

**JADAS-Remission und minimale Krankheitsaktivität
bei der Therapie der Juvenilen idiopathischen
Arthritis mit Biologika**

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

Sophie Antonia Irmgard Freiin von Stackelberg

aus Bonn

2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Gerd Horneff
2. Gutachter: Prof. Dr. Rainer Ganschow

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.05.2018

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

Für meine geliebten Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung und Zielsetzung	9
1.1 Einführung	9
1.2 Juvenile idiopathische Arthritis	9
1.3 JIA-Kategorien	10
1.4 Therapie der JIA	13
1.4.1 Biologika	15
1.5 Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)	17
1.5.1 Definition von JADAS-Minimal Disease (MDA)	18
1.5.2 Definition von JADAS-Remission	18
1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit	18
2. Material und Methoden	20
2.1 Patientenkollektiv	20
2.2 Statistische Analyse	21
3. Ergebnisse	24
3.1 Patientencharakteristika bei Ersttherapie mit einem Biologikum	24
3.1.1 Etanercept als erstes Biologikum	25
3.1.1.1 Patientencharakteristika bei Baseline	25
3.1.1.2 Krankheitsaktivität	26
3.1.1.3 Poly- und Oligoarthritispatienten der Etanerceptkohorte	28
3.1.2 Adalimumab als erstes Biologikum	30
3.1.2.1 Patientencharakteristika bei Baseline	30
3.1.2.2 Krankheitsaktivität	30
3.1.2.3 Poly- und Oligoarthritispatienten der Adalimumabkohorte	32
3.1.3 Tocilizumab als erstes Biologikum	33
3.1.3.1 Patientencharakteristika bei Baseline	33
3.1.3.2 Krankheitsaktivität	33

3.1.4	Vergleich der Biologikakohorten der Ersttherapie	34
3.1.4.1	Patientencharakteristika	34
3.1.4.2	Krankheitsaktivität	35
3.2	JADAS-Minimale Krankheitsaktivität (MDA) und Remission der Ersttherapie	36
3.2.1	JADAS-MDA in der Etanerceptkohorte	41
3.2.2	JADAS-MDA in der Adalimumabkohorte	47
3.2.3	JADAS-MDA in der Tocilizumabkohorte	48
3.2.4	Logistische Regression der JADAS-MDA der Ersttherapie	49
3.2.5	Einflussfaktoren auf die JADAS-Remission in der Etanerceptkohorte	49
3.2.6	JADAS-Remission in der Adalimumabkohorte	51
3.2.7	JADAS-Remission in der Tocilizumabkohorte	52
3.2.8	Logistische Regression der JADAS-Remission der Ersttherapie	54
3.3	Patientencharakteristika bei Zweittherapie mit einem Biologikum	56
3.3.1	Adalimumab als Zweittherapie	59
3.3.1.1	Patientencharakteristika bei Baseline	59
3.3.1.2	Krankheitsaktivität	59
3.3.1.3	Poly- und Oligoarthritispatienten der Adalimumabkohorte	60
3.3.2	Kohorte mit anderen Zweitbiologika	62
3.3.2.1	Patientencharakteristika bei Baseline	62
3.3.2.2	Krankheitsaktivität	62
3.3.2.3	Poly- und Oligoarthritispatienten der Kohorte mit anderen Zweitbiologika	62
3.3.3	Zweittherapie mit Adalimumab oder einem anderen Zweitbiologikum	63
3.3.3.1	Patientencharakteristika	63
3.3.3.2	Krankheitsaktivität	64
3.4	JADAS-MDA und JADAS-Remission bei Zweittherapie	65
3.4.1	JADAS-MDA in der Adalimumabkohorte	67
3.4.2	JADAS-MDA bei anderen Zweitbiologika	70
3.4.3	Logistische Regression der JADAS-MDA der Zweittherapie	72
3.4.4	JADAS-Remission bei Zweittherapie mit Adalimumab	74

3.4.5	JADAS-Remission bei Zweittherapie mit anderen Biologika	75
3.4.6	Logistische Regression der JADAS-Remission der Zweittherapie	77
4.	Diskussion	79
4.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	79
4.2	Ansprechen auf eine erste Biologikatherapie	81
4.2.1	JADAS-MDA bei Ersttherapie mit einem Biologikum	82
4.2.1.1	JADAS-MDA bei Polyarthritis im Vergleich zur Oligoarthritis	84
4.2.2	JADAS-Remission bei Ersttherapie mit einem Biologikum	86
4.3	Zweittherapie mit einem Biologikum	92
4.3.1	JADAS-MDA bei Zweittherapie mit einem Biologikum	94
4.3.1.1	JADAS-MDA bei Poly- und Oligoarthritis	95
4.3.2	JADAS-Remission bei Zweittherapie mit einem Biologikum	96
5.	Zusammenfassung	98
6.	Anhang	99
7.	Literaturverzeichnis	133
8.	Danksagung	146
9.	Lebenslauf	147

Abkürzungsverzeichnis

ADA	Adalimumab
ANA	antinukleäre Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CHAQ-DI	child health assessment questionnaire disability index
CRP	C-reactives Protein
DMARDs	disease modifying antirheumatic drugs
ERA	enthesitis related arthritis
ETA	Etanercept
extOligo	erweiterte Oligoarthritis
HLA	humanes Leukozytenantigen
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
KI	Konfidenzintervall
LOM	limitation of movement
MS	Morgensteifigkeit
MTX	Methotrexat
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PedACR	Pediatric American College of Rheumatology response criteria
persOligo	persistierende Oligoarthritis
PsA	Psoriasisarthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RF-polyJIA	Rheumafaktor-negative Polyarthritis
RF+polyJIA	Rheumafaktor-positive Polyarthritis
systJIA	systemische Arthritis
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TOC	Tocilizumab
unclass	unklassifizierbare Arthritis
VAS	visuelle Analogskala

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einführung

Die häufigste chronisch systemische Autoimmunerkrankung im Kindes- und Jugendalter ist die Juvenile idiopathische Arthritis (JIA). Ungefähr 13.000 Kinder unter 18 Jahren in Deutschland sind betroffen. Die Inzidenz liegt bei etwa 10 Neuerkrankungen pro 100.000 Kindern unter 16 Jahren pro Jahr, welches 1.200 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht (Horneff, 2014a). Langfristig gravierende Beeinträchtigungen sowohl im Bewegungsausmaß und in der Funktion der Gelenke als auch der extrartikulären Manifestationen können Folge dieser chronischen Erkrankung sein, die im Erwachsenenalter auch zu einer verminderten Arbeits- und Erwerbsfähigkeit führen können. Zwar sind die artikulären und extraartikulären Folgeschäden in den letzten Jahren insgesamt deutlich zurückgegangen, die Lebensqualität der betroffenen Patienten und ihrer Familien ist jedoch oft eingeschränkt (Minden et al., 2012). Um das Bestehen einer aktiven Erkrankung, die vor allem mit Schmerzen und Funktionsminderungen einhergeht, und unnötige Therapienebenwirkungen zu verhindern, muss die Therapie gut auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden. Die beginnend im Jahr 2007 zugelassenen Biologika für die Therapie der JIA nehmen hier einen immer wichtiger werdenden Stellenwert ein. Das Erreichen einer Remission bzw. den akzeptablen Zustand der minimal aktiven Erkrankung sind durch den Einsatz der Biologika zu realistischen Zielen der Therapie geworden.

1.2 Juvenile idiopathische Arthritis

Die Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) beschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen unklarer Ursache bei Kindern unter 16 Jahren mit der Gemeinsamkeit einer chronischen Arthritis von einem oder mehreren Gelenken, die mindestens sechs Wochen persistiert (Petty et al., 2004). Zur Diagnosestellung muss eine andere Ätiologie für die Symptomatik ausgeschlossen werden. Eine weitere Differenzierung in eine von sieben Unterformen der JIA anhand der ILAR-Kriterien (ILAR/International League of Associations for Rheumatology) erfolgt erst nach einer Erkrankungsdauer von sechs Monaten. Der Unterschied zwischen Mon-, Oligo- und Polyarthritis liegt in der Anzahl der betroffenen Gelenke, die großen Einfluss auf die Prognose der Erkrankten hat. Ein betroffenes Gelenke definiert die Monarthritis, weniger als fünf, meist asymmetrisch

betroffen die Oligoarthritis und fünf oder mehr, meist symmetrisch betroffene Gelenke die Polyarthritis.

Der Hauptteil der Erkrankten sind Mädchen in allen Altersstufen, jedoch meist älter als ein Jahr (Horneff und Schmalbach, 2011).

Sowohl Knorpel- wie auch Gelenkdestruktionen sind häufige Folgen der anhaltenden Entzündung in den Gelenken, die zu Fehlstellungen, Bewegungseinschränkungen und Wachstumsstörungen führen können. Je nach Subtyp der JIA können auch extraartikuläre und systemische Manifestationen auftreten (Horneff, 2007; Horneff und Wahn, 2003).

Es sind viele verschiedene genetische Dispositionen bekannt. Prädisponierend sind besonders viele HLA- und Non-HLA-Gene (Hollenbach et al., 2010; Prahalad et al., 2012; Thompson et al., 2012) und Polymorphismen in Zytokin- und Zytokinrezeptorengenen (Horneff und Wahn, 2003). Cassidy und seine Mitarbeiter beschreiben zusätzlich auch serologische Autoimmunphänomene wie Antinukleäre Antikörper (ANA), Autoantikörper gegen Kollagene und T-Zellantigene, sowie das Vorkommen von Rheumafaktoren, als prädisponierend (Cassidy et al., 2001). Jedoch spielen auch unspezifische Umweltfaktoren wie beispielsweise Infektionen, psychologische Faktoren, Luftverschmutzung oder Ernährung, eine Rolle, wobei noch keine eindeutigen Risikofaktoren identifiziert werden konnten (Berkun und Padeh, 2010; Horneff, 2014b).

1.3 JIA-Kategorien

Die ILAR hat sieben, seit 1997 gültige Subklassifikationen der JIA formuliert, die sich anhand der Pathogenese, klinischen und labormedizinischen Aspekten und der Prognose unterscheiden: die systemische Arthritis (systJIA), die Rheumafaktor-negative Polyarthritis (RF-polyJIA), die Rheumafaktor-positive Polyarthritis (RF+polyJIA), die persistierende Oligoarthritis (persOligo), die erweiterte (oder extended) Oligoarthritis (extOligo), die Enthesitis-assoziierte Arthritis (ERA), die Psoriasisarthritis (PsA) und die nicht klassifizierbare Arthritis (unclass) (Petty et al., 2004).

Die systemische Arthritis gilt als eine schwerwiegende Form der JIA mit unterschiedlichen Organmanifestationen und Allgemeinsymptomen, die vor allem durch die hohe Entzündungsaktivität bestimmt sind. Aufgrund eines häufig auftretenden polyzyklischen Verlaufes und das häufig schlechte Ansprechen auf Therapien gilt diese Form als problematisch und hat eine schlechte Prognose (Singh-Grewal et al., 2006).

Polyarthritiden werden nach dem im Serum nachweisbaren IgM-Rheumafaktor unterschieden. Die seropositive Verlaufsform hat einen späteren Krankheitsbeginn und eine schlechtere Prognose als die seronegative Polyarthrititis (Horneff, 2014b).

Oligoarthritiden sind definiert als das Auftreten von initial weniger als fünf betroffenen Gelenken. Ist dies auch nach den ersten sechs Monaten anhaltend, besteht eine persistierende Oligoarthrititis, sind nach den ersten sechs Monaten mehr als fünf Gelenke betroffen, besteht eine erweiterte Oligoarthrititis, die eine ungünstigere Prognose aufweist. Eine chronische Uveitis und Antinukleäre Antikörper (ANA) kommen häufig vor und gehen ebenfalls mit einer schlechteren Prognose einher (Horneff, 2014b).

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis tritt v.a. bei Jungen im Schulalter und HLA-B27 assoziiert auf. Ein oligoartikulärer Beginn und eine Persistenz bis ins Erwachsenenalter sind typisch. Eine extraartikuläre Manifestation ist häufig und betrifft v.a. das Auge (akute Uveitis) (Minden, 2014).

Ein sechster Typ definiert sich als Psoriasisarthritis. Ein Nachweis von Rheumafaktoren im Serum gilt als Ausschlusskriterium. Häufig tritt diese Form erst viele Jahre nach der ersten Hautmanifestation auf. Ein polyartikulärer Verlauf sowie ein intensiver Hautbefall und ein hohes Entzündungsniveau gehen mit einer ungünstigeren Prognose einher. Jegliche anderen Formen, die sich entweder keinem der oben genannten oder aber mehreren Typen zuordnen lassen, sind in die Gruppe der unklassifizierbaren Arthritiden zusammengefasst.

JIA-Subgruppen	Definition
1. Systemische Form (systJIA)	Arthritis und Fieber (intermittierend, Dauer mindestens 2 Wochen) und mindestens ein weiteres Kriterium: flüchtiger erythematöser Hautausschlag, generalisierte Lymphknotenvergrößerung, Hepato- und/oder Splenomegalie, Serositis
2. Oligoarthritis	Arthritis von 1 bis 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate
-persistierend (persOligo)	kumulativ im Verlauf maximal 4 entzündete Gelenke
-erweitert (extOligo)	nach den ersten 6 Erkrankungsmonaten > 4 entzündete Gelenke
3. Rheumafaktor-negative Polyarthritis (RF-PolyJIA)	Arthritis in >4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und negativer Test auf Rheumafaktoren (RF)
4. Rheumafaktor-positive Polyarthritis (RF+ PolyJIA)	Arthritis in > 4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und positiver Test auf RF (mindestens 2 mal im Abstand von mindestens 3 Monaten)
5. Enthesitis-assozierte Arthritis (ERA)	Arthritis und Enthesitis oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/oder entzündlicher Rückenschmerz lumbosakral; HLA-B27-Nachweis; Junge mit einem Erkrankungsbeginn >6 Jahre; akute (symptomatische) anteriore Uveitis; ankylosierende Spondylitis, enthesitis-assozierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Angehörigen 1. Grades
6. Psoriasisarthritis (PsA)	Arthritis und Psoriasis, oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: Daktylitis; Nagelveränderungen (Tüpfelung oder Onycholyse); Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades
7. andere Arthritis	Arthritiden, die nicht eindeutig den definierten Subgruppen 1-6 zugeordnet werden können

Tab. 1: Definition der einzelnen Juvenilen idiopathischen Arthritis-Kategorien nach der aktuellen International League of Associations for Rheumatology-Klassifikation (Petty et al., 2004) (HLA= humanes Leukozytenantigen)

Im Verlauf der Erkrankung ist ein Wechsel von einer Kategorie in eine andere Subklassifikation möglich. Besonders häufig entwickelt sich eine bei Erkrankungsbeginn Oligoarthritis im Verlauf in eine erweiterte Oligoarthritis (Nordal et al., 2011). Eine im Verlauf auftretende Enthesitis, Sacroiliitis, akute Uveitis, Psoriasis oder neue Informationen

über Erkrankungen von Verwandten ersten Grades des Patienten können ebenfalls zu einem Wechsel in eine andere ILAR-Kategorie führen.

1.4 Therapie der JIA

Generell gibt es für die JIA kein einheitliches Therapieregime. Die initiale Therapie ist abhängig von den Beschwerden und Voraussetzungen des Patienten sowie von der JIA-Kategorie. Grundpfeiler der Therapie sind die Schmerzlinderung und die Verhinderung von Folgeerkrankungen und Komplikationen, besonders der Wachstumsstörungen und Fehlstellungen. Neben einer medikamentösen Therapie gehören auch Physio- und Bewegungstherapie sowie psychosoziale Betreuung der gesamten Familie zur Behandlung. Operative Verfahren bilden die ultima ratio bei zerstörten, schmerzhaften Gelenken. Allerdings erreichen ungefähr 10 % der Patienten ein Stadium der Gelenkdestruktion, die eine totale Hüftendoprothese oder eine totale Knieendoprothese erfordert (Abdel et al., 2014).

Neue medikamentöse Behandlungsverfahren wurden in den letzten Jahren entwickelt, wodurch das therapeutische Vorgehen deutlich verändert wurde.

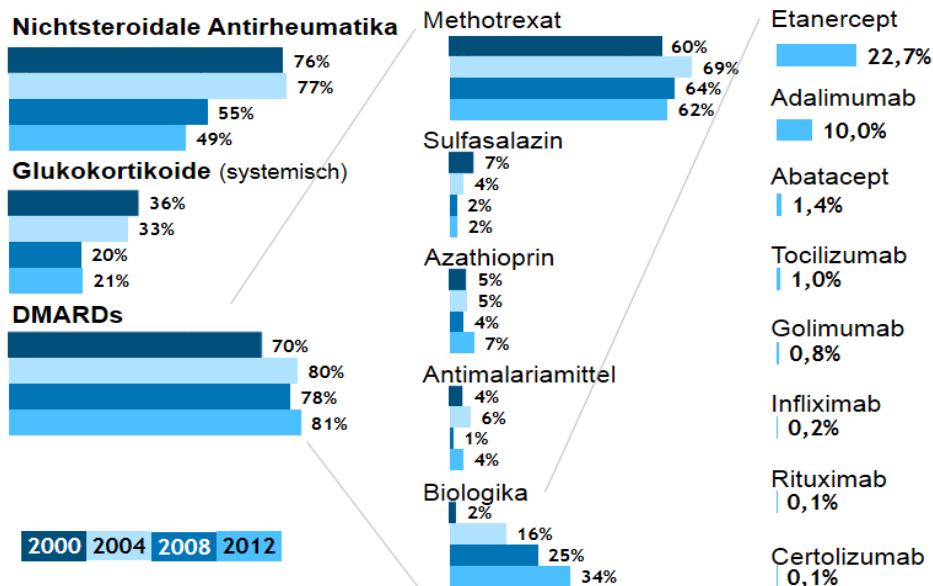


Abb. 1: Veränderung der medikamentösen Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis von 2000-2012 (Minden, 2014); DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs

Zu Beginn werden Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und gegebenenfalls Kortikosteroide (v.a. intraartikulär bei aktiven Gelenken und Gehbehinderung) zur Schmerz- und Entzündungslinderung eingesetzt. Jedoch sollte eine Medikation von NSAR bei noch aktiver Arthritis eine Zeitdauer von zwei Monaten nicht überschreiten (Beukelman et al., 2011). Bei starken mit NSAR nicht ausreichend behandelbaren Schmerzen ist ein Einsatz von Opioidanaloga oder Opioiden entsprechend der Leitlinien der Schmerztherapie (Zernikow und Hechler, 2008) gerechtfertigt (Horneff, 2014c).

Eine Indikation für Basistherapeutika (DMARDs) besteht bei therapierefraktären vor allem polyartikulären Verläufen und ein besonders zügiges Einsetzen bei einer Polyarthritis (Guellac und Niehues, 2008). DMARDs werden in der Langzeittherapie zunehmend häufiger und früher im Krankheitsverlauf eingesetzt. Jedes zweite Kind, das sich in pädiatrisch-rheumatologischer Behandlung befindet, wird mit DMARDs therapiert (Minden, 2014).

Der Goldstandard besteht aus dem Folsäureantagonisten Methotrexat (MTX) (Giannini et al., 1992; Ruperto et al., 2004; Woo et al., 2000). Um den Zeitraum bis zum Wirkungseintritt der Basistherapeutika zu überbrücken, werden bei starker Beeinträchtigungen der alltäglichen körperlichen Belastungen niedrig dosierte orale Kortikosteroide (Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon) eingesetzt. Dabei muss allerdings auf die Nebenwirkungen, insbesondere Wachstumsstörungen, geachtet werden. (Horneff, 2014c). Weitere DMARDs (z.B. Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Cyclosporin A, Hydroxychloroquin) werden sehr selten und meist nur bei MTX-Intoleranz als Off-Label Therapie oder bei ERA-Patienten eingesetzt (Beukelman et al., 2011; Brewer et al., 1986; Gerloni et al., 2001; Giannini et al., 1993; Kvien et al., 1986; Ruperto et al., 2006).

Vergleichende Studien zur Effektivität fehlen (Horneff, 2008), da die Biologika eine bedeutendere Rolle in der Therapie eingenommen haben. MTX scheint eine bessere Verträglichkeit und vor allem Wirksamkeit aufzuweisen als andere DMARDs (Ansell et al., 1991; Prieur et al., 2000).

Bei weiterhin therapierefraktären Verläufen, bei Unverträglichkeiten gegenüber MTX oder systemischer JIA werden gezielt in den Entzündungsprozess eingreifende Biologika eingesetzt. Für die JIA sind bislang Etanercept seit 2000, Adalimumab seit 2008, Abatacept seit 2010, Tocilizumab seit 2011 und Canakinumab ab 2013 in Deutschland zugelassen, alle weiteren Biologika sind nur Off-Label einsetzbar. Inzwischen wird jeder

fünfte kinderrheumatologisch betreute Patient mit einem Biologikum behandelt (Minden, 2014). In mehreren Studien wurde die Effektivität und Sicherheit der Anwendung von Biologika bewiesen. Ein frühes Erreichen einer inaktiven Erkrankung scheint die Langzeitprognose der Kinder zu verbessern (Magnani et al., 2009).

Eine Therapiemöglichkeit für therapierefraktäre JIA auch trotz des Einsatzes von Biologika besteht in der Transplantation von autologen Stammzellen. Eine zuvor ablative Chemotherapie soll ein naives Immunsystem wiederherstellen und somit die Mechanismen zur Ausbildung von Autoimmunerkrankungen auslöschen. Es zeigten sich gute Ergebnisse, allerdings ist dieses Verfahren mit einer erhöhten Letalität von 5 % nicht ungefährlich (Brinkmann et al., 2007; de Kleer et al., 2004).

1.4.1 Biologika

Substanzen der Gruppe der Biologika wirken sehr spezifisch und stellen hochmolekulare Proteinpharmaka dar. Monoklonale Antikörper sowie gentechnisch hergestellte Fusionsproteine werden dazugezählt. Eine Blockade verschiedener inflammatorischer Zytokine (wie TNF- α , Interleukin (IL)-1, IL-6) hemmt gezielt den Entzündungsprozess (Horneff, 2009b), sodass eine rasche Verminderung subjektiver Beschwerden und die Verhinderung von Knorpel- und Knochendestruktionen sowie Aufholwachstum erreicht werden können (Horneff, 2008).

Von den TNF- α Blockern haben v. a. Etanercept, Adalimumab und Infliximab eine Bedeutung in der JIA-Therapie. Über Golimumab, ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, sind noch keine aussagekräftigen Ergebnisse publiziert (Horneff, 2014c).

Das am häufigsten eingesetzte Biologikum ist der TNF- α -Rezeptor Blocker Etanercept. Eine Zulassung besteht für die polyartikuläre JIA inklusive der erweiterten Oligoarthritis, ab 12 Jahren für die Psoriasisarthritis und ERA (Horneff, 2014c). Etanercept wird subkutan appliziert und zeigt auch in der Langzeitbehandlung eine gute Verträglichkeit (Horneff, 2014c; Lovell et al., 2003, 2006). Bei systemischen Verläufen zeigt Etanercept ein weniger gutes und weniger zuverlässiges Ansprechen verglichen mit Patienten mit Oligoarthritis und polyartikulären Verläufen (Horneff et al., 2004; Quartier et al., 2003). Kombinationen von Etanercept mit MTX werden einer Monotherapie mit Etanercept bevorzugt und zeigen bessere Therapieergebnisse (Horneff et al., 2009b).

Seit 2008 ist auch Adalimumab, ein humaner monoklonaler anti-TNF-Antikörper, für die Behandlung von juveniler Polyarthritis ab einem Alter von zwei Jahren zugelassen. Adalimumab wird subkutan in altersabhängig unterschiedlichen Dosen appliziert. Es kann als Monotherapie oder auch in Kombination mit MTX verabreicht werden, wobei auch hier Ergebnisse mehrerer Studien auf ein besseres Ansprechen bei einer Kombinationstherapie hinweisen (Lovell et al., 2008). Eine Produktion von Anti-Drug-Antikörpern kann zu unzureichenden Wirkspiegeln führen und eine mögliche Erklärung bei unzureichendem Therapieerfolg sein (Horneff, 2014c).

Der chimäre murin-humane monoklonale anti-TNF-Antikörper Infliximab ist nur für bestimmte rheumatologische Erkrankungen im Erwachsenenalter zugelassen. Die Therapie bei JIA ist Off-Label (Horneff, 2009a). Infliximab wird intravenös und ausschließlich mit MTX zur Verhinderung der Bildung von anti-chimären Antikörpern appliziert. Unverträglichkeitsreaktionen bei der Infusion durch diese Antikörper sind häufig, wodurch die Verträglichkeit verglichen mit Etanercept sehr eingeschränkt ist. Auch ein häufigeres Auftreten von Infektionen bei Infliximab-Therapie führt zu einer Favorisierung von Etanercept als Therapie der JIA (Armbrust et al., 2004; Tutar et al., 2004).

Drei Möglichkeiten zur IL-1-Hemmung mit Biologika stehen zur Verfügung, die alle drei subkutan appliziert werden: Anakinra, Canakinumab sowie Riloncept, das allerdings nur in den USA erhältlich ist und deswegen nicht weiter beschrieben wird.

Anakinra stellt einen natürlichen IL-1-Rezeptorantagonisten dar. Für die Behandlung der JIA-Patienten besteht allerdings noch keine Zulassung. Mehrere Studien haben einen günstigen Effekt auf Patienten mit systemischer JIA gezeigt (Nigrovic et al., 2011; Quartier et al., 2011; Verbsky und White, 2004; Zeff et al., 2009), jedoch weniger deutlich bei polyartikulären Verläufen (Ilowite et al., 2009).

Canakinumab ist ein IL-1 Antikörper mit prolongierter Halbwertszeit (Dinarello et al., 2012), der für die Behandlung von therapierefraktärer systemischer JIA ab einem Alter von zwei Jahren zugelassen ist. Studien zur Wirkung verglichen mit anderen Biologika sind noch nicht veröffentlicht.

Die Blockade von Interleukin-6 ist ein weiterer Angriffspunkt im Entzündungsprozess. Besonders die Synthese von Akute-Phase-Proteinen (z.B. C-reaktives Protein (CRP)) wird von IL-6 beeinflusst. Tocilizumab, ein humanisierter monoklonaler IL-6-Rezeptorantikörper, ist für die Behandlung von MTX-refraktärer aktiver systemischer JIA

und polyartikulärer JIA für Patienten ab zwei Jahren zugelassen. Es wird intravenös verabreicht und zeigt eine gute Toleranz. Nebenwirkungen sind beispielsweise Zytopenien, ein Anstieg des Cholesterinspiegels oder leichte Veränderungen der Leberwerte (Woo et al., 2005; Yokota et al., 2005, 2008).

Ein weiterer medikamentös therapeutischer Ansatzpunkt ist die Hemmung der Kostimulation von T-Zellen durch Abatacept. Dieser Wirkstoff ist für die polyartikuläre JIA als sekundäres Biologikum nach Versagen einer Therapie mit TNF- α Antagonisten ab einem Alter von sechs Jahren in Deutschland zugelassen und wird intravenös oder subkutan verabreicht (Graninger et al., 2013). Die Wirkung der intravenösen Infusionen setzt mit einer zeitlichen Verzögerung verglichen mit der TNF- α Antagonisten Therapie ein (Horneff, 2009a).

1.5 Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)

Der Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) wurde 2007 als neuer Krankheitsaktivitätsscore vorgestellt. Der JADAS berechnet sich aus vier verschiedenen Elementen: die globale ärztliche Einschätzung der Krankheitsaktivität, die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes und der Schmerzen durch den Patienten oder durch dessen Eltern, die Anzahl der aktiven Gelenke und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Die Einschätzung des Arztes sowie des Patienten bzw. seiner Eltern wird auf einer 10 cm horizontalen visuellen Analogskala (VAS) gemessen, wobei die Zahl „0“ keine Aktivität und die Zahl „10“ maximale Aktivität beschreibt. Je nach Anzahl der miteingeschlossenen Gelenke wird der JADAS-10, JADAS-27 oder JADAS-71 verwendet. Im JADAS-71 sind alle Gelenke des Körpers eingeschlossen. Der JADAS-27 beinhaltet Halswirbelsäule, Ellbogen, Handgelenke, Metacarpophalangealgelenke, proximale Interphalangealgelenke, Hüftgelenke, Kniegelenke und Sprunggelenke. Der JADAS-10 schließt jedes aktive Gelenk unabhängig der Art des betroffenen Gelenks ein, wobei nur bis zu einem Maximum von zehn Gelenken gezählt wird.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit wird zur Berechnung des JADAS auf einer Skala von null bis zehn normalisiert. Dafür wird die Formel $(BSG \text{ (in mm/h)} - 20) / 10$ verwendet. BSG-Werte $< 20 \text{ mm/h}$ erhalten den Wert „0“ und alle Werte $> 120 \text{ mm/h}$ den Wert „100“. Die Berechnung des JADAS-Wertes erfolgt als einfache Addition der Werte der vier beschriebenen Elemente, sodass je nach verwendetem JADAS-Score ein Wert von 0-40

für JADAS-10, 0-57 für JADAS-27 und 0-101 für JADAS-71 das Ergebnis darstellen kann (Consolaro et al., 2009).

1.5.1 Definition von JADAS-Minimal Disease (MDA)

Bei der Polyarthritis mit den JIA-Kategorien seropositive und seronegative Polyarthritis, erweiterte Oligoarthritis und alle anderen Patienten bei einem Gelenkbefall mit mehr als vier Gelenken wird die MDA definiert mit einem JADAS unter einem Wert von 3,8. Auch für die systemische JIA gilt 3,8 als Grenze für eine JADAS-MDA. Ein JADAS < 2,0 gilt als Definition für eine MDA für die Oligoarthritis (Consolaro et al., 2012).

1.5.2 Definition von JADAS-Remission

Das Ziel der Therapie der Juvenile idiopathischen Arthritis ist der optimale Zustand des Patienten ohne jegliche Krankheitsaktivität und Schmerzen. Definiert ist dieser Zustand als Remission und gilt bei einem JADAS kleiner eins (Consolaro et al., 2012).

1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Nach der S2-Leitlinie der Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis ist das Erreichen einer Remission ein formuliertes Therapieziel. Die Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis hat sich in den letzten Jahren durch den weit verbreiteten und zugelassenen Einsatz von Biologika massiv verändert und verbessert. Landesweite Register zur Erfassung jedes Kindes mit dieser Erkrankung sammeln gezielt Daten von Patienten mit Biologikatherapien, um Erfahrungen in der Anwendung dieser Medikamente bei der JIA zu erhalten. In Bezug auf das Outcome dieser Patienten gibt es durch Studien wenig belastbare Daten durch häufig zu kleine Patientenpopulationen. Insbesondere bei der Erforschung von spezifischen Einflussfaktoren auf die Wirkung von Biologika bei JIA-Patienten gibt es Bedarf an aussagekräftigen Studien. Auch die Datenlage zu Patienten, die das Biologikum wechseln, ist begrenzt. Wenige Studien beschäftigen sich mit Einflussfaktoren auf das Outcome der Patienten. Ziel dieser retrospektiven Analyse der Daten des BiKeR-Registers ist es zu überprüfen, wie viele Patienten eine Remission und eine Minimale Krankheitsaktivität (MDA) durch eine Therapie mit einem Biologikum erreichen und die Beantwortung der Frage, durch

welche Einflussfaktoren dies bedingt wird. Eine Anwendung des etablierten internationalen Krankheitsaktivitätsscores JADAS zur Beschreibung des Outcomes der Patienten ist bislang in nur wenigen Studien zu finden. Daher wird hier die therapeutische Effektivität mithilfe des JADAS-10 Scores untersucht. Somit erfolgte die Evaluation von Einflussfaktoren auf ein Erreichen einer JADAS-Remission und JADAS-MDA. Zum anderen werden zusätzlich die Patienten analysiert, deren Therapie mit einem ersten Biologikum nicht zufriedenstellend war und die zu einem zweiten Biologikum wechselten. Auch hier war ein Ziel, spezifische Einflussfaktoren zu identifizieren. Die Definition einer JADAS-MDA für polyartikuläre und oligoartikuläre Verläufe unterscheidet sich. Für beide wurden Faktoren, die das Outcome beeinflussen, untersucht. Die Analyse der Patientenmerkmale sowie das Eruiere von Einflussfaktoren auf ein Erreichen eines akzeptablen Krankheitszustandes soll helfen die Therapie mit Biologika für JIA-Patienten weiter zu optimieren.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Analysiert wurden Daten aus dem BiKeR-Register, die seit dem 01. Januar 2011 gesammelt wurden. Bis zum Stichtag der Untersuchung, dem 31.12.2013, waren insgesamt 2105 Patienten registriert, die ein Biologikum erhielten. Die Dokumentation fand deutschlandweit in über 65 Einrichtungen statt.

Die Aufnahme in das Register erfolgt bei erster Applikation eines Biologikums und beinhaltet eine Dokumentation der Vorgeschichte und der Medikamentenanamnese, der Ergebnisse der Gelenkuntersuchungen und von wesentlichen Laborparametern, Rheumafaktoren, ANA, HLA-B27, Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein. Die aktuelle Krankheitsaktivität wird mittels ausführlichem Gelenkstatus unter Dokumentation der Anzahl geschwollener, schmerzhafter und funktionsgestörter Gelenke sowie mit der Dokumentation der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt mittels visueller Analogskala und dem globalen Wohlbefinden durch die Eltern erhoben. Die funktionelle Beeinträchtigung wird mit dem Childhood-Health-Assessment-Questionnaire (CHAQ) sowie der Beweglichkeitseinschränkung (Limitation of Movement, LOM) erhoben.

Nach drei und sechs Monaten und danach halbjährlich finden klinische Folgevisiten statt. Alle Dokumentationsbögen, sowohl von der Erstaufnahme wie auch von den Verlaufsvisiten, werden an das Koordinationszentrum der Asklepios Kinderklinik in Sankt Augustin unter Leitung von Prof. Dr. G. Horneff gesendet und dort in die Datenbank eingetragen. Für einen Abbruch der Therapie oder zur Dokumentation unerwünschter Ereignisse stehen separate Dokumentationsbögen zur Verfügung. Bei einem Wechsel des Biologikums werden Folgevisiten nach drei und sechs Monaten und danach wieder halbjährlich dokumentiert.

Folgende Einschlusskriterien wurden zur Aufnahme in das Register festgelegt. Voraussetzung war die Diagnose einer juvenilen idiopathischen Arthritis und einem Alter unter 18 Jahren bei Therapiebeginn. Als Ausschlusskriterium wurde ein Einsetzen des Biologikums aufgrund einer anderen Diagnose als einer JIA festgelegt.

Für den Einschluss in die vorliegende Untersuchung mussten vollständige Daten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem vollendeten 16. Lebensjahr als Definition für eine JIA und einem Therapiebeginn mit einem Biologikum vor Erreichen des 16. Geburtstags, um eine ausreichend lange Überwachungsperiode in der Kinderrheumatologie zu gewähr-

leisten, sowie einer aktiven Erkrankung mit zumindest einem aktiven Gelenk am Ersterhebungsdatum vorliegen. Nach diesen Kriterien wurden insgesamt 665 Patienten ausgeschlossen, sodass 1440 Patienten für die Berechnungen zur Verfügung standen.

Ausschlaggebend für die Analyse waren die JADAS-10 Werte der Patienten. Das Erreichen einer Remission ist durch einen JADAS < 1 gekennzeichnet. Die Grenzwerte für den JADAS zur Definition der Minimalen Krankheitsaktivität (MDA) sind bei Polyarthritiden und Oligoarthritiden unterschiedlich. Patienten mit einem polyartikulären Verlauf, zu denen die seropositive und seronegative Polyarthritiden und die erweiterte Oligoarthritiden gezählt werden, und die Patienten mit systemischer JIA erreichen eine MDA mit einem JADAS $< 3,8$, Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritiden mit einem JADAS $< 2,0$. Zusätzlich werden die anderen JIA-Kategorien (Enthesitis-assoziierte Arthritis (ERA), Psoriasisarthritis und die unklassifizierbare Arthritis) anhand der Anzahl der betroffenen Gelenke bei Therapiebeginn (≤ 4 zu Oligoarthritiden, > 4 zu Polyarthritiden) den beiden Gruppen zugeordnet.

