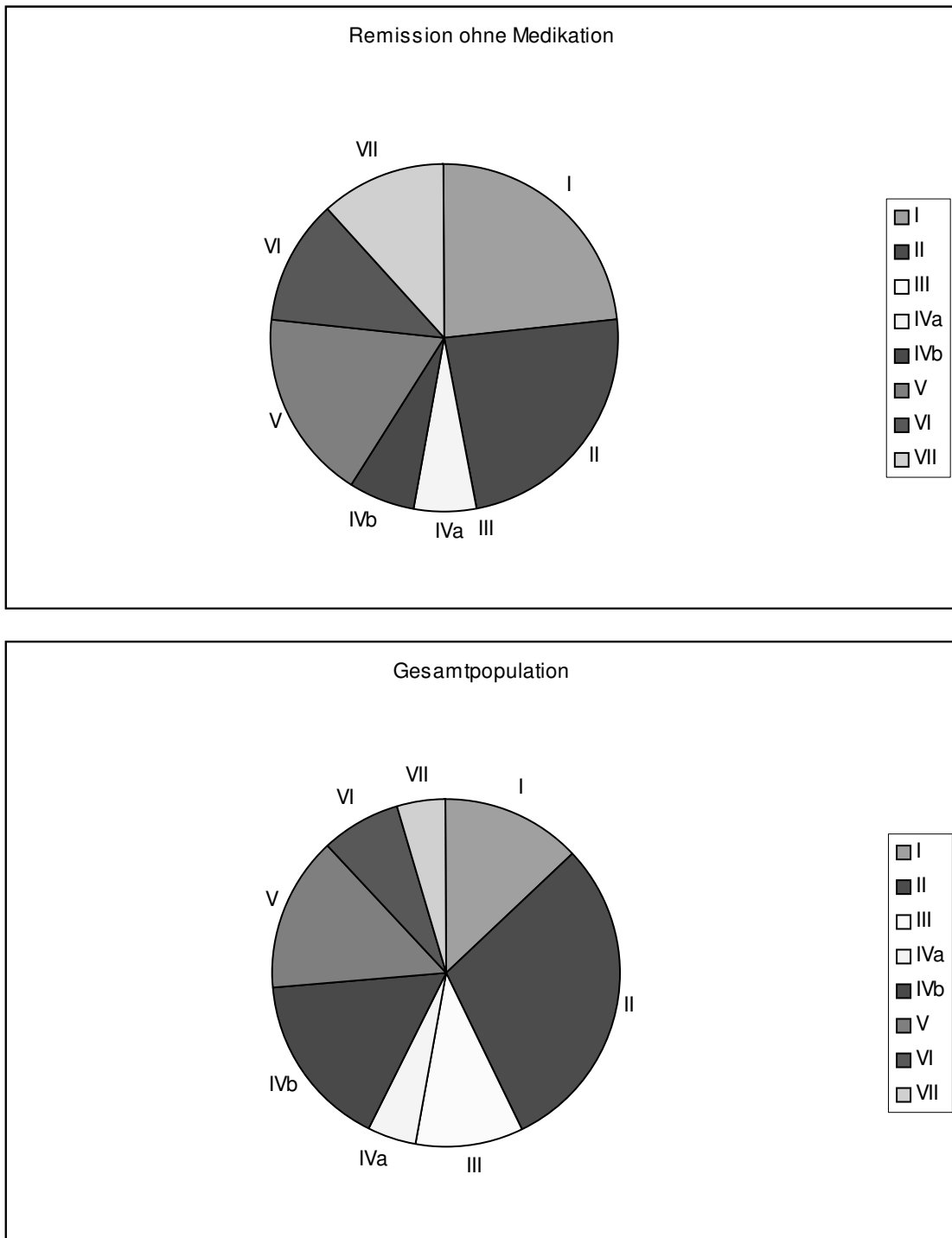
Die durchschnittlich verabreichte anfängliche Wochendosis belief sich auf 39,3 mg [12-50]; umgerechnet lag sie bei 0,95 mg/kg [0,6-0,95] bzw. bei 29,5 mg/m²

[22-66,5]. Die Anzahl der aktiven Gelenke bei Therapiebeginn betrug 5,3 [0-24] und der CHAQ 0,64 [0-1,625], die Einschätzung der Krankheitsaktivität auf der VAS durch den Arzt lag im Mittel bei 51 mm [10-90] ebenso wie die des Patienten [3-90].

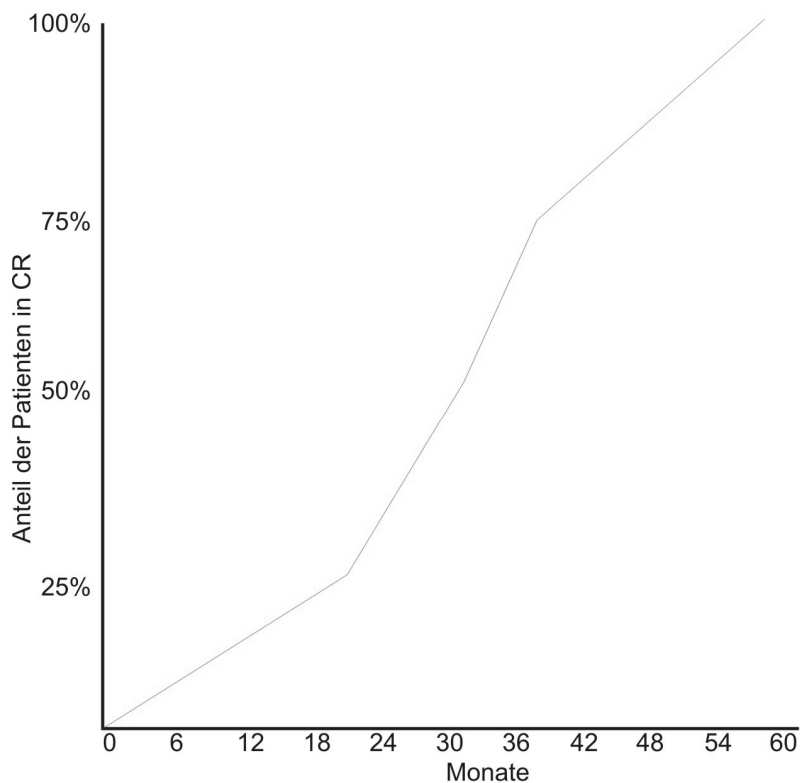
47% der Patienten hatten zu Beginn der Etanercept-Therapie Kortikosteroide als Begleitmedikation erhalten, 71% MTX.

Im Vergleich zur Gesamtpopulation erkrankten die CR-Patienten später und kürzer, erhielten zu Beginn eine höhere Dosis sowohl absolut als auch relativ und waren leichter erkrankt, was sich aus CHAQ, Anzahl der aktiven Gelenke und der VAS ersehen lässt. Der Anteil der weiblichen Patienten und der Patienten die MTX bzw. Glucocorticoide anfangs als Begleitmedikation erhielten waren vergleichbar.

23,5% der Patienten gehörten der Subgruppe sJIA an, ebenso 23,5% der seronegative Polyarthritiden, die seropositive Polyarthritiden waren nicht vertreten, 6% gehörten jeweils zur persistierenden und extended Oligoarthritiden, 18% zur ERA, 11,7% jeweils zur Psoriasis-assoziierten Arthritis und nicht-klassifizierbaren JIA. Somit waren im Vergleich zur Gesamtpopulation die sJIA, Psoriasis-Arthritis und nicht-klassifizierbare Arthritis überdurchschnittlich vertreten, die übrigen Subgruppen, außer der ERA, hingegen unterdurchschnittlich.



Figur 13. Vergleich der JIA-Subtyp-Verteilung zwischen JIA-Patienten in CR und der Ursprungspopulation



Figur 14. Therapiedauer der JIA-Patienten bis zum Erreichen von Remission ohne Medikation

Nach 20 Monaten Therapiedauer hatten 25% der Patienten Remission ohne Medikation erreicht, nach 31 Monaten 50% und nach 38 Monaten 75% [18-57].

3.5 Anwendung verschiedener Remissionskriterien

Auf das Patientenkontingent, das den Anforderungen zur Anwendung der Kriterien für „inaktive Erkrankung“ (IE) entsprach, wurden zusätzlich eigens definierte Remissionskriterien angewendet, um die Beeinflussung auf die Fallzahl der Responder zu untersuchen.

3.5.1 Moderate Remissionskriterien (MR) mit/ohne Schmerz-VAS

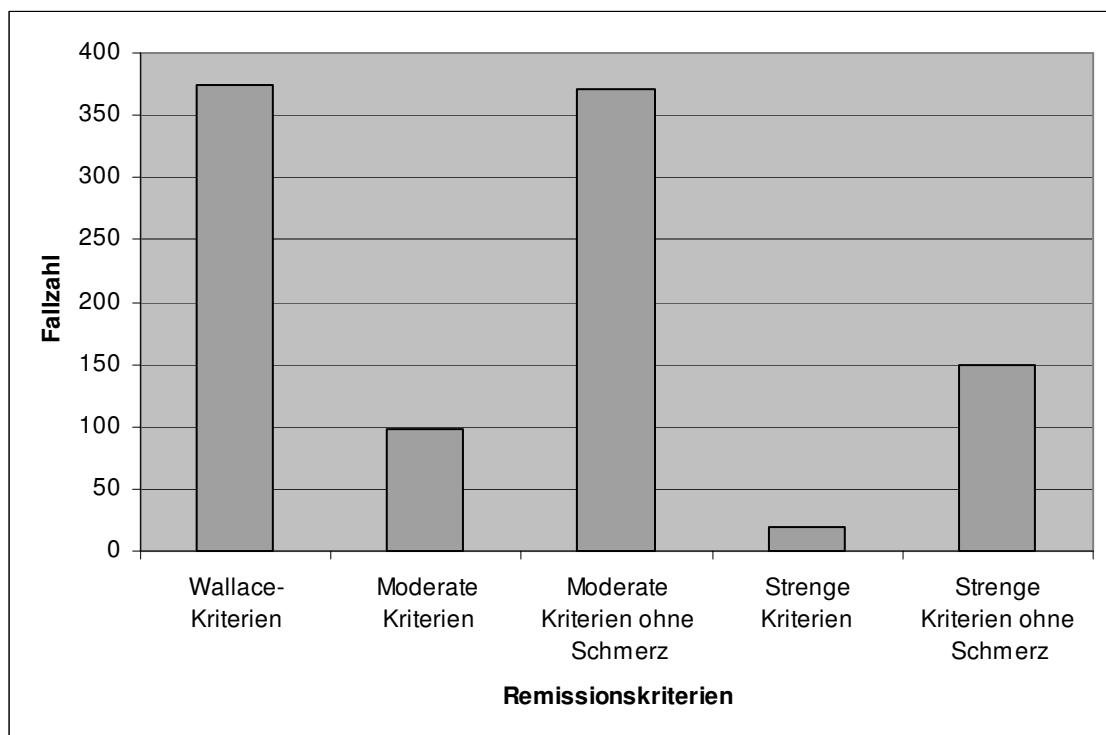
Nach Anwendung der in 2.2 definierten MR-Kriterien sank die Zahl der Patienten, die diese Kriterien zu mindestens einem Zeitpunkt erfüllten von 375 auf 98, also ein Rückgang von 75%.

Wendete man die MR-Kriterien unter Vernachlässigung der vom Patienten ausgefüllten VAS für Schmerz, jedoch unter Beibehaltung der zusätzlichen Kriterien Morgensteifigkeit und Patienten-Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität an, sank die Anzahl im Vergleich zu den Wallace-Kriterien nur um vier, was einem Rückgang von 1% entspricht.

3.5.2 Strenge Remissionskriterien (SR) mit/ohne Schmerz-VAS

Nach Anwendung der SR-Kriterien blieben von den ursprünglich 375 Patienten mit „inaktiver Erkrankung“ 20 Patienten übrig, die Anzahl sank somit um 95%.