2.2 Statistische Analyse

Es erfolgte eine deskriptive Statistik mit Erhebung von Mittelwerten und Standardabweichungen, Medianen und Interquartilrängen. Stetige Merkmale wurden auf Normalverteilung getestet. Zu diesen Charakteristika gehörten das Alter bei Erkrankungsbeginn, die Erkrankungsdauer bis zum Therapiebeginn, das Alter bei Therapiestart, Arzt- und Patienten-VAS, Anzahl der aktiven Gelenke, die Dauer der Morgensteifigkeit, BSG, CRP, JADAS-10, der CHAQ-Disability-Index sowie die Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung (Limitation of Movement, LOM). Alle Krankheitsaktivitätsparameter wurden vor Therapiebeginn (Baseline) erhoben. Außerdem konnten zur weiteren Beschreibung des Patientenkollektivs die Verteilung verschiedener kategorialer Merkmale wie JIA-Subtyp, Geschlecht, der Status der Uveitis-Anamnese, ANA- und HLA-B27 Status und Begleit- sowie Vormedikation beschrieben werden. Aufgrund der geringen Anzahl der Fälle wurden alle Vormedikationen zwei Gruppen („MTX“ und „alle anderen DMARDs“) innerhalb der Variablen zugeordnet. Zu der Gruppe „alle anderen DMARDs“ gehörten damit Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Cyclosporin A und Hydroxychloroquin.

Für den Ersteinsatz eines Biologikums und den Einsatz eines zweiten Biologikums wurde die Signifikanz der Unterschiede in den Häufigkeiten der stetigen Merkmale mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests zwischen zwei Gruppen und für mehr als zwei Stichproben mithilfe des Kruskal-Wallis-(H-)Tests überprüft. Für die Testung der Signifikanz in den nicht-stetigen Merkmalen wurden für das erste Biologikum Kreuztabellen angelegt und jeweils ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Das in medizinischen Untersuchungen übliche Signifikanzniveau mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 5\%$ wurde für alle Ergebnisse gefordert. Für die Differenzierung zwischen Poly- und Oligoarthritispatienten und die Untersuchung der Unterschiede in diesen beiden Gruppen wurden die Baseline- sowie Krankheitsaktivitätsparameter mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests und anhand von Kreuztabellen mit folgendem Chi-Quadrat-Test eruiert.

Um einzelne Einflussfaktoren für jedes Biologikum auf das Erreichen einer JADAS-Remission bzw. JADAS-MDA bestimmen zu können, wurden für die kategorialen Merkmale jeweils Gruppen den Ausprägungen der Merkmale entsprechend gebildet und mithilfe einer Kreuztabelle und folgendem Chi-Quadrat-Test die Ansprechraten berechnet und auf signifikante Unterschiede überprüft. Für die stetigen Merkmale wurden in den einzelnen Kohorten des ersten und zweiten Biologikums univariate Odds Ratios (OR) für die Gruppe „Remission bzw. MDA erreicht“ und „Remission bzw. MDA nicht erreicht“ berechnet, um weitere einzelne Einflussfaktoren und deren Einflussstärke zu identifizieren.

Der Gesamteinfluss verschiedener Variablen auf das Auftreten einer JADAS-Remission und einer Minimalen Erkrankungsaktivität (MDA) wurde jeweils für das erste wie für das zweite Biologikum anhand eines multiplen Regressionsmodells analysiert. Eine dichotome Ausprägung der abhängigen Zielgröße „JADAS-Remission“ bzw. „JADAS-MDA“ mit den Möglichkeiten erreicht/ nicht erreicht führte zur Anwendung einer binären logistischen Regression. Es wurden alle signifikant korrelierten Variablen in das Regressionsverfahren mit einbezogen. Um den Einfluss der Begleitmedikation im Verlauf der Biologikatherapie miteinzuschließen, wurde zusätzlich zu den Baselineparametern die Begleittherapie im Monat drei miteingeschlossen. Dies ist der nächstliegende Zeitpunkt einer Dokumentation nach Baseline, sodass der Einfluss der VerlaufsvARIABLEN auf die Baselineparameter noch am größten ist.

Aufgrund der geringen Größe verschiedener Kohorten wurde zusätzlich innerhalb des Regressionsverfahrens die jeweils größte Kohorte der Biologika mit den anderen verglichen (erstes Biologikum Etanercept mit Adalimumab und Tocilizumab, zweites Biologikum Adalimumab mit anderen Zweitbiologika).

Die Datenbank wurde in ACCESS angelegt. Alle Berechnungen und Analysen erfolgten mit SPSS 22.0 und Excel für Mac.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika bei Ersttherapie mit einem Biologikum

Von den 1440 eingeschlossenen Patienten erhielten 1287 (89,4 %) Etanercept als 1. Biologikum, 111 Kinder Adalimumab und 22 Tocilizumab. Golimumab (n= 11), Abatacept (n= 5), Canakinumab (n= 3) und Infliximab (n= 1) werden aufgrund der geringen Anzahl in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt (Abb. 2).

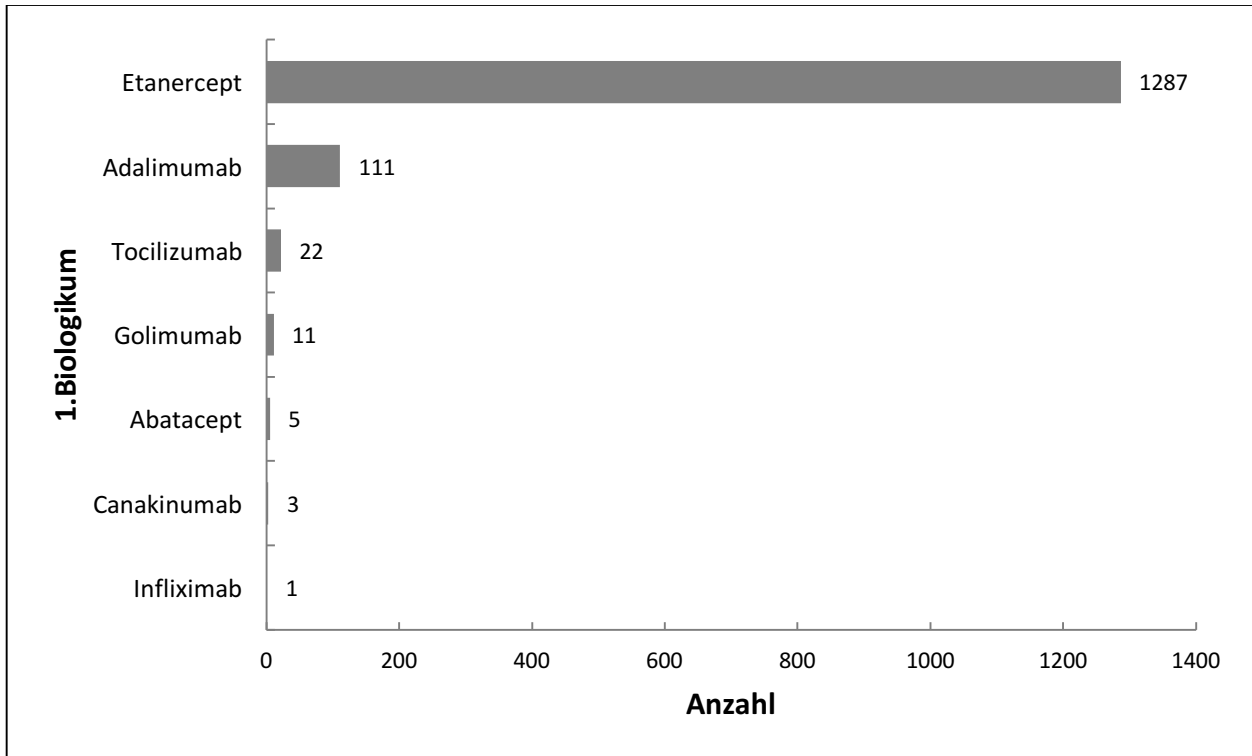


Abb. 2: Häufigkeiten der Patienten mit Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit einem Biologikum (n= 1440)

Die Verteilung in den JIA-Kategorien ist in Abb. 3 dargestellt. Für die Analyse der JADAS-Minimalen Krankheitsaktivität wurden die Gruppen „Polyarthritis“ und „Oligoarthritis“ anhand der Definition in Kapitel 2.1 gebildet. Insgesamt wurden 1177 Patienten der Gruppe der Polyarthritis und 263 der Oligoarthritis zu Baseline zugeordnet. Die Patienten mit polyartikulärem Verlauf waren zu 71,4 % weiblich, solche mit oligoartikulärem Verlauf zu 54 % ($p < 0,001$).

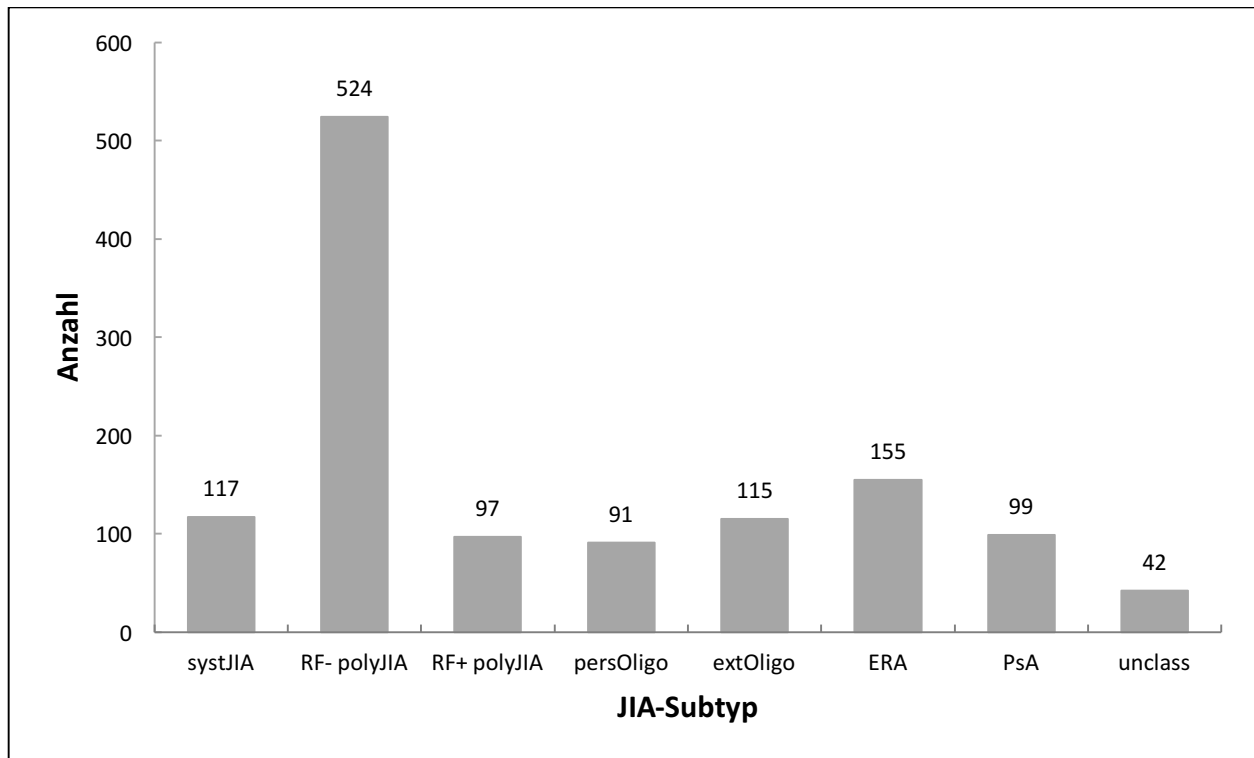


Abb. 3: Verteilung der Subgruppen der Juvenilen idiopathischen Arthritis im Gesamtkollektiv (n=1440) (systJIA= systemische Arthritis, RF-/±polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= ethesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

3.1.1 Etanercept als erstes Biologikum

3.1.1.1 Patientencharakteristika bei Baseline

In der Etanerceptkohorte waren 1287 Patienten, 89,4 % der Gesamtheit der Patienten.

Von diesen Patienten waren 68 % weiblich. Bei Therapiebeginn mit Etanercept waren die Kinder durchschnittlich 10,7 (\pm 3,7) Jahre alt mit einer Erkrankungsdauer von 4,0 (\pm 3,3) Jahren und einem Erkrankungsalter von 6,7 (\pm 4,1) Jahren. Die Mehrheit (n= 461, 35,8 %) gehörte der JIA-Kategorie Rheumafaktor-negative Polyarthritis an. Die zweitgrößte Gruppe der Patienten (n= 277) hatten eine erweiterte Oligoarthritis (21,5 %) (Abb.4).

24 % waren positiv für HLA-B27, der Anteil der ANA-positiven Kinder betrug 48 %. 27 % der Patienten mit bekannter Anamnese hatten eine Uveitis als Begleiterkrankung. Allerdings fehlten bei über 70 % diese Angaben. Die Mehrzahl der Patienten hatte Methotrexat als Vormedikation (91,1%) wie auch als Begleitmedikation (74,8 %), wobei auch Kortikosteroide (43,2 %) als Begleittherapie häufig waren. Andere DMARDs waren bei 30,5 % der Patienten als Vormedikation dokumentiert.

1047 der 1287 (81,4 %) Patienten zeigten einen polyartikulären, 240 der 1287 (18,6 %) einen oligoartikulären Verlauf. Im Vergleich der Baselinecharakteristika ergaben sich folgende Ergebnisse.

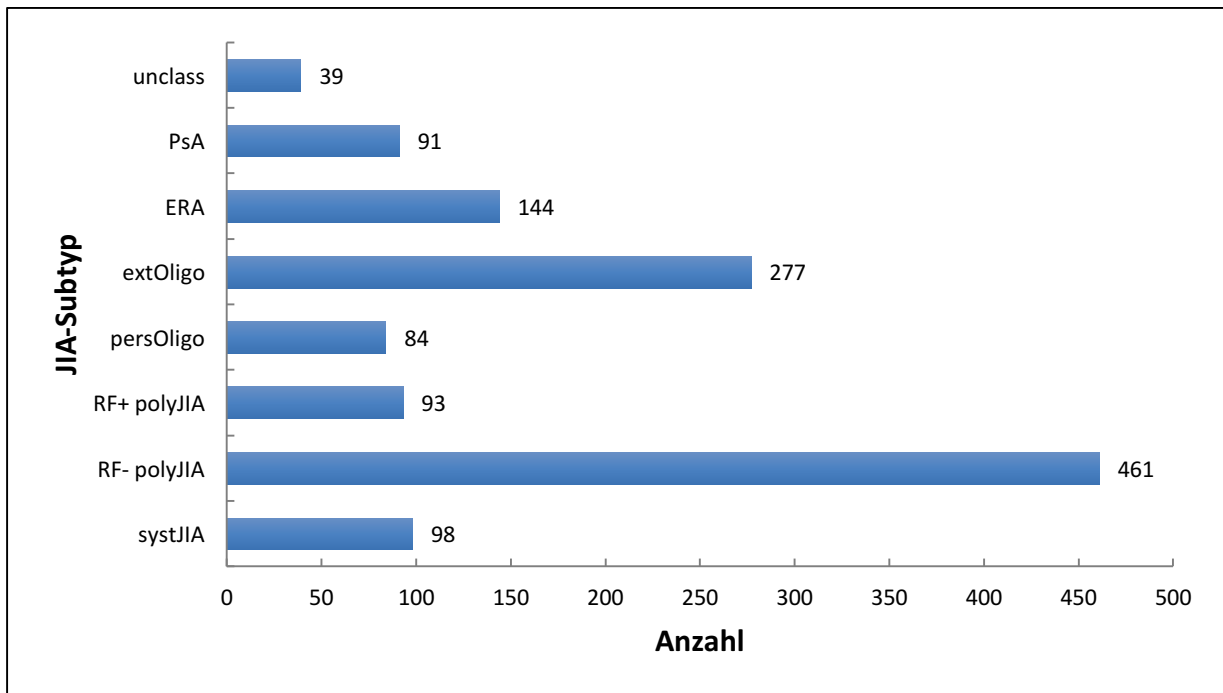
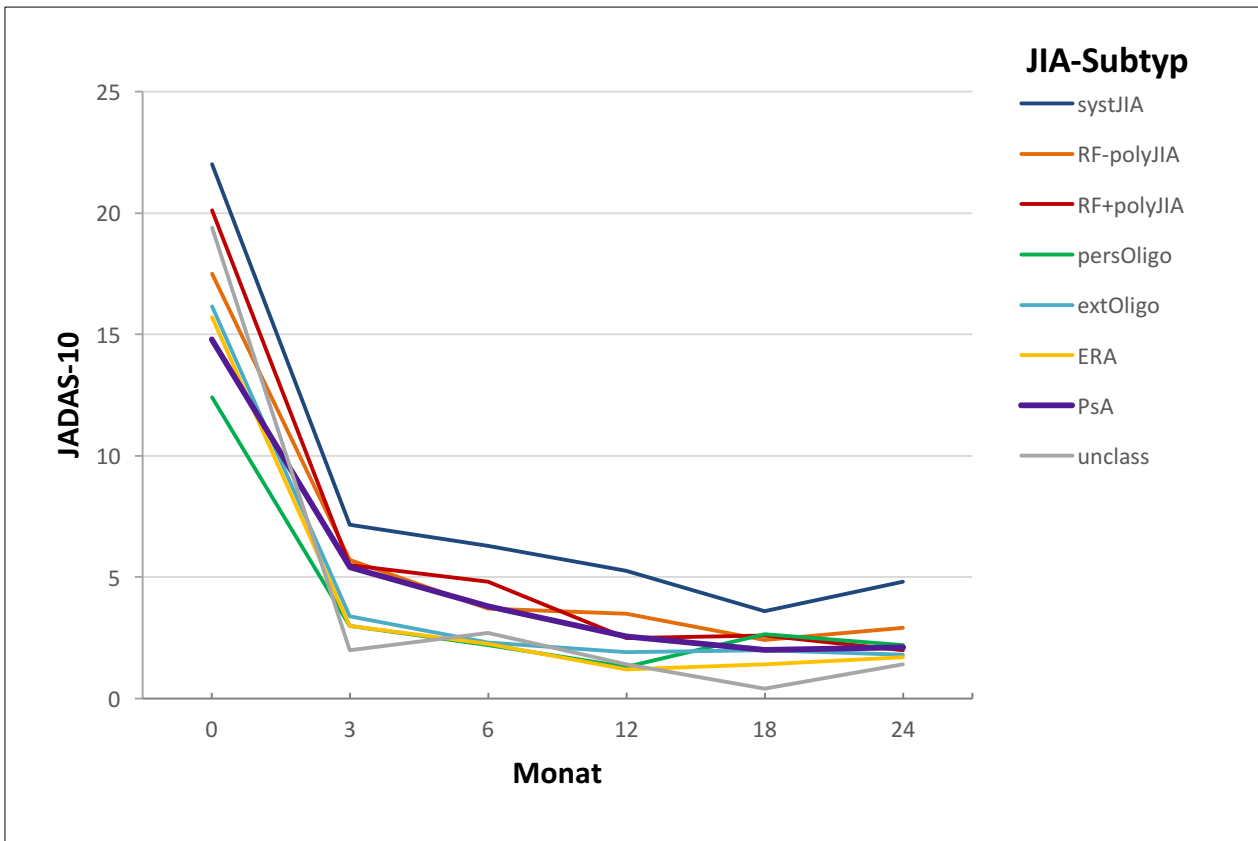


Abb. 4: Verteilung der Subgruppen der Juvenilen idiopathischen Arthritis in der Etanerceptkohorte (n=1287) (systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= ethesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

3.1.1.2 Krankheitsaktivität

Der mittlere JADAS-10 bei Baseline war in der Etanerceptkohorte 17,4 (SD \pm 7,4). In Abb. 5 ist der Verlauf des JADAS-10 für die einzelnen JIA-Kategorien dargestellt. Dieser zeigt einen deutlichen Abfall des JADAS-10 schon nach drei Monaten und anschließend einen anhaltend niedrigen Wert in allen JIA-Subgruppen. Dabei hatten Patienten des JIA-Subtyps der systemischen Arthritis zu Baseline durchschnittlich den höchsten JADAS-10 und auch im Verlauf höhere JADAS-10 Werte als Patienten andere Kategorien.



JIA-Subtyp	Monat					
	0	3	6	12	18	24
systJIA	85	54	53	48	40	39
RF-polyJIA	373	264	261	241	207	196
RF+polyJIA	79	53	57	54	45	46
persOligo	73	37	50	42	36	29
extOligo	232	147	146	146	118	108
ERA	115	90	82	63	64	49
PsA	75	54	62	48	42	34
Unclass	32	24	24	18	17	16
Gesamtanzahl	1139	723	735	660	569	517

Abb. 5: Verlauf (Median) des Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-10) der einzelnen Subtypen der Juvenilen idiopathischen Arthritis in der Etanerceptkohorte (n= 1287) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten (systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= ethesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Zusätzlich zum JADAS wurden einzelne Parameter der Krankheitsaktivität erhoben. Diese sind in Tab. 49 aufgeführt. Dabei zeigte sich, dass die ärztliche Einschätzung zur Krankheitsaktivität anhand einer visuellen Analogskala zu Baseline höher ausfiel (56,6 (±

26,3)) als die Patienten bzw. die Eltern der Patienten den Gesundheitszustand einordneten (47,2 (\pm 27,8)).

3.1.1.3 Poly- und Oligoarthritispatienten der Etanerceptkohorte

Von den 1287 Patienten der Etanerceptkohorte hatten 1047 Kinder eine Polyarthritis und 240 eine Oligoarthritis. Im Vergleich der Patientenmerkmale ergaben sich mehrere signifikante Unterschiede. Die schwerer erkrankten Kinder mit einer Polyarthritis waren jünger sowohl beim Erkrankungsbeginn mit 6,4 (\pm 4,2) Jahren wie auch beim Therapiestart mit einem Biologikum mit 10,7 (\pm 3,6) Jahren als die Oligoarthritispatienten mit 8,2 (\pm 4,0) Jahren bei Erkrankungsbeginn ($p < 0,001$) und 11,7 (\pm 3,3) Jahren bei Therapiestart ($p < 0,001$). Die Erkrankungsdauer bis zum Start eines Biologikums war bei den Polyarthritispatienten mit 4,3 (\pm 3,4) Jahren länger als bei den Kindern mit einer Oligoarthritis mit 3,7 (\pm 3,0) Jahren ($p = 0,043$). Mehr weibliche Patienten wies die Gruppe der Polyarthritispatienten auf mit 71 % gegenüber 53 % in der Oligoarthritisgruppe ($p < 0,001$). 51 % der Oligoarthritispatienten zeigten ein positives HLA-B27-Allel, in der Polyarthritisgruppe nur 17 % ($p < 0,001$). Passend dazu gehörten mehr Patienten aus der Oligoarthritisgruppe der HLA-B27 assoziierten JIA-Kategorie der Enthesitis-assoziierten Arthritis an (40 % vs. 5 %; $p < 0,001$). Die Unterschiede in der Vor- sowie Begleitmedikation waren ebenfalls signifikant. Mehr Patienten der Polyarthritisgruppe erhielten eine Vormedikation mit MTX (94 %; $p < 0,001$) und wurden begleitend mit MTX (77 %, $p = 0,001$) sowie Steroiden (46 %; $p = 0,001$) behandelt als in der Oligoarthritisgruppe.

Merkmal		Polyarthritis n= 1047	Oligoarthritis n= 240	p-Wert
Geschlecht, weiblich (n; %)		743; 71,0 %	128; 53,3 %	<0,001 °
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (MW ±SD)		6,4 (±4,2)	8,2 (±4,0)	<0,001 *
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre (MW ±SD)		4,3 (±3,4)	3,7 (±3,0)	0,043 *
Alter bei Therapiestart, Jahre		10,7 (±3,6)	11,7 (±3,3)	<0,001 *
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	98; 9,4 %	-	<0,001 °
	RF-JIA	461; 44 %	-	
	RF+ JIA	93; 8,9 %	-	
	persOligo	-	84; 35 %	
	extOligo	277; 26,5 %	-	
	ERA	49; 4,7 %	95; 39,6 %	
	PsA	45; 4,3 %	46; 19,2 %	
	unclass JIA	24; 2,3 %	15; 6,3 %	
HLA-B27 + (n; %)		158; 17,3 %	112; 50,9 %	<0,001 °
Vormedikation MTX (n; %)		979; 93,5 %	194; 80,8 %	<0,001 °
Begleitmedikation MTX (n; %)		804; 76,8 %	159; 66,3 %	0,001 °
Begleitmedikation Steroide (n; %)		476; 45,5 %	80; 33,3 %	0,001 °

Tab. 2: Patientencharakteristika der Poly- und Oligoarthritispatienten bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept (signifikante Werte); *= Mann-Whitney-U-Test, °= Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test; gesamte Daten im Anhang (systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis, HLA= Humanes Leukozytenantigen, MTX= Methotrexat, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, IQR= Interquartilränge, n= Anzahl, %= Anteil)

Die Krankheitsaktivitätsparameter sind in beiden Gruppen bis auf die Patienten-VAS signifikant höher in der Polyarthritis- gegenüber der Oligoarthritisgruppe.

Merkmal	Polyarthritis n= 1047	Oligoarthritis n= 240	p-Wert
JADAS-10 (MW±SD)	18,2 (±7,3)	13,1 (±5,3)	<0,001 *
Dauer der MS in min (MW±SD)	39,1 (±61,7)	25,7 (±39,6)	<0,001 *
Anzahl der aktiven Gelenke (MW±SD)	9,7 (±9,6)	3,1 (±3,2)	<0,001 *
Patienten-VAS in mm (MW±SD)	46,9 (±27,9)	44,7 (±27,1)	0,248 *
Arzt-VAS in mm (MW±SD)	56,9 (±26,1)	50,4 (±26,1)	<0,001 *
BSG in mm/h (MW±SD)	28,5 (±24,8)	21,5 (±20,9)	<0,001 *
CRP in mg/l (MW±SD)	22,6 (±40,1)	16,6 (±41)	<0,001 *
CHAQ-DI (MW±SD)	0,79 (±0,70)	0,53 (±0,57)	<0,001 *
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung (MW±SD)	10,4 (±10,8)	3,4 (±3,6)	<0,001 *

Tab. 3: Baseline-Krankheitsaktivität der Poly- und Oligoarthritispatienten bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept; *= Mann-Whitney-U-Test (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl)

3.1.2 Adalimumab als erstes Biologikum

3.1.2.1 Patientencharakteristika bei Baseline

111 Patienten gehörten der Adalimumabkohorte an. Von diesen Patienten waren 72 % weiblich. Das Alter der Kinder bei Erkrankungsbeginn war vergleichbar mit den Etanercept-Patienten (6,5 (± 4,6) Jahre). Die mittlere Erkrankungsdauer bis zum Therapiebeginn mit durchschnittlich 11,2 (± 3,6) Jahren betrug 4,7 (± 3,7) Jahre.

Hier konnten die Mehrheit der Kohorte der RF-negativen Polyarthritis (n= 78, 37,9 %), der erweiterten Oligoarthritis (n= 44, 21,4 %) und persistierenden Oligoarthritis (n= 31, 15 %) zugeordnet werden. 90 Patienten wurden der Polyarthritisgruppe, 21 der Oligoarthritisgruppe zugeordnet.

Patienten der Adalimumabkohorte hatten häufiger ANA (61,7 %) und eine positive Uveitis-Anamnese (47,3 %). Die Hauptvorbehandlung (82 %) und -begleittherapie (73,9 %) bestand aus MTX. Nur ein Drittel erhielt zusätzlich Kortikosteroide und 17,1 % andere DMARDs.

3.1.2.2 Krankheitsaktivität

Der mittlere JADAS-10 bei Baseline in dieser Kohorte war mit 15,3 (± 6,4) geringer. Der Verlauf des JADAS-10 zeigt einen deutlichen Abfall nach Gabe von Adalimumab.

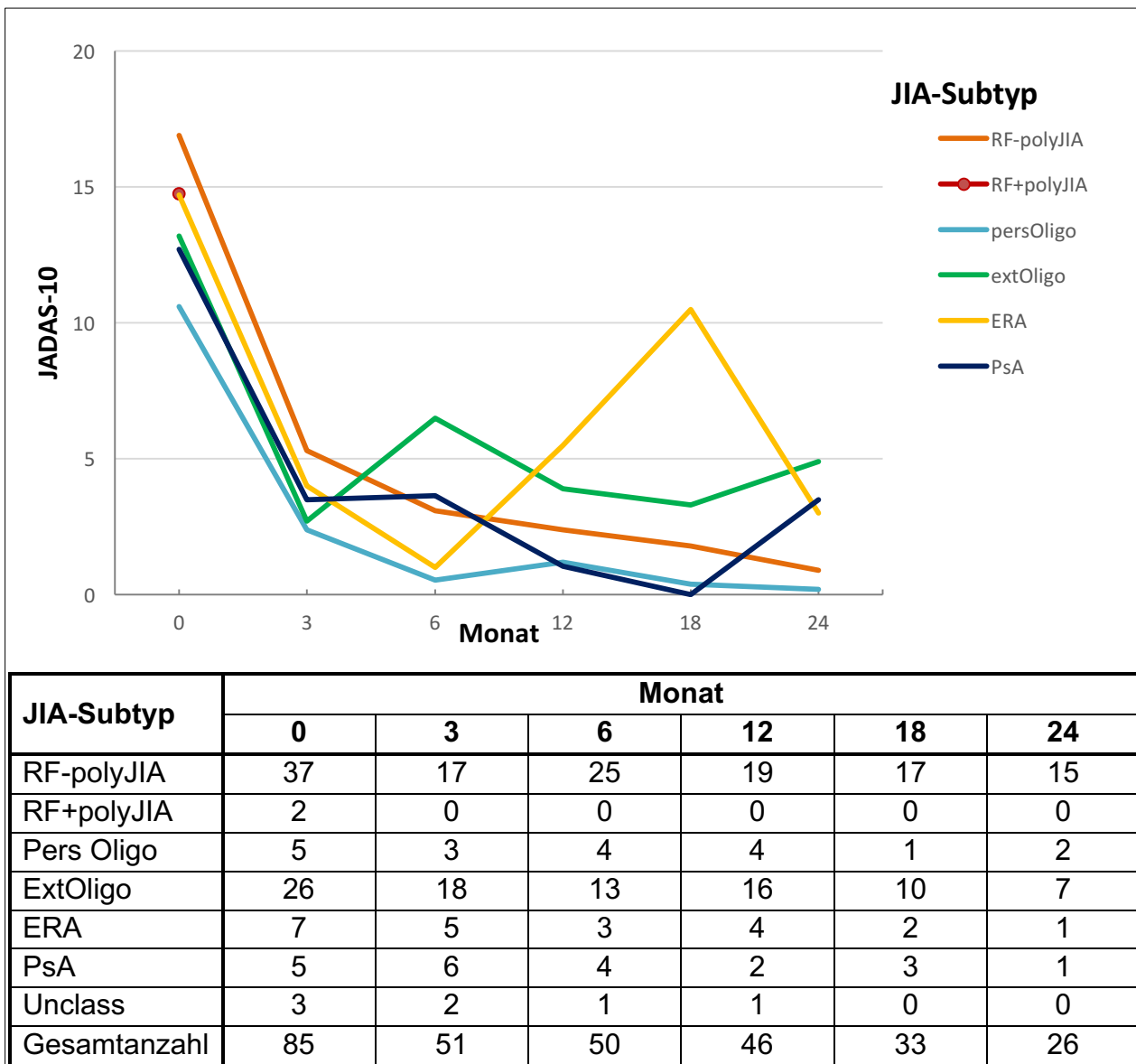


Abb. 6: Verlauf (Median) des Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) in den einzelnen Kategorien der Juvenilen idiopathischen Arthritis bei Ersttherapie mit Adalimumab (n= 111) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten (systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= ethesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Die weiteren Krankheitsaktivitätsparameter sind in Tab. 49 aufgezeigt. Die globale Arzteinschätzung zur Krankheitsaktivität mithilfe einer visuellen Analogskala war ebenfalls höher ($51,7 \pm 26,6$) als die Patienten/ Elterneinschätzung ($38,0 \pm 24,4$). Die Anzahl aktiver Gelenke war im Mittel bei $6,2 (\pm 6,8)$ und die mittlere Morgensteifigkeit betrug $26,8 (\pm 38,1)$ Minuten.

3.1.2.3 Poly- und Oligoarthritispatienten der Adalimumabkohorte

111 Patienten erhielten Adalimumab als erstes Biologikum, 90 hatten eine Polyarthritis, 21 eine Oligoarthritis. Patienten mit einer Polyarthritis erhielten häufiger MTX vor Beginn der Adalimumabtherapie als Oligoarthritispatienten (86 % vs. 67 %; $p=0,043$). In der Oligoarthritisgruppe waren 44 % HLA-B27 positiv gegenüber nur 12 % der Polyarthritisgruppe ($p=0,002$). Der Anteil der Oligoarthritispatienten in der ERA-Kategorie, die mit HLA-B27 assoziiert ist, war dementsprechend höher als in der Polyarthritisgruppe (33 % vs. 2 %; $p<0,001$).

Merkmal		Polyarthritis n= 90	Oligoarthritis n= 21	p-Wert
JIA- Kategorie (n; %)	syst JIA	-	-	<0,001 °
	RF-JIA	51; 56,7%	-	
	RF+ JIA	2; 2,2%	-	
	persOligo	-	7; 33,3%	
	extOligo	32; 35,6%	-	
	ERA	2; 2,2%	7; 33,3%	
	Psa	2; 2,2%	5; 23,8%	
unclass JIA	1; 1,1%	2; 9,5%		
HLA-B27 + (n;%)		9; 12,2%	8; 44,4%	0,002 °
Vormedikation MTX (n;%)		77; 85,6%	14; 66,7%	0,043 °

Tab. 4: Baseline-Patientencharakteristika der Poly- und Oligoarthritispatienten bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab; *= Mann-Whitney-U-Test, ° = Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test; nur signifikante Parameter, Tabelle gesamt siehe Anhang (systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis, HLA= humanes Leukozytenantigen, MTX= Methotrexat, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, IQR= Interquartilränge, n= Anzahl, %= Anteil)

Signifikante Unterschiede in den Krankheitsaktivitätsparametern fanden sich nur bei der Anzahl der aktiven Gelenke sowie bei der Anzahl der funktionell beeinträchtigten Gelenke ($p<0,001$ und $p=0,001$).

Merkmal	Polyarthritis n= 90	Oligoarthritis n= 21	p-Wert
Anzahl der aktiven Gelenke (MW±SD)	8,2 (±8,2)	2,6 (±1,6)	<0,001 *
Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung(MW±SD)	8,1 (±9,1)	2,6 (±2,6)	0,001 *

Tab. 5: Baseline-Krankheitsaktivität der Poly- und Oligoarthritispatienten bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab; *= Mann-Whitney-U-Test; nur signifikante Parameter, Tabelle gesamt siehe Anhang (MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n= Anzahl)

3.1.3 Tocilizumab als erstes Biologikum

3.1.3.1 Patientencharakteristika bei Baseline

Es wurden 22 Patienten in der Tocilizumabkohorte registriert, 1,5 % der Gesamtkohorte. Die Patienten waren bei Erkrankungsbeginn jünger mit durchschnittlich 5,5 (\pm 3,7) Jahren und hatten die kürzeste Erkrankungsdauer von 3,7 (\pm 3,5) Jahren. Bei Therapiestart mit Tocilizumab waren die Kinder 10,1 (\pm 4,9) Jahre alt. Die Patienten dieser Kohorte gehörten mehrheitlich der systemischen Form der JIA (n= 16, 72,7 %), vier der Rheumafaktornegativen Polyarthritiden und zwei der erweiterten Oligoarthritiden an. Die anderen JIA-Kategorien und damit oligoartikulären Verläufe waren nicht vertreten.

Positive ANAs hatten 43 %. Nur wenige Kinder waren HLA-B27 positiv (7 % +) oder hatten eine Uveitis in der Anamnese (6 % +). Vorbehandelt waren 86,4 % mit MTX und 13,6 % mit einem anderen DMARD. Zusätzlich zu Tocilizumab hatten 54,5 % Kortikosteroide und 68,2 % MTX als Begleittherapie.

3.1.3.2 Krankheitsaktivität

Durch die Dominanz der schwereren systemischen Form sind alle Krankheitsaktivitätsparameter höher als in den anderen Kohorten. Auffällig in dieser Kohorte sind die stark erhöhten Entzündungsparameter CRP (69,8 (\pm 86,5) mg/l) und BSG (44,3 (\pm 43,7) mm/h), erklärt durch den hohen Anteil an Patienten mit systemischer JIA. Die Anzahl der aktiven Gelenke lag bei durchschnittlich 8,3 (\pm 9,7).

Abb. 7 stellt die Verläufe der einzelnen JIA-Kategorien dar. Da die Patientenzahl für die RF-negative Polyarthritiden sehr niedrig ist (n= 3) und teilweise Verlaufsdokumentationen fehlen, sind nur die systemische Arthritis und erweiterte Oligoarthritiden dargestellt.

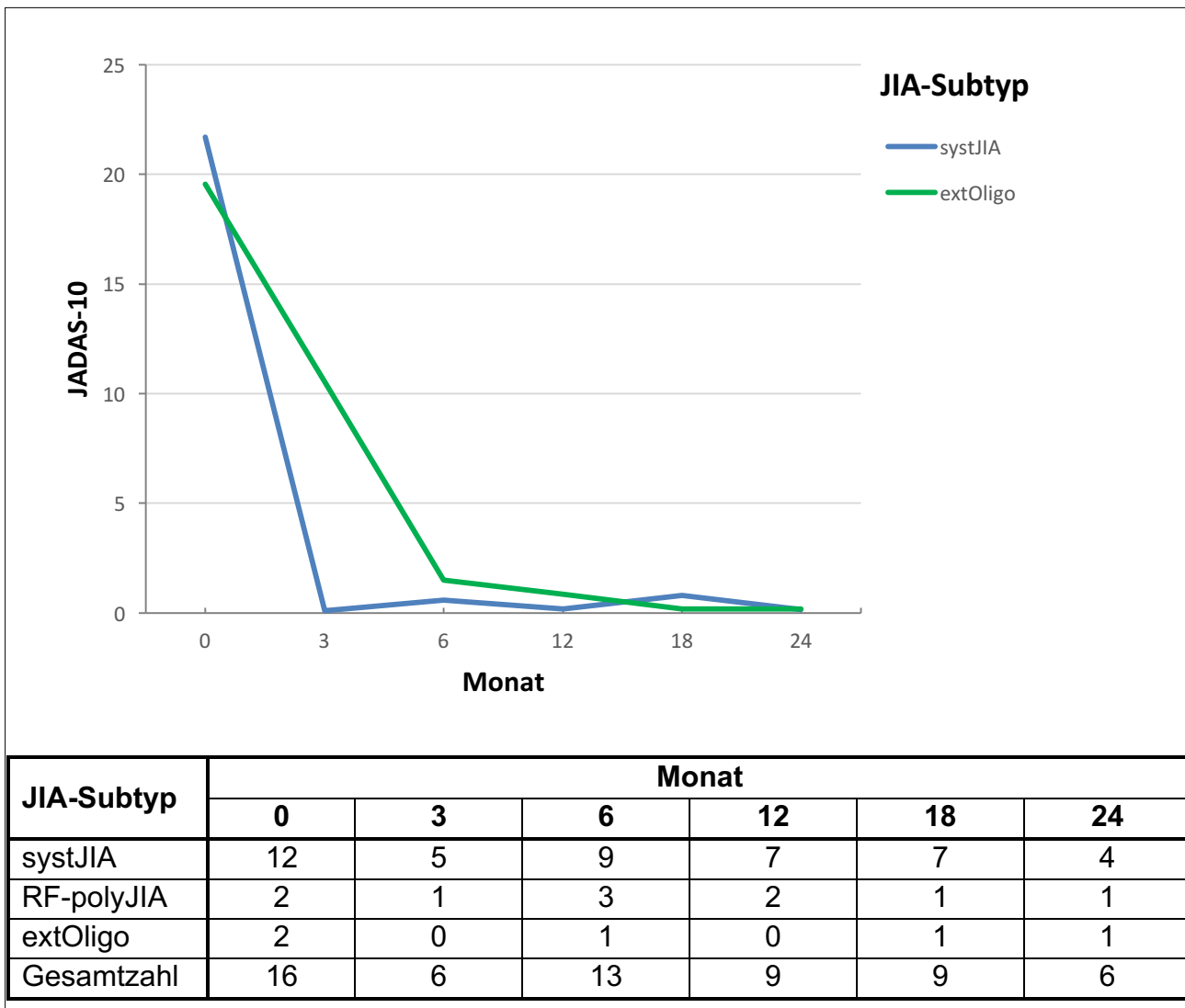


Abb. 7: Verlauf (Median) des Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-10) der einzelnen Kategorien der Juvenilen idiopathischen Arthritis in der Tocilizumabkohorte (n=22) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten (systJIA= systemische JIA, RF-polyJIA= Rheumafaktor-negative Polyarthritis, extOligo= erweiterte Oligoarthritis)

3.1.4 Vergleich der Biologikakohorten der Ersttherapie

3.1.4.1 Patientencharakteristika

Die stetigen Merkmale wurden mithilfe eines Kruskal-Wallis-(H-)Tests, die nicht-stetigen Charakteristika anhand einer Kreuztabelle und folgendem Chi-Quadrat-Test auf ihre statistische Signifikanz getestet. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

Die Adalimumabkohorte wies mit 61,7 % die meisten ANA-Positiven auf. Patienten mit einer positiven Uveitis-Anamnese wurden am häufigsten mit Adalimumab therapiert. Die Unterschiede in der Häufigkeit der Vormedikation mit MTX und anderen DMARDs ergaben ebenfalls eine statistische Signifikanz. Die Etanerceptkohorte wurde demnach häufiger vorbehandelt als die anderen beiden Kohorten.

Merkmal		Etanercept n= 1287	Adalimumab n= 111	Tocilizumab n= 22	p-Wert
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	98; 7,6 %	0	16; 72,7 %	<0,001 °
	RF-JIA	461; 35,8 %	51; 45,9 %	4; 18,2 %	
	RF+ JIA	93; 7,2 %	2; 1,8 %	0	
	persOligo	84; 6,5 %	7; 6,3 %	0	
	extOligo	277; 21,5 %	32; 24,3 %	2; 9,1 %	
	ERA	144; 11,2 %	9; 8,1 %	0	
	PsA	91; 7,1 %	7; 6,3 %	0	
unclass JIA	39; 3 %	3; 2,7 %	0		
ANA + (n; %)		593; 48,1 %	66; 61,7 %	9; 42,9 %	0,023 °
Uveitis + (n; %)		99; 27 %	43; 47,3 %	1; 5,9 %	<0,001 °
Vormedikation MTX (n; %)		1173; 91,1 %	91; 82 %	19; 86,4 %	0,006 °
Vormedikation andere DMARDs (n; %)		392; 30,5 %	19; 17,1 %	3; 13,6 %	0,003 °

Tab. 6: Baseline-Patientencharakteristika vor Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), alle Ergebnisse siehe Anhang; *= Kruskal-Wallis (-H)-Test, °= Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test (systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis, ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, IQR= Interquartilränge, n= Anzahl, %= Anteil)

Die Unterschiede in der Verteilung der JIA-Kategorien waren ebenfalls signifikant. Patienten mit systemischer JIA erhielten am häufigsten Tocilizumab (72,7 %), kein Patient jedoch Adalimumab. Adalimumab wurde am meisten Patienten mit seronegativer Polyarthritis (45,9 %) sowie mit erweiterter Oligoarthritis (28,8 %) verabreicht. Die Rate von Patienten mit den verbliebenen Kategorien war in der Etanerceptkohorte am höchsten.

3.1.4.2 Krankheitsaktivität

Patienten der Tocilizumabkohorte hatten zu Baseline durchschnittlich eine höhere Krankheitsaktivität mit einem höheren JADAS-10, höherer Blutsenkungsgeschwindigkeit, höherem CRPs und einem höheren CHAQ-Disability Index. In der Etanerceptkohorte war

die Anzahl aktiver Gelenke marginal höher als in der Tocilizumabkohorte (8,45 vs. 8,3) und die Patienteneinschätzung zur Krankheitsaktivität war ebenfalls etwas höher. Etanercept- und Tocilizumab-Patienten hatten subjektiv eine höhere Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes als die Kinder der Adalimumabkohorte und zwar sowohl in der globalen Einschätzung der Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes als auch der Funktion.

Merkmal	Etanercept n= 1287	Adalimumab n= 111	Tocilizumab n= 22	p-Wert
JADAS-10 (MW ±SD)	17,4 (±7,4)	15,3 (±6,4)	20,7 (±8,2)	0,006 *
Anzahl der aktiven Gelenke (MW ±SD)	8,45 (±9,1)	6,2 (±6,8)	8,3 (±9,7)	0,032 *
Patienten-VAS in mm (MW ±SD)	47,2 (±27,8)	38,0 (±24,4)	46,7 (±33,1)	0,006 *
BSG in mm/h (MW ±SD)	26,9 (±24,6)	21,8 (±22,1)	44,3 (±43,7)	0,046 *
C-reaktives Protein in mg/l (MW ±SD)	21,9 (±40,1)	10,9 (±19,1)	69,8 (±86,5)	<0,001 *
CHAQ-DI (MW ±SD)	0,75 (±0,70)	0,51 (±0,58)	0,91 (±0,84)	0,003 *

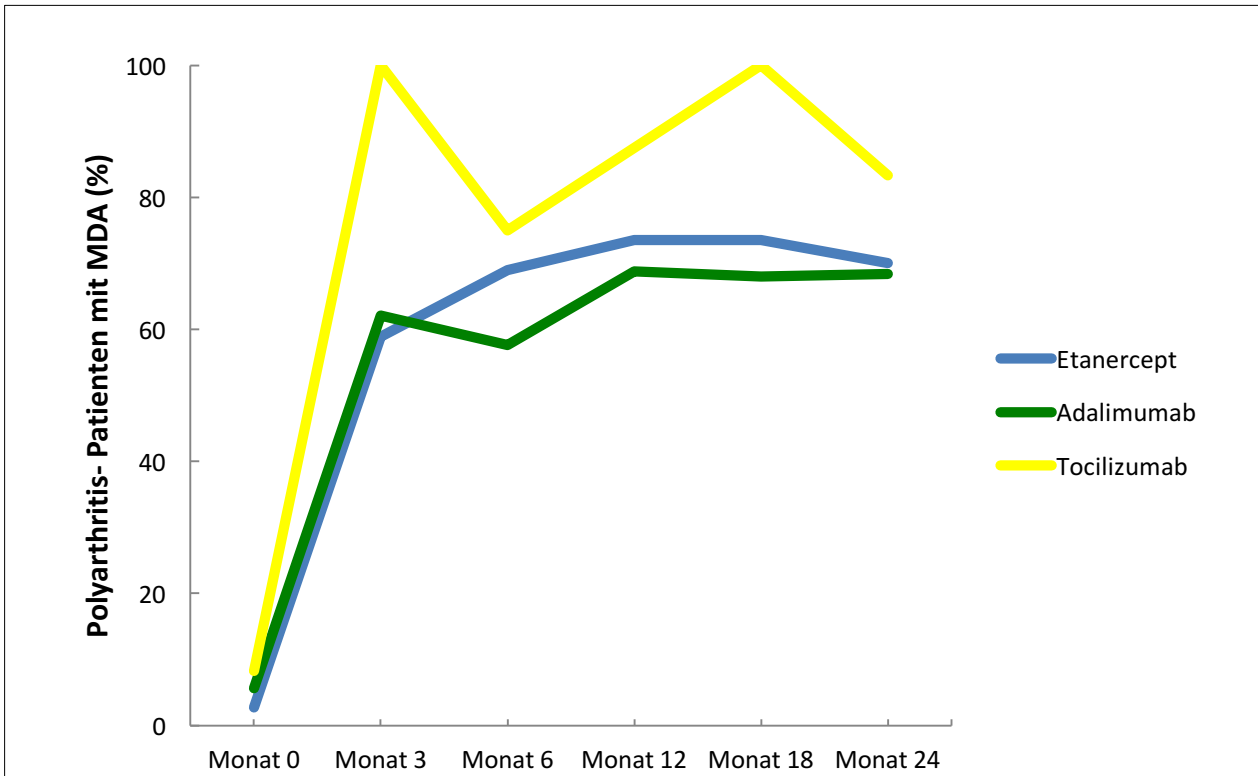
Tab. 7: Baseline-Krankheitsaktivität bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), alle Ergebnisse siehe Anhang; *= Kruskal-Wallis-(H-)Test (VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n= Anzahl)

3.2 JADAS-Minimale Krankheitsaktivität (MDA) und Remission der Ersttherapie

Insgesamt hatten 1043 von 1440 Fällen (72,4 %) eine JADAS-MDA, wovon 871 (74 % von 1177) eine polyartikuläre und 172 (65,3 % von 263) eine oligoartikuläre JIA hatten. Eine MDA erreichten 882 (729 mit Polyarthritits (61,9 % von 1177), 153 mit Oligoarthritits (58,2 % von 263)) bei Therapie mit einem Biologikum, 142 (124 mit Polyarthritits (10,5 % von 1177), 18 mit Oligoarthritits (6,8 % von 263)) erst durch ein zweites Biologikum und acht durch ein weiteres Biologikum.

715 (50 %) Patienten erreichten den Zustand einer Remission, wovon 621 mit dem ersten Biologikum und 94, die mit einem zweiten behandelt wurden.

In der Etanerceptkohorte zeigte sich eine Minimale Krankheitsaktivität (MDA) bei 785 Patienten (bei polyartikulärem Verlauf 647 von 1047 (61,8 %) Patienten, bei Oligoarthritits 138 von 240 Patienten (57,5 %)), in der Adalimumabkohorte bei 52 Patienten (polyartikulär 44 von 90 Patienten (48,9 %), oligoartikulär acht von 21 Patienten (38 %)) und in der Tocilizumabkohorte bei sechzehn Patienten (polyartikulär 16 von 22 Patienten (72,7 %), oligoartikulär keine). Die jeweiligen Ansprechraten sind in Abb. 8 und 9 dargestellt.



	Monat					
	0	3	6	12	18	24
Etanercept	558	433	455	437	392	377
Adalimumab	36	29	33	32	25	19
Tocilizumab	12	6	12	8	9	6

Abb. 8: Ansprechraten für Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) Minimal Disease Activity (MDA) für Polyarthritiden bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JADAS < 3,8), (n= 729) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten

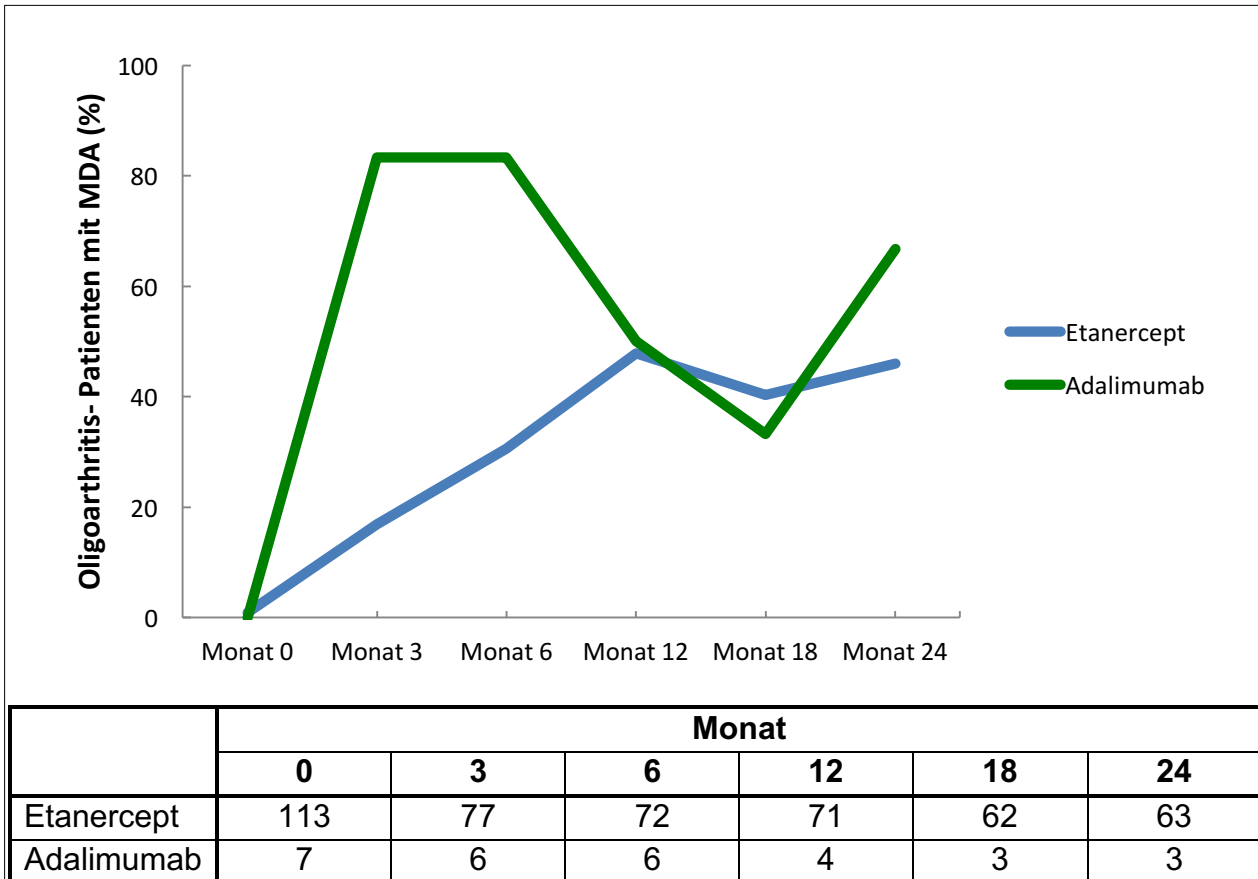


Abb. 9: Ansprechraten für Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) Minimal Disease (MDA) für Oligoarthritis (JADAS<2,0) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (keine Fälle für Tocilizumab) für Etanercept und Adalimumab, (n=153) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten

Insgesamt erreichten aus der Etanerceptkohorte von 1287 Patienten 573 (44,5 %) eine JADAS-Remission, in der Adalimumabkohorte 33 (29,7 %) und in der Tocilizumabkohorte elf (50 %) Patienten. In Abb. 10 und 11 sind der JADAS-Verlauf und die Remissionsraten der drei Biologikakohorten dargestellt. Es zeigte sich, dass mit Tocilizumab bei aber geringen Fallzahlen häufiger als Etanercept und Adalimumab eine JADAS-Remission erreicht wurde.

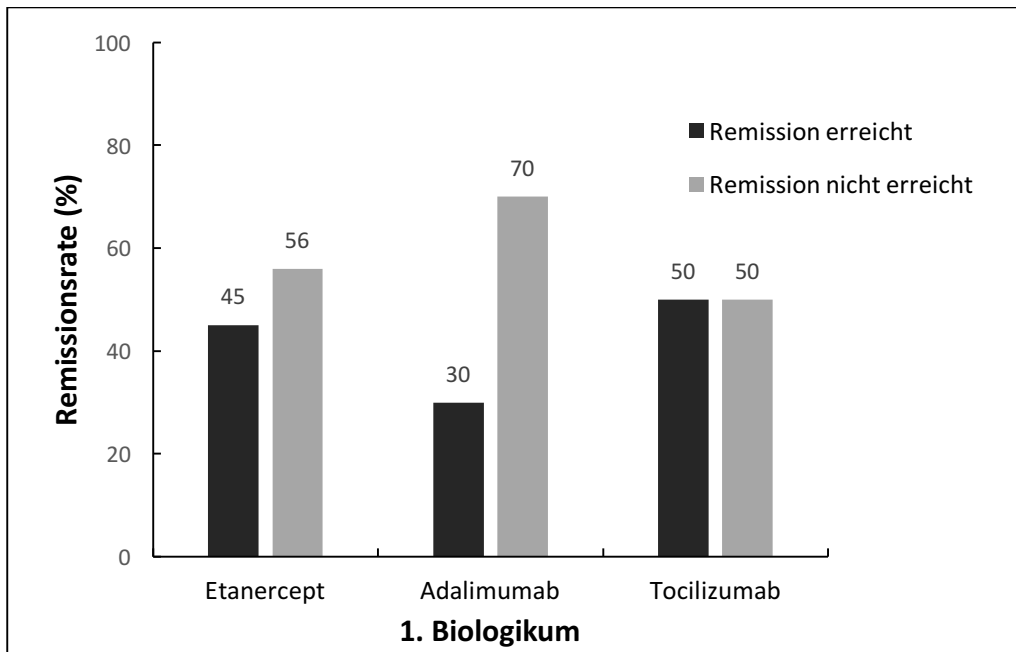


Abb. 10: Remissionsraten der drei Kohorten (ETA=Etanercept, ADA=Adalimumab, TOC=Tocilizumab) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopatischen Arthritis (JIA)

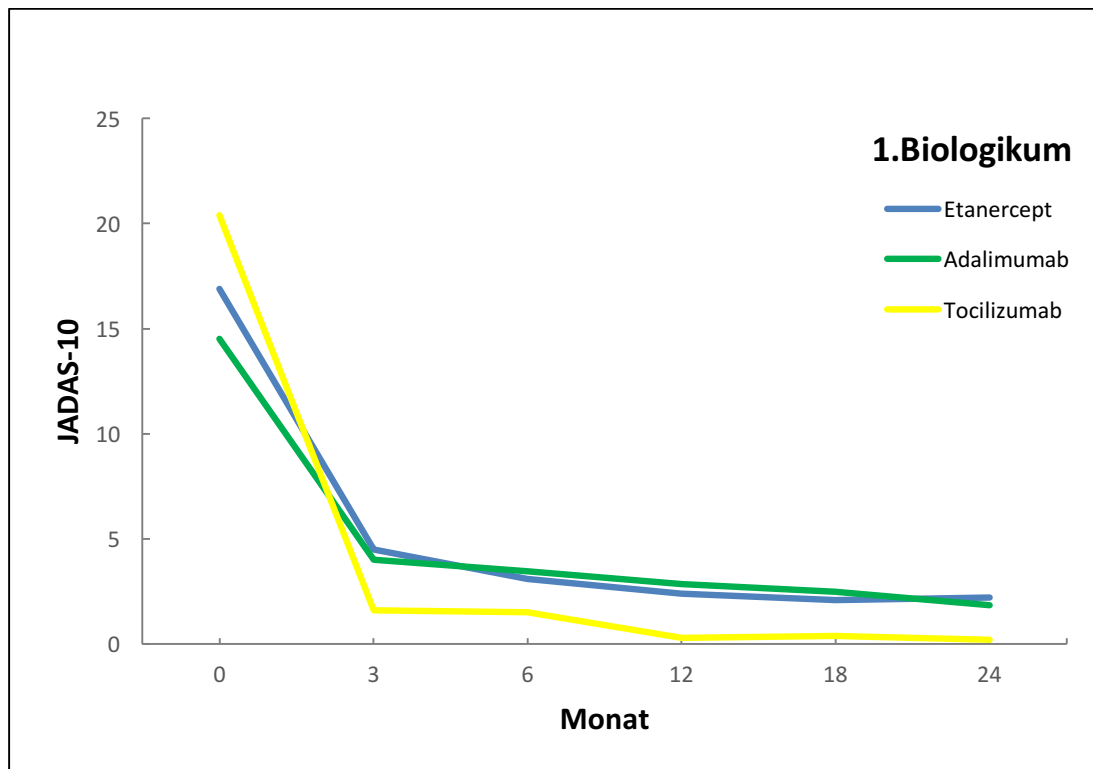


Abb. 11: Verlauf (Median) des Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-10) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)

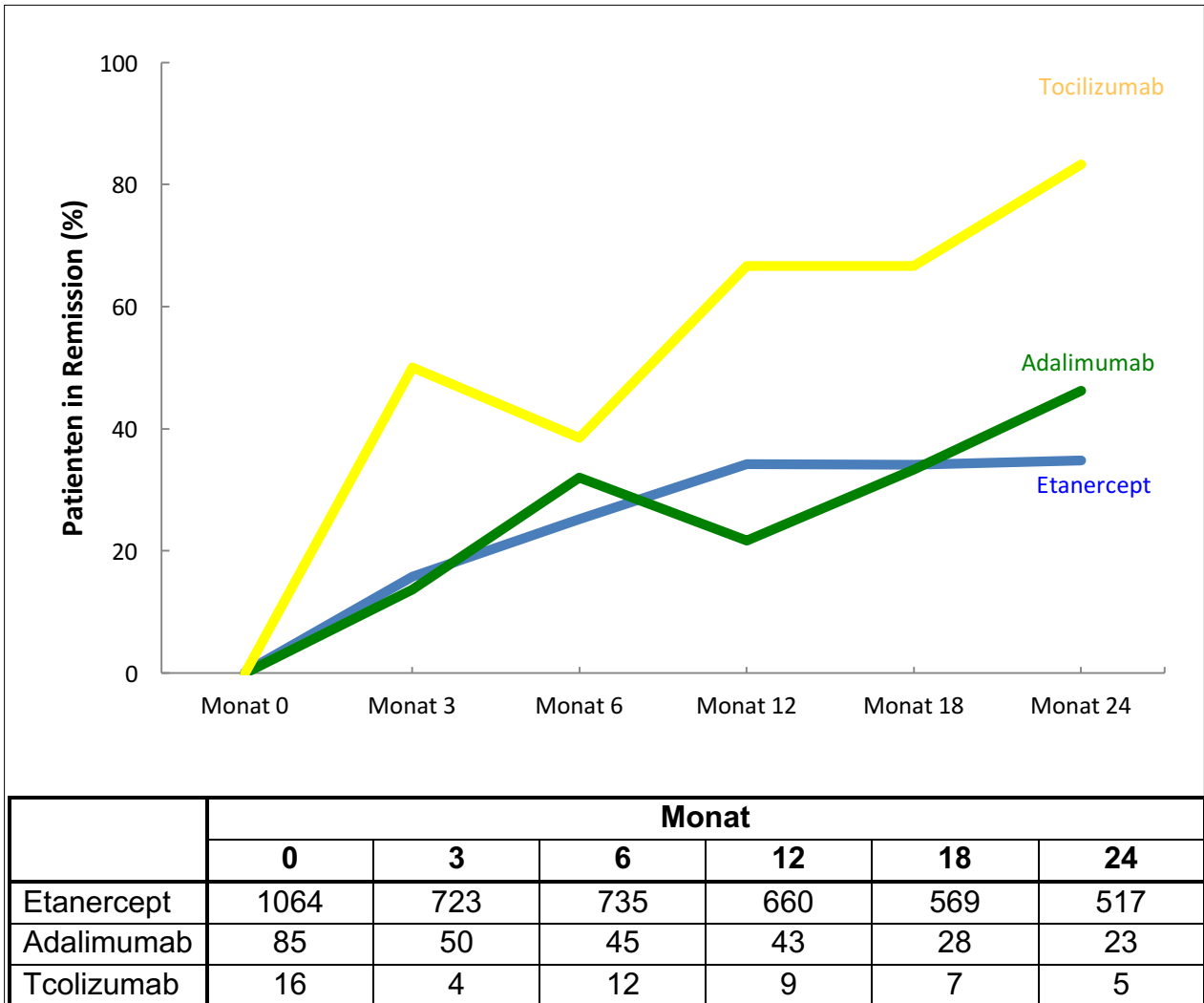


Abb. 12: Häufigkeit einer Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-10) Remission (JADAS < 1) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten

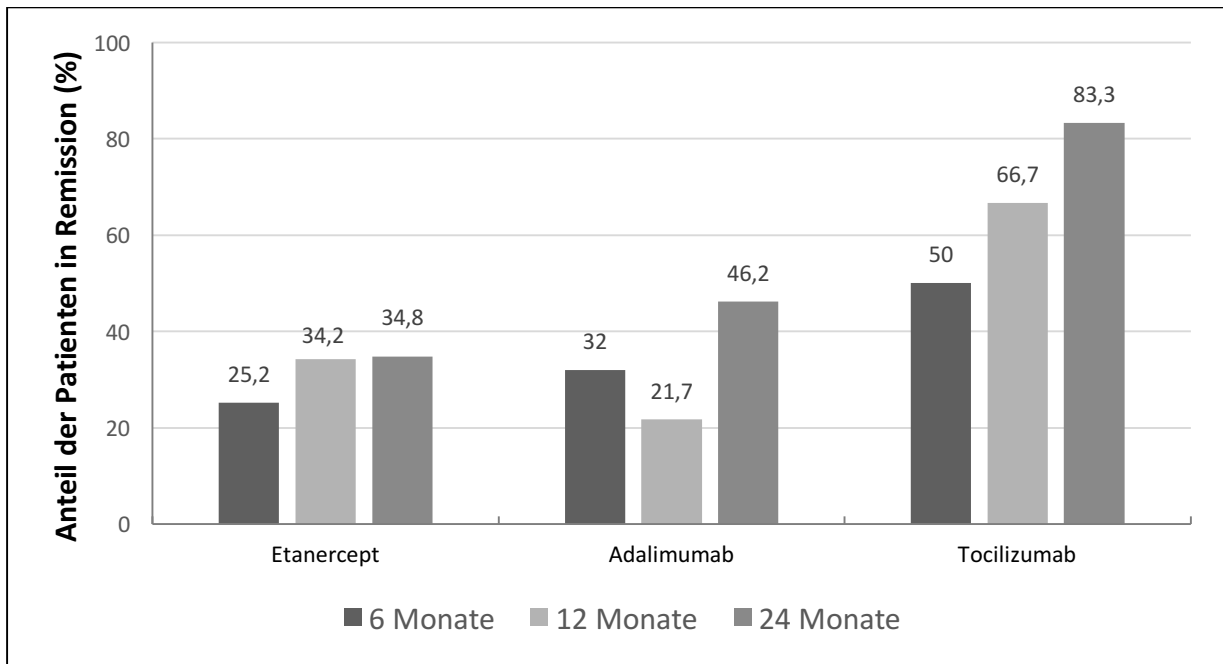


Abb. 13: Vergleich der Häufigkeit einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) im Zeitverlauf

3.2.1 JADAS-MDA in der Etanerceptkohorte

1287 Patienten erhielten Etanercept als erstes Biologikum, wovon insgesamt 785 eine MDA erreichten.

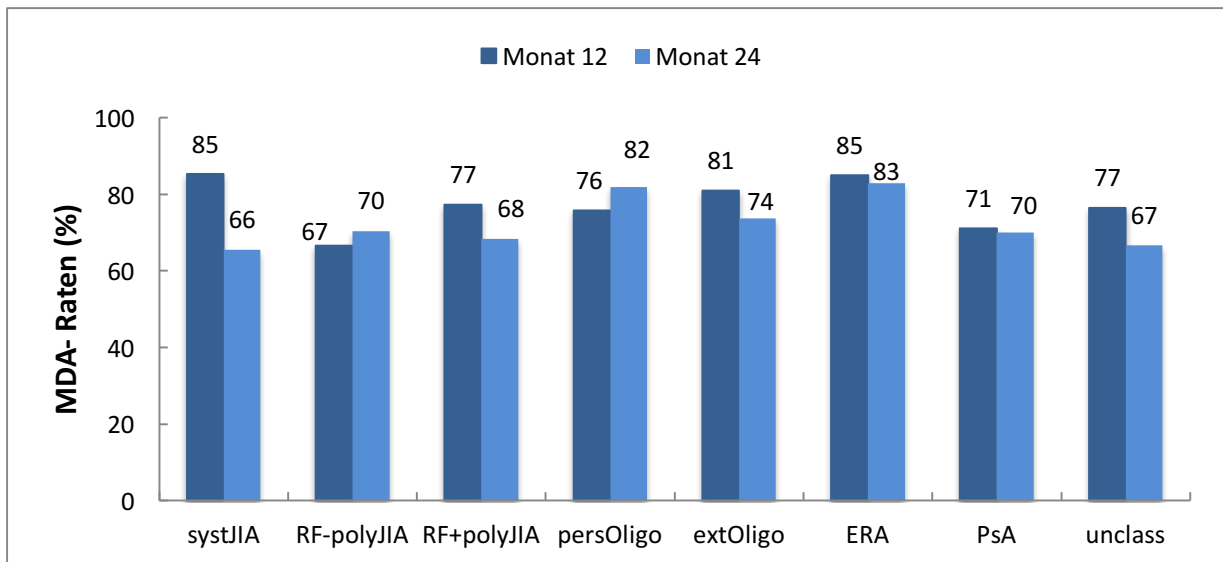


Abb. 14: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-MDA (Minimal Disease Activity) Raten (insgesamt) in den Kategorien der Juvenilen idiopathischen Arthritis bei Ersttherapie mit Etanercept nach 12 und 24 Monaten (systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Das Auftreten einer MDA in der Etanerceptkohorte wurde weder durch eine ANA-Positivität, noch durch eine Uveitis-Anamnese oder das Vorliegen von HLA-B27 signifikant beeinflusst ($p= 0,352$ bzw. $p= 0,847$ bzw. $p= 0,673$).

Das Erreichen einer MDA war bei Patienten, bei denen andere DMARDs als MTX verabreicht wurden, mit 56,6 % signifikant niedriger als bei denen ohne andere DMARDs in der Vormedikation mit 62,9 % ($p= 0,034$).

Vor- oder Begleitmedikation mit MTX hatte keinen Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-MDA ($p= 0,620$ bzw. $0,134$). 63,3 % erreichten eine JADAS-MDA ohne Kortikosteroide als Begleitmedikation, 57,9 % mit Kortikosteroiden ($p= 0,048$).

Der Vergleich der JIA-Kategorien zeigte marginal signifikante Unterschiede in der Rate einer JADAS-MDA ($p= 0,054$). Der mit Abstand niedrigste Anteil einer MDA mit 45,9 % ergab sich bei den Patienten mit einer systemischen JIA. Patienten mit unklassifizierbarer Arthritis erreichten einen Anteil von 59 % mit einer MDA. Mehr als 60 % der Patienten aus den anderen JIA-Kategorien erreichten eine JADAS-MDA, Patienten mit erweiterter Oligoarthritis zeigten mit 66,4 % die insgesamt höchste Rate ($p= 0,054$).