Nahm man die VAS des Patientenschmerzes auch hier aus der Betrachtung heraus, sank die Fallzahl nur noch auf 149 herab, also ein Rückgang von 60%.



Figur 15. Entwicklung der Fallzahlen von inaktiver Erkrankung bei JIA unter verschiedenen Remissionskriterien

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Es handelt sich bei dem deutschen Etanercept-Register um eine prospektive, offene, andauernde und multizentrische Langzeit-Beobachtungsstudie, die nicht placebokontrolliert ist und eine unselektierte Patientenpopulation repräsentiert, welche die gesamte Bandbreite der JIA-Subtypen und Verläufe widerspiegelt, die unter Alltagsbedingungen therapiert werden, betreut durch den persönlichen Kinderreumatologen.

Trotzdem wird die Mehrheit der Patienten auch hier von polyartikulären und systemischen Verläufen dargestellt (mindestens 68%) und alle wurden zuvor bereits erfolglos mit NSAR, Kortikosteroiden und/oder MTX behandelt, so dass in diesem Punkt eine gewisse Vergleichbarkeit mit anderen klinischen Studien, die mehrheitlich nur polyartikuläre und MTX-refraktäre Verlaufsformen einschlossen, gegeben ist.

Die übrigen Basischarakteristika zu Beginn der Therapie wie Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Dosierung und CHAQ (falls evaluiert) sind mit denen anderer im folgenden zitierter Nationalregister und Studien vergleichbar, sofern nicht auf Unterschiede explizit hingewiesen wird.

Natürlich fehlen aufgrund des Studiendesigns Vergleichsmöglichkeiten zu einer Kontrollgruppe, was die interne Validität einschränkt, und auch die Vergleichbarkeit zu kontrollierten Studien (RCT) ist begrenzt, von denen jedoch nur eine existiert. Dennoch liefert ein Studiendesign dieser Art valide Informationen über das beobachtete Ausmaß der Effekte, besonders in Relation zu den Ergebnissen des RCT.

Der Vorteil eines Registers liegt zudem in der langen Beobachtungsdauer, der repräsentativen Patientenpopulation und der Möglichkeit, unter Alltagsbedingungen Therapieeffektivität und -adhärenz zu untersuchen.

Zudem können durch die lange Laufzeit und Multizentrität deutlich mehr Patienten eingeschlossen werden – was bei seltenen Erkrankungen wie der JIA normalerweise eine große Schwierigkeit darstellt –, somit wird die statistische Aus-

sagekraft verstärkt. Um einen Selektionsbias zu vermeiden, wurden in der vorliegenden Arbeit in einer ITT-Analyse alle Patienten zur Analyse der Effektivität miteinbezogen, auch solche, die aus irgendeinem Grund abgebrochen hatten.

Die hier untersuchten 787 Patienten stellen mit weitem Abstand die größte Gruppe von JIA-Patienten dar, die im Rahmen einer Studie mit ETA behandelt worden sind.

Insgesamt ist aufgrund der aufgeführten Argumente die externe Validität (bspw. Verallgemeinerung) der Ergebnisse höher, als die der im Rahmen kleiner Studien mit hochselektierter Patientenpopulation gefundenen, und es können auch Aussagen zu den oftmals nicht explizit betrachteten Subgruppen der JIA getroffen werden.

Auch wurde es so erstmals in größerem Rahmen möglich, Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis zu evaluieren, da hierzu bislang kaum Daten existieren oder eine Signifikanz bei kleinen Patientenzahlen nicht nachgewiesen werden konnte.

Zudem hat das Register eine der längsten dokumentierten Follow-Up-Perioden, so dass aufgrund des langen Behandlungszeitraums neue klinische Endpunkte wie „inaktive Erkrankung“ oder „Remission unter/ohne Medikation“ untersucht werden konnten.

Problematisch am Studiendesign kann die Tatsache werden, dass genaue Therapieregime zwar empfohlen, aber nicht vorgeschrieben sind und kontrolliert werden. Gerade bei Langzeitbeobachtungen und einsetzendem klinischen Erfolg können individuelle Abwandlungen wie bspw. Änderung der Dosis, die zwar dokumentiert, aber in ihrer Variabilität kaum erfasst und objektiviert werden können, mit den daraus resultierenden Konsequenzen, das Langzeitergebnis negativ in seiner Aussagekraft beeinflussen.

4.2 „Inaktive Erkrankung“ (IE)

Das Therapieziel „inaktive Erkrankung“ unter medikamentöser Kontrolle der Krankheitsaktivität wurde von 47,6% der behandelten Patienten nach einer medianen Behandlungsdauer von sechs Monaten erreicht, die auf vorangegangene

Therapieversuche mit NSAR, Glucocorticoiden und/oder MTX nur ungenügend ansprachen. Diese Daten zeigen auch unter Alltagsbedingungen eine hohe initiale Effektivität von ETA bei JIA, die bei einigen Patienten jedoch erst nach längerer Therapiedauer erreicht wird.

Dies ist ein vielversprechendes Resultat, bedenkend, dass die Mehrheit der Patienten dieser Studie vorher nicht auf DMARDs angesprochen hat, auch wenn nähere Untersuchungen zu diesem Stadium noch keine Aussagen über die Langzeiteffektivität zulassen.

Bislang existiert keine andere Studie, die exakt dieses Remissionsstadium nach Wallace für *alle* JIA-Subtypen untersucht hat.

Klinische Verbesserung wurde bisher v.a. durch die PedACR-Kriterien evaluiert, so dass die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist.

Zum Endpunkt „Klinische Verbesserung“ liegen bislang nur eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie und mehrere unkontrollierte, offene, prospektive Studien vor.

In jenem einzigen RCT (Lovell et al., 2000) wurde ein statistisch robuster Vorteil von ETA gegenüber Placebo festgestellt: in der offenen dreimonatigen Anfangsphase erhielten alle 69 Patienten ETA und bei 74% wurde in diesem Zeitraum eine Verbesserung gemäß PedACR 30 beobachtet. In der folgenden viermonatigen Verblindungsphase wurden nur diese Responder auf den Placebo- und ETA-Arm verteilt und die Zeit bis zum Wiederverschlechtern der Krankheit verglichen. Die mediane Zeit lag bei 28 vs. 116 Tagen (Placebo vs. ETA, $p < 0,001$) und nach vier Monaten genügten im Placebo-Arm nur noch 35% PedACR 30 im Gegensatz zu 80% unter ETA-Medikation.

Das Design dieser Zulassungsstudie lässt jedoch einige Schwächen erkennen.

Die Zulassungsbehörde FDA (CDER/FDA, 1999) und auch Review-Analysen (Gartlehner G und Hansen RA, 2008) zur derzeitigen Studienlage bei ETA konnten Mängel in der Randomisierung nicht ausschließen, da die Basischarakteristika der Placebo-Gruppe darauf hindeuten, dass diese i.a. schwerer und länger erkrankt war. Zudem wurden in den verblindeten Teil nur Patienten eingeschlossen, die initial bereits auf ETA angesprochen hatten, so dass beide Tatsachen zu

einem Selektionsbias geführt haben könnten und das Design die externe Validität einschränkt, da im weiteren nur Responder ohne Nebenwirkungen eingeschlossen wurden und die Studienpopulation zudem ausnahmslos aus polyartikulären, MTX-refraktären Verläufen gebildet wurde.

Die kleine Population, die im verblindeten Teil auf 51 Patienten sank, führte zudem dazu, dass bei Abweichungen in den Ergebnissen von nur drei Patienten bereits keine Signifikanz mehr gegeben wäre.

Aus diesen Gründen ist es umso wichtiger, die ermutigenden Ergebnisse dieses RCT mit Beobachtungen aus unselektierten, größeren Patientengruppen zu untermauern.

In der hier untersuchten Population des deutschen Nationalregisters sind die Basischarakteristika was bspw. Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer angeht vergleichbar, aber es liegt bei mindestens 68% statt 100% ein polyartikulärer Verlauf vor und nicht alle sind MTX-refraktär oder vorbehandelt, ergo ist diese Population im Durchschnitt weniger schwer erkrankt.

Jedoch zeigen sich wie im RCT oft schnelle und imposante Verbesserungen. Im RCT waren bei 74% der Patienten nach drei Monaten Verbesserungen gemäß PedACR 30 zu verzeichnen. Inaktive Erkrankung – die mit dem Ausbleiben statt bloßer Verbesserung der Symptomatik verknüpft ist – wurde in dieser Untersuchung zum Vergleich bei 48% beobachtet, jedoch meist erst nach etwas längerer Therapiedauer. Dies führt zu der Vermutung, dass bei vielen Patienten, die anfänglich eine Verbesserung zeigen, diese gehalten und vergrößert wird, so dass irgendwann die Symptomatik ganz ausbleibt.

Unterstützt wird diese Hypothese, wenn man sich die Ergebnisse der aus dem RCT erwachsenen unkontrollierten Extensionsstudie (Lovell et al., 2003) ansieht, in die auch acht der Nicht-Responder aus der offenen Vorphase eingeschlossen wurden.

Dort erfüllten nach zwei Jahren Therapie in der 51 Patienten zählenden ITT-Gruppe 69/67/57% PedACR 30/50/70, also auch hier wurde bei der Mehrheit die initiale klinische Verbesserung beibehalten und sogar gesteigert. Da die PedACR-Kriterien weichere Kriterien als die Bedingungen für inaktive Erkrankung darstel-

len, lassen sich beide Raten nicht direkt vergleichen, aber wie im deutschen Nationalregister wird deutlich, dass Therapieerfolge von beträchtlichem Ausmaß mit einer kontinuierlichen Therapie bei einer Mehrheit erreicht werden können.

Von den eingeschlossenen anfänglichen Nicht-Respondern erreichten nach sechs Monaten 71% PedACR 30, nach ein bzw. zwei Jahren 57 bzw. 67%. Dies passt zu der Beobachtung, dass Erfolge teilweise erst nach längerer Therapiedauer erreicht werden (zum Vergleich: 50% der Responder zeigten eine inaktive Erkrankung nach sechs Monaten, 75% nach 14 Monaten).

Klinische Verbesserung zeigt sich also in beiden Studien unter Langzeittherapie mit ETA, auch wenn sich die Patientenkollektive unterschieden, da in die Lovell-Studie nur polyartikuläre, MTX-refraktäre Verlaufsformen eingeschlossen wurden, was bspw. die niedrigeren Raten von inaktiven Gelenken erklären mag im Vergleich zum deutschen Register.

Problematisch ist die sinkende Anzahl der dokumentierten Patienten, was eine Verallgemeinerung der Ergebnisse erschwert, weshalb die hier gefundenen Parallelen in einer großen Patientenpopulation wichtig für die externe Validierung der Daten sind.

Neben diesem einzigen RCT und der daraus hervorgehenden Langzeitbeobachtungsstudie existiert eine Reihe von prospektiven, offenen, nicht-kontrollierten Beobachtungsstudien mit oft sehr kleinen Patientenzahlen zur Effektivität von ETA. Die Konsistenz und das hohe Ausmaß der berichteten Erfolge stehen in Einklang mit den hier vorliegenden Ergebnissen und unterstützen die generelle Effizienz des Medikaments bei JIA.

Daten aus dem holländischen Nationalregister mit anfänglich 146 Patienten, in das jedoch wiederum nur polyartikuläre, MTX-refraktäre Verläufe eingeschlossen wurde, ansonsten aber in den übrigen Charakteristika dem deutschen Register ähnlich ist, genügten nach der Beobachtungszeit von 3 - 51 Monaten zwischen 50 – 75% der Patienten PedACR 70, wobei 33 Patienten im Laufe der Zeit wegen Ineffektivität abbrachen (Prince FHM et al., 2009).

Diese Rate liegt wieder über derjenigen der inaktiven Erkrankung und es wurden abweichende klinische Endpunkte gemessen; gemeinsam ist beiden Untersuchungen jedoch, dass sie eine starke klinische Verbesserung für eine signifikante Patientenzahl feststellten. Jedoch wird deutlich, dass bis zum Erreichen der strengeren Wallace-Kriterien im Mittel eine längere Therapiedauer notwendig ist, was eine langfristig angelegte Therapie befürwortet.