Merkmal	MDA-Rate (%)	p-Wert
Steroid-Begleittherapie ja	57,9	0,048
Nein	63,3	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	56,6	0,034
Nein	62,9	
JIA-Kategorie	systJIA	0,054
	RF-polyJIA	
	RF+polyJIA	
	persOligo	
	extOligo	
	ERA	
	PsA	
	unclass	

Tab. 8: Kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) (insgesamt) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept, nur signifikante Merkmale, für weitere Ergebnisse siehe Anhang (DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, systJIA= systemische Arthritis, RF-/++polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Das Auftreten einer JADAS-MDA insgesamt wurde von allen eingeschlossenen stetigen Faktoren signifikant beeinflusst ausgenommen des CRPs ($p= 0,051$). Je jünger die Kinder zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit einem Biologikum (OR= 1,041 pro Jahr) und zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns (OR= 1,057 pro Jahr) waren, je kürzer die Erkrankung

vor Biologikatherapie dauerte (OR= 1,067 pro Jahr), desto höher war die Chance auf das Eintreten einer MDA. Weitere Einflussfaktoren waren die Krankheitsaktivitätsparameter. Je niedriger, desto höher war die Chance auf das Erreichen einer JADAS-MDA, wobei der CHAQ-DI den stärksten Einfluss mit einer Odds Ratio von 1,278 pro Jahr zeigte.

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) pro Inkrement von 1 Einheit	p-Wert (OR)
Eintrittsalter , Jahre	10,7 (8,1-13,7)	+1,041 (1,030-1,051)	<0,001
Erkrankungsdauer bis Biologikum , Jahre	4,0 (1,3-6,0)	+1,067 (1,044-1,090)	<0,001
Alter bei Erkrankungsbeginn , Jahre	6,2 (2,7-10,2)	+1,057 (1,042-1,072)	<0,001
JADAS-10 bei Baseline	16,9 (12,1-22,2)	+1,021 (1,015-1,028)	<0,001
Dauer der MS , min	15 (0-60)	+1,004 (1,002-1,005)	<0,001
Anzahl der aktiven Gelenke	5,0 (3-10)	+1,017 (1,008-1,026)	<0,001
Patienten-VAS in mm	48 (24-70)	+1,006 (1,004-1,008)	<0,001
Arzt-VAS in mm	60 (36-78)	+1,005 (1,004-1,007)	<0,001
BSG in mm/h	19 (8-38)	+1,008 (1,005-1,012)	<0,001
C-reaktives Protein in mg/l	6 (2,6-24)	+1,003 (<1,0-1,005)	0,051
CHAQ-DI	0,625 (0,125-1,125)	+1,278 (1,138-1,435)	<0,001
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	6,0 (3,0-11,0)	+1,001 (0,999-1,004)	0,012

Tab. 9: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) (insgesamt) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept (MS= Morgensteifigkeit, VAS=visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CHAQ-DI= child health assessment disability index)

647 der 1047 Patienten mit Polyarthritits und Etanercept als erstes Biologikum erreichten eine JADAS-MDA (JADAS < 3,8). Von diesen Patienten erreichten solche mit einer Uveitis-Anamnese (69,6 %) häufiger eine MDA als solche ohne (52,9 %) (p= 0,011). Eine MTX-Vormedikation wirkte sich positiv auf ein Erreichen der MDA aus. 63,8 % mit MTX-Vormedikation erreichten eine JADAS-MDA, nur 51,5 % solche ohne (p= 0,041). Die MDA-Rate war bei Patienten mit einer Vormedikation mit anderen DMARDs (57,4 %) schlechter als bei solchen ohne andere DMARDs (65,4 %) (p= 0,013). Patienten, die Kortikosteroide als Begleitmedikation bei Baseline erhielten, erreichten nur 57,8 % eine MDA im Gegensatz zu solchen ohne diese Begleitmedikation mit 67,4 % (p= 0,001). Die Patienten mit einer Enthesitis-assoziierten Arthritis zeigten den höchsten Anteil einer

JADAS-MDA mit 71,4 % und die mit systemischer JIA den niedrigsten mit 45,9 % ($p=0,016$). Alle weiteren kategorialen Faktoren hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-MDA bei polyartikulären Verläufen (siehe Tab. 50).

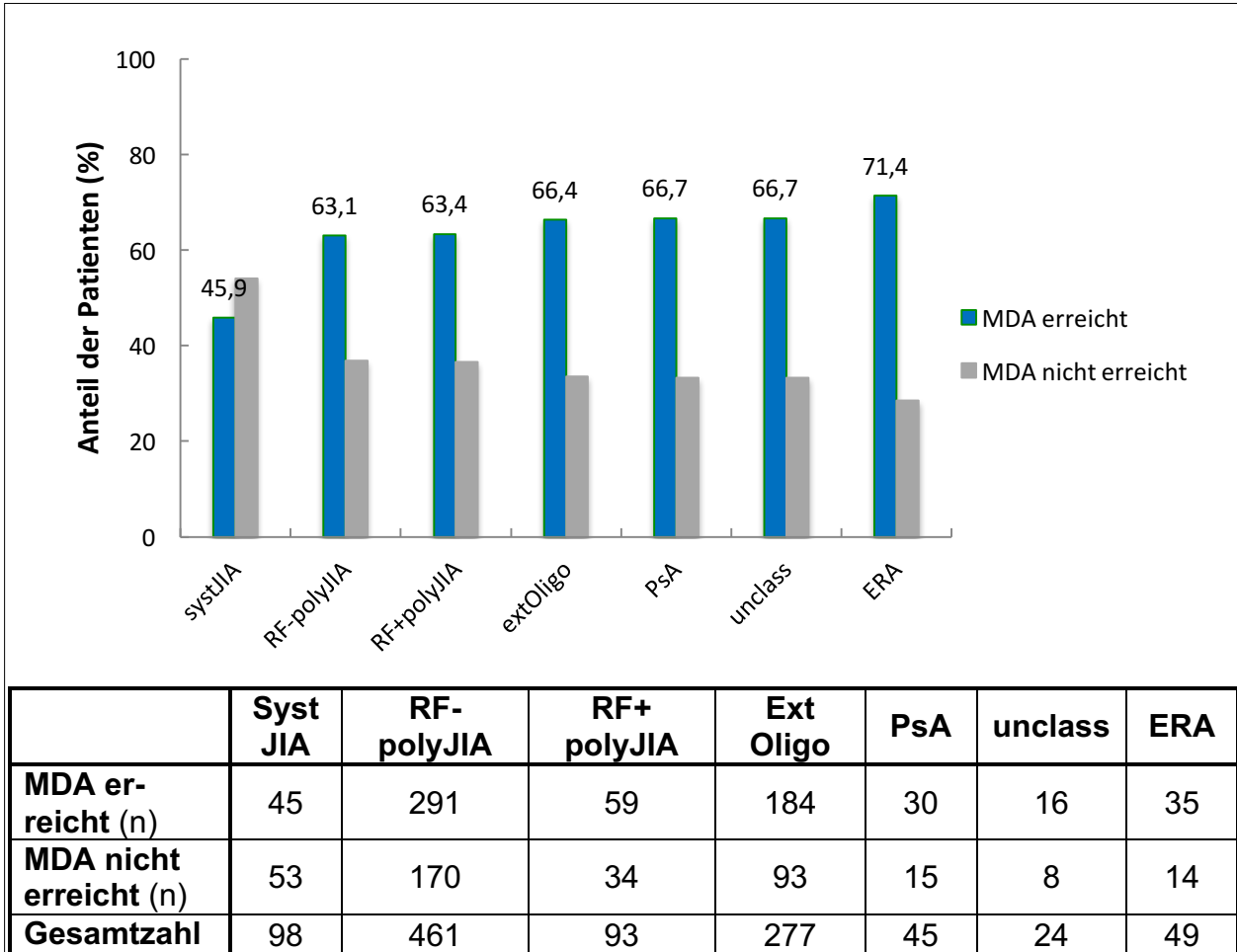


Abb. 15: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept (JADAS < 3,8) in den einzelnen JIA-Kategorien mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten (systJIA= systemische Arthritis, RF-/±polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Das Erreichen einer JADAS-MDA für JADAS < 3,8 wurde durch alle in Tab. 10 untersuchten stetigen Variablen ausgenommen des CRPs signifikant beeinflusst. Die Chance der Patienten eine MDA zu erreichen stieg, je jünger die Patienten bei Beginn einer Biologikatherapie waren (OR= 1,044 pro Jahr), je jünger sie bei Erkrankungsbeginn (OR= 1,066 pro Jahr) waren und je kürzer die Erkrankungsdauer bis zum Einsatz eines Biologikums (OR= 1,065 pro Jahr) war. Niedrige Krankheitsaktivitätsparameter bei Baseline waren für ein Erreichen einer JADAS-MDA günstig.

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) °	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	+10,8 (7,6-13,2)	1,044 (1,032-1,056)	<0,001
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	+3,1 (1,3-6,1)	1,065 (1,040-1,090)	<0,001
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	+5,5 (2,5-9,7)	1,066 (1,047-1,084)	<0,001
JADAS-10 bei Baseline	+17,0 (12,2-21,9)	1,020 (1,013-1,027)	<0,001
Dauer der MS, min	+15 (0-60)	1,004 (1,002-1,006)	<0,001
Anzahl der aktiven Gelenke	+6,0 (4-11)	1,017 (1,007-1,026)	<0,001
Patienten-VAS in mm	+46 (22-67,8)	1,006 (1,004-1,009)	<0,001
Arzt-VAS in mm	+55 (33-76)	1,005 (1,004-1,007)	<0,001
BSG in mm/h	+18 (9-37)	1,007 (1,003-1,010)	<0,001
CRP in mg/l	+6 (2,9-23)	1,001 (0,999-1,004)	0,296
CHAQ-DI	+0,5 (0,125-1,125)	1,312 (1,159-1,485)	<0,001
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	6,0 (3,0-11,0)	+1,01 (1,002-1,019)	0,015

Tab. 10: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) (JADAS<3,8) für Polyarthritispatienten bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept, °=pro Inkrement von 1 Einheit (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall)

138 der 240 Patienten mit Oligoarthritis und Etanercept als erstes Biologikum erreichten eine JADAS-MDA (JADAS< 2,0). Eine Vormedikation mit anderen DMARDs als MTX hatte in dieser Gruppe einen positiven Einfluss. 68,8 % der Patienten mit dieser Vormedikation erreichten hier eine JADAS-MDA, nur 55,6 % von denen ohne diese Vormedikation (p= 0,050). Andere untersuchte kategoriale Merkmale oder die Unterschiede in den MDA-Raten der einzelnen JIA-Subgruppen hatten keinen signifikanten Einfluss.

Merkmals	MDA-Rate Polyarthritis	p-Wert	MDA-Rate Oligoarthritis	p-Wert
Uveitis Anamnese +	69,6 %	0,011	70 %	0,071
-	52,9 %		46,8 %	
Steroid-Begleittherapie ja	57,8 %	0,001	63,7 %	0,402
Nein	67,4 %		58,1 %	
MTX-Vormedikation ja	63,8 %	0,041	62,4 %	0,124
Nein	51,5 %		50 %	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	57,4 %	0,013	68,8 %	0,050
Nein	65,4 %		55,6 %	
JIA-Kategorie systJIA	45,9 %	0,016	-	0,615
RF-polyJIA	63,1 %		-	
RF+ polyJIA	63,4 %		-	
extOligo/ persOligo	66,4 %		63,1 %	
ERA	71,4 %		57,9 %	
PsA	66,7 %		63,0 %	
unclass	66,7 %		46,7 %	

Tab. 11: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) für Poly- und Oligoarthritis bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept, für weitere Ergebnisse siehe Anhang (MTX= Methotrexat, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Das Erreichen einer MDA (JADAS < 2,0) in der Oligoarthritisgruppe wurde durch mehrere stetige Faktoren signifikant beeinflusst. Ein jüngeres Alter bei Beginn mit dem ersten Biologikum (OR= 1,029 pro Jahr) und bei Erkrankungsbeginn (OR= 1,033 pro Jahr) sowie eine kürzere Erkrankungsdauer bis zum Einsatz eines Biologikums (OR= 1,079 pro Jahr) erwies sich prädiktiv für das Ereignis „JADAS-MDA erreicht“.

Von den Krankheitsaktivitätsparametern erhöhten ein niedriger JADAS-10 bei Baseline (OR= 1,033 pro Jahr), eine niedrige globale Krankheitsaktivitätseinschätzung des Patienten/ der Eltern (OR= 1,005 pro Jahr), eine niedrige BSG (OR= 1,023 pro Jahr) und ein niedriges CRP (OR= 1,018 pro Jahr) die Chance auf das Erreichen einer JADAS-MDA.

Merkmals	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) °	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	+12,5 (9,1-14,2)	1,029 (1,007-1,051)	0,008
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	+2,6 (1,3-4,7)	1,079 (1,018-1,143)	0,010
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	+8,4 (4,2-11,2)	1,033 (1,004-1,062)	0,025
JADAS-10 bei Baseline	+12,4 (9,2-15,7)	1,033 (1,012-1,055)	0,002
Patienten-VAS in mm	+45 (18-63)	1,005 (>1,0-1,011)	0,039
BSG in mm/h	+16 (7,5-28,5)	1,023 (1,011-1,035)	<0,001
CRP in mg/l	+5 (2,9-21)	1,018 (1,004-1,033)	0,010

Tab. 12: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) für JADAS < 2,0 bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept, °=pro Inkrement von 1 Einheit, für weitere Ergebnisse siehe Anhang (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall)

3.2.2 JADAS-MDA in der Adalimumabkohorte

52 der 111 JIA-Patienten mit Adalimumab als erstes Biologikum erreichten insgesamt eine JADAS-MDA.

Patienten mit MTX-Vormedikation erreichten signifikant häufiger eine JADAS-MDA mit 52,7 % gegenüber solchen ohne MTX in der Vorbehandlung mit 20 % (p= 0,008). Weitere Vorbehandlungen oder Begleittherapien sowie der Vergleich der einzelnen JIA-Untergruppen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome.

Merkmals	MDA-Rate (%)	p-Wert
MTX-Vormedikation ja	52,7	0,008
Nein	20,0	

Tab. 13: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) (insgesamt) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab, für weitere Ergebnisse siehe Anhang (MTX= Methotrexat, %= Anteil)

Keiner der untersuchten stetigen Faktoren wies einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-MDA in der Adalimumabkohorte auf (siehe Tab. 54 im Anhang). Bei der Aufteilung nach Polyarthrit und Oligoarthrit ergaben sich folgende Ergebnisse. Von den insgesamt 90 Patienten mit Polyarthrit erreichten 44 Patienten eine JADAS-MDA (48,9 %). Von den untersuchten stetigen und kategorialen Variablen (siehe Tab. 55 und 56 im Anhang) hatte nur die MTX-Vormedikation einen signifikanten Einfluss auf das

Erreichen einer JADAS-MDA. Mit MTX als Vormedikation erreichten ca. 50 % der Patienten eine JADAS-MDA, ohne MTX nur 15,4 % ($p=0,009$).

Acht der 21 Patienten mit Oligoarthritis ($JADAS < 2,0$) erreichten eine JADAS-MDA (38 %). Keiner der untersuchten Einflussfaktoren war signifikant (siehe Tab. 56 und 57 im Anhang).

Merkmal	MDA-Rate Polyarthritits	p-Wert	MDA-Rate Oligoarthritis	p-Wert
MTX-Vormedikation ja	54,5 %	0,009	42,9 %	0,525
Nein	15,4 %		28,6 %	

Tab. 14: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) für Poly- und Oligoarthritis bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab, für weitere Ergebnisse siehe Anhang (MTX= Methotrexat)

3.2.3 JADAS-MDA in der Tocilizumabkohorte

22 JIA-Patienten erhielten Tocilizumab als erstes Biologikum. Es erreichten insgesamt sechzehn eine JADAS-MDA (72,7 %). 84,2 % der Patienten ohne Vorbehandlung mit DMARDs erreichte eine JADAS-MDA, aber kein Patient mit anderen DMARDs in der Vormedikation ($p=0,002$). Begleittherapien ($p=0,221$ bzw. $p=0,262$) und die Zugehörigkeit zu einer JIA-Subgruppe ($p=0,751$) hatten keinen signifikanten Einfluss.

Merkmal	MDA-Rate (%)	p-Wert
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	0	0,002
Nein	84,2	

Tab. 15: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Tocilizumab, für weitere Ergebnisse siehe Anhang (DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil)

Nach der Berechnung der Odds Ratios ergab sich ein signifikanter Einflussfaktor auf das Erreichen einer JADAS-MDA in der Tocilizumabkohorte. Die Tocilizumabpatienten profitierten von einem geringeren Alter bei Erkrankungsbeginn ($OR=1,276$), die Chance auf das Erreichen einer JADAS-MDA stieg pro Jahr, das die Kinder jünger waren. Aufgrund der geringen Fallzahl hatte keine weiteren untersuchten Variablen einen signifikanten Einfluss.

Merkmals	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) (pro Inkrement pro Jahr)	p-Wert (OR)
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	4,8 (2,0-8,3)	1,276 (1.036-1,572)	0,022

Tab. 16: stetige Einflussfaktoren der JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-MDA (Minimal Disease Activity) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Tocilizumab, für weitere Ergebnisse siehe Anhang (IQR= Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

3.2.4 Logistische Regression der JADAS-MDA der Ersttherapie

Es wurde ein multifaktorielles logistisches Regressionsmodell erstellt, in das alle korrelierten Variablen miteinbezogen und ebenfalls die Remissionsraten von Adalimumab bzw. Tocilizumab mit Etanercept verglichen wurden. Hierbei ergab sich kein zufriedenstellendes Modell mit ausreichender Güte. Die Genauigkeit des Modells betrug zwar 65,8 % und für das Ereignis „MDA erreicht“ ergab sich der Vorhersagewert von 86,2 % (Spezifität). Für „MDA nicht erreicht“ betrug die Sensitivität jedoch nur 33,4 %. Daher wurde das Modell verworfen und der Gesamteinfluss der Faktoren nicht berechnet.

3.2.5 Einflussfaktoren auf die JADAS-Remission in der Etanerceptkohorte

Insgesamt erreichten 573 von 1287 Patienten (44,5 %) aus der Etanerceptkohorte eine JADAS-Remission. Mehrere Einflussfaktoren konnten identifiziert werden.

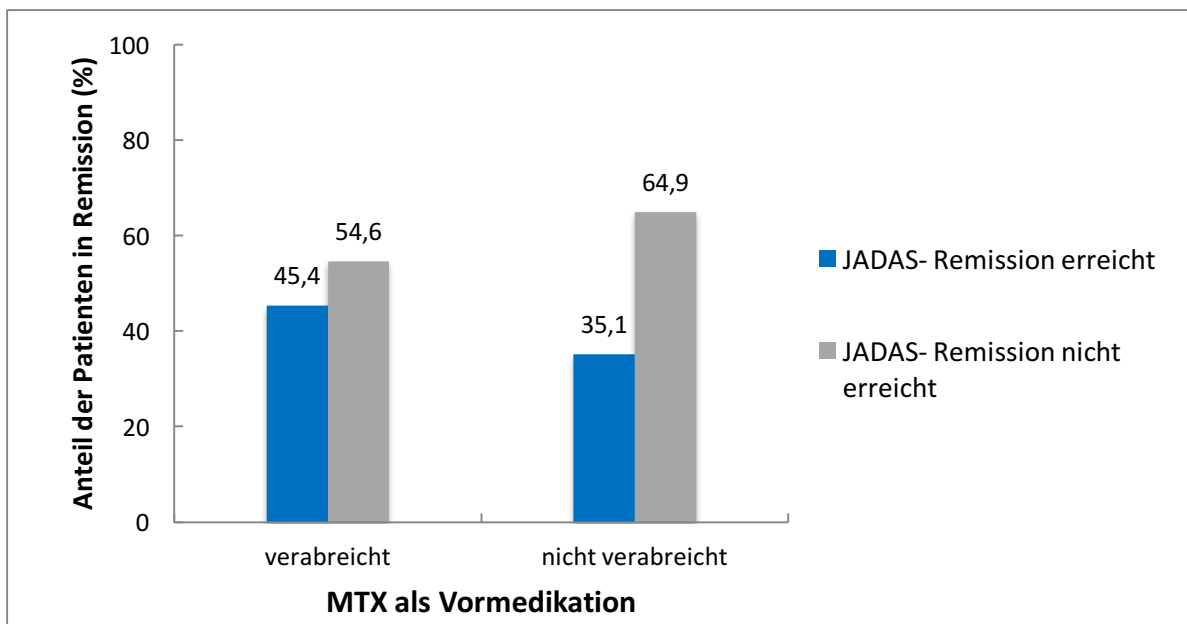


Abb. 16: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept und Methotrexat (MTX)-Vormedikation

Die Remissionsrate bei einer MTX-Vormedikation war mit 45,4 % höher als die in der Gruppe ohne (35,1 %, $p=0,034$) (Abb.16). Für das Erreichen einer Remission durch Etanercept spielten andere Vor- und Begleitmedikationen keine statistisch signifikante Rolle. Auch ob die Patienten zu Therapiebeginn einen poly- oder oligoartikulären Verlauf zeigten, hatte keinen signifikanten Einfluss ($p=0,757$).

Merkmals	Remissionsrate (%)	p-Wert
MTX-Vormedikation ja	45,4	0,034
Nein	35,1	

Tab. 17: signifikante kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept, für alle Ergebnisse siehe Anhang (MTX= Methotrexat, %= Anteil)

Merkmals	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) (pro Inkrement von 1 Einheit)	p-Wert der OR
Eintrittsalter, Jahre	11,4 (8,1-13,7)	0,978 (0,968-0,988)	<0,001
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	3,1 (1,3-6,0)	0,951 (0,930-0,971)	<0,001
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	6,3 (2,7-10,2)	0,976 (0,962-0,990)	0,001
JADAS-10 bei Baseline	16,9 (12,1-22,2)	0,988 (0,981-0,994)	<0,001
Dauer der MS, min	15 (0-60)	0,998 (0,996-1,0)	0,018
Anzahl der aktiven Gelenke	5 (3-10)	0,978 (0,969-0,987)	<0,001
Patienten-VAS in mm	48 (24-70)	0,995 (0,993-0,997)	<0,001
Arzt-VAS in mm	60 (36-78)	0,995 (0,993-0,997)	<0,001
BSG in mm/h	19 (8-38)	0,995 (0,992-0,998)	0,001
CRP in mg/l	6 (2,6-24)	0,995 (0,993-0,998)	0,001
CHAQ-DI	0,625 (0,125-1,125)	0,745 (0,662-0,837)	<0,001
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	6,0 (3,0-11,0)	0,976 (0,967-0,984)	<0,001

Tab. 18: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Jede einzeln untersuchte in Tab. 18 aufgeführte Variable hatte einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-Remission. Die Chance eine Remission zu erreichen sank bei folgenden Faktoren: ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn (OR= 0,976) und bei Beginn der Therapie (OR= 0,978) sowie eine längere Krankheitsdauer vor Therapie mit

einem Biologikum (OR= 0,951). Auch eine höhere Krankheitsaktivität zu Therapiebeginn (JADAS-10 (OR= 0,988), höhere Anzahl der aktiven Gelenke (OR= 0,978) und der CHAQ-Disability Index (OR= 0,745)) wirkten sich negativ auf das Erreichen einer JADAS-Remission aus.

3.2.6 JADAS-Remission in der Adalimumabkohorte

Von 111 Patienten erreichten 33 (29,7 %) Patienten eine JADAS-Remission. Ein signifikanter Einfluss auf die Remissionsrate zeigte sich bei der Vortherapie mit Methotrexat. Während nur 5 % der Patienten ohne MTX-Vorbehandlung eine JADAS-10-Remission erreichten, konnten 35,2 % mit MTX-Vormedikation eine Remission erreichen ($p= 0,008$). Patienten profitieren demnach von einer Vortherapie mit MTX. Andere DMARDs als Vormedikation und jegliche Begleittherapie zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Remissionsraten.

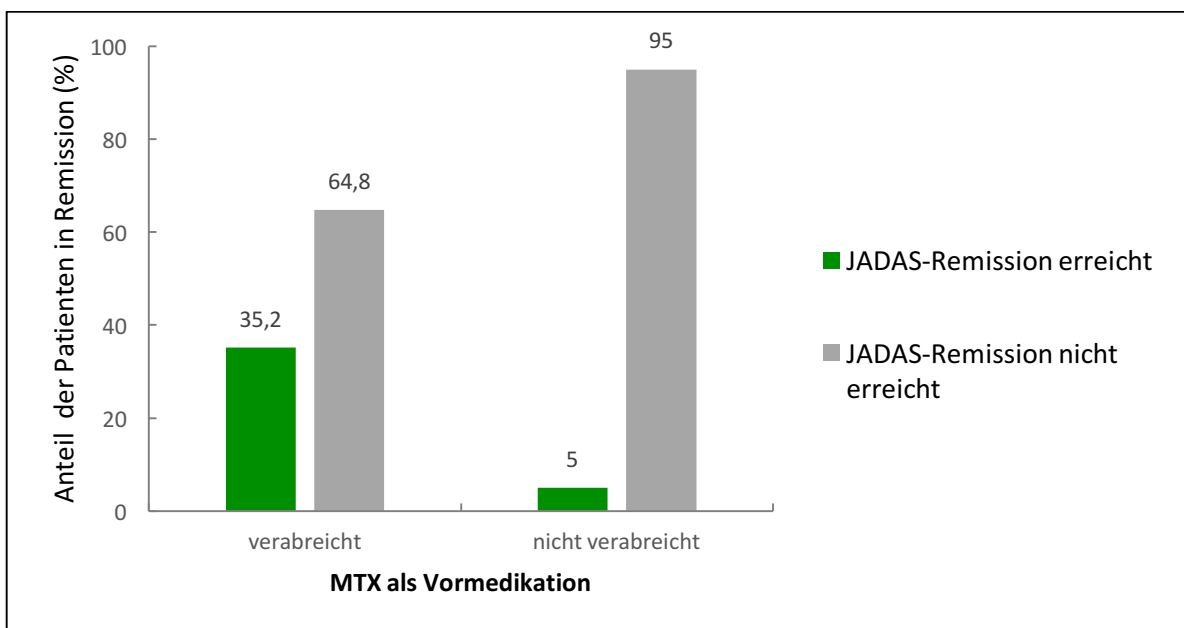


Abb. 17: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab und Methotrexat (MTX)-Vormedikation

Signifikante Unterschiede in den Remissionsraten zeigte sich weder zwischen Patienten mit einer Poly- und einer Oligoarthritis ($p= 0,897$) noch im Vergleich der einzelnen JIA-Kategorien ($p= 0,728$).

Merkmals	Remissionsrate (%)	p-Wert
MTX-Vormedikation ja	35,2	0,008
Nein	5,0	

Tab. 19: kategoriale Einflussfaktoren auf eine JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab, nur signifikante Merkmale; für alle Ergebnisse siehe Anhang (MTX= Methotrexat)

Einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer Remission hatten alle untersuchten Variablen in der Adalimumabkohorte abgesehen des CRPs ($p= 0,122$). Eine schlechtere Chance auf eine JADAS-Remission hatten ältere Patienten bei Erkrankungs- (OR= 0,926) und Therapiebeginn (OR= 0,905) und eine längere Erkrankungsdauer ohne Biologikatherapie (OR= 0,879). Je höher die Krankheitsaktivität war, desto geringer war die Chance auf eine JADAS-Remission.

Merkmals	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) pro Inkrement von 1 Einheit	p-Wert der OR
Eintrittsalter, Jahre	12,4 (8,7-14,3)	0,926 (0,894-0,960)	<0,001
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	3,7 (1,5-7,1)	0,879 (0,817-0,947)	0,001
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	5,4 (2,0-10,7)	0,905 (0,857-0,957)	<0,001
JADAS-10 bei Baseline	14,5 (10,7-20,5)	0,958 (0,932-0,986)	0,003
Dauer der MS, min	10 (0-30)	0,990 (0,981-1,0)	0,039
Anzahl der aktiven Gelenke	4 (2-8)	0,932 (0,882-0,984)	0,011
Patienten-VAS in mm	37,5 (16-57)	0,985 (0,975-0,994)	0,002
Arzt-VAS in mm	52,5 (26,5-75)	0,984 (0,977-0,992)	<0,001
BSG in mm/h	11,5 (7-28,5)	0,975 (0,959-0,992)	0,003
CRP in mg/l	3 (0,9-11,8)	0,983 (0,961-1,005)	0,122
CHAQ-DI	0,375 (0-0,75)	0,507 (0,284-0,906)	0,022
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	5,0 (2,0-8,0)	0,927 (0,880-0,977)	0,004

Tab. 20: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

3.2.7 JADAS-Remission in der Tocilizumabkohorte

Von den 22 Patienten, die Tocilizumab als erstes Biologikum erhielten, erreichten elf (50 %) eine JADAS-Remission. Die Tocilizumab- Patienten hatten den höchsten Anteil der drei Kohorten mit Kortikosteroiden als Begleitmedikation zu Baseline (54,5 %). Es zeigten

sich signifikante Unterschiede im Outcome. Die Patienten, die zusätzlich Kortikosteroide erhielten, wiesen eine signifikant höhere Remissionsrate (75 %) auf als solche ohne Kortikosteroide (20 %, $p=0,010$) (Abb.18). Die Unterschiede in den Remissionsraten bei Vormedikation mit MTX und anderen DMARDs waren insignifikant (jeweils $p=0,062$).

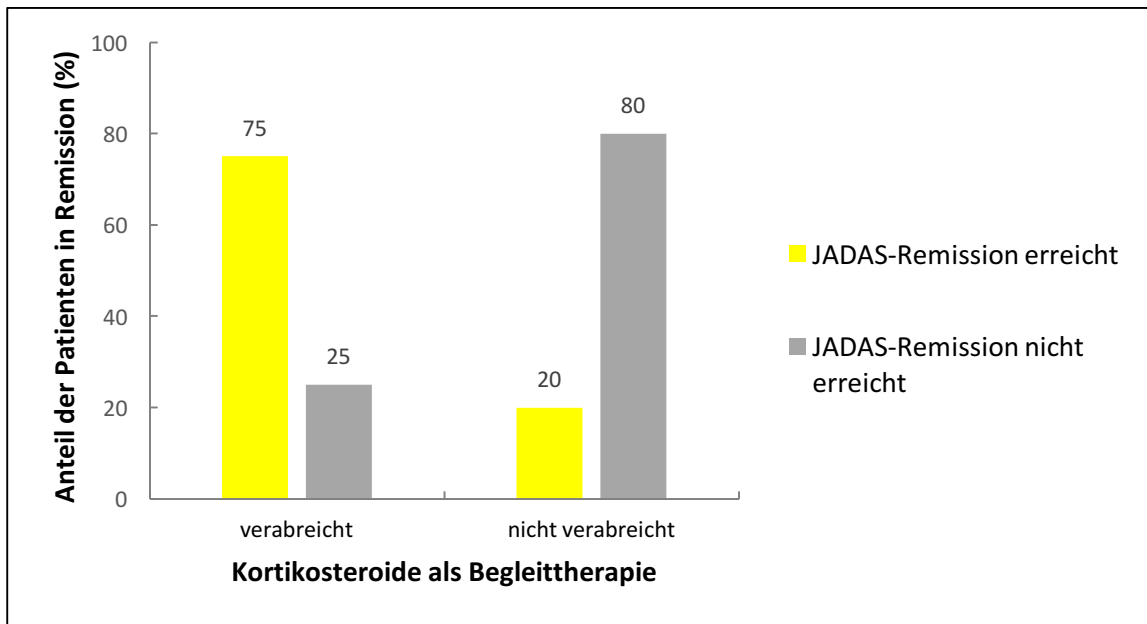


Abb. 18: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Tocilizumab und Kortikosteroidbegleitmedikation

Die Ansprechraten bei Tocilizumab in der JIA-Subgruppe der systemischen JIA sind in Abb. 19 im Vergleich zu der Etanerceptkohorte dargestellt. Daran lässt sich feststellen, dass die Remissionsraten in der Tocilizumabkohorte zu jeder Zeit höher als in der Etanerceptkohorte waren.

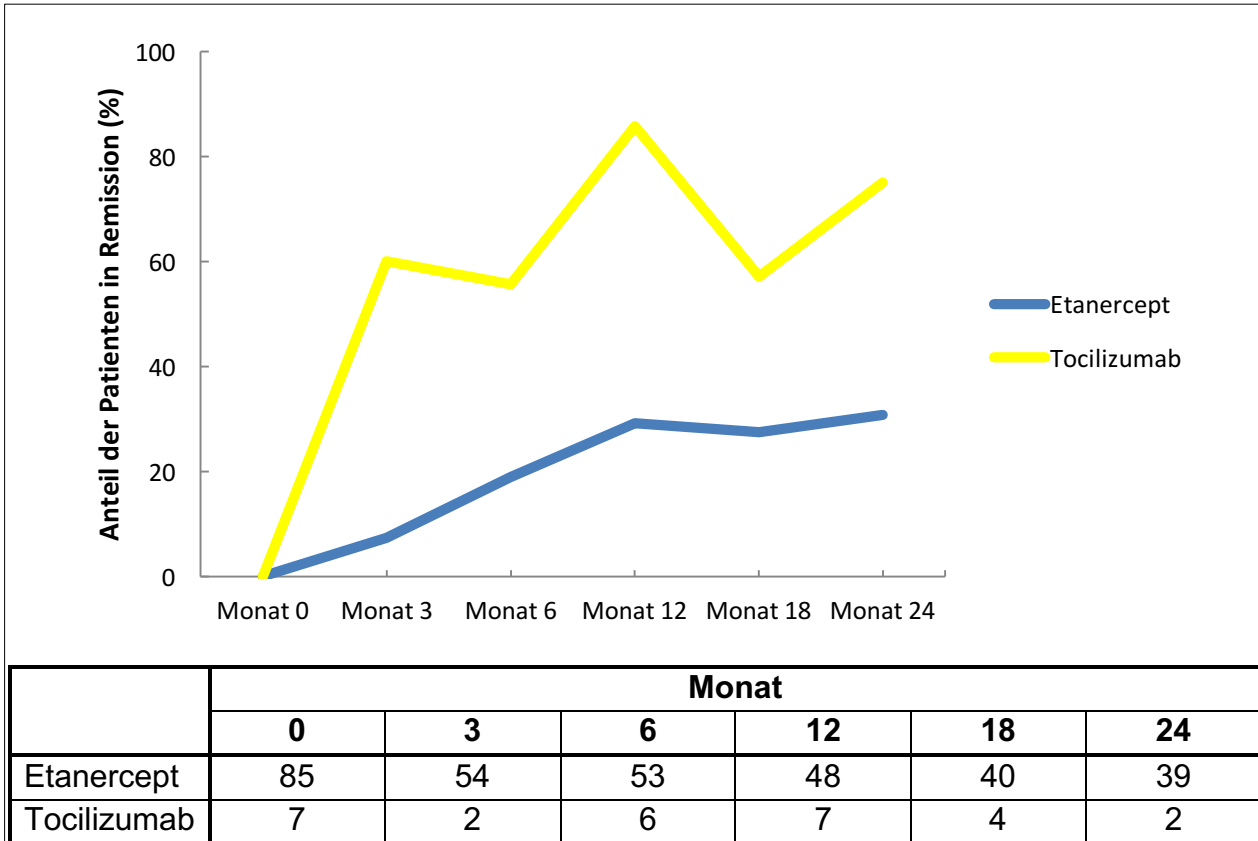


Abb. 19: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei systemischer JIA (Juveniler idiopathischer Arthritis) bei Ersttherapie der JIA mit Etanercept (n= 98) und Tocilizumab (n= 16) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten

Das Auftreten einer JADAS-Remission in der Tocilizumabkohorte wurde durch keines der untersuchten stetigen Merkmale signifikant beeinflusst (siehe Tab. 63 im Anhang).

Merkmals	Remissionsrate (%)	p-Wert
Steroid-Begleittherapie ja	75,0	0,010
Nein	20,0	

Tab. 21: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Tocilizumab, nur signifikante Merkmale für weitere Ergebnisse siehe Anhang

3.2.8 Logistische Regression der JADAS-Remission der Ersttherapie

Der Gesamteinfluss der korrelierten Variablen auf das Auftreten einer JADAS-Remission wurde mithilfe einer multifaktoriellen logistischen Regression untersucht. Es wurden alle korrelierten Variablen eingeschlossen sowie die Remissionsergebnisse von Etanercept mit denen von Adalimumab bzw. Tocilizumab verglichen.

Die Genauigkeit des Modells lag durchschnittlich bei 62,3 % mit 74,1 % für „JADAS-Remission erreicht“ (Spezifität) und 47,6 % für „JADAS-Remission nicht erreicht“ (Sensitivität).

Es waren folgende Variablen signifikant und zeigten einen positiven Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-Remission: eine kürzere Erkrankungsdauer (OR= 0,962), eine geringere Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung (LOM, OR= 0,985), eine niedrigere globale Einschätzung des Arztes zur Krankheitsaktivität (Arzt-VAS (OR= 0,994)) und mit dem größten positiven Einfluss ein geringerer CHAQ-Disability Index (OR= 0,795). Eine begleitende MTX-Therapie bei Baseline (M0_MTX (OR= 0,963)) sowie im Monat drei (M3_MTX (OR= 1,944)) zeigte sich ebenfalls günstig für ein Erreichen einer JADAS-Remission. Auch eine erfolgreiche MTX-Vormedikation (Vormedi_MTX (OR= 2,168)) erhöht die Chance auf eine JADAS-Remission.

Variable	Regressionskoeffizient	p-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Erkrankungsdauer	-0,039	0,027	0,962	0,929	0,995
LOM	-0,015	0,031	0,985	0,972	0,999
Vormedi_MTX	0,774	<0,001	2,168	1,580	2,975
M0_MTX	-0,037	<0,001	0,963	0,947	0,980
M3_MTX	0,655	<0,001	1,944	1,490	2,536
Arzt_VAS	-0,006	0,005	0,994	0,990	0,998
CHAQ-DI	-0,229	0,014	0,795	0,662	0,955

Tab. 22: Regressionsanalyse der JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (OR= Odds Ratio (pro Inkrement von 1 Einheit), LOM= limitation of movement, MTX= Methotrexat, Vormedi= Vormedikation, M0= bei Monat 0, M3= bei Monat 3, VAS= visuelle Analogskala, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index)

Der Unterschied der Remissionsraten zwischen Adalimumab und Etanercept war signifikant. Die Chance auf eine JADAS-Remission durch Adalimumab verglichen mit Etanercept war signifikant schlechter (OR= 0,494 und einem Regressionskoeffizienten von -0,706). Die Chance durch Tocilizumab eine Remission zu erreichen war höher als durch Etanercept (OR= 1,839 und einem Regressionskoeffizienten von 0,609) allerdings bei fehlender Signifikanz durch die geringe Anzahl von Tocilizumab-Patienten (Abb. 12).

Variable	Regressionskoeffizient	p-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
ADA vs. ETA	-0,704	0,003	0,494	0,313	0,782
TOC vs. ETA	0,607	0,239	1,835	0,666	5,054

Tab. 23: Regressionsanalyse bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab, Tocilizumab und Etanercept (OR= Odds Ratio (pro Inkrement von 1 Einheit), ADA= Adalimumab, ETA= Etanercept, TOC= Tocilizumab)

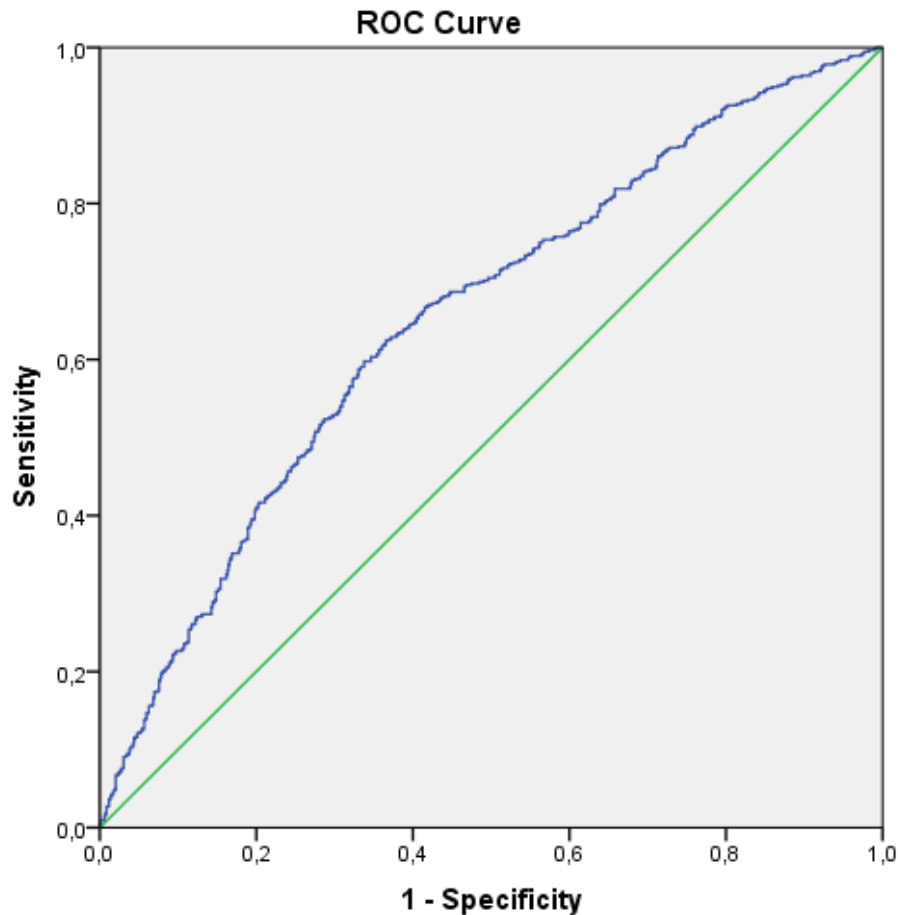


Abb. 20: ROC-Kurve der Regressionsanalyse der JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie mit Biologika der Juvenilen idiopathischen Arthritis, Area under the Curve 0,652

3.3 Patientencharakteristika bei Zweittherapie mit einem Biologikum

269 Patienten erhielten ein zweites Biologikum, 234 mit Polyarthritits und 35 mit Oligoarthritits. 170 (63,2 %) erhielten Adalimumab, 29 (10,8 %) Infliximab, 25 (9,3 %) Anakinra, 17 Tocilizumab, 10 Etanercept, 14 Abatacept und 4 Golimumab. Für Analysen war die Fallzahl lediglich in der Adalimumabgruppe groß genug (siehe Abb. 22 und 23). Alle anderen Biologika wurden zu einer Kohorte mit 99 Patienten zusammengeschlossen.

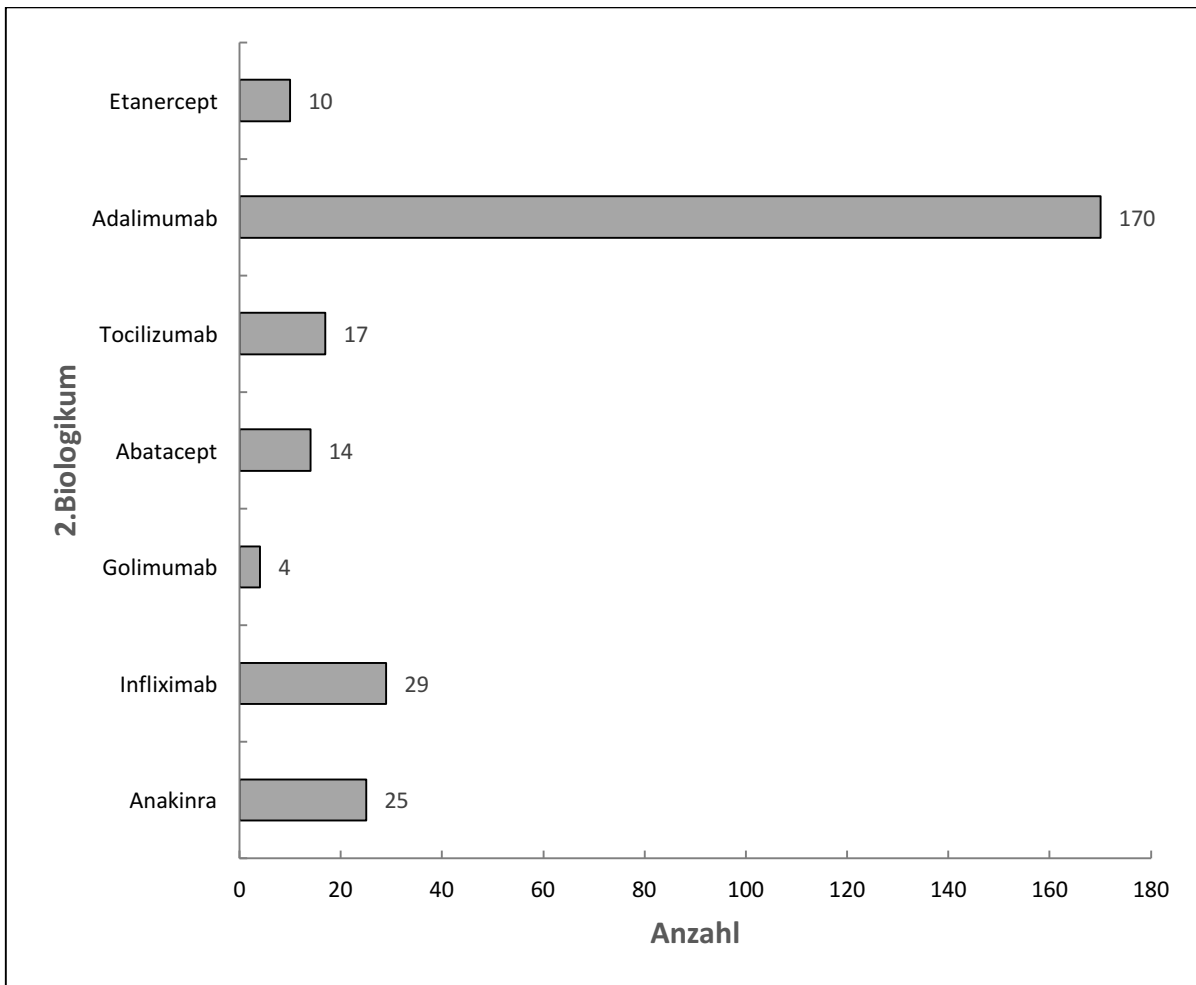


Abb. 21: Häufigkeiten der Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit einem Biologikum (n= 269)

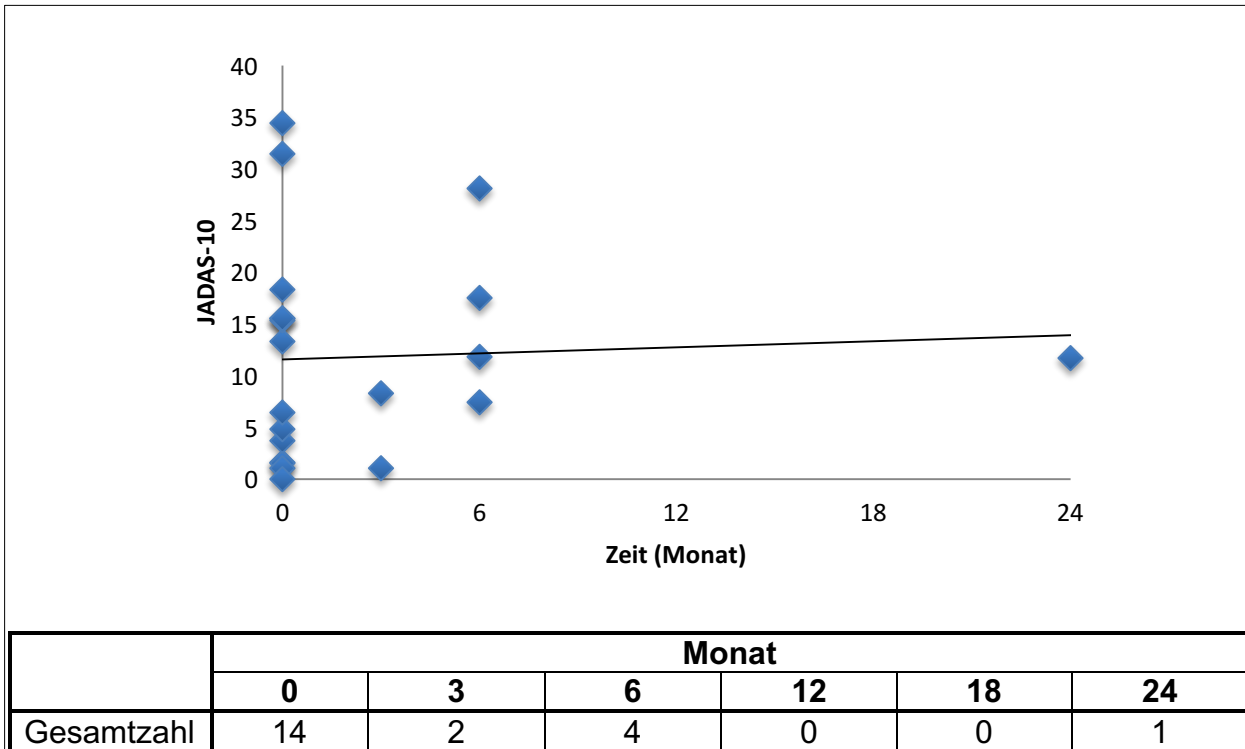


Abb. 22: Verlauf des Juvenile Arthritis Disease Activity Scores (JADAS-10) mit Infliximab als Zweitbiologikum bei Juveniler idiopathischer Arthritis (n= 29) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten

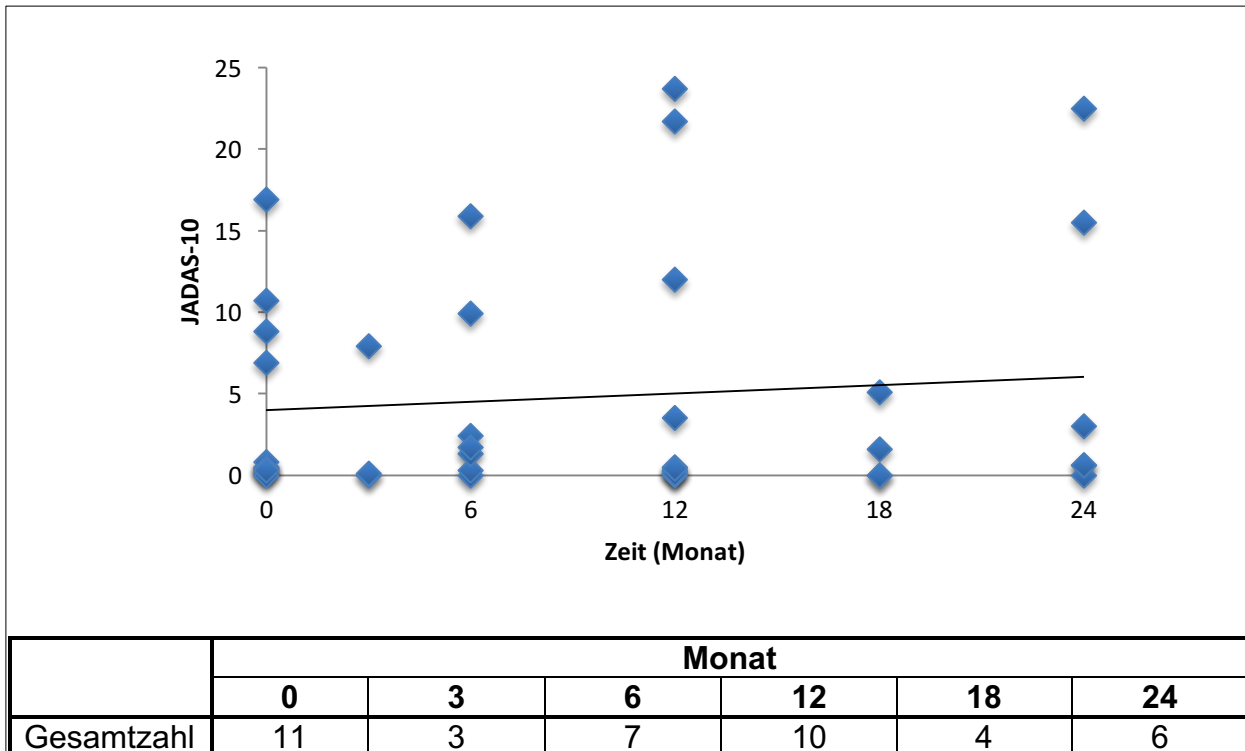


Abb. 23: Verlauf des Juvenile Arthritis Disease Activity Scores (JADAS-10) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Anakinra (n= 25) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten

3.3.1 Adalimumab als Zweittherapie

3.3.1.1 Patientencharakteristika bei Baseline

Die Adalimumabkohorte bestand aus 170 Patienten. 73 % waren weiblich. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn war 6,3 (\pm 4,1) Jahre, die Erkrankungsdauer bis Therapiebeginn mit einem ersten Biologikum war 3,6 (\pm 3,0) Jahre. Bei Therapiestart des ersten Biologikums waren die Kinder durchschnittlich 9,9 (\pm 3,8) Jahre und beim Start mit einem zweiten Biologikum 12,7 (\pm 4,0) Jahre alt. Die Therapiedauer vor dem Wechsel zu einem zweiten Biologikum betrug durchschnittlich 2,4 (\pm 2,03) Jahre. Nur ein Patient erhielt vor dem Wechsel als erstes Biologikum Tocilizumab, 169 erhielten zuvor Etanercept. Die Mehrheit der Kinder (n= 68) wies eine seronegative Polyarthritits (40 %) und eine erweiterte Oligoarthritits (n= 43, 25,3 %) auf. Die Hälfte der Patienten (53,5 %) hatte ANAs, 41,5 % hatten eine Uveitis-Anamnese.

3.3.1.2 Krankheitsaktivität

Der mediane JADAS bei Beginn des zweiten Biologikums war 8,45. Der Verlauf ist in Abb. 24 dargestellt. Weitere Parameter der Krankheitsaktivität bei Baseline sind in Tab. 29 aufgezeigt.

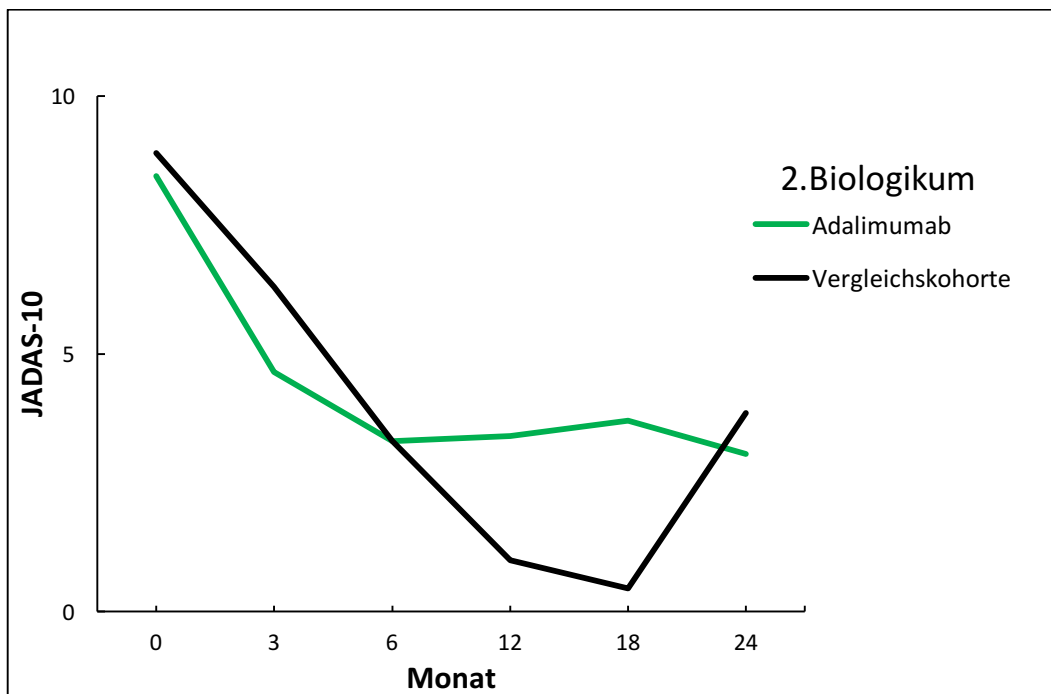


Abb. 24: Verlauf (Median) des Juvenile Arthritis Disease Activity Scores (JADAS-10) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (n= 170) und anderen Biologika (n=99)

3.3.1.3 Poly- und Oligoarthritispatienten der Adalimumabkohorte

Von den 170 Adalimumabpatienten mit einem zweiten Biologikum hatten 144 Patienten zu Baseline eine Polyarthritis und 26 Patienten eine Oligoarthritis. Kinder aus der Polyarthritisgruppe waren bei Erkrankungsbeginn mit 5,9 (\pm 4,1) gegenüber 8,5 (\pm 4,3) Jahren sowie bei Therapiestart des ersten Biologikums mit 9,7 (\pm 3,7) gegenüber 11,6 (\pm 3,5) Jahren jünger als die Kinder mit einer Oligoarthritis ($p= 0,008$, $p= 0,009$). Auch das Alter bei Therapiebeginn mit einem zweiten Biologikum war bei Polyarthritis mit 12,5 (\pm 4,1) Jahren geringer als bei Oligoarthritis (14,0 (\pm 3,2) Jahre; $p= 0,049$). Mehr Polyarthritispatienten waren weiblich (76 % vs. 54 %, $p= 0,017$) und wiesen ANAs auf (57 % vs. 33 %; $p= 0,032$). HLA-B27 war bei 52 % mit Oligoarthritis positiv, aber nur bei 11 % mit Polyarthritis ($p < 0,001$), wahrscheinlich aufgrund eines höheren Anteils der ERA-Patienten in der Oligoarthritisgruppe (50 % vs. 1,4 %; $p < 0,001$). Die meist schwerer erkrankten Patienten mit einer Polyarthritis erhielten häufiger als Oligoarthritispatienten eine MTX-Vormedikation (94 % vs. 81 %; $p < 0,001$) sowie eine Steroidbegleitmedikation zusätzlich zum ersten (51 % vs. 27 %; $p= 0,022$) sowie zum zweiten Biologikum (49 % vs. 23 %; $p= 0,016$).

Merkmal	Polyarthritis n= 144	Oligoarthritis n= 26	p-Wert
Geschlecht , weiblich (n; %)	110; 76,4 %	14; 53,8 %	0,017 °
Alter bei Erkrankungsbeginn , Jahre (MW ±SD)	5,9 (±4,1)	8,5 (±4,3)	0,008 *
Alter bei Therapiestart 1. Biol. , Jahre	9,7 (±3,7)	11,6 (±3,5)	0,009 *
Alter bei Therapiestart 2. Biol. , Jahre	12,5 (±4,1)	14,0 (±3,2)	0,049 *
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	7; 4,9 %	-
	RF-JIA	68; 47,2 %	-
	RF+ JIA	17; 11,8 %	-
	persOligo	-	7; 26,9 %
	extOligo	43; 29,9 %	-
	ERA	2; 1,4 %	13; 50 %
	PsA	5; 3,5 %	6; 23,1 %
unclass JIA	2; 1,4 %	-	<0,001 °
ANA + (n; %)	77; 57 %	8; 33,3 %	0,032°
HLA-B27 + (n; %)	14; 11 %	13; 52 %	<0,001 °
Vormedikation MTX (n; %)	979; 93,5 %	194; 80,8 %	<0,001 °
Begleitmedikation Steroide bei Baseline (n; %)	74; 51,4 %	7; 26,9 %	0,022°
Begleitmedikation Steroide bei erster 2. Biologikum-Gabe (n; %)	68; 48,6 %	6; 23,1 %	0,016 °

Tab. 24: Patientencharakteristika von Poly- und Oligoarthritispatienten mit Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab; *= Mann-Whitney-U-Test, °= Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test; signifikante Parameter, gesamte Tabelle siehe Anhang (MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, n= Anzahl, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/+/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis, ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen)

Die in Tab. 25 aufgeführten Parameter waren bei Polyarthritis signifikant höher als bei Oligoarthritis. Alle weiteren Faktoren finden sich im Anhang.

Merkmal	Polyarthritis n= 144	Oligoarthritis n= 26	p-Wert
JADAS-10 (MW±SD)	17,9 (±8,1)	13,1 (±4,3)	0,016*
Anzahl der aktiven Gelenke (MW±SD)	9,3 (±10,6)	3,1 (±2,9)	<0,001 *
BSG in mm/h (MW±SD)	28,7 (±25,2)	20,3 (±14,6)	0,036*
LOM (MW±SD)	9,7 (±11,2)	3,2 (±2,0)	<0,001 *

Tab. 25: signifikante Krankheitsaktivität der Poly- und Oligoarthritispatienten mit Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab bei Baseline); *= Mann-Whitney-U-Test; gesamte Tabelle siehe Anhang (MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n= Anzahl, JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, LOM= limitation of movement)

3.3.2 Kohorte mit anderen Zweitbiologika

3.3.2.1 Patientencharakteristika bei Baseline

Die Kohorte mit einer Zweittherapie mit anderen Biologika als Adalimumab besteht aus 99 Patienten. Davon waren ungefähr zwei Drittel weiblich. Die Kinder waren bei Erkrankungsbeginn durchschnittlich 5,4 (\pm 4,3) Jahre und bei Therapiebeginn 10 (\pm 4,2) Jahre alt. Es dauerte circa 3,8 (\pm 3,2) Jahre bis eine Therapie mit einem ersten Biologikum, das bis zu einem Wechsel zu einem zweiten Biologikum durchschnittlich 2,4 (\pm 3,2) Jahre verabreicht wurde, begonnen wurde. Auch hier wurde bei über 90 % vor Start des ersten Biologikums mit MTX behandelt. Während begleitend zur Ersttherapie mit einem Biologikum zeitgleich noch circa 80 % der Patienten MTX verabreicht wurde, erfolgte dies bei einem zweiten Biologikum nur bei 60 % der Patienten eine MTX-Begleitmedikation verwendet. Ähnlich verhielt es sich auch bei Kortikosteroiden als Begleitmedikation. 74 % erhielten während der ersten Therapie mit einem Biologikum Kortikosteroide und nur 51 % bei Einsatz eines zweiten Biologikums. Weitere Charakteristika sind in Tab. 66 aufgeführt.

3.3.2.2 Krankheitsaktivität

Der JADAS-10 bei Baseline betrug durchschnittlich 19,8 (\pm 8,3) und der Median 18,9 (13,9- 26,2). Der Verlauf des Medians ist in Abb. 24 dargestellt. Bei den anderen Parametern zeigte sich, dass die globale Einschätzung des Arztes höher war (62,1 (\pm 27,7)) als des Betroffenen selbst (54,7 (\pm 27,7)). Weitere Parameter sind in Tab. 29 dargestellt.

3.3.2.3 Poly- und Oligoarthritispatienten der Kohorte mit anderen Zweitbiologika

Von den 99 Patienten hatten 90 Kinder eine Polyarthrititis und neun eine Oligoarthrititis. Außer den Unterschieden in den JIA-Kategorien erwies sich kein Patientenmerkmal zu Baseline als signifikant.

Merkmal		Polyarthritis n= 90	Oligoarthritis n= 9	p-Wert
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	32; 35,6 %	-	<0,001 °
	RF-JIA	31; 34,4 %	-	
	RF+ JIA	5; 5,6 %	-	
	persOligo	-	2; 22,2 %	
	extOligo	17; 18,9 %	-	
	ERA	1; 1,1 %	5; 55,6 %	
	PsA	2; 2,2 %	2; 22,2 %	
	unclass JIA	2; 2,2 %	-	

Tab. 26: Patientencharakteristika bei Poly- und Oligoarthritis der Kohorte mit anderen Biologika als Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis bei Baseline; *= Mann-Whitney-U-Test, °= Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test; nur signifikante Werte, gesamte Tabelle siehe Anhang (MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, IQR= Interquartilränge, n= Anzahl, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Die Krankheitsaktivität war wie in der Adalimumabkohorte bei Polyarthritis höher als bei Oligoarthritis. Ein besonders großer Unterschied bestand bei dem JADAS-10 mit 20 gegenüber 11,5 Punkten bei Baseline ($p= 0,011$) sowie beim CRP mit 37,6 mg/l im Vergleich zu 4,4 mg/l ($p= 0,022$).

Merkmal	Polyarthritis n= 90	Oligoarthritis n= 9	p-Wert
JADAS-10 (MW±SD)	20,3 (±7,9)	11,5 (±8,9)	0,011 *
Anzahl der aktiven Gelenke (MW±SD)	9,9 (±8,4)	2,2 (±1,3)	<0,001 *
BSG in mm/h (MW±SD)	34,9 (±27,6)	15,4 (±25,1)	0,006 *
CRP in mg/l (MW±SD)	37,6 (±54,4)	4,4 (±3,9)	0,022 *
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung(MW±SD)	10,9 (±10,7)	2,0 (±1,6)	<0,001 *

Tab. 27: Krankheitsaktivität bei Poly- und Oligoarthritis bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit einem anderen Biologika als Adalimumab zu Baseline;*= Mann-Whitney-U-Test; nur signifikante Werte, gesamte Tabelle siehe Anhang (MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n= Anzahl, JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein)

3.3.3 Zweittherapie mit Adalimumab oder einem anderen Zweitbiologikum

3.3.3.1 Patientencharakteristika

Der Vergleich von Adalimumab mit allen anderen Zweitbiologika ergab mehrere signifikante Unterschiede (siehe Tab. 28). Während in der Kohorte mit allen anderen Biologika die Mehrheit der Patienten (33 %) eine systemische JIA und eine seronegative

Polyarthritits (31 %) bei Baseline hatten, waren in der Adalimumabkohorte die JIA-Kategorien seronegative Polyarthritits (40 %) und erweiterte Oligoarthritits (25 %) am häufigsten (40 %) ($p < 0,001$).

In der Adalimumabkohorte hatten 54 % ANAs, in der Kohorte mit allen anderen Biologika nur 33 % ($p = 0,001$). Bei Adalimumab erhielten 48 % mit dem ersten Biologikum begleitend Kortikosteroide, bei anderen Biologika 74 % ($p < 0,001$).

Merkmal		Adalimumab n= 170	andere Biologika n= 99	p-Wert
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	7; 4,1 %	32; 32,3 %	<0,001 °
	RF-JIA	68; 40 %	31; 31,3 %	
	RF+ JIA	17; 10 %	5; 5,1 %	
	persOligo	7; 4,1 %	2; 2,0 %	
	extOligo	43; 25,3 %	17; 17,2 %	
	ERA	15; 8,8 %	6; 6,1 %	
	PsA	11; 6,5 %	4; 4,0 %	
	unclass JIA	2; 1,2 %	2; 2,0 %	
ANA + (n (Gesamtanzahl); %)		85 (159); 53,5 %	31 (95); 33 %	0,001 °
Begleitmedikation Steroide bei Baseline (n; %)		81; 48 %	73; 74 %	<0,001 °

Tab. 28: Patientencharakteristika bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab und mit anderen Biologika im Vergleich, für weitere Ergebnisse siehe Anhang; * = Mann-Whitney-U-Test, ° = Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test (MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, IQR = Interquartilränge, n = Anzahl, % = Anteil, systJIA = systemische Arthritis, RF-/ +polyJIA = Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritits, pers/extOligo = persistierende/erweiterte Oligoarthritits, ERA = enthesitis related arthritis, PsA = Psoriasisarthritis, unclass = unklassifizierbare Arthritis, ANA = antinukleäre Antikörper)

3.3.3.2 Krankheitsaktivität

Die Unterschiede in den Merkmalen der Krankheitsaktivität waren alle ausgenommen der Dauer der Morgensteifigkeit ($p = 0,214$) in der Kohorte mit allen anderen Biologika mit mehrheitlich systemischen JIA- und Polyarthrititspatienten signifikant höher als in der Adalimumabkohorte (siehe Tab. 29).

Merkmal	Adalimumab n= 170	andere Biolo- gika n=99	p-Wert
JADAS-10 (MW ±SD)	17,0 (±7,8)	19,8 (±8,3)	0,015*
Dauer der MS in min (MW ±SD)	33,0 (±47,7)	46,4 (±69)	0,214*
Anzahl der aktiven Gelenke (MW±SD)	7,1 (±9,6)	8,0 (±7,7)	0,021*
Patienten-VAS in mm (MW ±SD)	48,3 (±25,6)	54,7 (±27,7)	0,047*
Arzt-VAS in mm (MW ±SD)	52,8 (±28,9)	62,1 (±27,7)	0,011*
BSG in mm/h (MW ±SD)	27,9 (±24,9)	34,1 (±26,6)	0,037*
CRP in mg/l (MW ±SD)	19,3 (±27,5)	38,1 (±53,2)	0,009*
CHAQ-DI (MW ±SD)	0,76 (±0,74)	1,0 (±0,8)	0,011*
Anzahl Gelenke mit Bewegungs- einschränkung (MW ±SD)	8,29 (±10,3)	10,0 (±10,1)	0,042*

Tab. 29: Krankheitsaktivität bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab und anderen Biologika im Vergleich; *= Mann-Whitney-U-Test (MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n= Anzahl, JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl)

3.4 JADAS-MDA und JADAS-Remission bei Zweittherapie

In der Adalimumabkohorte erreichten 105 (61,8 %) von 170 Patienten eine Minimale Krankheitsaktivität (polyartikulär 89 von 144 Patienten (61,8 %), oligoartikulär 16 von 26 Patienten (61,5 %)). In der Kohorte mit allen anderen Biologika erreichten 37 (37,4 %) von 99 Patienten eine MDA (polyartikulär 35 von 90 Patienten (38,9 %), oligoartikulär zwei von neun Patienten (22,2 %)). 71 von 170 Patienten (41,8 %) aus der Adalimumabkohorte und 23 von 99 Patienten (23,2 %) aus der Kohorte mit allen anderen Biologika erreichten eine JADAS-Remission. In Abb. 25 und 26 sind die Ansprechraten der JADAS-Remission und -MDA in beiden Kohorten der Zweittherapie dargestellt.