Eine Reihe kleinerer Studien ähnlichen Designs mit schweren, polyartikulären und teilweise MTX-refraktären Verläufen berichten einstimmig von ähnlichen Ergebnissen was die Verbesserung der betrachteten Parameter angeht.

Eine offene, prospektive Studie aus den USA über zwei Jahre an 22 Patienten zeigte eine starke Verbesserung der Symptomatik (Kietz DA et al., 2002). Nach einer medianen Therapiedauer von 16,7 Monaten sank die Zahl der aktiven Gelenke um 48% von 24 auf 12,8, die Morgensteifigkeit lag unter 10 Minuten oder war ganz verschwunden und die BSG sank im Mittel von 60,5 auf 18,5.

Eine Kurzzeit-Beobachtungsstudie aus Japan mit 12 Wochen Behandlungsdauer und 22 eingeschlossenen Patienten zeigte bei Studienende, dass 90% sowohl PedACR 30 als auch PedACR 50 erfüllten und 68% sogar PedACR 70 (Mori M et al., 2005).

Die Verbesserungsraten nach PedACR liegen stets über denen der inaktiven Erkrankung, so dass gefolgert werden kann, dass – auch wenn klinische Erscheinungsfreiheit nicht für alle Patienten möglich ist – trotzdem für die eindeutige Mehrheit zumindest eine Verbesserung der Symptomatik und eine weitgehende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreichbar ist.

Nachdem nun die hohe Rate des Auftretens von inaktiver Erkrankung im Einklang mit den Ergebnissen zur initialen Effektivität von ETA anderer Studien ist, steht nun zur Diskussion, inwieweit klinischer Erfolg von unabhängigen, prädiktiven Faktoren abhängt. Diese Frage ist in diesem Umfang in den bisherigen Studien kaum untersucht worden oder nur für wenige Parameter, die einzeln gewichtet wurden.

Betrachtet man das Geschlecht, zeigte sich, dass Jungen das Therapieziel verhältnismäßig öfter erreichten als Mädchen, was sich in der grenzwertig signifikanten OR von 0,76 zu Ungunsten der Mädchen widerspiegelt ($p=0,07$). Eine ähnliche, aber signifikante OR von 0,73 konnte für dasselbe Merkmal im Rahmen der logistischen Regression berechnet werden ($p=0,049$).

Zwei Drittel der untersuchten Population waren weiblich, was dem Anteil anderer Studien entspricht. Jedoch ist der Einfluss des Geschlechts bisher nicht untersucht worden, außer in einer Studie über ETA bei sJIA (Russo RA et al., 2009), wo kein prädiktiver Wert erkannt werden konnte, aber auch nur 45 Patienten teilnahmen.

Bei der Erkrankungsdauer bis zu Beginn der ETA-Therapie fanden sich signifikante Unterschiede. Patienten der Gruppe, die eine inaktive Erkrankung erreichten, waren im Durchschnitt kürzer erkrankt. Dies konnte in einer anderen Analyse zwar festgestellt, aber nicht als statistisch signifikant evaluiert werden, was womöglich auf die kleinere Patientenzahl zurückzuführen ist (Prince FHM et al., 2009).

Auch die Betrachtung der spezifizierten Gruppen „Erkrankungsdauer bis zum Beginn der ETA-Therapie $<$ bzw. ≥ 2 Jahre“, zeigte einen Vorteil für die kürzer Erkrankten (OR=1,38), wobei die Signifikanz mit $p=0,056$ nur grenzwertig ist. Im Verbund mit den anderen Ergebnissen betrachtet, kann es ein Hinweis dafür sein, dass möglichst bald nach Erkrankungsbeginn eine Therapie mit ETA anzustreben ist, da dies die Chance auf klinische Erscheinungsfreiheit erhöht.

Keine Untersuchungen liegen vor zum Einfluss der initialen Wochendosis, sowohl absolut als auch relativ. Beide waren in der Gruppe der Patienten mit inaktiver Erkrankung höher, aber signifikante Unterschiede fanden sich nur für die relative. Sie erhielten sowohl bezogen auf das Gewicht (0,9 vs. 0,86 mg/kg) als auch auf die Körperoberfläche (28 vs. 26,8 mg/m²) eine höhere Dosis. Das übliche Therapieregime schlägt eine Wochendosis von zweimal 0,4 mg/kg vor. Diese Ergebnisse liefern erstmals einen Hinweis darauf, dass eine höhere relative Dosierung

auch mit erhöhtem klinischem Erfolg verbunden sein kann. Zumindest scheint eine Unterschreitung der empfohlenen Dosis auf keinen Fall ratsam.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Schwere der Erkrankung, die anhand verschiedener Faktoren evaluiert werden kann. Alle dazu gefundenen Ergebnisse belegen, dass eine leichtere Verlaufsform das Auftreten klinischer Erscheinungsfreiheit begünstigt.

Als erste Studie belegt diese, dass der CHAQ zu Beginn der Therapie bei den späteren Kindern mit inaktiver Erkrankung signifikant niedriger war (0,77 vs. 0,95). Auch wenn er in einigen Studien als Basischarakteristikum untersucht wurde (Lovell DJ et al., 20003, 2006a; Russo RA et al., 2002), fehlte eine weitere Untersuchung seiner prädiktiven Wertigkeit.

Auch wurde erstmals ein Unterschied in der Anzahl aktiver Gelenke zu Beginn statistisch belegt (7,6 vs. 10,2).

Der Einfluss des JIA-Subtyps, der ja mit einer bestimmten Schwere der Verlaufsform einhergeht, war bereits zumindest teilweise Gegenstand anderer Untersuchungen. Dass eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Erkrankungsformen wichtig ist, zeigt neben den signifikant unterschiedlichen Erfolgsraten auch die Tatsache, dass als beeinflussend identifizierte Merkmale wie Wochendosis, Erkrankungsdauer, aktive Gelenke und CHAQ zwischen den Gruppen signifikant differierten und daher die Erfolgchancen beeinflussen.

In dieser Arbeit wurde festgestellt, dass alle Subtypen mit großer Frequenz das Stadium „inaktive Erkrankung“ erreichten, aber auch dass die beobachteten Unterschiede des Erreichens statistisch signifikant waren ($p=0,03$).

Demnach erreichen inaktive Erkrankung über 50% vom Typ der persistierenden und extendierten Oligoarthritis, ERA und Psoriasis-assoziierten Arthritis, gut 40% vom Typ der seropositiven/–negativen Polyarthritis und nicht-klassifizierbaren Arthritis und 37,3% der sJIA.

Bei oligoartikulären Formen ist für die Mehrheit eine Inaktivierung der Erkrankung durch medikamentöse Kontrolle möglich. Da diese Gruppe bisher nicht Gegenstand vorausgehender Studien war und auch keine Kontrollgruppe existiert, ist es nicht möglich genau zu differenzieren, inwieweit dieses Ergebnis durch spontane

Remissionen beeinflusst wurde, da diese Verläufe i.a. höhere spontane Remissionsquoten aufweisen. Klar ist zumindest, dass alle zumindest mit NSAR vorab erfolglos behandelt wurden und einen längeren, keine besondere Besserung zeigenden Krankheitsverlauf aufwiesen, in dem ETA für die Mehrheit dieser Patienten jedoch eine starke Verbesserung brachte.

Ca. 10% niedrigere Raten weisen die polyartikulären Verläufe auf, was die Hypothese stützt, dass schwerere Verläufe auch unter Medikation niedrigere Erfolgsquoten aufweisen.

Die mit Abstand niedrigste Quote von Patienten, die eine inaktive Erkrankung erreichten, weist der Subtyp der sJIA auf, die systemische Arthritis. Diese Subgruppe war bereits speziell Gegenstand anderer Studien und die Ergebnisse zu den relativen Erfolgchancen sind weitestgehend übereinstimmend.

Es existiert eine unkontrollierte Beobachtungsstudie, die unter Kombination von ETA und MTX bei 45 sJIA-Patienten das Auftreten der Remissionsstadien nach Wallace untersucht (Russo RA et al., 2009). Von den Patienten hatten 47% zu Beginn systemische Symptome und niemand war vor dieser Behandlung in Remission gewesen, die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 18 Monate. Unter ETA erreichten 31% eine Inaktivierung der Erkrankung, was sich gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung deckt.

Bei 49% der Patienten wurde im Laufe der Zeit jedoch aus Mangel oder Verlust von Effektivität ETA durch ein anderes Biologikum ersetzt. Dies passt zu der hier gefundenen Erkenntnis, dass ETA bei sJIA nicht dieselbe Effektivität aufweist wie bei anderen JIA-Subtypen. Verschiedene prädiktive Faktoren wurden untersucht, jedoch konnte als signifikant lediglich herausgearbeitet werden, dass ein Fehlen systemischer Symptome mit einer Verbesserung nach PedACR 30 in Verbindung gebracht werden kann, was die Annahme unterstützt, dass leichter Erkrankte i.d.R. besser auf die Therapie ansprechen.

Hier liegt wiederum der Vorteil bei der großen Patientengruppe des deutschen Registers, die es ermöglicht, auch kleinere, aber frequente Unterschiede als signifikant zu identifizieren.

In einem offenen, unkontrollierten Versuch über 12 Monate mit 15 sJIA-Patienten fand sich eine Verbesserung bei 77% nach 3 Monaten bzw. bei 93% an mindes-

tens einem Untersuchungstermin, wobei die stärkste Verbesserung zwischen Monat 3 und 5 beobachtet wurde (Russo RA et al., 2002). 60% erlebten jedoch eine Wiederverschlechterung unter Therapie nach durchschnittlich 7,6 Monaten und sieben der Patienten brachen wegen mangelnder Effektivität trotz vorausgehender Dosiserhöhung ab. Somit ging eine anfängliche Symptomverbesserung bei einer Vielzahl von Patienten nicht mit fortschreitender Inaktivierung der Krankheit einher. Im Therapieverlauf konnte und wurde die Begleitmedikation von MTX und Kortikosteroiden gesenkt und es bleibt die Frage, inwieweit diese Therapiemodifikation eine Verschlechterung der Erkrankung beeinflusst haben könnte.

Basischarakteristika, die Responder von Nicht-Respondern unterschieden, wurden nicht ausgemacht, aber bei so geringer Patientenzahl hätten die Unterschiede auch äußerst markant sein müssen, um Signifikanz zu zeigen. Fasst man die Ergebnisse dieser und unserer Untersuchung zusammen, die ja einen Vorteil der MTX-Begleitmedikation zu Beginn zeigt, kann man sagen, dass gerade bei diesem Subtyp trotz initialer klinischer Verbesserung über eine Abdosierung begleitender DMARDs sehr zurückhaltend nachgedacht werden sollte, um Therapieerfolge nicht zu gefährden, da diese Gruppe besonders anfällig für Rückfälle ist und besonders anfänglich oft schlechter anspricht, insbesondere bei Vorhandensein systemischer Symptome.

Im holländischen Nationalregister (Prince FHM et al., 2009) zeigen Kinder mit sJIA ein vergleichsweise schlechteres Ansprechen in den ersten drei Monaten und es kam häufiger zu Therapieabbrüchen wegen Ineffektivität, aber die Responder wiederum zeigten ein gleiches Maß an Verbesserung wie die der anderen Gruppen. Auch dies ist ein Indiz für das v.a. zu Anfang verzögerte Ansprechen der sJIA-Patienten, welches sich aber durchaus bei vielen Patienten im Laufe der Therapie bessert, um ähnliche Werte wie das der Polyarthritiden zu erreichen.

Weiterhin wurde untersucht, inwieweit möglicherweise die Begleitmedikation das Therapieergebnis beeinflussen kann.

Zu Kortikosteroiden liegen keine expliziten Untersuchungen vor, in manchen Studien wurde lediglich konstatiert, dass die Dosis im Laufe der Therapie verringert wurde oder das Medikament ganz abgesetzt werden konnte (Lovell DJ et al., 2003, 2006a, 2008; Prince FHM et al., 2009; Russo RA et al., 2009).