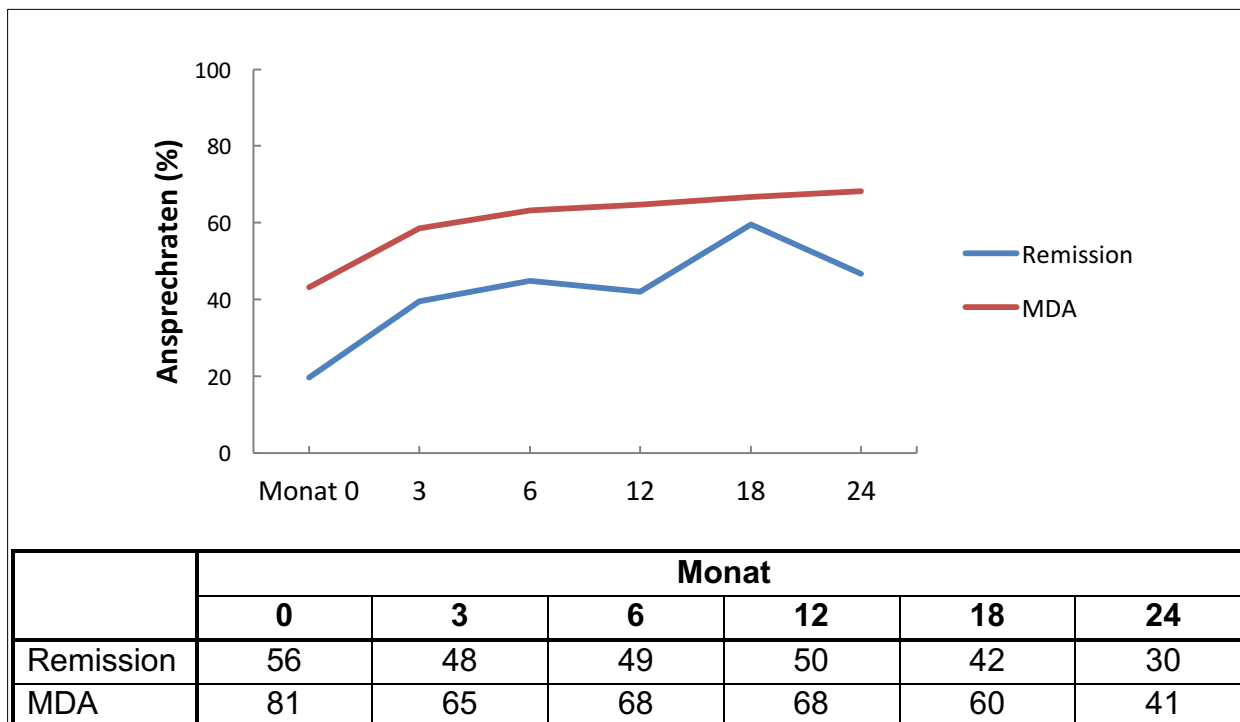


Abb. 25: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission sowie der JADAS-Minimal Disease Activity (MDA) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (n= 170) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten

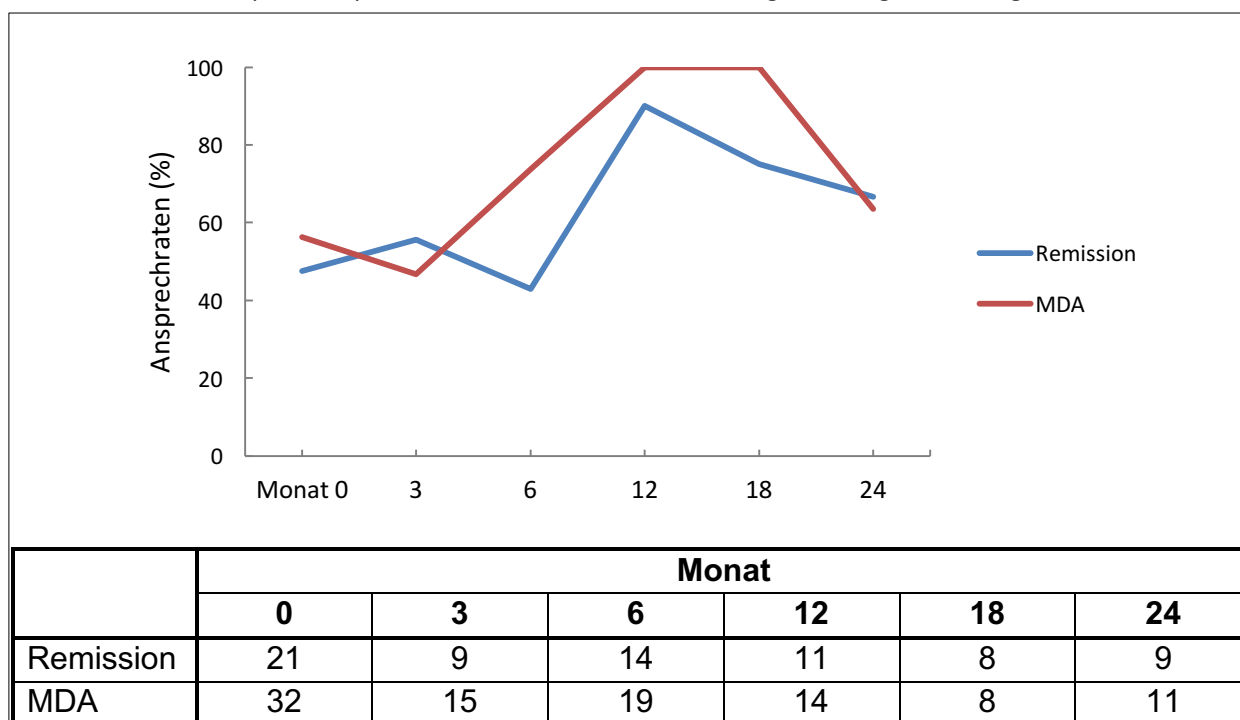


Abb. 26: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission sowie der JADAS-Minimal Disease Activity (MDA) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika (n= 99) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten

3.4.1 JADAS-MDA in der Adalimumabkohorte

105 Patienten erreichten eine JADAS-MDA. Das Auftreten einer MDA wurde weder durch eine MTX- oder Kortikosteroid- Begleitmedikation noch durch eine Vormedikation mit anderen DMARDs als MTX signifikant beeinflusst. Patienten mit MTX-Vormedikation bei Baseline erreichten signifikant häufiger eine JADAS-MDA (64 %) als solche ohne (22,2 %; $p= 0,012$).

Merkmal	MDA-Rate (%)	p-Wert
MTX-Vormedikation ja	64,0	0,012
Nein	22,2	

Tab. 30: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab, für weitere Ergebnisse siehe Anhang (MTX= Methotrexat)

Bei der Berechnung von univariaten Odds Ratios (OR) wurden mehrere Variablen als signifikant identifiziert. Günstig auf das Erreichen einer JADAS-MDA wirkte sich ein geringeres Alter bei Erkrankungsbeginn (OR= 1,056) sowie bei Therapieanfang mit einem Biologikum (OR= 1,030) aus. Auch eine geringere Therapiedauer mit dem ersten Biologikum (OR= 1,012) erhöhte die Chance auf eine JADAS-MDA. Von den Krankheitsaktivitätsparametern beeinflussten mehrere Variablen die Chance auf ein Erreichen einer JADAS-MDA mit Adalimumab als Zweitbiologikum positiv. Patienten aus dieser Kohorte profitierten von einem niedrigeren JADAS-10 bei Baseline (OR= 1,021), einer geringeren globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität des Patienten (OR= 1,007), einer niedrigeren BSG (OR= 1,009) sowie einem geringem CHAQ-DI (OR= 1,417).

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) ^o	p-Wert (OR)
Eintrittsalter , Jahre	10,3 (6,6-13,1)	1,030 (1,001-1,060)	0,045
Therapiedauer mit 1.Biol. , Jahre	2 (0,5-3,5)	1,012 (1,003-1,021)	0,006
Alter bei Erkrankungsbeginn , Jahre	5,2 (2,5-10,0)	1,056 (1,013-1,102)	0,010
JADAS-10 bei Baseline	15,7 (11,2-23,5)	1,021 (1,002-1,041)	0,033
Patienten-VAS in mm	48 (30-67)	1,007 (1,001-1,014)	0,021
BSG in mm/h	20 (8,4-41)	1,009 (<1,0-1,018)	0,040
CHAQ-DI	0,5(0,125-1,188)	1,417 (1,030-1,947)	0,032

Tab. 31: stetige Einflussfaktoren auf eine JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) (insgesamt) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (n= 170); ^o= pro Inkrement von 1 Einheit; für weitere Ergebnisse siehe Anhang (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, VAS = visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, IQR =Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall)

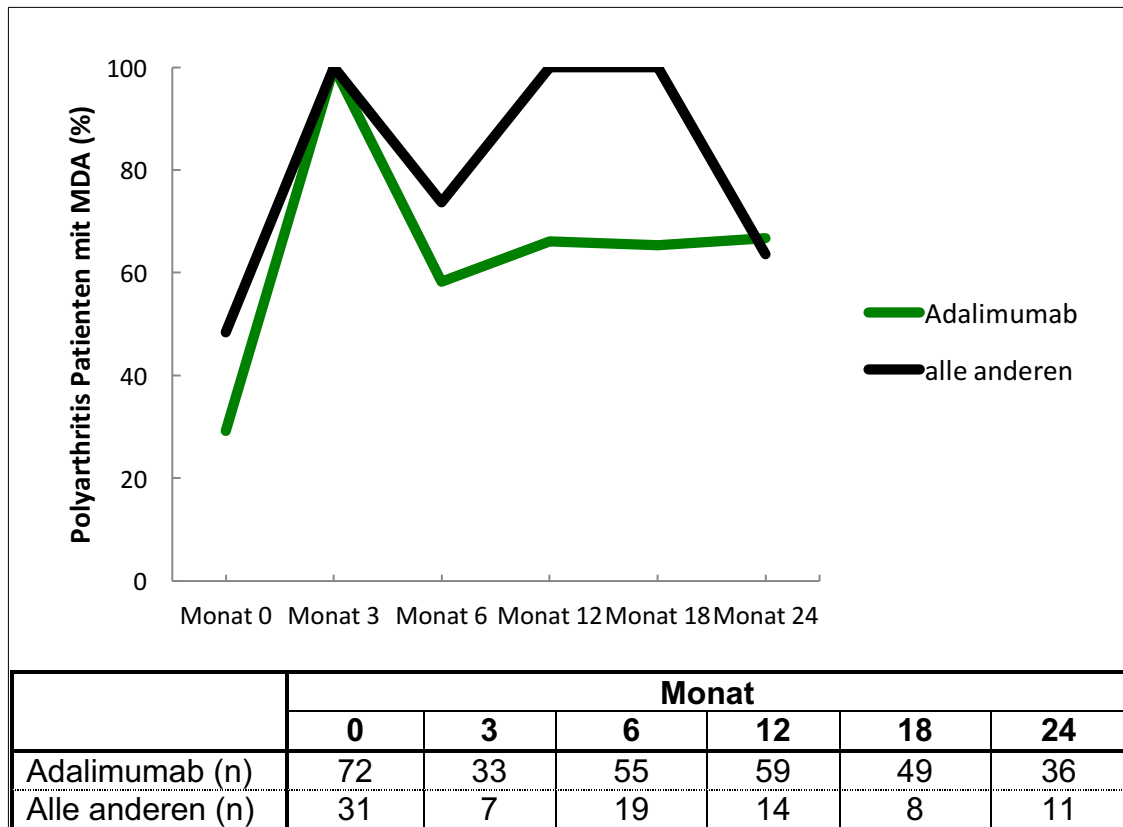


Abb. 27: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis bei Polyarthritiden (JADAS < 3,8) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten

Es erreichten 89 von 144 Patienten mit einer Polyarthritiden (JADAS < 3,8) und Adalimumab als Zweitbiologikum eine JADAS-MDA (61,8 %). Waren Patienten mit MTX vorbehandelt, so erreichten diese zu 64 % eine MDA, solche ohne diese Vorbehandlung zu 22 % ($p=0,012$). Waren Patienten allerdings mit anderen DMARDs vorbehandelt, so erreichten diese nur zu 45 % eine JADAS-MDA, solche ohne diese Vormedikation zu 66 % ($p=0,031$; siehe Tab. 33). Von den untersuchten stetigen Variablen (siehe Tab. 34) waren eine kürzere Dauer der Therapie mit dem ersten Biologikum (OR= 1,012), ein geringeres Alter bei Erkrankungsbeginn (OR= 1,051) und ein geringerer CHAQ-DI-Index bei Baseline (OR= 1,476) signifikant und günstig für das Erreichen einer JADAS-MDA.

Merkmals	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) [°]	p-Wert (OR)
Therapiedauer mit 1.Biol., Jahre	2 (1-4,25)	1,012 (1,003-1,021)	0,009
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	4,8(2,2-9,8)	1,051(1,002-1,102)	0,041
CHAQ-DI	0,625(0,125-1,125)	1,476(1,050-2,075)	0,025

Tab. 32: stetige Einflussfaktoren auf JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab bei Polyarthritits (n= 170); °= pro Inkrement von 1 Einheit; für weitere Ergebnisse siehe Anhang (CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall)

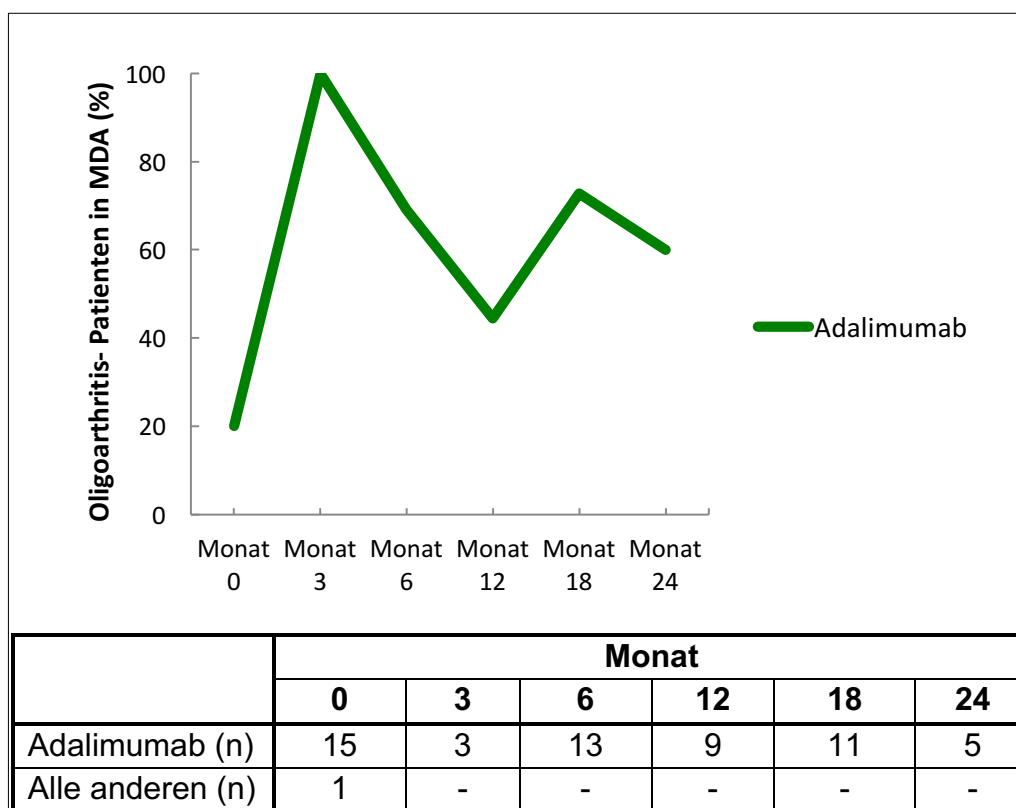


Abb. 28: JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis bei Oligoarthritis (JADAS < 2,0) mit tabellarischer Darstellung der zugrundeliegenden Patienten

16 von 26 Patienten mit Oligoarthritis (JADAS < 2,0) und Adalimumab als zweites Biologikum erreichten eine JADAS-MDA (61,5 %). Zwei der untersuchten Variablen (Tab. 33 und 34) hatten einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-MDA. Männliche Patienten (83,3 %) erreichten doppelt so oft eine MDA wie weibliche (42,9 %; p= 0,034).

Je niedriger der JADAS-10 bei Baseline war, desto höher war die Chance auf das Erreichen einer JADAS-MDA (OR= 1,089).

Merkmal	MDA-Rate Polyarthrititis	p-Wert	MDA-Rate Oligoarthrititis	p-Wert
Geschlecht weiblich	64,5 %	0,224	42,9 %	0,034
männlich	52,9 %		83,3 %	
MTX-Vormedikation ja	64,4 %	0,012	61,5 %	-
Nein	22,2 %		-	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	45,2 %	0,031	71,4 %	0,529
Nein	66,4 %		57,9 %	

Tab. 33: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA für Poly- und Oligoarthrititis bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab, für weitere Ergebnisse siehe Anhang (MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs)

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) ^o	p-Wert (OR)
JADAS-10 bei Baseline	12,1 (10-14,1)	1,089 (1,004-1,180)	0,039

Tab. 34: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab bei Oligoarthrititis (n= 170); ^o= pro Inkrement von 1 Einheit; für weitere Ergebnisse siehe Anhang (IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio)

3.4.2 JADAS-MDA bei anderen Zweitbiologika

Insgesamt erreichten 37 von 99 Patienten (37,4 %) aus der Kohorte mit allen anderen Biologika eine JADAS-MDA. Nach Erstellen einer Kreuztabelle sowie folgendem Chi-Quadrat-Test zeigte sich als signifikanten Einflussfaktor auf das Erreichen eine MDA die Vormedikation mit anderen DMARDs als MTX bei Baseline (p= 0,027). Es erreichten mit 44,3 % mehr Patienten ohne eine Vormedikation eine JADAS-MDA als solche mit dieser Vormedikation (20,7 %).

Merkmal	MDA-Rate (%)	p-Wert
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	20,7	0,027
Nein	44,3	

Tab. 35: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika (n= 99); für weitere Ergebnisse siehe Anhang (DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs)

Die Berechnung der univariaten Odds Ratios für die stetigen Merkmale ergab mehrere signifikante Einflussfaktoren. Die Chance eine JADAS-MDA mit einem anderen Biologikum als Adalimumab in der Sekundärtherapie zu erreichen sank, je älter die Patienten bei Therapiebeginn mit einem ersten Biologikum (OR= 0,942) waren und je länger die Kinder

ohne Biologikatherapie erkrankt waren (OR= 0,861). Eine höhere Krankheitsaktivität verminderte die Chance auf das Erreichen einer JADAS-MDA. Dabei fielen die Odds Ratios der einzelnen Parameter sehr ähnlich hoch aus. Ein höherer JADAS-10 bei Baseline (OR= 0,979) und eine schlechtere globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten selbst (OR= 0,991) sowie durch den Arzt (OR= 0,992) war ungünstig. Auch mehr aktive Gelenke (OR= 0,959) sowie eine höhere Anzahl von bewegungseingeschränkten Gelenken (OR= 0,953) war nachteilig.

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI)[°]	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	10,0 (5,6-12,4)	0,942 (0,904-0,982)	0,005
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	3,2 (1,0-5,4)	0,861 (0,784-0,947)	0,002
JADAS-10 bei Baseline	18,9 (13,9-26,2)	0,979 (0,959-0,999)	0,040
Anzahl der aktiven Gelenke	6 (4-12)	0,959 (0,925-0,994)	0,023
Patienten-VAS in mm	60 (39-77)	0,991 (0,984-0,998)	0,016
Arzt-VAS in mm	66 (39-87)	0,992 (0,986-0,998)	0,011
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	6 (4-12)	0,953 (0,920-0,986)	0,006

Tab. 36: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) (insgesamt) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika (n= 99); °= pro Inkrement von 1 Einheit; für weitere Ergebnisse siehe Anhang (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, VAS= visuelle Analogskala, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Von den 90 Patienten mit einer Polyarthritits und einem anderen zweiten Biologikum als Adalimumab erreichten 35 Kinder eine JADAS-MDA (38,9 %). Je älter die Kinder bei Beginn einer Biologikatherapie waren und je länger die Erkrankung ohne Biologika behandelt wurde, desto geringer war die Chance auf eine MDA. Patienten profitierten von geringer Krankheitsaktivität, geringerem JADAS-10, einer geringen Anzahl aktiver und bewegungseingeschränkter Gelenke und einer besseren globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität von Arzt und Patient (siehe Tab. 37).

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI)[°]	p-Wert (OR)
Eintrittsalter , Jahre	8,4 (4,4-11,8)	0,948 (0,908-0,991)	0,018
Erkrankungsdauer bis Biologikum , Jahre	1,3 (0,74-4,2)	0,860 (0,779-0,949)	0,003
JADAS-10 bei Baseline	18,2 (12,9-28,6)	0,977 (0,956-0,998)	0,031
Anzahl der aktiven Gelenke	6 (4-10)	0,961 (0,927-0,996)	0,028
Patienten-VAS in mm	51 (31,3-75)	0,992 (0,985-0,999)	0,034
Arzt-VAS in mm	63 (32-88)	0,992 (0,986-0,999)	0,019
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	6 (4-10)	0,954 (0,922-0,987)	0,007

Tab. 37: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika und bei Polyarthritiden (n= 99); °= pro Inkrement von 1 Einheit; für weitere Ergebnisse siehe Anhang (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, VAS= visuelle Analogskala, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Eine MTX-Vormedikation war positiv für das Erreichen einer JADAS-MDA. 42 % mit MTX und kein Patient ohne MTX erreichten eine MDA. Patienten, die mit anderen DMARDs als MTX vorbehandelt waren, erreichten nur zu 22 % eine MDA, Patienten ohne diese Vormedikation zu 46 % (siehe Tab. 38). Nur zwei Patienten mit Oligoarthritiden (22,2 %) erreichten eine MDA. Auf weitere Berechnungen wurde verzichtet.

Merkmal	MDA-Rate für Polyarthritiden	p-Wert
MTX-Vormedikation ja	41,7 %	0,043
Nein	0 %	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	22,2 %	0,034
Nein	46,0 %	

Tab. 38: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika und bei Polyarthritiden; für weitere Ergebnisse siehe Anhang (MTX= Methotrexat, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs)

3.4.3 Logistische Regression der JADAS-MDA der Zweittherapie

Die Güte des multifaktoriellen logistischen Regressionsmodells für die JADAS-MDA des zweiten Biologikums lag bei 66,9 %, die Spezifität bei 50,4 % und Sensitivität bei 80,1 %. Korrelierte Variablen wurden eingeschlossen sowie die JADAS-MDA-Rate bei Adalimumabtherapie mit denen der Patienten mit anderen Biologika verglichen.

Mehrere Variablen hatten einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-MDA. Je höher das Alter bei Beginn einer Biologikatherapie war (OR= 0,934) und je länger die Erkrankungsdauer vor Biologikatherapie war (OR= 0,877), desto geringer war die Chance auf eine JADAS-MDA. Auch eine hohe globale Krankheitsaktivitätseinschätzung

durch den Arzt (OR= 0,990) war ungünstig für das Erreichen einer JADAS-MDA. Dagegen erwies sich eine MTX-Vormedikation als günstig (OR= 4,399). Mit Adalimumab als Zweitbiologikum war die Chance auf eine JADAS-MDA höher als bei anderen Biologika (OR= 2,175).

Variable	Regressions- koeffizient	p-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Eintrittsalter	-0,068	0,039	0,934	0,876	0,996
Erkrankungsdauer	-0,131	0,006	0,877	0,798	0,963
Vormedi_MTX	1,481	0,001	4,399	1,904	10,162
Arzt_VAS	-0,010	0,034	0,990	0,982	0,999
ADA als 2.Biologikum vs. andere	0,777	0,006	2,175	1,247	3,792

Tab. 39: Regression der JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activiity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis; OR =Odds Ratio (pro Inkrement von 1 Einheit) (Vormedi_MTX= Methotrexat-Vormedikation, VAS= Visuelle Analogskala, ADA= Adalimumab, OR=Odds Ratio)

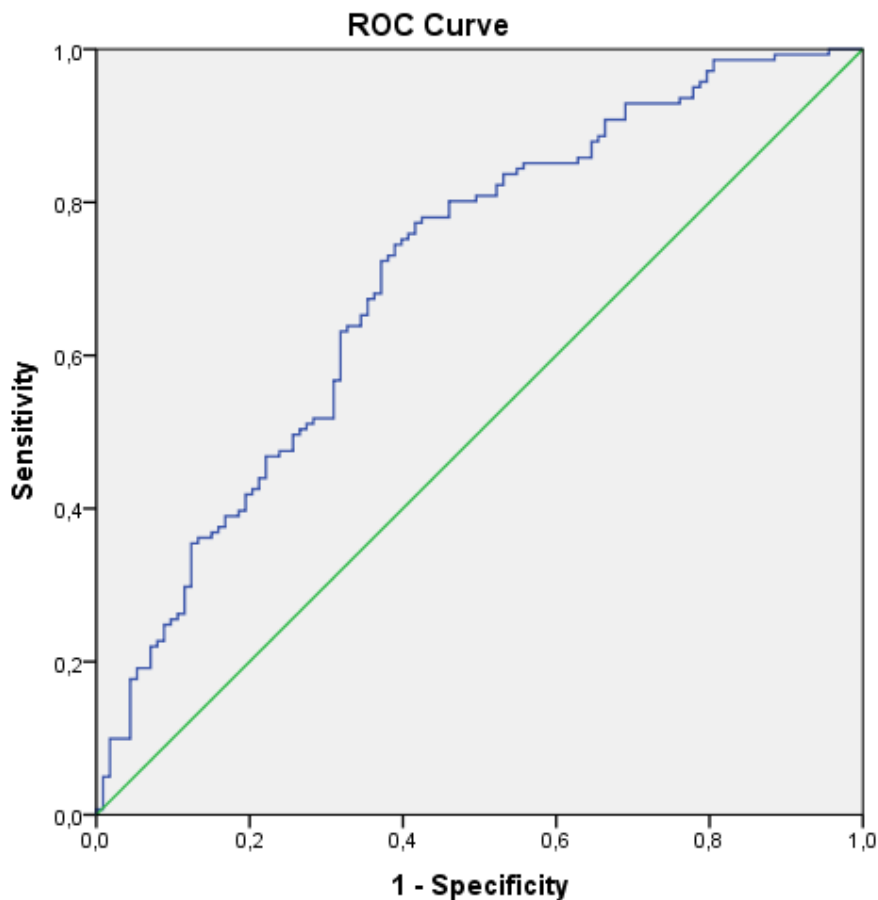


Abb. 29: ROC-Kurve der Regressionsanalyse für JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis, Area under the Curve 0,706

3.4.4 JADAS-Remission bei Zweittherapie mit Adalimumab

Es erreichten 71 von 170 Patienten eine Remission. Patienten mit MTX-Begleitmedikation bei Therapiebeginn des Zweitbiologikums erreichten zu 31,4 % eine JADAS-Remission, ohne MTX aber zu 50 % ($p= 0,038$). Jegliche andere Begleit- und Vormedikation bei Baseline hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-Remission.

Merkmals	Remissionsrate (%)	p-Wert
Begleitmedikation MTX bei Beginn mit 2. Biologikum (%)		
ja	31,4	0,038
Nein	50,0	

Tab. 40: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab ($n= 99$), für weitere Ergebnisse siehe Anhang (MTX= Methotrexat)

Die Chance auf eine Remission durch Adalimumab als Zweitbiologikum sank mit zunehmendem Erkrankungsalter (OR= 0,948) und Alter bei Beginn der Therapie mit dem

ersten Biologikum (OR= 0,952). Die Patienten mit einer kürzeren Erkrankungsdauer bis zum Ersteinsatz eines Biologikums (OR= 0,885) erreichten eher eine JADAS-Remission. Ein hoher JADAS-10 (OR= 0,974), eine lange Dauer der Morgensteifigkeit (OR= 0,992), eine hohe Anzahl von aktiven Gelenken (OR= 0,960), eine hohe Krankheitsaktivitätseinschätzung des Patienten (OR= 0,993) und des Arztes (OR= 0,992), ein hoher CHAQ-DI (OR= 0,718) sowie viele Gelenke mit Bewegungseinschränkung (LOM; OR= 0,959) bei Baseline verminderten die Chance auf eine JADAS-Remission. Der stärkste Einflussfaktor war hier die Höhe des CHAQ-DI-Indexes (OR= 0,718).

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI)[°]	p-Wert (OR)
Eintrittsalter , Jahre	10,3 (6,6-13,1)	0,952 (0,924-0,981)	0,001
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	2,8 (1,4-4,9)	0,885 (0,823-0,953)	0,001
Therapiedauer mit 1. Biologikum, Jahre	2 (0,5-3,5)	0,997 (0,989-1,005)	0,457
Alter bei Erkrankungsbeginn , Jahre	5,2 (2,5-10,0)	0,948 (0,909-0,988)	0,012
JADAS-10 bei Baseline	15,7 (11,2-23,5)	0,974 (0,956-0,993)	0,009
Dauer der MS , min	15 (0-60)	0,992 (0,985-0,998)	0,010
Anzahl der aktiven Gelenke	5 (2,8-8)	0,960 (0,932-0,990)	0,009
Patienten-VAS in mm	48 (30-67)	0,993 (0,987-0,999)	0,029
Arzt-VAS in mm	56 (27,3-77)	0,992 (0,986-0,997)	0,002
BSG in mm/h	20 (8,5-41)	0,992 (0,983-<1,0)	0,062
CRP in mg/l	6 (3-24,2)	0,994 (0,984-1,003)	0,201
CHAQ-DI	0,5 (0,125-1,188)	0,718 (0,523-0,985)	0,040
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	4,5 (3,0-8,0)	0,959 (0,931-0,988)	0,005

Tab. 41: stetige Einflussfaktoren der JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-Remission bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (n= 170); °=pro Inkrement von 1 Einheit (MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

3.4.5 JADAS-Remission bei Zweittherapie mit anderen Biologika

In der Kohorte mit anderen Biologika erreichten 23 von 99 Patienten eine Remission. Patienten, die vor einer Biologikatherapie mit anderen DMARDs als MTX behandelt wurden, erreichten nur zu 7 % eine Remission, von den Patienten ohne DMARDs erreichten zu 30 % eine JADAS-Remission (p= 0,013). Alle weiteren untersuchten kategorialen Merkmale zeigten keinen Einfluss.

Merkmal	Remissionsrate (%)	p-Wert
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	6,9	0,013
Nein	30,0	

Tab. 42: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika, für weitere Ergebnisse siehe Anhang (DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs)

Die untersuchten stetigen Merkmale zeigten alle einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer Remission ausgenommen des CRPs ($p= 0,147$). Ähnlich wie in der Adalimumabkohorte wirkte sich ein jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn ($p< 0,001$) und bei Therapiebeginn mit einem Biologikum ($p< 0,001$) positiv aus. Je länger die Erkrankungsdauer ohne Biologika ($p< 0,001$) und je länger die Therapie mit einem ersten Biologikum dauerte ($p< 0,001$), desto geringer war die Chance auf das Erreichen einer JADAS-Remission. Hohe Krankheitsparameter bei Baseline hatten ebenfalls einen negativen Einfluss auf das Outcome der Patienten (siehe Tab. 43).

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) [°]	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	10,0 (5,6-12,4)	0,880 (0,836-0,926)	<0,001
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	3,2 (1,0-5,4)	0,770 (0,682-0,870)	<0,001
Dauer der Therapie mit 1. Biologikum, Jahre	1,5 (0,5-4)	0,973 (0,960-0,987)	<0,001
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	3,9 (2,0-8,9)	0,850 (0,784-0,921)	<0,001
JADAS-10 bei Baseline	18,9 (13,9-26,2)	0,955 (0,933-0,978)	<0,001
Dauer der MS, min	30 (0-60)	0,992 (0,985-0,998)	0,015
Anzahl der aktiven Gelenke	6 (4-12)	0,900 (0,854-0,949)	<0,001
Patienten-VAS in mm	60 (39-77)	0,983 (0,975-0,991)	<0,001
Arzt-VAS in mm	66 (39-87)	0,984 (0,977-0,991)	<0,001
BSG in mm/h	25 (15-50)	0,983 (0,972-0,994)	0,003
CRP in mg/l	15 (3-51)	0,995 (0,988-1,002)	0,147
CHAQ-DI	0,875 (0,25-1,625)	0,557 (0,378-0,820)	0,003
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	6 (4,5-12)	0,908 (0,865-0,953)	<0,001

Tab. 43: stetige Einflussfaktoren der JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika ($n= 99$); [°]=pro Inkrement von 1 Einheit (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

3.4.6 Logistische Regression der JADAS-Remission der Zweittherapie

Der Gesamteinfluss der signifikant korrelierten Variablen wurde mithilfe einer multifaktoriellen logistischen Regression untersucht und die Remissionsraten der Adalimumabkohorte mit den anderen Biologika verglichen. Bei einer Güte des Modells von 70 %, einer Spezifität von 87 % und Sensitivität von 41,5 % waren mehrere Faktoren signifikant. Positiven Einfluss hatten ein geringeres Alter bei Therapiebeginn (OR= 0,917) und eine niedrige Anzahl der aktiven Gelenke bei Baseline (OR= 0,963). Eine MTX-Begleitmedikation bei Baseline (OR= 0,963) sowie in Monat drei der Therapie (OR= 2,552) wirkte sich günstig auf das Outcome der Patienten aus. Der Einsatz von Adalimumab als Zweitbiologikum erhöhte im Vergleich zu den anderen Biologika das Erreichen einer JADAS-Remission (OR= 2,209 und ein positiver Regressionskoeffizient von 0,792).

Variable	Regressionskoeffizient	p- Wert	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Eintrittsalter	-0,087	0,002	0,917	0,869	0,968
Aktive Gelenke	-0,038	0,020	0,963	0,932	0,994
MTX bei Monat 0	-0,043	0,020	0,963	0,924	0,993
MTX bei Monat 3	0,937	0,002	2,552	1,395	4,668
ADA als 2.Biologikum vs. andere	0,792	0,006	2,209	1,255	3,889

Tab. 44: Regressionsanalyse der JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-Remission bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit einem Biologikum (OR= Odds Ratio (pro Inkrement von 1 Einheit), MTX= Methotrexat, ADA= Adalimumab)

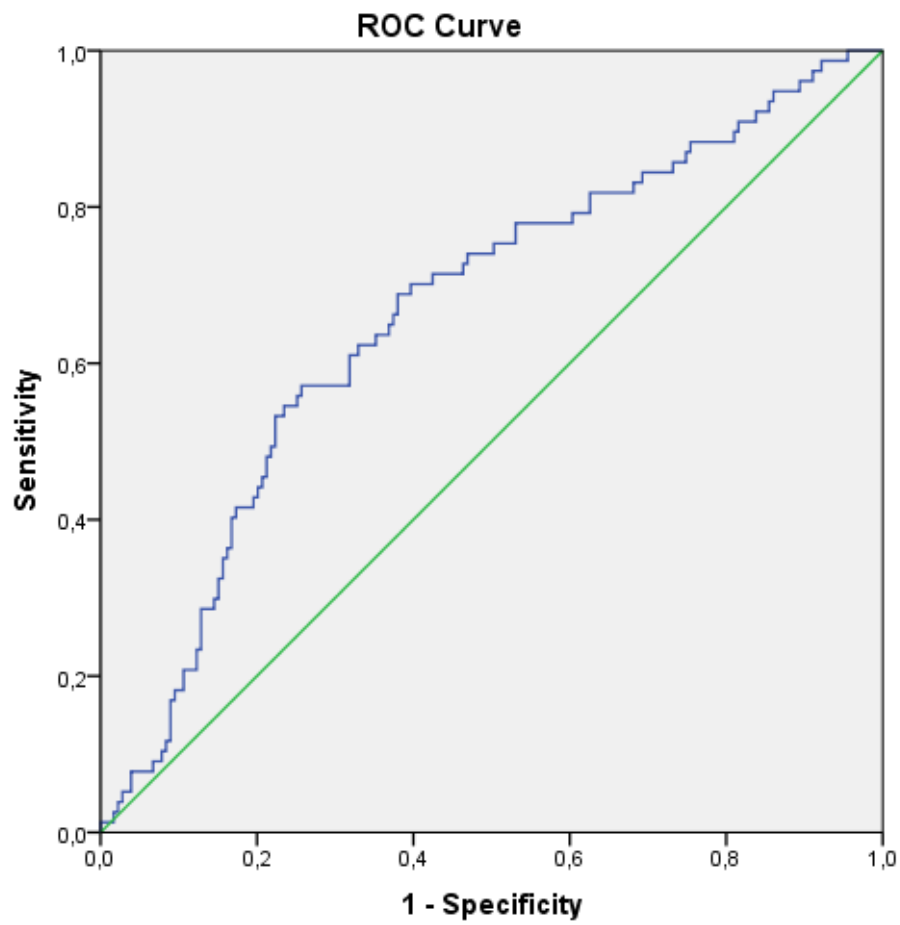


Abb. 30: ROC-Kurve der Regressionsanalyse für JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission der Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis, Area unter the Curve 0,664

4. Diskussion

4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Das BiKeR-Register ist als eine multizentrische, prospektive und andauernde Langzeit-Beobachtungsstudie angelegt. Es werden alle mit zugelassenen Biologika therapierten JIA-Patienten eingeschlossen, sodass jegliche Verläufe und JIA-Subtypen repräsentiert sind und eine realistische, der klinischen Behandlungssituation entsprechende Patientenpopulation entsteht. Durch ähnlich ausgewählte Basisparameter der Patienten zu Therapiebeginn besteht die Möglichkeit zu einem Vergleich mit einigen anderen Studien und nationalen Registern. Eine Kontrollkohorte, eine Randomisierung oder eine Placebogruppe sind allerdings nicht gegeben, wodurch die interne Validität eingeschränkt ist. Limitiert wird die Arbeit auch durch einen möglichen Selektionsbias, da vor allem die schwerer erkrankten Patienten die Kontrolluntersuchungen wahrnehmen und dementsprechend mehr Daten dieser Patienten zur Verfügung stehen. Hier in der Arbeit haben die eingeschlossenen Patienten mehrheitlich eine seronegative Polyarthritis (36 %) oder erweiterte Oligoarthritis (22 %).