Eine Gegenüberstellung der Patienten, die zu Beginn von ETA Glucocorticoide nahmen gegenüber denen, die keine nahmen, zeigte einen signifikanten Nachteil für die Gruppe, die Kortikosteroide zusätzlich einnahmen.

Dieses überraschende Ergebnis mag darauf zurückzuführen sein, dass diese Gruppe im Durchschnitt stärker erkrankt war und deshalb sowieso benachteiligt war. Auch wurden Kortikosteroide häufiger in schwerer erkrankten Subgruppen eingesetzt. In der Gruppe der Patienten mit anfänglich begleitender Kortikosteroidgabe gehörten 63% den Subtypen der sJIA oder den seropositiven und -negativen Polyarthritiden an im Gegensatz zu nur 40% der anderen Gruppe. Aber auch subgruppenintern wiesen bei der sJIA und den seropositiven/-negativen Polyarthritiden die Kinder mit Kortikosteroidgabe geringere Quoten mit inaktiver Erkrankung auf, jedoch konnte der Unterschied nicht als signifikant analysiert werden. Außerdem wies die MTX-Begleitmedikation, die ja meist auch von schwerer Erkrankten zusätzlich genommen wurde, klare Vorteile auf, so dass dieses Argument eines möglichen Selektionsbias nicht wirklich das Ergebnis erklärt.

Die Betrachtung anderer Untersuchungen zeigt, dass Glucocorticoide während einer Verbesserung oft stark verringert oder ganz abgesetzt wurden und dies den weiteren Verlauf nicht negativ beeinflusste. Zudem ist der Anteil der Kinder mit dieser Begleitmedikation meist viel geringer als derer mit MTX und Verbesserungen wurden für die große Mehrheit beobachtet, also bei einer Vielzahl auch ohne gleichzeitige Glucocorticoide. Für den längerfristigen Erfolg scheinen sie auch dort zumindest nicht notwendig gewesen zu sein (Lovell DJ et al., 2003; Prince FHM et al., 2009; Russo RA et al., 2002).

Dieses Ergebnis wirft Fragen auf und sollte in weiteren Untersuchungen genauer betrachtet werden, da so dem Patienten eine möglicherweise unnötige, wenn nicht sogar kontraproduktive, nebenwirkungsreiche Zusatzmedikation erspart werden könnte.

Für die Patienten, die MTX zu Beginn nahmen, konnte ein Vorteil festgestellt werden, die OR von 1,39 ist signifikant. Auch konnte dieser Vorteil stärker subgruppenintern nochmals für die seronegative Polyarthritis evaluiert werden (OR=2; p=0,03). Dies zeigt, dass einige Subgruppen besonders stark von MTX zu profitieren scheinen.

Zum Nutzen von MTX als Co-Medikation existieren weitere Literaturquellen, jedoch fehlen direkte Vergleichsuntersuchungen und kontrollierte Studien.

In der Extensionsstudie des RCT zu ETA war MTX während des RCT und im ersten Jahr der anschließenden Beobachtung verboten. Im zweiten Jahr starteten 23% der verbliebenen Patienten mit MTX und nach zwei Jahren nahmen es noch 17% begleitend, nach drei 23% und nach vier 34% (Lovell DJ et al., 2003, 2006a, 2008). MTX scheint also zum dauerhaften Therapieerfolg beitragen zu können, aber ETA als alleiniges DMARD scheint hier für die Mehrheit der Patienten einen ausreichenden Effekt gehabt zu haben. Wie im deutschen Register erhielt auch im holländischen die Mehrheit (77%) bei Start von ETA eine Kombination von ETA und MTX und wies darunter gute Ansprechraten im Sinne des PedACR auf (Prince FHM et al., 2009).

In einer retrospektiven Analyse, die den klinischen Erfolg sowohl anhand des PedACR als auch der radiologischen Progression der Gelenkdestruktion maß, erhielten 75% ETA-MTX kombiniert (Nielsen S et al., 2008). Für die Mehrheit wurde eine Verbesserung des Poznanski-Scores und ein Erreichen von PedACR 30/50/70 festgestellt und die Vermutung geäußert, dass die MTX-Gabe dazu beigetragen haben könnte.

Eine weitere prospektive Studie zur Kombinationstherapie analysierte sie als hocheffektiv, es waren signifikante Abnahmen von Gelenkschmerz und -schwellung, Morgensteifigkeit und Entzündungsparametern zu erkennen (Schmeling H et al., 2001).

Wegen des Designs der Studien und des Fehlen von RCTs sind diese Ergebnisse als vorläufig zu betrachten, kontrollierte Studien sind nötig, um diese Erkenntnisse zu bestätigen.

Es lässt sich jedoch aufgrund der Einstimmigkeit der Resultate bereits festhalten, dass die Kombinationstherapie zu Beginn bei vielen JIA-Patienten hocheffektiv ist und den Erfolg nicht mindert. Zudem weisen die hier gefundenen Erkenntnisse darauf hin, dass eine Kombination zumindest bei Therapiebeginn einer alleinigen Therapie mit ETA sogar überlegen sein könnte, insbesondere bei der RF-negativen Polyarthrititis.

Zum Schluss wurden alle einzeln betrachteten Merkmale und ihr Einfluss auf das Therapieziel „inaktive Erkrankung“ mittels logistischer Regression im Verbund betrachtet. Dies stellt bisher den ersten Versuch dar, aus unabhängigen Merkmalen ein Modell zur Vorhersage des Therapieansprechens zu evaluieren.

Die hier gefundenen OR entsprechen fast übereinstimmend den einzeln berechneten und bestätigen oft zum Signifikanzniveau $\alpha \leq 5\%$ die Ergebnisse.

Neben den vorab als signifikant herausgearbeiteten Unterschieden der Mittelwerte von Erkrankungsdauer bis ETA, relative Wochendosis in mg/kg und mg/m², Anzahl aktiver Gelenke bei Therapiebeginn und CHAQ-Wert, konnten diesen Parametern nun Faktoren zugeordnet werden, die bei einer Erhöhung des jeweiligen Wertes um 1 zeigen, um welchen multiplikativen Faktor die Chance auf inaktive Erkrankung negativ oder positiv beeinflusst wird.

Neben der neu als beeinflussend analysierten Variablen Erkrankungsalter zeigte sich bestätigend, dass eine signifikant längere Erkrankungsdauer, mehr aktive Gelenke und ein höherer CHAQ zu Therapiebeginn das Therapieergebnis negativ beeinflussen.

Die Wichtung der anderen Subtypen im Vergleich zur größten Patientengruppe der RF-negativen Polyarthrititis war für keine Gruppe signifikant.

Fasst man alle Faktoren in einem Modell zusammen, um anhand der individuellen Patientendaten eine Vorhersage für das Therapieergebnis zu machen, erklärt dieses Modell nur zu einem gewissen Prozentsatz die beobachteten Ergebnisse bezüglich des Auftretens inaktiver Erkrankung.

Die betrachteten Faktoren üben demzufolge einen messbaren und nicht zu unterschätzenden Einfluss aus, jedoch existieren weitere, hier nicht evaluierte, die auf das Ergebnis einwirken. Eine bestimmte Konstellation zu Therapiebeginn deutet

also auf ein späteres Resultat hin, sollte aber nicht dazu verleiten, allzu überzeugte Vorhersagen zu machen, da der Ausgang nicht sicher vorhersagbar ist und für alle Behandelten eine gute Erfolgsmöglichkeit existiert.

4.3 „Remission unter Medikation“ (CRM)

Das Therapieziel „Remission unter Medikation“ wurde von 26,6% der behandelten Patienten nach einer medianen Behandlungsdauer von 14 Monaten erreicht, die auf vorangegangene Therapieversuche mit NSAR, Kortikosteroiden und/oder MTX nur ungenügend ansprachen. Diese Daten zeigen auch unter Alltagsbedingungen eine starke und anhaltende Effektivität von ETA für einen gewissen Prozentsatz der JIA-Patienten unter langfristiger Dauertherapie.

Somit liegen erstmals Daten von einer vergleichsweise großen Patientenpopulation zum längerfristigen Therapieerfolg von ETA vor, die vorausgegangene Ergebnisse von kleineren Patientengruppen bestätigen.

Auch hierzu existieren bislang keine Studien, die dieses Remissionsstadium nach Wallace umfassend für alle JIA-Subtypen und –Verläufe untersucht haben. Entweder wurden die Kriterien gar nicht angewendet, oder es handelt sich um Untersuchungen zu bestimmten Subgruppen oder Verlaufsformen.

Das erst seit wenigen Jahren postulierte Ziel „Remission“ ist kein Gegenstand früherer Studien, die allein klinische Verbesserung untersuchten.

Es liegen bislang nur einige unkontrollierte, offene, prospektive Studien vor und aus der Extensionsstudie der einzigen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Zulassungsstudie konnte ein Remissions-ähnlicher Zustand evaluiert werden.

Jener einzige RCT wurde als unkontrollierte Extensionsstudie fortgesetzt, in welcher nach vier Jahren Behandlung von den 32 vollständig dokumentierten Patienten 94% PedACR30 und 78% PedACR70 erfüllten (Lovell DJ et al., 2006a). 38% hatten keine aktiven Gelenke mehr, das CRP war im Normbereich bei 78% und die VAS von Arzt und Patient lagen durchschnittlich bei 19 bzw. 21 mm. Für 28% der Patienten konnte ein Status ähnlich der Wallace-Definition von Remis-

sion retrospektiv ermittelt werden, in dem sie gleichzeitig die Bedingungen „keine aktive Arthritis“ und „Arzt-VAS=0“ erfüllten.

Diese Rate entspricht der hier ermittelten Remissionsrate von 26,6%, auch wenn sie nur eingeschränkt vergleichbar sind. Insbesondere die Festlegung der Arzt-VAS auf 0 kann einen großen Unterschied ausmachen, wie in dieser Arbeit anhand modifizierter Wallace-Kriterien gezeigt wurde. Dass trotz der schwereren Grunderkrankung der Patienten des RCT die Rate von Remissionen im deutschen Register nicht deutlich höher liegt, mag neben den umfassenderen Wallace-Kriterien, die es zu erfüllen gilt, auf eine grundsätzliche Schwäche des Designs des Registers zurückzuführen sein. Vom Arzt individuell abwandelbare Schemata, was die Dosierung von ETA im Sinne einer Dosisreduktion angeht, können einerseits anfängliche Therapieerfolge negativ beeinflusst haben, da im Vergleich zu einer Studie keine feste Dosierung vorgeschrieben war, sondern bloß empfohlen wurde. Zudem sind Dokumentationslücken bei einigen Patienten nach einsetzendem Therapieerfolg sichtbar geworden, so dass nachlässige Dokumentation dazu geführt haben könnte, dass Patienten, die eine inaktive Erkrankung bereits erreicht hatten, für die Evaluierung von Remission unter Medikation verlorengegangen waren. Zudem brachen von den insgesamt 318 Abbrechern nach Angaben des Arztes 102 wegen Remission ab. Diese wurde jedoch nicht nach Wallace evaluiert, so dass sie laut diesen Kriterien u.U. noch gar nicht in Remission waren, aber für die weitere Dokumentation teilweise verloren gingen. Oder eine erreichte „inaktive Erkrankung“ wurde durch den verfrühten Abbruch wegen subjektiver Remission teilweise nicht weiter dokumentiert und war wegen der fehlenden dokumentierten Langzeit-Symptomlosigkeit nicht für „Remission unter Medikation“ verwertbar. Diese Faktoren könnten zu einer kleineren Patientenzahl für Remission geführt haben, die unter der tatsächlichen lag.

Um diese Fehlerquellen zukünftig auszuschalten, wird von der Administration aktuell stärker angemahnt, in Verzug stehende Dokumentationen nachzusenden und auch Patientenverläufe nach Abbruch weiter zuzusenden. Zukünftige Auswertungen des Registers werden sicherlich entsprechend höhere Remissionsraten feststellen können.

Sicher festhalten lässt sich jedoch, dass mindestens für ein Viertel der Patienten in beiden Untersuchungen eine anhaltende Symptombefreiheit möglich zu sein scheint.

Aus der Extensionsstudie des RCT lagen nach acht Jahren Behandlung noch von 11 Patienten vollständige Daten vor (Lovell DJ et al., 2008). Alle erreichten PedACR 70 und im Vergleich zur ursprünglichen Baseline konnte mit der LOCF-Methode eine Verbesserung aller erhobenen klinischen Parameter festgestellt werden.

Von den verbliebenen Patienten hatten 36% keine aktiven Gelenke mehr, das durchschnittliche CRP lag bei 11 mg/l und Arzt-/Patienten-VAS bei 16 bzw. 20 mm und sie war gleich 0 bei 6 bzw. 19%

Anhaltende klinische Verbesserung bis hin zu Erscheinungsfreiheit zeigte sich somit wiederholt unter Langzeittherapie mit ETA, auch wenn sich die Patientenkollektive durch die Schwere der Erkrankung unterschieden. Problematisch ist auch hier wiederum die sinkende Anzahl der dokumentierten Patienten der RCT-Folgestudie, weshalb es wichtig ist, dass die hier gefundenen Ergebnisse einer großen Patientenpopulation die in kleinem, kontrolliertem Rahmen beobachteten Ergebnisse verifizieren.

Auch im holländischen Nationalregister wurde „Remission unter Medikation“ untersucht, wenn auch nur bei polyartikulären, MTX-refraktären Verläufen mit ansonsten ähnlicher Baseline (Prince FHM et al., 2009). Im Verlaufe der Beobachtungszeit wurde bei 36% der Patienten Remission unter Medikation beobachtet. Die Rate liegt trotz der stärker betroffenen Grundpopulation um 10% über der hier beobachteten. Jedoch wurde das Kriterium „ärztliche Beurteilung zeigt keine aktive Erkrankung an“ mit einer Arzt-VAS ≤ 20 mm statt wie in dieser Arbeit mit ≤ 10 mm definiert.

Berichtet wird zudem von ernsten Krankheitsrückfällen bei einigen Patienten, auch bei solchen, die bereits eine Remission erreicht hatten. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass nicht alle Verbesserungen stets kontinuierlich sind und nicht alle Patienten erreichte Erfolge langfristig auf hohem Niveau halten können. Bei einigen Patienten scheint ETA gar nicht oder nur zeitweise sehr effektiv zu

sein, auch wenn für die große Mehrheit zumindest eine klinische Verbesserung entsprechend der PedACR-Kriterien haltbar ist. Im deutschen Register brachen von den insgesamt 318 dokumentierten Patienten, welche die Behandlung beendeten, 132 wegen Ineffektivität ab (entspricht einer Abbruchrate von 17% wegen Ineffektivität), im holländischen Register 33 von 146 behandelten Patienten (entspricht 22%), die Raten sind vergleichbar. Möglicherweise liegt es an der schwerer erkrankten Population, dass die Rate von Abbrüchen wegen Ineffektivität in Holland höher liegt.

Im Gegensatz zu den bisher zitierten Ergebnissen, die für die Mehrheit der behandelten Patienten eine langanhaltende Verbesserung zeigten, steht das Ergebnis einer französischen Studie, in die polyartikuläre, MTX-refraktäre oder -intolerable Patienten eingeschlossen wurden (Quartier P et al., 2003). Von den 61 Patienten mit einem medianen Follow-Up von 13 Monaten war eine Verbesserung der Werte um $\geq 30\%$ bei 73% nach drei Monaten Therapie feststellbar, aber dieser Anteil sank auf 39% nach 12 Monaten. Der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung von $\geq 70\%$ erfuhren, sank von 38% nach drei Monaten auf 26% nach 12 Monaten.

Im Vergleich zu unserer Patientenpopulation war die französische im Schnitt schwerer erkrankt, die übrigen Basischarakteristika stimmen aber weitgehend überein und darüber hinaus wiesen die Patienten der übrigen zitierten Studien auch polyartikuläre, MTX-refraktäre Verläufe auf, so dass der Grund für diese Diskrepanz zu den anderen Studien unklar bleibt.

Da die Beobachtung des frequenten Auftretens von anhaltendem Therapieerfolg – hier gemessen als Remission unter Medikation - im Einklang ist mit den meisten Ergebnissen der übrigen Studien zur Langzeiteffektivität von ETA, steht nun wieder zur Diskussion inwieweit auch Remission von unabhängigen, prädiktiven Faktoren beeinflusst wird. Die Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Quellen ist auch hier wieder beschränkt aufgrund der aktuellen Studienlage.

Für das Geschlecht zeigte der Chi-Quadrat-Test, dass Mädchen eine vergleichsweise signifikant niedrigere relative Chance von 0,68 auf Remission haben als Jungen ($p=0,044$). Eine einzige weitere Untersuchung zum Einfluss dieses Parameters in einer kleinen Studie über ETA bei sJIA konnte keine Signifikanz feststellen (Russo RA et al., 2009).

Bei der Erkrankungsdauer bis zu Beginn der ETA-Therapie fanden sich signifikante Unterschiede, die Remissionsgruppe war im Durchschnitt kürzer erkrankt. Dies konnte in einer anderen Analyse zwar festgestellt, aber nicht als statistisch signifikant evaluiert werden, was wohl auf die kleinere Patientenzahl zurückzuführen ist (Prince FHM et al., 2009).

Auch die Betrachtung der spezifizierten Gruppen „Erkrankungsdauer bis zum Beginn der ETA-Therapie $<$ bzw. ≥ 2 Jahre“ zeigte einen signifikanten Vorteil für die kürzer Erkrankten ($OR=1,77$) mit $p=0,05$. Im Verbund mit den anderen Ergebnissen betrachtet, liefert es wieder einen Hinweis, dass möglichst bald nach Erkrankungsbeginn eine Therapie mit ETA anzustreben ist, da dies sowohl die Aussicht auf inaktive Erkrankung als auch auf Remission erhöht.

Keine Untersuchungen liegen vor zum Einfluss der initialen Wochendosis, sowohl absolut als auch relativ. Beide lagen in der Remissionsgruppe höher, aber signifikante Unterschiede fanden sich nur für die relative Dosis gemessen in mg/kg. Die Patienten der Remissionsgruppe erhielten 0,93 mg/kg, im Vergleich dazu die anderen 0,88 mg/kg. Das übliche Therapieregime schlägt eine Wochendosis von zweimal 0,4 mg/kg vor. Auch hier zeigt sich, dass eine höhere relative Dosierung auch mit erhöhtem klinischen Erfolg verbunden sein kann. Zumindest sollte die wöchentliche Dosis von 0,8 mg/kg nicht unterschritten werden.

Weiterhin fließt die Schwere der Erkrankung mit ein, die anhand verschiedener Faktoren gemessen wurde. Alle dazu gefundenen Ergebnisse belegen, dass eine leichtere Verlaufsform das Auftreten von Remission begünstigt.

Als erste Studie belegt diese, dass der CHAQ zu Beginn der Therapie in der späteren Remissionsgruppe signifikant niedriger ist (0,75 vs. 0,91). Trotz Evaluation dieses Wertes in einigen Studien fehlte eine spätere Untersuchung seiner prädik-

tiven Wertigkeit Lovell DJ et al., 2003, 2006a; Russo RA et al., 2002). Auch wurde erstmals ein Unterschied in der Anzahl aktiver Gelenke zu Beginn statistisch belegt (7,5 vs. 10).

Der Einfluss des JIA-Subtyps, der ja mit einer bestimmten Schwere der Verlaufsform assoziiert ist, war bereits zumindest teilweise Gegenstand anderer Untersuchungen. Dass eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Erkrankungsformen notwendig ist, wurde bereits in 4.2 ausführlich erklärt.

Patienten aller Subtypen erreichten das Stadium „Remission unter Medikation“, aber die Unterschiede in der Frequenz waren hier nicht signifikant, wahrscheinlich wegen der kleineren Patientenzahl.

Demnach erreichten Remission unter Medikation circa 30% der Patienten vom Subtyp der persistierenden Oligoarthritis, ERA und Psoriasis-assoziierten Arthritis, gut 25% vom Typ der sJIA, extendierten Oligoarthritis, RF-negativen Polyarthritiden und nicht-klassifizierbaren Arthritis und 19,1% der RF-positiven Polyarthritiden.

Die oligoartikulären Formen haben wiederum die besten Aussichten auf Erreichen des Therapieziels. Da diese Gruppe bisher nicht Gegenstand vorausgehender Studien war und auch keine Kontrollgruppe existiert, ist es nicht möglich, genau zu differenzieren, inwieweit dieses Ergebnis durch spontane Remissionen beeinflusst wurde, da diese JIA-Subgruppe i.a. höhere spontane Remissionsquoten aufweist. Festhalten kann man jedoch, dass bei vorab erfolglos medikamentös behandelten, anhaltenden Oligoarthritiden die Behandlung mit ETA bei mindestens einem Drittel zu klinischer Remission führen kann.

Niedrigere Raten weisen die polyartikulären Verläufe auf, was wiederum verdeutlicht, dass schwerere Verläufe auch unter Medikation niedrigere Remissionsquoten erreichen.

Die sJIA steht im Gegensatz zur Untersuchung der „inaktiven Krankheit“ nicht schlechter da als die Polyarthritiden, das Schlusslicht kennzeichnet diesmal überraschenderweise die seropositive Polyarthritiden.

Diese Beobachtungen stimmen nur teilweise mit denen anderer Untersuchungen überein. Im holländischen Register wurde Remission unter Medikation von 36%

der Patienten erreicht, die Rate lag also im Schnitt 10% über der dieser Untersuchung.⁵¹ Hier mag wieder die weniger strenge Festlegung der ärztlichen VAS eine Rolle gespielt haben. Übereinstimmend sind jedoch die gleichen Frequenzen von Remission bei den polyartikulär erkrankten Verlaufsformen und sJIA, nur dass die seropositive Polyarthritis mit der sehr kleinen Fallzahl dort nicht schlechter abschnitt.

In einer unkontrollierten Beobachtungsstudie mit einer Kombination von ETA und MTX bei 45 sJIA-Patienten, die vorher nie in Remission gewesen waren, erreichten nur 17% unter ETA die Remissionskriterien nach Wallace nach durchschnittlich 26 Monaten Therapie (Russo RA et al., 2009). Im Vergleich dazu erreichten in unserer Untersuchung 25,8% Remission nach median 15,5 Monaten. Verschiedene prädiktive Faktoren wurden untersucht, jedoch konnte kein signifikanter herausgearbeitet werden im Gegensatz zu den Resultaten unserer vielfach größeren Patientenpopulation.

In einem offenen, unkontrollierten Versuch über 12 Monate mit 15 sJIA-Patienten erreichten während des Untersuchungszeitraumes 20% eine stabile Remission ohne Rückfall, die definiert wurde als Fehlen von Schwellung, LOM, Morgensteifigkeit, erhöhter BSG und als volle funktionelle Kapazität (Russo RA et al., 2002). 60% der übrigen Patienten erlebten eine Wiederverschlechterung der initialen klinischen Verbesserung nach durchschnittlich 7,6 Monaten und sieben der Patienten brachen wegen mangelnder Effektivität trotz vorausgehender Dosiserhöhung ab. Auch in unserer Untersuchung musste leider festgestellt werden, dass bspw. inaktive Erkrankung nicht immer mit späterer Remission einherging, also einige Patienten, die erst von ETA profitierten, im weiteren Verlauf das hohe Maß an klinischer Erscheinungsfreiheit nicht halten konnten. Ob dies jedoch nur auf ein Therapieversagen von ETA zurückzuführen ist bleibt fraglich, wie bereits diskutiert wurde. Es wurde im Therapieverlauf oftmals die Begleitmedikation von MTX und Kortikosteroiden gesenkt oder abgesetzt und es bleibt die Frage, inwieweit dies einen Wiederanstieg der Krankheitsaktivität beeinflusst haben könnte, insbesondere da im deutschen Register oft Ärzte individuell sogar die ETA-Dosis modifizierten. Auch Dokumentationslücken mögen eine Rolle gespielt haben.