Vorteile dieses Studiendesigns stellen der lange Beobachtungszeitraum und das multizentrische Einschlussverfahren dar. So können mehr Patienten mit einer seltenen Erkrankung wie der JIA eingeschlossen werden, wodurch eine deutlich bessere Repräsentativität der Patientenpopulation erreicht werden kann und somit an statistischer Aussagekraft gewonnen wird. Bisher findet sich keine andere Studie mit einer vergleichbaren Größe des Patientenkollektivs über den Einsatz von Biologika bei JIA-Patienten und der Erörterung von Einflussfaktoren. Fallzahlen aus klinischen Studien sind begrenzt. So wurden in der initialen Zulassungsstudie für Etanercept 69 Patienten (Lovell et al., 2000) und in einer zweiten Zulassungsstudie zu Etanercept 127 (Horneff et al., 2014), in der Zulassungsstudie zu Adalimumab 171 (Lovell et al., 2008), in der Zulassungsstudie zu Tocilizumab 112 (De Benedetti et al., 2012) bzw. 188 Patienten aufgenommen (Brunner et al., 2014). In den anderen nationalen Registern war die Fallzahl ebenso deutlich kleiner. So wurden in das niederländische ABC-Register 346 (Anink et al., 2013), in das polnische Register 188 (Zuber et al., 2011) und in das USA-Register 397 Patienten aufgenommen (Giannini et al., 2009). Windschall et al. (2015) beziehen sich ebenfalls auf das BiKeR-Register und schließen 1678 Patienten ein, beziehen sich allerdings nur auf Patienten, die Etanercept erhalten haben. Auch beschreiben sie nur

Unterschiede in den einzelnen JIA-Kategorien mit besonderem Fokus auf drei spezifische JIA-Kategorien im Bezug auf das Outcome, schließen aber keine weitere Untersuchung von einzelnen und gesamten Einflussfaktoren an.

Weitere Studien berichten über Parameter mit Einfluss auf das Therapieergebnis, vor allem aber bei Patienten mit Etanercept. Eine umfassende Erörterung von Einflussfaktoren im Vergleich zwischen den einzelnen Biologika und besonders auch für Patienten nach einem Wechsel zu einem zweiten Biologikum fehlt bislang in der Literatur.

Tynjälä et al. (2009) beschreiben als eine der wenigen den Wechsel zu einem zweiten Biologikum, untersuchen aber nur prädiktive Faktoren für einen Abbruch der Therapie des zweiten Biologikums, nicht aber für das Erreichen einer JADAS-MDA oder einer Remission. Schmeling et al. (2014) berichten über den Wechsel zu Adalimumab als zweites Biologikum, vergleichen das Outcome der Patienten ebenfalls aus dem BiKeR-Register, die Adalimumab als zweites Biologikum erhielten, mit dem von Patienten, die Adalimumab als erstes Biologikum erhalten haben.

Die Evaluation der Einflussfaktoren wird in dieser Arbeit zum Teil im Rahmen eines Vergleichs zwischen den einzelnen Biologikakohorten durchgeführt. Jedoch ist die Vergleichbarkeit durchaus kritisch zu betrachten, da die Größe der Kohorten sehr unterschiedlich ist. So war die Etanerceptkohorte mit 1287 Patienten deutlich größer als die Adalimumabkohorte mit 111 Patienten und die Tocilizumabkohorte mit 22 Patienten. Durch die geringe Menge an Fällen für Patienten, die mit Infliximab, Anakinra, Golimumab und Canakinumab behandelt wurden, muss auf eine Analyse dieser Daten in dieser Arbeit verzichtet werden. Ein Vergleich der Patientenkohorten, die mit größeren Fallzahlen mit diesen Medikamenten behandelt wurden, mit den hier untersuchten Biologika könnte weitere wichtige Ergebnisse für die Optimierung der Therapie der JIA-Patienten liefern.

Für die Analyse wurde der JADAS verwendet, da dieser Score leicht erhebbar ist, für alle JIA-Kategorien anwendbar und vergleichbar und auch gut im klinischen Alltag verwendbar ist. Der JADAS ist zudem ein einfacher Score zur Einschätzung der absoluten Krankheitsaktivität für einen bestimmten Zeitpunkt. Der JADAS-10 kann im Vergleich zu JADAS-27 und JADAS-71 in der Praxis am einfachsten berechnet werden und besitzt eine vergleichbare statische Aussagekraft (American College of Rheumatology; Conso-laro et al., 2009).

4.2 Ansprechen auf eine erste Biologikatherapie

Das Ansprechen auf eine erste Biologikatherapie wurde gesondert vom Ansprechen auf eine Zweit- oder Dritttherapie analysiert, da davon auszugehen ist, dass ein Nichtansprechen auf eine erste Therapie eine Negativselektion darstellt. Die Größe der einzelnen Kohorten, die ein erstes Biologikum erhalten haben, spiegelt die Realität des Verabreichens der Biologika gut wieder. 83 % erhielten Etanercept als 1. Biologikum (Donnithorn et al., 2011). Die Etanerceptkohorte stellt damit die größte Kohorte dar. Etanercept erhielt als erstes Biologikum für JIA-Patienten eine Zulassung und wurde dementsprechend früher und häufiger angewendet. Auch gibt es zu Etanercept die meisten Studien zur Verträglichkeit und Wirkung. Zudem fand es als erstes einen Eingang in die Leitlinie zur Therapie der JIA. Eine Zulassung und Therapieempfehlung für Etanercept besteht für Patienten mit einer polyartikulären JIA nach Therapieversagen bzw. bei einer Unverträglichkeit von Methotrexat. Daher ist es erklärt, dass diese Kohorte die größte Anzahl an Patienten aufweist. Ein früher Einsatz von Biologika, meist in Kombination mit MTX scheint die Chance auf ein gutes Therapieergebnis zu verbessern. Stoll und Cron postulieren z.B. in einem Review zur Therapiestrategie und Studienlage im Jahr 2014, dass eine frühe und aggressive Therapie mit einem Biologikum oder MTX ein optimales Therapieergebnis ergeben (Stoll und Cron, 2014). Dass die Etanerceptkohorte also am häufigsten mit MTX oder anderen DMARDs vorbehandelt wurden, ist hierdurch erklärt. Allerdings erhielten nicht alle Patienten eine den Leitlinien und der Zulassung entsprechende Therapie. Ein Teil der Patienten erhielt eine Biologikatherapie ohne eine vorherige Therapie mit DMARDs. So wurde eine Vormedikation mit MTX nur bei 82-91 % durchgeführt.

Patienten der Adalimumabkohorte hatten am häufigsten ANAs und häufiger eine Uveitis-Anamnese. Für die Behandlung von Patienten mit einer die JIA begleitenden Uveitis in der Vorgeschichte wird vor allem Adalimumab eingesetzt (Anink et al., 2012; Biester et al., 2007; Simonini et al., 2010). ANAs sind wiederum mit dem Auftreten einer Uveitis assoziiert (Foeldvari, 2014; Ramanan et al., 2014).

Adalimumab wurde bisher selten bei systemischer JIA eingesetzt. Es existieren bislang keine Studien speziell über die Wirkung von Adalimumab bei systemischer JIA. Tocilizumab dagegen wurde aufgrund der Erkenntnis, dass Interleukin-6 eine große Rolle bei der systemischen JIA spielt, insbesondere bei diesen Patienten eingesetzt (Rooney

et al., 1995; Yokota et al., 2012). Die hohen Krankheitsaktivitätsparameter in der Tocilizumabkohorte lassen sich demnach durch den hohen Anteil dieser schwer erkrankten Patientengruppe erklären (De Benedetti et al., 2012).

Eine Subanalyse verschiedener JIA-Kategorien war nur in der Etanerceptkohorte möglich, da in der Adalimumab- und der Tocilizumabkohorte durch die geringe Fallzahl ($n = 1-9$) nur wenige Patienten in den einzelnen JIA-Kategorien dokumentiert wurden.

4.2.1 JADAS-MDA bei Ersttherapie mit einem Biologikum

Insgesamt erreichten 72 % der Patienten einer JADAS-Minimale Krankheitsaktivität. Die Ansprechrate der oligoartikulären Verläufe war mit 65 % etwas geringer als die der polyartikulären Verläufe mit 74 % innerhalb der ersten zwei Jahre nach Therapie mit einem ersten Biologikum. Allerdings ist der Grenzwert der Definition für das Erreichen einer MDA mit 2,0 im Vergleich zu 3,8 auch niedriger. Die Tocilizumabkohorte zeigte die besten Ergebnisse mit einer JADAS-MDA Rate von 73 % im Vergleich zur Etanerceptkohorte mit 61 % eine JADAS-MDA und der Adalimumabkohorte mit 47 %. Studien zum Outcome von JIA-Patienten beschäftigen sich hauptsächlich mit dem Zustand der Remission (definiert nach den unterschiedlichsten Kriterien). Nur eine Studie beschreibt das Therapieergebnis von Patienten mit einer minimalen Krankheitsaktivität. Boiu et al. (2012) untersuchten 95 Patienten, von denen allerdings nur 45 % Biologika erhielten. Somit ist ein Vergleich zu der hier vorliegenden Arbeit bezüglich der Biologika nicht aussagekräftig. Zusätzlich benutzten die Autoren eine Definition der MDA abgewandelt von den Remissionskriterien von Wallace et al. (2004). Eine globale, den Gesundheitszustand des Kindes betreffende Einschätzung des Arztes auf einer VAS unter 2,5 cm sowie kein aktives Gelenk definierte den Zustand einer MDA für die Oligoarthritis, die globale Einschätzung des Arztes auf einer VAS unter 3,4 cm, die Einschätzung der Eltern unter 2,1 cm und maximal ein aktives Gelenk die polyartikulären Verläufe. Bei einer systemischen JIA durfte keine systemische Manifestation vorhanden sein, bei der ERA keine aktive Enthesitis. 56 % der 95 eingeschlossenen Patienten erfüllten die Kriterien für eine MDA, wovon 55 % eine Oligoarthritis aufwiesen. Ein gesondertes Ergebnis für polyartikuläre Verläufe wurde nicht angegeben. Es werden nur der Anteil der Patienten mit einer MDA in den einzelnen Kategorien beschrieben (67 % der erweiterten Oligoarthritis, 53 % der RF-negativen Polyarthritis, 50 % der RF-positiven Polyarthritis, 60 % der systemischen JIA und 43 %

der ERA). Die hier vorliegende Arbeit zeigt folglich erstmals Ergebnisse zum Therapieergebnis und möglichen Einflussfaktoren auf das Erreichen einer JADAS-MDA.

Einfluss der JIA-Kategorie

Im Bezug auf das Erreichen einer JADAS-MDA nach Therapie mit Etanercept fanden sich marginal signifikante Unterschiede zwischen den JIA-Kategorien. Patienten mit einer systemischen JIA wiesen aber deutlich schlechtere Ergebnisse auf: der Anteil der Patienten, die eine JADAS-MDA erreichen konnten, war 46 %, bei allen anderen Kategorien aber ca. 60 %. Hier zeigt sich erneut, dass bei Patienten mit systemischer JIA das Ansprechen auf Etanercept schlechter als bei anderen JIA-Kategorien ist. Während in einer kürzlich vorgestellten Querschnittsanalyse der Anteil von neu an JIA erkrankten Patienten mit einer systemischen JIA, die nach einem Monat in einer Remission waren, am höchsten war (Sengler et al., 2015), zeigt sich durch das schlechtere Abschneiden der Patienten mit schon langfristig bestehender systemischer JIA in der Etanerceptkohorte eindrucksvoll die Auswirkung der Negativselektion. Mit Biologika behandelte Patienten wiesen eine insgesamt kritischere Prognose auf und zeigten in der Regel ein Therapieversagen gegenüber einer ersten Therapie ohne Biologika.

Albers et al. (2010) berichten über Unterschiede im Outcome der einzelnen JIA-Kategorien mithilfe der Remissionskriterien nach Wallace et al. (2004). Wichtig ist hier aber vor allem ihre Schlussfolgerung, dass die JIA-Kategorie alleine kein Indikator für eine schlechte oder gute Prognose sein kann. Ergebnisse zum Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität beschreibt diese Studie nicht.

Einfluss der Vor-und Begleitmedikation

Insbesondere nahm die Art der Vormedikation einen großen Stellenwert für das Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität durch den Patienten ein. In der Etanercept- und Tocilizumabkohorte wirkte sich das Versagen einer vorausgegangenen Therapie mit einem zweiten DMARD (anderes als MTX) negativ auf das Therapieergebnis aus. In der Adalimumabkohorte zeigte sich, dass Patienten mit einer MTX-Vormedikation eine höhere Häufigkeit einer JADAS-MDA aufwiesen als diejenigen ohne eine solche Vorbehandlung. MTX als Vormedikation war für den Patienten demnach positiv. Für den Einsatz von Kortikosteroiden zusätzlich zu einem Biologikum ließen sich anhand dieser Arbeit keinen

Hinweis für eine mögliche Empfehlung finden. Patienten aus der Etanerceptkohorte, die zuvor Kortikosteroide erhalten haben, erreichten marginal häufiger eine JADAS-MDA auf als diejenigen ohne begleitende Kortikosteroide (63 % gegenüber 57 %). Die Begleittherapie mit Kortikosteroiden hatte in den anderen Kohorten und Analysen keinen Einfluss.

4.2.1.1 JADAS-MDA bei Polyarthritits im Vergleich zur Oligoarthritits

Die Rate des Erreichens einer JADAS-MDA durch ein erstes Biologikum war insgesamt bei polyartikulärer JIA mit 62 % höher als bei oligoartikulärer JIA aller Kohorten mit 58 %. Vergleichsstudien liegen aktuell nicht vor. Albers et al. (2010) beschreiben bei der Untersuchung von 146 Patienten mithilfe der Wallace-Kriterien für eine Remission bessere Ergebnisse bei Patienten mit persistierende Oligoarthritits (69 %) im Vergleich zu denen mit einer RF-negativen Polyarthritits (60 %), allerdings für das Erreichen der klinischen Remission. Über den Zustand der minimalen Krankheitsaktivität treffen die Autoren keine Aussagen.

Die JADAS-MDA-Raten für die Patienten mit Polyarthritits zeigten eine deutliche Überlegenheit der Tocilizumabkohorte (73 % gegenüber 62 % in der Etanerceptkohorte und 49 % in der Adalimumabkohorte), während die Ansprechrate der Etanercept- und Adalimumabkohorte zu unterschiedlichen Zeitpunkten ähnlich hoch waren (siehe Abb.8). Eine gute Wirkung von Tocilizumab bestätigt sich demnach sowohl in den hohen Raten an Patienten, die eine JADAS-MDA als auch die eine Remission erreichten (siehe 4.2.2). Eine Therapie der Oligoarthrititspatienten mit Etanercept zeigte bessere Ergebnisse als mit Adalimumab als erstes Biologikum. 60 % erreichten eine JADAS-MDA mit Etanercept, mit Adalimumab waren es 40 %. In der Literatur finden sich nur wenige Studien, die sich mit Einflussfaktoren mit dem Outcome der Patienten mit oligoartikulären Verläufen beschäftigen. Oftmals wird für die JIA-Kategorie der persistierenden Oligoarthritits eine bessere Prognose beschrieben (Adib et al., 2005; Stoll et al., 2011). Untersuchungen zur Biologikatherapie fehlen allerdings. Einflussfaktoren werden in nur wenigen älteren Studien im Bezug auf einen refraktären Verlauf genannt. Al-Matar et al. (2002) beispielsweise untersuchten 205 Patienten mit JIA. Die Beteiligung der oberen Extremität, eine erhöhte BSG, ein früher symmetrischer Befall der Gelenke sowie ein Befall von mehr als einem Gelenk wurden als klinische Prädiktoren für eine schlechtere Prognose und für einen refraktären Verlauf gefunden.

Die Patienten mit Oligoarthritis sprachen gut auf Adalimumab an und zeigten häufig eine JADAS-MDA bereits nach drei Monaten, während die Ansprechrate der Patienten mit Etanercept langsamer war (siehe Abb.9).

Bei Erkrankungsbeginn jüngere Patienten hatten höhere Chance für ein Erreichen einer JADAS-MDA. Dies galt sowohl für Patienten mit einer Polyarthritis in der Etanercept- wie auch in der Tocilizumabkohorte (OR= 1,066 ($p < 0,001$) vs. OR= 1,276 ($p = 0,022$)) für Kinder mit Oligoarthritis ebenfalls in der Etanerceptkohorte (OR= 1,033 ($p = 0,025$)). Kinder, die früher behandelt wurden, hatten unabhängig von der Präsentation als Oligo-oder Polyarthritis ebenfalls größere Chancen auf das Erreichen einer JADAS-MDA. Die OR war für polyartikuläre Patienten 1,044 pro Jahr eines früheren Therapiebeginns ($p < 0,001$) und 1,029 pro Jahr eines früheren Therapiebeginns ($p = 0,008$) bei oligoartikulären Patienten.

Nicht unerwartet ist die positive Auswirkung von niedrigeren Parametern zur Krankheitsaktivität in der Etanerceptkohorte für das Outcome der Patienten. Die OR war für polyartikuläre Patienten 1,02 ($p < 0,001$) und für oligoartikuläre Patienten 1,033 ($p = 0,002$) jeweils pro JADAS-Punkt (Spanne 0-40). Für die Patienten mit Polyarthritis wurde das Therapieergebnis zusätzlich durch weitere Faktoren beeinflusst.

Die systemische JIA mit einer JADAS-MDA-Rate von 46 % war ein Prädiktor für ein schlechteres Outcome. In all den anderen der Polyarthritis zugehörigen JIA-Kategorien war der Anteil der Kinder, die eine JADAS-MDA erreichen konnten, zwischen 63 und 71 % und damit höher.

Patienten mit einer Uveitis und einem polyartikulären Verlauf erreichten zu 70 % durch Etanercept eine MDA, ohne Uveitis nur zu 53 %. Bei einer Uveitis als häufige extraartikuläre Manifestation der JIA werden in den aktuellen Empfehlungen erst bei Therapieresistenz gegenüber Kortikosteroiden und MTX Adalimumab oder Infliximab eingesetzt. Falls kein zufriedenstellendes Ansprechen eintritt, wird die Therapie auf Rituximab, Tocilizumab oder Abatacept umgestellt. Etanercept hat keinen Stellenwert in der Behandlung dieser extraartikulären Manifestation. Tynjälä et al. (2007) stellten eine Überlegenheit in der Wirkung von Infliximab gegenüber Etanercept bei Uveitis fest. Auch in der Arbeit von Doycheva et al. (2014) konnte mit Etanercept keine ausreichende Kontrolle der JIA-begleitenden Augenentzündung erreicht werden. Foster et al. (2003) fanden ebenfalls keinen signifikanten Vorteil von Etanercept gegenüber Placebo für die Therapie von einer

Uveitis. Eine Reihe von Studien u.a. Klotsche et al. (2015) beschrieben sogar, dass eine Uveitis erst unter einer Therapie mit Etanercept gehäuft auftrat. 70% der Patienten mit Uveitis in dieser Arbeit erreichten trotzdem eine JADAS-MDA. Die Uveitis scheint somit wenig Einfluss auf den Verlauf der Gelenkerkrankung zu nehmen. Patienten mit oligoartikulären Verläufen haben ein höheres Risiko für die Entwicklung einer therapierefraktären Uveitis. Ein Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-MDA bei Patienten mit Oligoarthritis konnte nicht nachgewiesen werden.

Vor- und Begleitmedikation

Im Bezug auf die Vor- und Begleitmedikation zeigten sich Unterschiede zwischen Patienten mit einer Poly- und einer Oligoarthritis. Für Patienten mit polyartikulärem Verlauf wirkte sich in der Etanercept- und Adalimumabkohorte eine MTX-Vortherapie positiv aus. In der Etanerceptkohorte erreichten 64 % mit MTX und 52 % ohne MTX eine JADAS-MDA, in der Adalimumabkohorte waren dies 55 % mit MTX und 15 % ohne MTX. Eine Vormedikation mit anderen DMARDs sowie eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden waren in der Etanerceptkohorte ungünstig für das Erreichen einer JADAS-MDA.

Ein zufriedenstellendes Gesamtmodell mithilfe einer binären logistischen Regressionsanalyse konnte weder für Patienten mit einer JADAS-MDA insgesamt noch aufgeteilt nach poly- und oligoartikulären Verläufen gefunden werden. Hier ist es sinnvoll, weitere Studien anzuschließen, um Prädiktoren für ein gutes oder schlechtes Outcome im Zusammenhang aller Faktoren für ein Erreichen einer MDA zu finden.

4.2.2 JADAS-Remission bei Ersttherapie mit einem Biologikum

Insgesamt erreichte nahezu jeder zweite Patient eine JADAS-Remission im Laufe von zwei Jahren Therapie mit dem primären Biologikum. In der Etanerceptkohorte waren dies 44,5 %, in der Adalimumabkohorte 29,7 % und in der Tocilizumabkohorte 50 %.

Diese hohe Rate ist vergleichbar mit den Ergebnissen von klinischen Studien, in denen allerdings meist die Kriterien nach Wallace et al. (2004) oder die PedACR-Kriterien verwendet wurden. Allerdings darf dabei nicht außer Acht gelassen werden, dass die PedACR-Kriterien keine Remission anzeigen, sondern nur eine Verbesserung von drei der sechs Parameter auf null. In der früheren Untersuchung von Papsdorf und Horneff

(2011) nur mit Etanercept aus dem BiKeR-Register wurden die Wallace-Remissionskriterien verwendet. Auch für diese Kriterien zeigte sich, dass ungefähr 50 % der Patienten eine Remission bzw. eine inaktive Erkrankung erreichten. Da die JADAS-Remissionskriterien mit insgesamt vier Kategorien sehr gut mit den Wallace-Kriterien mit drei Kategorien vergleichbar sind, ist es verständlich, dass die Ergebnisse dieser Arbeit denen von Papsdorf und Horneff entsprechen. Donnithorn et al. (2011) fanden insgesamt von 125 untersuchten Patienten 54%, die zumindest zu einem Zeitpunkt im Verlauf den Zustand einer inaktiven Erkrankung definiert nach Wallace et al. (2004) erreichten.

Der Vergleich der drei Kohorten im Regressionsmodell bestätigte die Ergebnisse der Remissionsraten: Patienten mit Etanercept erreichten verglichen mit Adalimumab häufiger eine Remission. Beim Vergleich zwischen Etanercept und Tocilizumab ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Numerisch war die Remissionsrate mit Tocilizumab höher aber aufgrund der kleinen Fallzahl in der Tocilizumabkohorte statistisch nicht signifikant.

Bei der Prüfung des Gesamteinflusses aller Faktoren in jeder Kohorte konnte kein geeignetes und haltbares Regressionsmodell für die jeweiligen einzelnen Kohorten gefunden werden. So wurde auf ein Gesamtmodell zurückgegriffen, um gegebenenfalls zuvor detektierte einzelne Einflussfaktoren in den jeweiligen Kohorten im Zusammenhang mit allen Faktoren zu prüfen.

Einfluss der JIA-Kategorie

Der Vergleich der Remissionsraten der drei Biologikakohorten Etanercept, Adalimumab und Tocilizumab zeigt, dass in der Tocilizumabkohorte die besten Ergebnisse erzielt wurden. 50 % der Patienten aus der Tocilizumabkohorte erreichten eine Remission. In der Tocilizumabkohorte waren Fälle mit systemischer Arthritis besonders häufig. Die rasche Abnahme des JADAS demonstriert die hohe Effektivität von Tocilizumab auch der systemischen JIA. Bei den Ergebnissen muss allerdings immer bedacht werden, dass die Tocilizumabkohorte nur aus 22 Patienten bestand und Schlussfolgerungen mit Vorsicht zu treffen sind. Aus diesem Ergebnis lässt sich aber schließen, dass Etanercept für Patienten mit einer systemischen Arthritis für eine zufriedenstellende Verringerung der Aktivität nicht gut geeignet ist und Tocilizumab bevorzugt werden kann. Dies bestätigt die aktuellen Therapieempfehlungen in der Literatur, wie z.B. in der Arbeit von Horneff et al.

(2004) und Quartier et al. (2003). De Benedetti et al. (2012) berichten in ihrer randomisierten Plazebo-kontrollierten Studie (RCT, randomized controlled Trial) mit 112 Patienten über eine eindeutige Effizienz von Tocilizumab bei Patienten mit schwerer bis dahin therapierefraktärer systemischer Arthritis mit artikulärer sowie systemischer Beteiligung. Tocilizumab zeigte eine Überlegenheit im Vergleich zu Plazebo. Ein direkter Vergleich zwischen der Therapie der systemischen Arthritis mit Etanercept oder Tocilizumab wurde allerdings noch nicht beschrieben (Herlin, 2009). Die Ergebnisse dieses Vergleichs in dieser Arbeit empfehlen die Anwendung von Tocilizumab anstelle von Etanercept bei systemischer Arthritis.

Patientencharakteristika und Krankheitsaktivität

Der Einfluss der Krankheitsaktivitätsparameter sowie die Dauer der Erkrankung bis zur ersten Biologikatherapie und das Alter bei Erkrankungs- und Therapiebeginn ermittelt durch univariate Odds Ratios sind in der Etanercept- wie der Adalimumabkohorte vergleichbar und den Ergebnissen der JADAS-MDA ähnlich. Wie aufgrund von Literaturergebnissen erwartet sind ein höheres Alter des Patienten bei Erkrankungs- (OR= 0,976 ($p= 0,001$) vs. OR= 0,905 ($p< 0,001$)) und Therapiebeginn (OR= 0,978 ($p< 0,001$) vs. OR= 0,926 ($p< 0,001$)) sowie eine längere Krankheitsdauer bis zur Biologikatherapie (OR= 0,951 ($p< 0,001$) vs. OR= 0,879 ($p= 0,001$)) ungünstig für die Chance auf eine JADAS-Remission. Übereinstimmend mit diesem Ergebnis stellen Wallace et al. (2012) in ihrer plazebokontrollierten randomisierten Studie mit 85 früh und aggressiv behandelten Patienten einen Zusammenhang zwischen einer kurzen Krankheitsdauer bis zum Therapiebeginn und einer größeren Chance auf eine inaktive Erkrankung (definiert nach Wallace et al., 2004) dar. Die Dauer der klinisch inaktiven Erkrankung kennzeichnen die Autoren als am längsten, wenn dieser Zustand früh im Therapiezyklus erreicht wurde. In den Arbeiten von Borchers et al. (2006) und Oen et al. (2002) wird beschrieben, dass generell 91 % der Remissionen vor dem 16. Lebensjahr, also v.a. bei jungen Patienten erreicht werden.

Auch das hier vorliegende Regressionsmodell identifizierte die Erkrankungsdauer bis zum Start einer Biologikatherapie als signifikanten Einflussfaktor. Dies bestätigt die Annahme eines „Window of Opportunity“, dass die Chance auf einen akzeptablen Krankheitszustand eher besteht, je früher ein Biologikum verabreicht wird. Papsdorf und Horneff (2011)

untersuchten einen Zeitraum von zwei Jahren. Klotsche et al. (2013) beschreiben deutlich bessere Langzeitergebnisse bei Patienten mit früherer Biologikatherapie definiert als in den ersten zwölf Erkrankungsmonaten beginnend. 39 % der von Klotsche et al. untersuchten Patienten mit frühem Behandlungsstart erreichten eine inaktive Erkrankung im Vergleich zu nur 14 % bei spätem Beginn. Nach > 5-jähriger Krankheitsdauer hatten 63 % der früh Behandelten keine funktionellen Einschränkungen im Gegensatz zu den spät Therapierten mit 45 %. Auch geben die Patienten mit frühem Therapiestart weniger Schmerzen auf einer numerischen Rating-Skala von 0-10 mit 2,1 gegenüber 3,1 an. Operationen am Bewegungsapparat waren in der Frühbehandlungsgruppe mit 4 % ebenfalls geringer als bei den spät Therapierten mit 28 %. Eine weitere Studie durch McErlane et al. (2017) zeigt einen positiven Trend in den letzten 10 Jahren bezüglich des Erreichens einer inaktiven Erkrankung nach einem Jahr bei frühzeitigem Therapiebeginn.

Es war auch zu erwarten, dass höhere Krankheitsaktivitätsparameter einen schlechteren Therapieerfolg bedingen. Dabei scheint der Wert der Funktionsbeeinträchtigung gemessen durch den CHAQ-DI bei Baseline am einflussstärksten zu sein (ETA: OR= 0,745, ADA: OR= 0,507). Schon Donnithorn et al. (2011) berichten, dass eine geringe Funktionsbeeinträchtigung (geringer CHAQ-Score) zu Baseline das Therapieziel „inaktive Erkrankung“, hier allerdings nach den Kriterien von Wallace et al. (2004) definiert, positiv beeinflusst. Die Auswertung der Daten des portugiesischen Registers durch Mourão et al. (2014) lässt eine ähnliche Schlussfolgerung zu. Es konnten keine Unterschiede in der Zuordnung des Status der Krankheitsaktivität zwischen einem JADAS-CRP und einem JADAS-BSG gefunden werden. Zusätzlich deklarierten Mourão et al. (2014), dass ein JADAS ohne die Evaluation der Laborparameter CRP oder BSG sehr gut mit JADAS-CRP und JADAS-BSG korreliert. Diese beiden Parameter scheinen keinen relevanten Einfluss zu haben. Ein JADAS ohne diese Werte kann im klinischen Alltag also ebenso verwendet werden. Dies bestätigt sich in der Arbeit von Mc Erlane et al. (2013) zur Evaluation eines JADAS-3-10 oder cJADAS ohne Einschluss der Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Nicht unerwartet haben auch im Gesamtmodell Krankheitsaktivitätsparameter einen Einfluss. Je höher diese bei Therapiebeginn sind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer JADAS-Remission. Für die Funktionsbeeinträchtigung (beispielsweise CHAQ-DI) fand sich eine OR von 0,795 ($p= 0,014$). Eine höhere

Funktionsbeeinträchtigung beeinträchtigt die Wahrscheinlichkeit eines Erreichens einer Remission. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie über Etanercept von Otten et al. (2011). Hier wurde bei 269 Biologika naiven JIA-Patienten die Beziehung zwischen Baselineparametern und Ergebnis einer Etanerceptbehandlung untersucht. Hierbei wurden eigene Kriterien für eine gute (inaktive Erkrankung oder Unterbrechung der Therapie aufgrund von Remission), mittlere (mehr als 50 % Verbesserung im Vergleich zur Baseline, aber keine inaktive Erkrankung; 92 von 269 Patienten, 36 %) und schlechte Antwort (weniger als 50 % Verbesserung zur Baseline oder Unterbrechung aufgrund von Ineffektivität oder Intoleranz der Behandlung) nach fünfzehn Monaten benutzt. Ein exzellentes Therapieergebnis erreichten 32 % der Patienten und dieses war mit einer geringeren Funktionsbeeinträchtigung assoziiert. Zusätzlich zeigten sich auch eine geringere Vormedikation mit DMARDs (inklusive MTX) und ein jüngeres Alter bei Therapiebeginn als Einflussfaktoren. Ein schlechtes Ansprechen fanden die Autoren bei 32 % der Patienten und vor allem bei weiblichen Patienten und Patienten mit systemischer JIA. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Einflussfaktoren Erkrankungsdauer (OR= 0,962), CHAQ-DI (OR= 0,795), Anzahl der bewegungseingeschränkten Gelenke (OR= 0,985) und die globale Einschätzung des Arztes (OR= 0,994) im Gesamtmodell hauptsächlich eine Bestätigung der univariaten Odds Ratios der Adalimumab- und Etanerceptkohorte darstellen. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Papsdorf und Horneff (2011). Von 787 JIA-Patienten, die mit Etanercept behandelt wurden, erreichten 47,6 % eine inaktive Erkrankung und von 623 Patienten mit ausreichend langem Beobachtungszeitraum 26,6 % eine Remission unter Medikation (definiert jeweils nach Wallace et al., 2004). Neben mehreren einzelnen Einflussfaktoren für eine inaktive Erkrankung, unter anderem als positiver Faktor eine initiale Begleitmedikation mit MTX, als negativer Parameter eine Begleitmedikation mit Glukokortikoiden, wurden bei einer logistischen Regressionsanalyse wie in dieser Studie die Erkrankungsdauer und der CHAQ-Score als Faktoren mit negativem Gesamteinfluss detektiert. Zusätzlich zeigten das Alter bei Therapiebeginn und die Anzahl der aktiven Gelenke Auswirkungen auf die Chance eine inaktive Erkrankung zu erreichen. Für die Gruppe der Patienten in Remission unter Medikation beschreiben Papsdorf und Horneff folgende Faktoren: Jungen hatten eine größere Chance auf das Erreichen einer Remission unter Medikation, ebenso wie Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als zwei Jahren. Die logistische

Regressionsanalyse der vorliegenden Arbeit bestätigte das Modell von Papsdorf und Horneff und damit den Einfluss des Alters bei Erkrankungsbeginn, die Erkrankungsdauer und die Anzahl der aktiven Gelenke.

Die univariate Analyse der Krankheitsaktivitätsparameter sowie der Dauer der Erkrankung und des Alters bei Erkrankung-sowie Therapiebeginn in der Tocilizumabkohorte erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Parameter wie das Vorliegen von HLA-B27 oder ANAs zeigten an keiner Stelle und eine Uveitis-Anamnese nur für den JADAS-MDA der Polyarthrititis in der Etanerceptkohorte einen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis. Es bleibt offen, inwiefern andere Vertreter dieser Gruppen wie beispielsweise Non-HLA Gene, Polymorphismen in Zytokin-und Zytokinrezeptorgenen, andere Antikörper oder andere extraartikuläre Manifestationen wichtig für den Verlauf der Behandlung sind.

Vor- und Begleitmedikation

Im Bezug auf Vor- bzw. Begleitmedikationen stellte sich heraus, dass eine MTX-Vormedikation das Outcome des Patienten verbessert. In der Etanerceptkohorte betrug die Remissionsrate mit einer MTX-Vormedikation 45 %, ohne nur 35 %. Der Unterschied war in der Adalimumabkohorte größer mit 35 % gegenüber nur 5 % ohne MTX-Vorbehandlung. Ähnliche Ergebnisse werden sich in den folgenden Analysen dieser Arbeit wiederfinden. Die Tocilizumabkohorte wurde dagegen von dem Faktor der Kortikosteroidbegleittherapie beeinflusst. Wurden Patienten aus dieser Kohorte begleitend mit Kortikosteroiden behandelt, so erreichten sie zu 75 % eine Remission, ohne diese zusätzliche Therapie nur 20 %. Das mehrheitliche Vorliegen der schweren Form einer systemischen Arthritis in dieser Kohorte trägt dazu bei, dass eine Kortikosteroidbegleittherapie zusätzlich zu Tocilizumab weiterhin sinnvoll erscheint. Vergleichbare Daten lassen sich in der Literatur nicht finden.