Basischarakteristika, die Responder von Nicht-Respondern unterschieden, konnten bei der Untersuchung von sJIA-Patienten nicht ausgemacht werden, aber bei so geringer Patientenzahl hätten die Unterschiede auch sehr markant sein müssen, um signifikant zu sein.

Im holländischen Nationalregister zeigten die Kinder mit sJIA wie bei uns keine schlechtere Remissionsquote im Vergleich mit den übrigen polyartikulären Verläufen, auch wenn insgesamt die Abbruchrate wegen Ineffektivität höher war (Prince FHM et al., 2009). Betrachtet man die Ergebnisse im Verbund, kann zu der manchmal aufgeworfenen Frage, ob ETA denn auch bei sJIA das Biologikum der ersten Wahl sein sollte, gesagt werden, dass die bisherigen Untersuchungen durchaus dafür sprechen, da ETA als bisher bestuntersuchtes Biologikum bei mindestens einem Viertel der Patienten zu anhaltender, klinischer Erscheinungsfreiheit führt und bei einem noch höheren Prozentsatz zu deutlicher Verbesserung der Symptomatik.

Außerdem wurde untersucht, inwieweit möglicherweise die Begleitmedikation das Therapieergebnis beeinflussen kann.

Zu Kortikosteroiden liegen auch für die Remission keine expliziten Untersuchungen vor, in Studien wurden lediglich Dosisreduzierungen und ein Absetzen dieses Wirkstoffs bei der Mehrheit der Patienten konstatiert (Lovell DJ et al., 2003, 2006a, 2008; Prince FHM et al., 2009; Russo RA et al., 2009).

Eine Gegenüberstellung der Patienten, die zu Beginn von ETA Glucocorticoide nahmen gegenüber denen, die keine nahmen, zeigte keinen signifikanten Nachteil mehr für die Gruppe, die das Medikament zusätzlich anfangs nahmen.

Der bei der inaktiven Erkrankung gefundene Nachteil mag sich hier nicht fortgesetzt haben, da Remission ja eine dauerhafte vorausgehende fehlende Symptomatik voraussetzt und deshalb die Glucocorticoide bei Remissionsfeststellung in den meisten Fällen bereits stark verringert oder gar abgesetzt gewesen waren, so dass ihr möglicherweise nachteiliger oder zumindest keinen Vorteil erbringender Einfluss hier bereits keine Rolle mehr spielte. Festgehalten werden kann in jedem Fall, dass für diesen Wirkstoff auch hier kein Vorteil nachgewiesen werden konnte. Ähnliches lässt auch die Studie an sJIA-Patienten vermuten, wo von den Pati-

enten, die in Remission waren, zu diesem Zeitpunkt niemand zusätzlich Glucocorticoide einnahm (Russo RA et al., 2009). Diese Erkenntnisse sollten in zukünftige Diskussionen über die Sinnhaftigkeit der Begleitmedikation einfließen.

Auch für die anfängliche MTX-Begleitmedikation konnte kein Vorteil mehr festgestellt werden, ebenso wenig ein Nachteil. Zum Nutzen von MTX als Co-Medikation existieren auch andere Literaturquellen, jedoch fehlen direkte Vergleichsuntersuchungen und kontrollierte Studien.

In der Extensionsstudie des RCT zu ETA konnte MTX nach dem ersten Therapiejahr hinzugefügt werden, so dass nach zwei Jahren es 17% begleitend nahmen, nach drei 23% und nach vier 34%. MTX scheint also zu dauerhaftem Therapieerfolg beitragen zu können, wenn ETA als alleiniges Medikament nicht langfristig ausreicht (Lovell DJ et al., 2000, 2003, 2006a).

Andererseits war in den folgenden vier Jahren der Beobachtungszeit kein weiterer Trend zu erhöhtem Gebrauch über die Zeit auszumachen, insgesamt 38% nahmen zu irgendeinem Zeitpunkt der Extensionsstudie MTX (Lovell DJ et al., 2008). ETA als alleiniges DMARD scheint hier für die Mehrheit der Patienten einen ausreichenden Effekt gehabt zu haben.

Im holländischen Register erhielten 77% bei Start von ETA zusätzlich MTX und die Mehrheit behielt es bei, da es nur bei 22% abgesetzt wurde und bei 8% wieder gestartet wurde (Prince FHM et al., 2009).

Die beobachtete Remissionsquote von 17% in einer Studie an sJIA-Patienten war bei allen unter der Kombinationstherapie ETA-MTX erreicht worden, ebenso wie die beobachtete Rate von 45% Krankheitsrückfällen nach Erreichen der Remission (Russo RA et al., 2009).

Eine vorbestehende Kombination ETA-MTX scheint demnach nicht nachteilig zu sein und bei einem großen Anteil der Patienten mit fortgesetztem klinischen Ansprechen einherzugehen. Ein möglicherweise ebenso großer Anteil von Patienten scheint aber MTX nicht zusätzlich zu benötigen, um enorme Therapieerfolge zu erreichen, was insbesondere eine gute Nachricht für diejenigen Patienten ist, die MTX wegen Unverträglichkeit absetzen mussten.

Solange bis kontrollierte Studien hier genauere Informationen liefern, lässt sich jedoch bereits festhalten, dass die Kombinationstherapie bei vielen JIA-Patienten hocheffektiv ist. Problematisch ist bisher das uneinheitliche Vorgehen in der Dosierung der Begleitmedikation, so dass der Einfluss auf die Langzeitergebnisse nicht genau evaluiert werden konnte. Hier müssen kontrollierte Vergleichsstudien Klarheit bringen. Der signifikante Vorteil von MTX, was initiale Therapieerfolge angeht, sollte dazu anregen, kritisch über eine Absetzung oder Abdosierung nachzudenken, da eine Langzeitgabe den Ausgang nicht negativ beeinflusst. Falls die Kombinationstherapie anfänglich erfolgreich und verträglich war, sollte wahrscheinlich erst bei langer, stabiler Remission unter Medikation MTX reduziert werden unter gleichbleibender ETA-Dosis, um zu sehen, ob darunter der Erfolg konstant bleibt. Bei ETA-Monotherapie könnte bei fehlendem oder nachlassendem Erfolg MTX zusätzlich gegeben werden soweit möglich, da sich diese Kombination bei vielen Patienten als wirksam erwiesen hat.

Zum Schluss wurden alle einzeln untersuchten Merkmale und ihr Einfluss auf das Therapieziel „Remission unter Medikation“ wieder mittels logistischer Regression im Verbund betrachtet. Dies stellt zu diesem Endpunkt den ersten Versuch dar, aus unabhängigen Merkmalen ein Modell zur Vorhersage der Remission zu evaluieren.

Die hier gefundenen OR entsprechen meist den einzeln berechneten, aber bestätigen sie nicht zum geforderten Signifikanzniveau. Als annähernd signifikant kam heraus, dass Mädchen gegenüber Jungen eine schlechtere OR von 0,68 haben ($p=0,07$).

Neben den bereits bekannten signifikanten Unterschieden der Mittelwerte von Erkrankungsdauer bis ETA, Anzahl aktiver Gelenke bei Therapiebeginn und CHAQ-Wert, konnten ihnen nun Faktoren zugeordnet werden, die bei einer Erhöhung des jeweiligen Wertes um 1 zeigen, um welchen multiplikativen Faktor die Chance auf Remission negativ oder positiv beeinflusst wird. Bestätigend zeigte sich, dass signifikant eine längere Erkrankungsdauer, mehr aktive Gelenke und ein grenzwertig signifikanter höherer CHAQ ($p=0,065$) das Therapieergebnis negativ beeinflussen.

Zudem wurde erstmals, wie auch in der Betrachtung inaktiver Erkrankung, ein negativer Einfluss des höheren Erkrankungsalters festgestellt. Die Wertigkeit dieses Ergebnisses ist fraglich, da es hier weder einzeln betrachtet noch in anderen Studien als Einflussgröße evaluiert werden konnte. Weitere Untersuchungen hierzu müssen dieses Resultat stützen oder relativieren.

Der Chancenunterschied der anderen Subtypen im Vergleich zur größten Gruppe der seronegativen Polyarthritiden war für keine Gruppe signifikant.

Besonders ungenau wurden die Ergebnisse was Begleitmedikation und Dosierung anging, hier ließen sich weder große Chancenunterschiede noch Signifikanzen feststellen. Dies mag zum einen an der kleineren Patientenzahl liegen, zum anderen lässt es sich v.a. der Tatsache zuschreiben, dass ja der Einfluss des *anfänglichen* Therapieregimes betrachtet wurde. Wie erwähnt, lag es bei den Ärzten, sich an die zugelassene Dosis zu halten oder diese individuell anzupassen. Die mannigfaltigen Abweichungen was relative Wochendosis und Begleitmedikation angeht, macht eine Berechnung ihres Einflusses unmöglich, da der anfängliche Therapieplan in vielen Fällen obsolet wurde.

Hier wird eine deutliche Schwäche des Studiendesigns, was die Untersuchung der Langzeiteffektivität von ETA angeht, sichtbar. Die Langzeiteffektivität sollte daher zukünftig in Studien derart untersucht werden, dass klare Richtlinien existieren, was Abdosierung und Umstellung angeht.

Eine vorerst beibehaltene ETA-Dosierung von 0,8 mg/kg/Woche bei Ausschleichung der anderen DMARDs wäre wünschenswert, um deren Effekt gesondert zu betrachten, zumal sich diese ETA-Dosis als wirksam erwiesen hat. Ist darunter anhaltende Remission der Fall, kann ETA abdosiert werden, um zu sehen, ob Remission ohne Medikation möglich ist.

Fasst man alle diese Faktoren in ein Modell zusammen, um anhand der individuellen Patientendaten eine Vorhersage für das Therapieergebnis zu machen, erklärt dieses Modell zu einem geringeren Prozentsatz die beobachteten Ergebnisse bezüglich des Erreichens von Remission als es dies noch bei inaktiver Erkrankung tat.

Diese erhöhte Ungenauigkeit verwundert nicht in Anbetracht der Tatsache, dass Faktoren als gegeben angesehen wurden, die sich bei einer Mehrheit der Patienten über die Zeit stark verändert hatten. Ein Einfluss der Konstellation bestimmter konstanter Parameter wie Erkrankungsdauer zu Therapiebeginn zeigt sich auch weiterhin auf das Ergebnis der Therapie, in diesem Falle Remission unter Medikation.

4.4 „Remission ohne Medikation“ (CR)

Nur 15 Patienten erfüllten die Kriterien für Remission ohne Medikation.

Verschiedene Ursachen mögen dazu beigetragen haben, dass diese Zahl so klein ausfiel. Eine Problematik liegt im offenen, multizentrischen Design der Studie mit vielen angeschlossenen Zentren und großen Patientenzahlen, denn wenige Patienten, die das Medikament abgesetzt hatten, sind im weiteren Verlauf von den Zentren dokumentiert worden, so dass bei vielen unklar blieb, ob die Remission anhaltend war. In anderen Fällen machten es zwischenzeitliche Dokumentationslücken unmöglich, Teile des Verlaufs zu rekonstruieren und Aussagen darüber zu treffen. Bei derart hohen Patientenzahlen war es nicht möglich, in suffizientem Maß über einzelne Patienten Nachforschungen anzustellen, um Wissenslücken zu schließen.

An der Problematik der teilweise unvollständigen Dokumentation ist mittlerweile gearbeitet worden und es bleibt zukünftigen Auswertungen des Registers vorbehalten, bessere Zahlen vorzustellen.

Auch bleibt unklar, inwieweit die angesprochenen fehlenden Richtlinien, was ein Verhalten bei Langzeiterfolg angeht, erreichte Verbesserungen aufgrund individueller Entscheidungen gefährdet und so zu Rückfällen geführt haben könnten. Hier besteht, wie bereits diskutiert, Handlungsbedarf.

Unabhängig davon erlitten, wie auch in anderen Studien insbesondere für sJIA beschrieben, Kinder unter Therapie Rückfälle, auch wenn sie bereits Remission unter Medikation erlebt hatten. Dies wurde sowohl in der Analyse des holländischen Nationalregisters als auch in Untersuchungen zu Remission bei sJIA (Russo RA et al., 2009) beschrieben, wo 45% der sJIA-Patienten in Remission unter

Medikation 2-14 Monate nach Remissionsfeststellung einen Rückfall erlitten, auch einer der Patienten in Remission ohne Medikation.

Untersuchungen zu Remission ohne Medikation existieren nur in einer weiteren Studie, der oben zitierten zu klinischer Remission bei Kindern mit sJIA. Von den 45 Patienten erreichten fünf, also 9%, während der Studie Remission ohne Medikation, aber es konnten keine beeinflussenden Faktoren evaluiert werden. Aufgrund fehlender Literaturquellen können über die hier beobachteten Remissionsraten keine Vergleiche angestellt werden und Ergebnisse zu der Verteilung von Einflussfaktoren nur mit denen dieser Studie selbst verglichen werden.

Betrachtet man nun rein deskriptiv die bisher untersuchten Charakteristika für Remission ohne Medikation, stellt man einige Übereinstimmungen mit den bereits beobachteten Ergebnissen fest.

Die Verteilung des Geschlechts lässt hier keine Unterschiede erkennen, Mädchen sind entsprechend ihrem Anteil an der Gesamtpopulation mit 65% vertreten.

Die Patienten waren im Schnitt kürzer erkrankt (2,8 Jahre) und bei einem vergleichsweise hohen Anteil von 53% betrug die Erkrankungsdauer bis Therapiebeginn weniger als zwei Jahre. Dies deckt sich mit der Erkenntnis, dass kürzer Erkrankte bessere Remissionschancen haben.

Die anfängliche relative Wochendosis lag mit 0,95 mg/kg bzw. 29,5 mg/m² über dem Schnitt der Gesamtpopulation. Auch hier findet sich eine Bestätigung, dass eine strikte Einhaltung, wenn nicht sogar leichte Überschreitung der empfohlenen Dosierung den Therapieerfolg erhöhen können.

Wie in den Analysen von „inaktiver Erkrankung“ und „Remission unter Medikation“ waren die Responder-Patienten leichter erkrankt, was sich in der geringeren Anzahl aktiver Gelenke zu Beginn der Therapie (5,3) und dem niedrigeren CHAQ-Wert von 0,64 widerspiegelt. Leichtere Erkrankung scheint auch hier ein langfristiges Therapieansprechen zu unterstützen.

Was den Anteil der Patienten angeht, die zu Beginn der Therapie MTX oder Glucocorticoide einnahmen, ließ sich kein Unterschied zur Gesamtpopulation feststellen, es erhielten 71% MTX und 47% Glucocorticoide.

Dies mag wiederum teilweise auch darauf zurückzuführen sein, dass sich insbesondere die Schemata der Begleitmedikation im Therapieverlauf individuell stark abwandeln, so dass ihr Einfluss nicht mehr messbar war.

Bis auf die seropositive Polyarthritis waren alle Subtypen vertreten. 23,5% gehörten jeweils der sJIA und der seronegativen Polyarthritis an, 18% der ERA, 11,7% jeweils der Psoriasis-assoziierten Arthritis und der nicht-klassifizierbaren und den kleinsten Anteil bildeten mit 6% jeweils die persistierende und extendierte Oligoarthritis.

Im Vergleich zum Anteil an der Gesamtpopulation sind überdurchschnittlich die sJIA, ERA, Psoriasis-assoziierte Arthritis und die nicht-klassifizierbare vertreten, unterdurchschnittlich die oligoartikulären Beginnformen und die seropositive Polyarthritis. Wie bei Remission unter Medikation fällt das schlechte Abschneiden der seropositiven Polyarthritis erneut auf. Ob dies zufällig oder ein Hinweis auf einen Therapienachteil ist, bleibt zukünftigen Untersuchungen vorbehalten. Ein schlechteres Ergebnis der sJIA, wie in vielen Literaturstellen beschrieben, kann hier nicht bestätigt werden, obwohl natürlich die Patientenzahl sehr gering ist, vielmehr schneidet die sJIA überdurchschnittlich gut ab.

4.5 Modifizierte Remissionskriterien

Die Diskussion über eine allgemeingültige, einheitliche Remissionsdefinition in der JIA ist noch relativ jung und die neueren Konsensus müssen in der längerfristigen Anwendung ihren Nutzen erst noch unter Beweis stellen, auch was die prognostische Aussagekraft angeht (Fransen J et al., 2004; Pinals RS et al., 1981; Van der Heijde DMFM, 1990; Wallace et al., 2004).

Bei der Modifizierung der Wallace-Kriterien wurden zusätzliche, im Register erhobene Parameter miteingeschlossen. Insbesondere floss das Patientenurteil mit ein, sowohl über die Krankheitsaktivität als auch über das subjektive Schmerzer-

leben, da diese Parameter in den bisher existierenden Definitionen komplett vernachlässigt wurden. Auch wurde die Morgensteifigkeit, wie in den ACR-Kriterien enthalten, wieder aufgenommen.

Bei Anwendung der moderaten Kriterien sank, was das Stadium „inaktive Erkrankung“ angeht, die Fallzahl nach Hinzunahme der drei Kriterien „Morgensteifigkeit ≤ 0 min“ und „Patienten-VAS zu Krankheitsaktivität bzw. Gesamtschmerz ≤ 10 mm“ erstaunlicherweise um 75%. Als ausschlaggebender Faktor konnte die Schmerz-VAS ausgemacht werden, da bei Weglassen dieses Parameters die Patientenzahl nur noch lediglich um 1% sank.

Daraus lässt sich ersehen, dass eine Normalisierung der Entzündungsparameter und ein äußerliches Ausbleiben von Symptomen für den Patienten selbst noch längst kein subjektives Empfinden von Symptomfreiheit bedeutet.

Dass diese Problematik auftauchte, überrascht nicht besonders, da ein Gelenk i.a. erst als aktiv definiert wird, wenn neben Schmerz auch Bewegungseinschränkung existiert (Giannini EH et al., 1997). Trotzdem ist das Ausmaß der Beeinflussung überraschend.

Es stellt sich die Frage, wieso ein Gelenk nicht als aktiv bezeichnet wird, wenn es den Patienten schmerzt. Hier wurde deutlich, dass eine Vielzahl von Patienten, die angeblich laut Definition keine aktive Arthritis mehr haben, keinesfalls beschwerdefrei war, widergespiegelt durch einen Wert der Schmerz-VAS von mindestens >10 mm. Vielleicht spielte eine wichtige Rolle bei dieser Entscheidung, dass nicht genau umrissen werden kann, inwieweit Schmerz in bestimmten Gelenken nach längerer Krankheitsdauer durch bleibende Bewegungseinschränkungen und Gelenkdefekte überhaupt noch heilbar ist, und es bei der Messung aktiver Arthritis ja v.a. um die Evaluation des floriden, akut entzündlichen Prozesses geht.

Die Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität scheint nach diesen Ergebnissen fast deckungsgleich mit der des Arztes zu sein. Ob dies auf eine Beeinflussung durch die Aussagen des Arztes zurückzuführen ist, oder auf ein persönliches Differenzieren des Patienten oder seiner Eltern zwischen messbarer Ver-

besserung und persistierendem, individuell gefühltem Schmerz als weniger ausschlaggebendem Merkmal des Krankheitsverlaufes bleibt unklar. Denn offensichtlich haben 75% der Patienten, die Schmerz zu einem gewissen Umfang verspürten, eine vergleichsweise viel geringer eingestufte Krankheitsaktivität angegeben.

Auf die zusätzliche Evaluation der Morgensteifigkeit scheint mit Recht im Kriterienkatalog von Wallace verzichtet worden zu sein, da dies fast immer mit einer Normalisierung der bereits gemessenen Faktoren einhergeht und so überflüssige Evaluationen erspart, was die klinische Praktikabilität erhöht.

In der zweiten Modifikation, den strengen Kriterien, wurde eine weitere Problematik deutlich. Es bereitet Schwierigkeiten, wörtliche Definitionen wie bspw. „aktive Arthritis“ oder „Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität zeigt keine aktive Erkrankung an“, die in allen aktuellen Remissionsdefinitionen in irgendeiner Weise vorkommen, in messbare, objektive Parameter umzuwandeln, besonders, wenn diese Übersetzung willkürlich festgelegt werden kann.

Um die Auswirkung verschiedener Transformationen zu vergleichen, wurden nun alle Werte der VAS, die vormals ≤ 10 mm sein mussten, damit das Kriterium als erfüllt galt, als $=0$ festgelegt.

Dies ließ die Patientenzahl für „inaktive Erkrankung“ um ganze 95% sinken.

Nahm man wieder die VAS des Patientenschmerzes heraus, die ja vorher als entscheidender limitierender Faktor eruiert worden war, sank die Anzahl der Patienten, die das Kriterium erfüllten, immer noch um 60%.

Dies zeigt, dass selbst so umfassende, konsensbasierte Definitionen wie die Wallace-Kriterien sehr anfällig für Verzerrungen sind, je nachdem, wie sie parametrisiert werden. Diese Problematik hat sich in der vorliegenden Arbeit bspw. bereits beim Vergleich der Remissionsquoten zwischen dem deutschen und holländischen Register gezeigt, wo die Arzt-VAS auf großzügigere ≤ 20 mm festgesetzt worden war (Prince FHM et al., 2009). Die beobachteten Unterschiede der Remissionsraten von 10% konnten nicht mehr ohne weiteres vergleichend in-

interpretiert werden trotz derselben zugrunde liegenden Definition, da möglicherweise die Differenz auf der abweichenden Parametrisierung beruhte.

Es wird zudem deutlich, dass die Wallace-Kriterien immer noch je nach Transformation zwei verschiedene Remissionsauffassungen ausdrücken können. Eine Einschätzung der Krankheitsaktivität von Seiten des Arztes oder Patienten, die mit einer VAS=0 kongruent ist, erreicht man mehrheitlich nur, wenn der Patient subjektiv als auch objektiv komplett beschwerdefrei ist, also einer Remissionsauffassung im Sinne der kompletten Abwesenheit von klinisch messbarer Krankheitsaktivität entspricht. Das bei den Wallace-Kriterien ausgelassene Einzelkriterium „Schmerz“ findet auf diese Weise in vielen Fällen wieder Einlass über die Dokumentation der minimalen Restkrankheitsaktivität.

Auf der anderen Seite können die Wallace-Kriterien auch eine Remissionsauffassung im Sinne der kaum messbaren Krankheitsaktivität ohne wahrscheinliche klinische Konsequenzen widerspiegeln, wenn über ein gewisses Restschmerzempfinden und persistierende Probleme kleineren Umfangs hinweggesehen wird.

Diese Auffassung und in der Folge auch Parametrisierung ist die momentan i.a. üblichere und verbreitetere (Prince FHM et al., 2009; Russo RA et al., 2009).

Man sollte sich zumindest darüber im klaren sein, dass diese Definition der Remission oder klinischen Erscheinungsfreiheit für eine Vielzahl der Patienten, die sie erfüllen, keine völlige Symptommfreiheit und gleiche Lebensqualität wie beim gesunden Vergleichskind bedeutet, sondern sie mit einem gewissen chronischen Schmerzniveau leben und täglich mit ihrer Erkrankung und deren Folgen konfrontiert sind.

Die unter 1.5 angeführte Problematik der verschiedenen kurrenten Auffassungen von Remission (Fransen J et al., 2004) ist demnach auch noch nicht vollständig mit der allgemeinen Verbreitung der Wallace-Kriterien gelöst, da weiterhin auch damit je nach Auslegung zwei verschiedene Auffassungen ausgedrückt werden können. Deshalb sollte man beim Vergleich von Raten der Remissionsstadien nach Wallace oder auch auf anderen Kriterien basierten vorsichtig sein und die jeweilige Parametrisierung beachten, da sonst die Vergleichbarkeit doch stark eingeschränkt sein kann.

5 Zusammenfassung

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste Autoimmunerkrankung im Kindesalter, wobei der Term JIA eine Gruppe klinisch heterogener Arthritiden bezeichnet. Fortschritte in der Erforschung der Pathogenese haben zur Entwicklung neuer Medikamente, der Biologika, geführt, welche durch verbesserte Therapieoptionen nun die Remission statt bloßer Symptomkontrolle als neues Therapieziel ins Blickfeld rücken. Momentan existieren weltweit verschiedene Auffassungen und Definitionen von Remission in der JIA, wobei die Wallace-Kriterien als die bestevaluierten gelten. Gemäß dieser Kriterien wurde das Auftreten von Remission im Deutschen Etanercept-Register errechnet und der Einfluss verschiedener Parameter auf dieses Therapieziel untersucht. Um darüber hinaus einen Beitrag zur Diskussion über valide Remissionsparameter zu leisten, wurde das Patientenkontingent nach eigens erweiterten Kriterien ausgewertet und die Ergebnisse mit denen nach Wallace verglichen.

„Inaktive Erkrankung“ wurde von 47,6% der Patienten erreicht, wobei Erkrankungsdauer, relative Wochendosis, Anzahl aktiver Gelenke und CHAQ-Score bei Therapiebeginn als beeinflussende Faktoren evaluiert wurden. Weiterhin konnte für MTX als Begleitmedikation ein positiver Einfluss nachgewiesen werden (insbesondere für die RF-negative Polyarthritits), hingegen für Kortikosteroide und weibliches Geschlecht ein negativer. Einige Subtypen erreichten das Therapieziel signifikant häufiger als andere, und die Hälfte der Responder-Patienten hatte nach 6 Monaten Therapiedauer inaktive Erkrankung erreicht.

„Klinische Remission unter Medikation“ wurde von 26% der Patienten erreicht, wobei auch hier Subtyp, Erkrankungsdauer, relative Wochendosis, Anzahl aktiver Gelenke und CHAQ-Score bei Therapiebeginn einen signifikanten Einfluss ausübten. Weibliches Geschlecht war wiederum nachteilig, eine Erkrankungsdauer < 2 Jahre vor Therapiebeginn hingegen von Vorteil. Die Hälfte der Patienten hatte das Therapieziel nach 14 Monaten erreicht.

Die deskriptive Beschreibung der 17 Patienten mit „klinischer Remission ohne Medikation“ ergab, dass sie im Vergleich zur Gesamtpopulation kürzer erkrankt waren, eine höhere relative Dosis erhielten und einen leichteren Krankheitsverlauf

hatten, zudem waren einige Subtypen über- bzw. unterdurchschnittlich repräsentiert. Nach 31 Monaten hatte die Hälfte das Therapieziel erreicht.

Die Patienten wurden zudem nach den eigens erweiterten „moderaten“ und „strengen Remissionskriterien“ ausgewertet und die Häufigkeiten mit denen der inaktiven Erkrankung verglichen. Die Patientenzahlen sanken um 75 bzw. 95%, wobei insbesondere die Patienten-VAS für Schmerz als limitierender Faktor herausgearbeitet wurde.

Mit 787 JIA-Patienten stellt diese Gruppe die größte einer im Rahmen von Studien untersuchten dar, in der zudem erstmals alle Subgruppen analysiert wurden. Trotz fehlender Kontrollgruppe stellt das Register mit seinem Umfang und Therapiedauer eine verlässliche Quelle für Informationen zu Therapieeffektivität und –adhärenz unter Alltagsbedingungen dar. Die Daten zu inaktiver Erkrankung lassen eine hohe initiale Effektivität für eine Mehrheit der Patienten erkennen. Könnte diese auch nicht für alle Patienten gehalten werden, so zeigten die Daten zu Remission unter Medikation dennoch, dass für eine größere Gruppe die Inaktivierung der Erkrankung mit Etanercept langfristig möglich war. Zur „klinischen Remission ohne Medikation“ war die Datenlage kritisch, hier konnten keine validen, abschließenden Ergebnisse erarbeitet werden, wobei die Tendenzen aber mit den vorausgehenden Stadien übereinstimmen. Trotz der wenigen Vergleichsdaten zu Remission stehen die Ergebnisse im Einklang mit anderen Studien, auch wenn zu einigen Punkten gar keine Vergleichsdaten existierten und sie in folgenden Untersuchungen bestätigt werden sollten.

Die Anwendung erweiterter Remissionskriterien zeigte, dass individuelle Schmerzfreiheit nicht regelmäßig mit dem Erfüllen der Wallace-Kriterien einherging und die Wallace-Kriterien je nach Parametrisierung verschiedene Remissionsauffassungen ausdrücken können, so dass bei einem Vergleich mit anderen Studien auf die jeweilige Parametrisierung zu achten ist, da die Vergleichbarkeit sonst eingeschränkt sein kann, da die Ergebnisse stark variieren können.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Armbrust W, Kamphuis SS, Wolfs TW et al. Tuberculosis in a nine-year old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2004; 43:527-529
- 2 Biliau AD, Cornillie F, Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children. *J Rheumatol* 2002; 29:1111-1114.
- 3 Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N and Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1986; 314:1269-1276
- 4 Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernández-Garduño A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:941-942
- 5 Cassidy JT, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, Hrsg.: *Textbook of pediatric rheumatology*. Philadelphia, London: W.B. Saunders Company, 2001: 218-321
- 6 CDER/FDA, 1999: Food and drug administration center for biologics evaluation and research, statistical review and evaluation of BLA #98-1296. <http://www.fda.gov/cder/biologics/review/etanimm052799r2.pdf> (Zugriffsdatum: 16.10.2009)
- 7 Flato B, Aasland A, Vinje O. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *J Rheumatol* 1998; 25:366-375
- 8 Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: quality of life study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:767-775
- 9 Fransen J, Creemers MCW, Van Riel PLCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatol* 2004; 43:1252-1255

- 10 Gartlehner G, Hansen RA. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 2008; 27:67-76
- 11 Genovese MC, Bathon JM. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46(6):1443-1450
- 12 Giannini EH, Ruperto N, Raveli A, Lovell DJ, Felson DT. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1202-1209
- 13 Giannini EH, Ruperto N, Prieur AM et al. Efficacy and safety of abatacept in children and adolescents with active juvenile idiopathic arthritis (JIA): results of double-blind withdrawal phase. *Arthritis Rheum* 2006; 54:482
- 14 Harris ED jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implication for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1277-1289
- 15 Horneff G, Oppermann J. Pharmakotherapie der juvenilen idiopathischen Arthritis. In: Wahn, Oppermann, Huppertz, Hrsg.: *Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. München: Hans Marseille Verlag, 2001:148-160
- 16 Horneff G. Behandlung der Polyarthritis im Kindes- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendmedizin* 2002:135-141
- 17 Horneff G, Wahn V. Juvenile idiopathische Arthritis. In: Reinhardt D, Hrsg. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. Berlin: Springer, 2003: 457-468
- 18 Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hosbach T, Huppertz HI, Keitzer R, Küster RM, Michels H, Möbius D, Rogalski B, Thon A. The German Etanercept Registry for treatment of JIA. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1638-1644
- 19 Horneff G. Einsatz von Biologika bei der juvenilen idiopathischen Arthritis - Konsensus-Statement des 7. Wörlitzer Expertengespräches 2004 für die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005; 153:473-479
- 20 Horneff G. Biologika zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis – Update 2007. *Akt Rheumatol* 2007; 32:1-8

- 21 Irigoyen P et al. Treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis with Anakinra. *Ped Rheum online* 2006; 4(2):123-134
- 22 Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Therapeutic use of Etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:171-173
- 23 Kimura Y, Imundo LF, Li SC. High dose infliximab in the treatment of resistant systemic JRA. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2725
- 24 Klareskog L, van der Heijde D et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9410):675-681
- 25 Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J Rheumatol* 1986; 13:118–123
- 26 Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:245-247
- 27 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 342:763-769
- 28 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Long-term efficacy and safety of Etanercept in in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:218-226
- 29 Lovell DJ, Ruperto N, Cuttica R et al. Comparison of safety, efficacy and pharmacokinetics for 3 and 6 mg/kg infliximab plus methotrexate therapy in JRA patients. *Arthritis Rheum* 2005; 52:724
- 30 Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group: long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006a; 6: 1987-1994
- 31 Lovell DJ, Ruperto N, Jung L et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with with juvenile rheumatoid arthritis: 48-week results. *Arthritis Rheum* 2006b; 54:326

- 32 Lovell DJ, Giannini EH, Kimura Y et al. Preliminary evidence for bioactivity of IL-1 trap (rilonacept), a long acting IL-1 inhibitor, in systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Arthritis Rheum* 2006c; 54:325
- 33 Lovell DJ, Ruperto N, Prieur AM et al. Assessment of open label co-stimulation blockade with abatacept in children and adolescents with active juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006d; 54:325
- 34 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1496-1504
- 35 Manners PJ, Bowers C. Worldwide prevalence of Juvenile Arthritis: Why does it vary so much?. *J Rheumatol* 2002; 29:7, 1520-1530
- 36 Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, Zink A. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 Sep; 46(9):2392-2401
- 37 Moreland LW, Baumgartner SW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337:141-147
- 38 Moreland LW, Schiff MH et al. Etanercept therapy in RA. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):478-486
- 39 Mori M, Takei S et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of short-term (12 weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Modern Rheum* 2005; 15:397-404
- 40 Nielsen S, Ruperto N et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheum* 2008; 26:688-692
- 41 Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N et al. Blocking Interleukin-6 (IL-6) By Tocilizumab (A Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibody) Monotherapy Reduces Joint Damage In Active Rheumatoid Arthritis (RA): Evidence From A X-Ray Reader Blinded Randomised Controlled Trial. *ACR Annual Scientific Meeting 2005 12.-17.11.05; Abstract L27*
- 42 Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. Revision of the proposed criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol* 1998; 25:1991-1994

- 43 Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. *Rheumatol* 1999; 38:739-742
- 44 Petty RE, Spouthwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Priour AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004 Feb; 31(2):390-392
- 45 Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1308-1315
- 46 Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-48
- 47 Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1101-1105
- 48 Prince FHM, Twilt M et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of Etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:635-641
- 49 Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I et al. Efficacy of etanercept for the treatment of JIA according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1093-1101
- 50 Reiff A. The use of anakinra in juvenile arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 6:434-440
- 51 Ruperto N, Lovell DJ, Goodman S et al. 48 week data from the study of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis. EULAR Amsterdam 21.-24.6.06. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl 1):56
- 52 Russo RA, Katsicas MM. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:723-726

- 53 Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol* 2009; 36:1078-1082
- 54 Schmeling H, Mathony K et al. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *An Rheum Dis* 2001; 60:410-412
- 55 Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006; 5:1595-1601
- 56 Tutar E, Ekici F, Nacar N et al. Delayed maculopapular, urticarial rash due to infliximab in two children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:674-675
- 57 Tzaribachev N, Holzer U, Hansmann S, Schedel J, Kümmerle-Deschner J. Infliximab in der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis. 35. Kongress der DGRh Hamburg 19.-22.9.07; Abstract T.02.09
- 58 Van der Heijde DMFM, Van't Hof MA, Van Riel PLCM et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:916-920
- 59 Van Riel PLCM, Van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(Suppl. 1):28-31
- 60 Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luijk WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC, KuisW, Dijkstra PF, van Ede CF, Dijkmans BA. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arthritis Rheum* 1998 May; 41(5):808-816
- 61 Wahn V. Juvenile rheumatoide Arthritis. In: Wahn U, Seger R, Wahn V, Hrsg. *Pädiatrische Allergologie und Immunologie*. München, Jena: Urban & Fischer, 1999:583-597
- 62 Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:2290-4

- 63 Weinblatt ME, Kremer JM et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340:253-259
- 64 Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:1281-1288
- 65 Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, Woo P, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:818-825
- 66 Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double blind trial. *Rheumatol (Oxford)* 2004; 43(10):1288-1291