Das Regressionsmodell, in dem der Gesamteinfluss der Faktoren bei allen Patienten mit einem ersten Biologikum berechnet wurde, identifizierte mehrere Einflussfaktoren. Hierbei wies die Vorbehandlung mit MTX den größten Einfluss auf (OR= 2,168 ($p < 0,001$)). Zusätzlich zeigte sich, dass eine Begleitmedikation bei Baseline (OR= 0,963 ($p < 0,001$)) und Monat drei der Biologikatherapie (OR= 1,944 ($p < 0,001$)) ebenfalls einen positiven Einfluss besitzen.

Allerdings muss die nur mittelmäßige Genauigkeit des Modells (62,3 %) beachtet werden.

4.3 Zweittherapie mit einem Biologikum

Von 1440 untersuchten Patienten erhielten 269 ein zweites Biologikum. Dabei war die Kohorte, die Adalimumab als zweites Biologikum erhielten, mit 170 Kindern am größten. Alle anderen Biologika bildeten aufgrund der zu geringen einzelnen Fallzahlen eine Vergleichskohorte mit 99 Patienten. Ein Wechsel der Medikation ereignete sich zu 99 % von Etanercept zu Adalimumab, nur ein Patient von den 170 Kindern erhielt vor Adalimumab Tocilizumab. In der Kohorte anderer Biologika wechselten Patienten zu 80 % von Etanercept, zu 17 % von Adalimumab und zu 2 % von Tocilizumab zu einem anderen Biologikum als Adalimumab. Nach Etanercept im Jahr 2000 wurde 2008 Adalimumab als zweites Biologikum für JIA-Patienten zugelassen, wodurch sich der häufige Wechsel zu Adalimumab und die Größe der Kohorten erklären lässt. In der Literatur finden sich kaum Studien zu JIA-Patienten mit einem Wechsel zu einem zweiten Biologikum. Andere nationale Register weisen insgesamt geringere Fallzahlen als das deutsche BiKeR-Register auf, sodass bislang auch nur Daten aus diesem Register zu dem Thema ausgewertet wurden (Schmelting et al., 2014). In einigen Arbeiten werden zwar Zahlen genannt, aber keine weiteren Untersuchungen angeschlossen. Kazamia et al. (2014) berichten in einer Studie über die Therapie der JIA in Schweden über 27 % von den 156 eingeschlossenen Patienten, die zu einem zweiten Biologikum wechseln mussten. Donnithorn et al. (2011) untersuchten das Outcome von JIA-Patienten mit einer TNF- α Inhibitortherapie. Sie erwähnen dabei nur 13 % der 84 Patienten, die aufgrund einer Intoleranz oder inadäquaten Antwort auf den initialen TNF- α Blocker zu einem anderen Inhibitor derselben Gruppe wechseln mussten. Angaben zu dem Therapieergebnis dieser elf Patienten werden nicht gemacht.

Eine Analyse der Gründe für einen Wechsel zu einem anderen Biologikum und gegebenenfalls Unterschiede im Outcome der dann entstandenen Gruppen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt. Denkbar und unter anderem in der Arbeit von Donnithorn et al. (2011) beschrieben sind insbesondere inakzeptable Nebenwirkungen, ein inadäquates Therapieansprechen oder ein Diagnosewechsel von einer JIA-Kategorie zu einer anderen. Tynjälä et al. (2009) berichten ebenfalls über Gründe eines Abbruchs einer anti-TNF- α Therapie. Ihre Untersuchungen ergaben, dass weibliche Patienten, Patienten mit systemischer JIA sowie Patienten mit einer Infliximab- gegenüber einer Etanercepttherapie ein erhöhtes Risiko für einen Abbruch der Therapie haben. Kearsley-

Fleet et al. (2016) beschreiben in ihrer Arbeit u.a. Gründe für das Wechseln zu einem zweiten Biologikum, führen aber ebenfalls keine weiteren Untersuchungen für das Outcome der Patienten nach einem Wechsel zu einem zweiten Biologikum durch. Die hier genannten Gründe waren ein inadäquates Ansprechen auf die Erstlinientherapie und unerwartete Ereignisse. Analysen nach einem Wechsel der Biologikatherapie zum Outcome gemessen mit JADAS liegen nicht vor.

Neben der Größe unterscheidet sich die Kohorte mit allen anderen Biologika noch in anderen Faktoren von der Adalimumabkohorte. Adalimumab wird sehr selten bei Patienten mit systemischer JIA eingesetzt, aber oft bei Patienten mit einer Oligoarthritis und einer Uveitis (Anink et al., 2012). Dies spiegelt sich auch in der Verteilung der JIA-Kategorien wieder. Adalimumab wurde v.a. bei Patienten mit seronegativer Polyarthritits und der erweiterten Oligoarthritis als zweites Biologikum verabreicht. Die Mehrheit der Vergleichskohorte gehörte der JIA-Kategorie der systemischen Arthritis sowie der seronegativen Polyarthritits an. Diese Kategorien beinhalten die schweren und schwerer behandelbaren Formen der JIA. Es ist also nicht verwunderlich, dass bei diesen Kindern ein erstes Biologikum nicht zum gewünschten Therapieerfolg geführt hat.

Die hohe Rate an ANA positiven Befunden bei Kindern aus der Adalimumabkohorte (54 %) im Gegensatz zu der Vergleichskohorte mit 33 % lässt sich mit der Assoziation von ANAs mit dem Auftreten einer begleitenden Uveitis bei der Oligoarthritis und auch bei der rheumafaktornegativen Polyarthritits erklären. Adalimumab wird insbesondere bei Patienten mit dieser Begleiterkrankung eingesetzt. Die Mehrheit der Patienten aus der Adalimumabkohorte gehörte der erweiterten Oligoarthritis an. Studien zufolge haben diese Patienten ein besonders erhöhtes Risiko eine begleitende Uveitis zu entwickeln (Saurenmann et al., 2007) und damit auch eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen großen Anteil von ANA-positiven Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten ist demnach erklärbar.

Ein weiterer wichtiger Unterschied war die Häufigkeit einer Begleitmedikation mit Kortikosteroiden. In der Adalimumabkohorte erhielten 48 % zusätzlich Kortikosteroide, bei allen anderen Biologika 74 %. Dies könnte sich ebenfalls durch die Zusammensetzung der Zugehörigkeit der JIA-Kategorien in den beiden Kohorten erklären. Die Patienten in der Kohorte mit allen anderen Biologika hatten häufiger eine systemische Arthritis.

4.3.1 JADAS-MDA bei Zweittherapie mit einem Biologikum

Die Rate der Patienten, die eine Minimale Krankheitsaktivität bei einer Therapie mit einem zweiten Biologikum erreichten, war hoch. Mit Adalimumab erreichten 62 % eine JADAS-MDA, mit anderen Biologika 37 %.

Studien zum Erreichen einer Minimalen Krankheitsaktivität unter Therapie mit einem zweiten Biologikum gibt es in der Literatur bislang nicht. Das Regressionsmodell bestätigt die einzelnen JADAS-MDA Raten und zeigt im Vergleich eine Überlegenheit von Adalimumab gegenüber allen anderen Biologika als Zweittherapie (OR= 2,819 ($p < 0,001$)). Diese Überlegenheit von Adalimumab nach einem Wechsel insbesondere von Etanercept gibt einen Hinweis darauf, dass ein Wechsel in der Biologikaklasse für ein gutes Outcome nicht notwendig zu sein scheint. Hyrich et al. (2007) untersuchten 6739 erwachsene Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis aus dem nationalen UK-Register, die von einem TNF- α Inhibitor zu einem zweiten TNF- α Blocker gewechselt hatten. Ein Wechsel zu einem zweiten Biologikum stellte sich als eine gute Therapieoption dar, obwohl es noch eine Gruppe von Patienten gab, die trotz des Wechsels kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielten. Die Autoren schlugen dann einen Wechsel zu einer anderen Biologikaklasse anstatt zu einem zweiten TNF- α Inhibitor als Lösung vor. Für die meisten Kinder mit einer JIA scheint dies nicht notwendig zu sein.

Patientencharakteristika und Krankheitsaktivität

Die Chance auf eine inaktive Erkrankung wird maßgeblich durch geringe Krankheitsaktivitätsparameter vor Gabe des ersten Biologikums verbessert. Dabei nahm keiner der Parameter einen besonderen Stellenwert ein. Die Odds Ratios bewegten sich alle in engen Bereichen, z.B. fand sich in der Adalimumabkohorte für den JADAS-10 eine OR von 1,021 ($p = 0,033$), für die Patienten-VAS eine OR von 1,007 ($p = 0,021$) mit jeweils negativem Regressionskoeffizienten (siehe Tabelle 31 und 36). Des Weiteren stimmt dies mit dem Einfluss auf das Outcome der Kohorten des ersten Biologikums überein. Eine Untersuchung der Bedeutung der Krankheitsaktivitätsparameter zum Zeitpunkt der ersten Gabe des zweiten Biologikums wurde nicht untersucht. Dies wäre interessant um weitere Analysen anzuschließen und gegebenenfalls besonders aussagekräftige Parameter zu detektieren. Andere Parameter zeigten hier keinen Einfluss.

4.3.1.1 JADAS-MDA bei Poly- und Oligoarthritis

Bei Einsatz eines zweiten Biologikums erreichten Patienten mit polyartikulärer JIA mit 53 % nahezu gleich häufig eine JADAS-MDA wie Patienten mit oligoartikulärer JIA mit 51 %. Diese Arbeit beschreibt erstmalig Unterschiede zwischen Patienten mit Polyarthritis und Oligoarthritis nach einem Wechsel zu einem zweiten Biologikum. Vergleichsstudien können deshalb nicht angeführt werden.

Patientencharakteristika und Krankheitsaktivität

Hauptsächlich beziehen sich die Einflussfaktoren auf die Patienten mit einer Polyarthritis. Es fällt auf, dass auch ein jüngeres Alter bei Erkrankungs- sowie bei Therapiebeginn eine positive Wirkung auf das Outcome der Patienten haben. In der Adalimumabkohorte zeigt zusätzlich noch eine kürzere Dauer des ersten Biologikums einen marginal positiven Einfluss (OR= 1,012 pro Jahr). Das Outcome der Oligoarthritispatienten in der Adalimumabkohorte dagegen wird nicht durch diese Parameter beeinflusst. In der Kohorte mit anderen Zweitbiologika finden sich nur zwei Oligoarthritispatienten, die eine JADAS-MDA erreicht haben. Weitere Untersuchungen wurden dafür nicht durchgeführt. Im Gesamtmodell der Regression wird der Einfluss eines jüngeren Alters bei Therapiebeginn des ersten Biologikums bekräftigt (OR= 0,923 pro Jahr).

Interessanterweise zeigte sich bei den männlichen Patienten mit einer Oligoarthritis in der Adalimumabkohorte eine höhere Effektivität als bei den weiblichen Patienten. Jungen erreichten doppelt so oft eine JADAS-MDA wie Mädchen (83 % vs. 43 %).

Eine geringere Krankheitsaktivität zu Baseline ist assoziiert mit einer höheren Chance auf eine JADAS-MDA, wobei hierbei der CHAQ-DI und der JADAS-10 eine gute Aussagekraft für das Outcome aufweisen.

Vor- und Begleitmedikation

Das Ergebnis der Kohorten des ersten Biologikums wurde hinsichtlich des Einflusses der Vormedikation untermauert. Eine Vormedikation mit MTX scheint insgesamt positiv für das Therapieergebnis. In beiden Kohorten erreichten mehr Polyarthritispatienten eine JADAS-MDA mit MTX als Vormedikation als ohne MTX. In der Adalimumabkohorte waren es diesbezüglich 64 % mit MTX und nur 22 % ohne MTX, in der Kohorte mit allen anderen 42 % mit MTX und 0 % ohne MTX. Eine Vortherapie mit anderen DMARDs als MTX erwies

sich wie auch bei den Untersuchungen zur Therapieeffektivität des ersten Biologikums bei Polyarthritiden als ungünstig. In der Adalimumabkohorte erreichten nur 45 % mit anderen DMARDs eine JADAS-MDA, ohne diese Medikation aber 66 %, mit anderen Zweitbiologika waren dies 22 % mit DMARDs, 46 % ohne DMARDs. Das Ergebnis der Oligoarthritispatienten zeigte keine statistische Signifikanz. Hier zeigte eine Vortherapie mit anderen DMARDs außer MTX keinen Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-MDA ($p=0,529$). Dagegen hatte eine MTX-Vormedikation mit einem zweiten Biologikum einen positiven Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-MDA ($OR=4,399$). Die Begleittherapie mit MTX war ohne Einfluss.

4.3.2 JADAS-Remission bei Zweittherapie mit einem Biologikum

Die Rate der Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nicht nur einen akzeptablen Krankheitsaktivitätszustand, sondern eine JADAS-Remission erreichten, ist bei den Kohorten des zweiten Biologikums unterschiedlich. Vielversprechend hoch ist das Resultat mit einer Rate von 42 % in der Adalimumabkohorte. In der Kohorte mit anderen Biologika erreichten nur 23 % eine JADAS-Remission.

In der Arbeit von Schmeling et al. (2014) wurden ebenfalls die Daten aus dem deutschen BiKeR-Register untersucht. Es wurden 130 Patienten mit einer Adalimumab-Ersttherapie mit 159 Patienten mit einer Adalimumab-Zweitlinientherapie verglichen, wofür die PedACR Kriterien sowie eine modifizierte Form der Wallace-Kriterien für eine inaktive Erkrankung verwendet wurden. Die Ansprechraten der Ersttherapie waren erwartungsgemäß marginal höher als die der Zweittherapie. Ein nur sehr geringer Anteil erreichte nach sechs und zwölf Monaten eine inaktive Erkrankung nach modifizierten Wallace-Kriterien (sechs Monate: 2,5 % vs. 7 %, zwölf Monate: 5 % vs. 7 %). Die PedACR-Kriterien 70 nach sechs Monaten gleichen sich nahezu mit den Raten aus dieser Arbeit. Die biologikanaive Kohorte hatte eine Rate von 49 % im Vergleich zu der hier vorliegenden JADAS-Remissionsrate von 42 %, die Wechslerkohorte lag bei 22 % im Vergleich zu den hier vorliegenden 23 %. Das Regressionsmodell der JADAS-Remission in der vorliegenden Arbeit bestätigt auch hier die höhere Rate für Adalimumab gegenüber anderen Biologika als Zweittherapie ($OR=2,209$).

Patientencharakteristika und Krankheitsaktivität

Ähnlich wie für das Erreichen einer JADAS-MDA sind auch für die JADAS-Remission Krankheitsaktivitätsparameter wichtige Einflussfaktoren. Dabei ist auch hier eine hohe Aktivität zu Beginn der Therapie negativ prädiktiv für das Outcome. Einen besonders starken Stellenwert nimmt bei beiden Kohorten der CHAQ-DI ein, wobei der Einfluss in der Kohorte mit anderen Zweitbiologika marginal größer ist (OR= 0,557 (p= 0,003)) als in der Adalimumabkohorte (OR= 0,718 (p= 0,040)). Im Gesamtmodell der Regression dagegen eine niedrige Anzahl aktiver Gelenke der einzige signifikante Krankheitsaktivitätsfaktor für eine bessere Chance auf eine JADAS-Remission. Die Entzündungsparameter CRP und BSG zeigen weder in der univariaten Analyse noch im Regressionsmodell einen Einfluss und bestätigen damit die Ergebnisse zum ersten Einsatz eines Biologikums.

Eindeutig sind auch die Ergebnisse zum Alter bei Erkrankungs- sowie Therapiebeginn. Während in der Adalimumabkohorte und der Kohorte mit anderen Zweitbiologika ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn (OR= 0,948 (p= 0,012)/ OR= 0,850 (p< 0,001)) sowie ein höheres Alter bei Therapiebeginn des ersten Biologikums (OR= 0,952 (p= 0,001)/ OR= 0,880 (p< 0,001)) einen signifikanten negativen Einfluss auf das Erreichen einer JADAS-Remission hatten, war im Gesamtmodell der Regression nur ein höheres Alter bei Therapiebeginn des ersten Biologikums signifikant (OR= 0,917; p= 0,002). Die Dauer bis zum Einsatz eines Biologikums sollte laut der univariaten Analyse der Adalimumabkohorte sowie der Kohorte mit allen anderen Biologika für ein gutes Therapieergebnis möglichst gering sein (OR= 0,885 (p= 0,001) vs. OR= 0,770 (p< 0,001)). Eine kürzere Dauer der Therapie mit dem ersten Biologikum wirkt sich bei Patienten der Kohorte mit allen anderen Biologika positiv auf ein Erreichen einer JADAS-Remission (OR= 0,973 (p< 0,001)) aus. Zusammenfassend hat demnach ein junger Patient, der früh in seinem Krankheitsverlauf eine Therapie mit einem Biologikum beginnt, bessere Chancen auf ein Erreichen einer JADAS-Remission.

5. Zusammenfassung

Das Therapieziel der Remission oder für den Patienten akzeptablen Krankheitsaktivitätszustandes ist ein aktuelles Thema in der Therapie der JIA. Die hohe Fallzahl des zugrundeliegenden Registers (BiKeR) lässt eine aussagekräftige Analyse zur Effektivität zu. Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit eines ersten Biologikums und solche auf die Wirksamkeit eines zweiten Biologikums wurden aufgrund der zu erwartenden Unterschiede getrennt untersucht.

Eine gute Effektivität der Therapie mit einem ersten sowie mit einem zweiten Biologikum wurde bestätigt. Eine JADAS-MDA erreichten insgesamt 61 % durch ein erstes Biologikum und immerhin noch 53% durch ein zweites Biologikum. Das bestmögliche Therapieziel, einen Zustand der vollständigen Symptombefreiheit, wurde insgesamt von 43 % durch ein erstes Biologikum und 35 % nach einem Wechsel zu einem zweiten Biologikum erlangt. Dabei ergab sich eine Überlegenheit von Tocilizumab für die Kohorten des ersten Biologikums und eine Überlegenheit von Adalimumab gegenüber gruppierten anderen Biologika für die Zweittherapie.

In allen Kohorten konnte ein großer Einfluss der Krankheitsaktivitätsparameter detektiert werden. Dabei stellte sich kein einzelner Faktor als besonders aussagekräftig heraus. Die Anwendung der Biologika sollte möglichst früh im Krankheitsprozess nach einem Versagen der ersten Standardtherapien begonnen werden.

Eine Vormedikation mit MTX hatte einen günstigen Einfluss auf das Erreichen der Therapieziele. Der Einsatz von anderen DMARDs vor der Anwendung von Biologika dagegen war für Patienten ungünstig. Das Ausmaß und die Regelmäßigkeit der Beeinflussung sind überraschend. Ob dies ein zufälliges Ergebnis oder ein Anzeichen für einen Therapievorteil ist, sollte in zukünftigen Analysen über den Einfluss des Zeitpunkts der Begleitmedikation in kontrollierten Studien überprüft werden.

Zusammenfassend ist die Therapie mit Biologika in Bezug auf das Erreichen des Therapieziels einer inaktiven Erkrankung oder einer minimalen (akzeptablen) Krankheitsaktivität sehr erfolgreich. Bei Nichterreichen dieser Therapieziele bei einer ersten Biologikatherapie ist der Wechsel zu einem zweiten Biologikum sinnvoll. Diese Aussagen unterstützen das moderne Therapieprinzip des „treat to target“. Bei frühzeitigem Einsatz der Biologika wird das Therapieziel häufiger erreicht, wodurch das vielfach postulierte „Window of opportunity“ für den Einsatz von Biologika bestätigt wird.

6. Anhang

Merkmal		Polyarthritis n= 1047	Oligoarthritis n= 240	p-Wert
Geschlecht , weiblich (n; %)		743; 71 %	128; 53,3 %	<0,001 °
Alter bei Erkrankungsbeginn , Jahre (MW \pm SD)		6,4 (\pm 4,2)	8,2 (\pm 4,0)	<0,001 *
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (Median \pm IQR)		5,5 (2,5-9,7)	8,8 (4,8-11,5)	-
Erkrankungsdauer bis Biologikum , Jahre (MW \pm SD)		4,3 (\pm 3,4)	3,7 (\pm 3,0)	0,043 *
Alter bei Therapiestart , Jahre		10,7 (\pm 3,6)	11,7 (\pm 3,3)	<0,001 *
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	98; 9,4 %	-	<0,001 °
	RF-JIA	461; 44 %	-	
	RF+ JIA	93; 8,9 %	-	
	persOligo	-	84; 35 %	
	extOligo	277; 26,5 %	-	
	ERA	49; 4,7 %	95; 39,6 %	
	PsA	45; 4,3 %	46; 19,2 %	
	unclass JIA	24; 2,3 %	15; 6,3 %	
ANA + (n; %)		495; 49,3 %	98; 43,2 %	0,098 °
HLA-B27 + (n; %)		158; 17,3 %	112; 50,9 %	<0,001 °
Uveitis + (n; %)		79; 27,7 %	20; 24,4 %	0,549°
Vormedikation MTX (n;%)		979; 93,5 %	194; 80,8 %	<0,001 °
Vormedikation andere DMARDs (n; %)		312; 29,8 %	80; 33,3 %	0,283°
Begleitmedikation MTX (n; %)		804; 76,8 %	159; 66,3 %	0,001 °
Begleitmedikation Steroide (n; %)		476; 45,5 %	80; 33,3 %	0,001°

Tab. 45: Patientencharakteristika der Poly- und Oligoarthritispatienten bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept bei Baseline (signifikante Werte); *= Mann-Whitney-U-Test, °= Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test (MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, IQR= Interquartilränge, n= Anzahl, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis, ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs)

Merkmal		Polyarthritis n= 90	Oligoarthritis n= 21	p-Wert
Geschlecht, weiblich (n; %)		68; 75,6 %	12; 57,1 %	0,090°
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (MW ±SD)		6,3 (±4,5)	7,3 (±5,0)	0,231 *
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (Median ±IQR)		4,6 (1,9-9,8)	7,9 (2,8-12,3)	-
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre (MW ±SD)		4,6 (±3,5)	4,7 (±3,0)	0,698 *
Alter bei Therapiestart, Jahre		10,9 (±3,6)	12 (±3,3)	0,292 *
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	-	-	<0,001 °
	RF-JIA	51; 56,7 %	-	
	RF+ JIA	2; 2,2 %	-	
	persOligo	-	7; 33,3 %	
	extOligo	32; 35,6 %	-	
	ERA	2; 2,2 %	7; 33,3 %	
	PsA	2; 2,2 %	5; 23,8 %	
unclass JIA	1; 1,1 %	2; 9,5 %		
ANA + (n; %)		52; 60,5 %	14; 66,7 %	0,600 °
HLA-B27 + (n; %)		9; 12,2 %	8; 44,4 %	0,002°
Uveitis + (n; %)		33; 45,2 %	10; 55,6 %	0,431°
Vormedikation MTX (n; %)		77; 85,6 %	14; 66,7 %	0,043 °
Vormedikation andere DMARDs (n; %)		14; 29,8 %	5; 33,3 %	0,366 °
Begleitmedikation MTX (n; %)		69; 76,7 %	13; 61,9 %	0,166 °
Begleitmedikation Steroide (n; %)		30; 33,3 %	7; 33,3 %	1,0°

Tab. 46: Baseline-Patientencharakteristika der Poly- und Oligoarthritispatienten bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab; *= Mann-Whitney-U-Test, °= Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test (MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, IQR= Interquartilränge, n= Anzahl, %= Anteil, syst.JIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis, ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs)

Merkmal	Polyarthritis n= 90	Oligoarthritis n= 21	p-Wert
JADAS-10 (MW±SD)	18,2 (±7,3)	13,3 (±6,8)	0,064 *
Dauer der MS in min (MW±SD)	39,1 (±61,7)	30,7 (±48,6)	0,621 *
Anzahl der aktiven Gelenke (MW±SD)	8,2 (±8,2)	2,6 (±1,6)	<0,001 *
Patienten-VAS in mm (MW±SD)	40,3 (±24,9)	29,9 (±25,8)	0,202 *
Arzt-VAS in mm (MW±SD)	50 (±25,9)	64,6 (±29,3)	0,322*
BSG in mm/h (MW±SD)	22,8 (±21,7)	24 (±29,1)	1,0 *
CRP in mg/l (MW±SD)	10,9 (±18,2)	13 (±28)	0,486 *
CHAQ-DI (MW±SD)	0,62 (±0,58)	0,36 (±0,58)	0,085 *
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung(MW±SD)	8,1 (±9,1)	2,6 (±2,6)	0,001 *

Tab. 47: Baseline-Krankheitsaktivität der Poly- und Oligoarthritispatienten bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab; *= Mann-Whitney-U-Test (MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index)

Merkmal		Etanercept n= 1287	Adalimumab n= 111	Tocilizumab n= 22	p-Wert
Geschlecht, weiblich (n; %)		871; 67,7 %	80; 72,1 %	16; 72,7 %	0,569 °
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (MW ±SD)		6,7 (±4,1)	6,5 (±4,6)	5,5 (±3,7)	0,323 *
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (Median ±IQR)		6,3 (2,7-10,2)	5,4 (2,0-10,7)	4,8 (2,0-8,3)	
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre (MW ±SD)		4,0 (±3,3)	4,7 (±3,7)	3,7 (±3,5)	0,192 *
Alter bei Therapiestart, Jahre		10,7 (±3,7)	11,2 (±3,6)	10,1 (±4,9)	0,148*
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	98; 7,6 %	0	16; 72,7 %	<0,001 °
	RF-JIA	461; 35,8 %	51; 45,9 %	4; 18,2 %	
	RF+ JIA	93; 7,2 %	2; 1,8 %	0	
	persOligo	84; 6,5 %	7; 6,3 %	0	
	extOligo	277; 21,5 %	32; 24,3 %	2; 9,1 %	
	ERA	144; 11,2 %	9; 8,1 %	0	
	PsA	91; 7,1 %	7; 6,3 %	0	
	unclass JIA	39; 3%	3; 2,7 %	0	
ANA + (n; %)		593; 48,1 %	66; 61,7 %	9; 42,9 %	0,023 °
HLA-B27 + (n; %)		270; 23,8 %	17; 18,5 %	1; 7,1 %	0,182 °
Uveitis + (n; %)		99; 27,0 %	43; 47,3 %	1; 5,9 %	<0,001 °
Vormedikation MTX (n; %)		1173; 91,1 %	91; 82,0 %	19; 86,4 %	0,006 °
Vormedikation andere DMARDs (n; %)		392; 30,5 %	19; 17,1 %	3; 13,6 %	0,003 °
Begleitmedikation MTX (n;%)		963; 74,8 %	82; 73,9 %	15; 68,2 %	0,762 °
Begleitmedikation Steroide (n; %)		556; 43,2 %	37; 33,3 %	12; 54,5 %	0,068 °

Tab. 48: Baseline-Patientencharakteristika vor Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA); *= Kruskal-Wallis (-H)-Test, °= Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test (MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, IQR= Interquartilränge, n= Anzahl, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis, ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs)

Merkmal	Etanercept n= 1287	Adalimumab n= 111	Tocilizumab n= 22	p-Wert
JADAS-10 (MW±SD)	17,4 (±7,4)	15,3 (±6,4)	20,7 (±8,2)	0,006 *
Dauer der MS in min (MW±SD)	36,0 (±58,1)	26,8 (±38,1)	23,8 (±29,8)	0,207 *
Anzahl der aktiven Gelenke (MW±SD)	8,45 (±9,1)	6,2 (±6,8)	8,3 (±9,7)	0,032 *
Patienten-VAS in mm (MW±SD)	47,2 (±27,8)	38,0 (±24,4)	46,7 (±33,1)	0,006 *
Arzt-VAS in mm (MW±SD)	56,6 (±26,3)	51,7 (±26,6)	61,8 (±27,2)	0,085 *
BSG in mm/h (MW±SD)	26,9 (±24,6)	21,8 (±22,1)	44,3 (±43,7)	0,046 *
CRP in mg/l (MW±SD)	21,9 (±40,1)	10,9 (±19,1)	69,8 (±86,5)	<0,001 *
CHAQ-DI (MW±SD)	0,75 (±0,70)	0,51 (±0,58)	0,91 (±0,84)	0,003 *
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung (MW±SD)	6,0 (±10,1)	6,72 (±7,9)	7,59 (±10,0)	0,03*

Tab. 49: Baseline-Krankheitsaktivität bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA); *= Kruskal-Wallis-(H-)Test (MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index)

Merkmalsname	MDA-Rate (%)	p-Wert
ANA +	62,1	0,352
-	59,5	
HLA-B27 ja	61,9	0,673
nein	60,4	
Uveitis Anamnese +	58,6	0,847
-	59,7	
Geschlecht weiblich	59,5	0,105
männlich	64,2	
Steroid-Begleittherapie ja	57,9	0,048
Nein	63,3	
MTX-Begleittherapie ja	59,8	0,134
Nein	64,5	
MTX-Vormedikation ja	60,8	0,620
Nein	63,2	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	56,6	0,034
Nein	62,9	
JIA-Kategorie systJIA	45,9	0,054
RF-polyJIA	63,1	
RF+ polyJIA	63,4	
persOligo	63,1	
extOligo	66,4	
ERA	62,5	
PsA	64,8	
unclass	59,0	

Tab. 50: Kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) (insgesamt) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/+polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmals	MDA-Rate Polyarthritis	p- Wert	MDA- Rate Oligoarthritis	p- Wert
ANA +	62 %	0,576	61,2 %	0,815
-	63,7 %		59,7 %	
HLA-B27 ja	69,6 %	0,067	64,3 %	0,296
nein	61,9 %		57,4 %	
Uveitis Anamnese +	69,6 %	0,011	70 %	0,071
-	52,9 %		46,8 %	
Geschlecht weiblich	62,4 %	0,538	56,3 %	0,205
männlich	64,5 %		64,3 %	
Steroid-Begleittherapie ja	57,8 %	0,001	63,7 %	0,402
Nein	67,4 %		58,1 %	
MTX-Begleittherapie ja	63,3 %	0,741	60,4 %	0,867
Nein	62,1 %		59,3 %	
MTX-Vormedikation ja	63,8 %	0,041	62,4 %	0,124
Nein	51,5 %		50 %	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	57,4 %	0,013	68,8 %	0,050
Nein	65,4 %		55,6 %	
JIA-Kategorie systJIA	45,9 %	0,016	-	0,615
RF-polyJIA	63,1 %		-	
RF+ polyJIA	63,4 %		-	
extOligo/ persOligo	66,4 %		63,1 %	
ERA	71,4 %		57,9 %	
PsA	66,7 %		63,0 %	
unclass	66,7 %		46,7 %	

Tab. 51: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) für Poly- und Oligoarthritis bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) °	p-Wert (OR)
Eintrittsalter , Jahre	12,5 (9,1-14,2)	1,029(1,007-1,051)	0,008
Erkrankungsdauer bis Biologikum , Jahre	2,6 (1,3-4,7)	1,079 (1,018-1,143)	0,010
Alter bei Erkrankungsbeginn , Jahre	8,4 (4,2-11,2)	1,033 (1,004-1,062)	0,025
JADAS-10 bei Baseline	12,4 (9,2-15,7)	1,033 (1,012-1,055)	0,002
Dauer der MS, min	0 (0-30)	<1,0 (0,99-1,006)	0,970
Anzahl der aktiven Gelenke	2,5 (1,3-4)	1,044 (0,975-1,119)	0,217
Patienten-VAS in mm	45 (18-63)	1,005 (>1,0-1,011)	0,039
Arzt-VAS in mm	50 (26,5-70)	1,004 (<1,0-1,009)	0,052
BSG in mm/h	16 (7,5-28,5)	1,023 (1,011-1,035)	<0,001
CRP in mg/l	5 (2,9-21)	1,018 (1,004-1,033)	0,010
CHAQ-DI	0,25 (0-0,75)	1,056 (0,756-1,475)	0,750
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	3,0 (1,0-4,0)	1,02 (0,966-1,078)	0,475

Tab. 52: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) für JADAS < 2,0 bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept, °=pro Inkrement von 1 Einheit (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmals	MDA-Rate (%)	p-Wert
ANA +	51,5	0,208
-	39,0	
HLA-B27 ja	35,3	0,394
nein	46,7	
Uveitis Anamnese +	55,8	0,122
-	39,7	
Geschlecht weiblich	51,2	0,135
männlich	35,5	
Steroid-Begleittherapie ja	51,4	0,501
Nein	44,6	
MTX-Begleittherapie ja	43,9	0,296
Nein	55,2	
MTX-Vormedikation ja	52,7	0,008
Nein	20,0	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	42,1	0,649
Nein	47,8	
JIA-Kategorie RF-polyJIA	47,1	0,745 (0,202/ 0,712)
RF+polyJIA	0	
persOligo	42,9	
extOligo	53,1	
ERA (PolyJIA/ OligoJIA)	33,3 (0/ 42,9)	
PsA (PolyJIA/ OligoJIA)	57,1 (100/ 40,0)	
unclass (PolyJIA/ OligoJIA)	33,3 (100/ 0)	

Tab. 53: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) (insgesamt) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/+polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritits, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritits, ERA= enthesitis related arthritits, PsA= Psoriasisarthritits, unclass= unklassifizierbare Arthritits)

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) pro Inkrement von 1 Einheit	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	10,2 (8,7-14,3)	0,984 (0,954-1,016)	0,335
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	3,7 (1,5-7,0)	1,002 (0,942-1,066)	0,950
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	5,4 (2,0-10,7)	0,965 (0,919-1,012)	0,141
JADAS-10 bei Baseline	14,5 (10,7-20,5)	1,001 (0,975-1,027)	0,957
Dauer der MS, min	10 (0-30)	<1,0 (0,992-1,009)	0,932
Anzahl der aktiven Gelenke	4 (2-8)	1,001 (0,962-1,043)	0,942
Patienten-VAS in mm	37,5 (16-57)	0,997 (0,988-1,006)	0,477
Arzt-VAS in mm	52,5 (26,5-75)	0,997 (0,991-1,004)	0,420
BSG in mm/h	11,5 (7-28,5)	<1,0 (0,988-1,013)	0,948
CRP in mg/l	3 (0,9-11,75)	0,999 (0,981-1,018)	0,941
CHAQ-DI	0,375 (0-0,75)	1,170 (0,705-1,943)	0,544
Anzahl Gelenke mit Bewegungs- einschränkung	5,0 (2,0-8,0)	0,984 (0,948-1,021)	0,403

Tab. 54: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-MDA (Minimal Disease Activity) (insgesamt) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI)[°]	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	10,5 (6,7-13,8)	0,988 (0,953-1,024)	0,512
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	4,2 (2,2-8,5)	1,016 (0,950-1,087)	0,639
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	4 (1,7-7,8)	0,962 (0,909-1,017)	0,172
JADAS-10 bei Baseline	15,9 (10,9-21,5)	1,007 (0,979-1,035)	0,636
Dauer der MS, min	10 (0-60)	<1,0 (0,991-1,009)	0,983
Anzahl der aktiven Gelenke	6 (2-8)	1,005 (0,965-1,047)	0,811
Patienten-VAS in mm	38 (16-57)	0,999 (0,989-1,008)	0,815
Arzt-VAS in mm	55 (26-74,3)	<1,0 (0,992-1,007)	0,929
BSG in mm/h	11 (6-30)	1,005 (0,991-1,020)	0,472
CRP in mg/l	3 (1-11,65)	1,006 (0,984-1,028)	0,6
CHAQ-DI	0,5 (0,125- 0,875)	1,174 (0,666-2,071)	0,579
Anzahl Gelenke mit Bewegungs- einschränkung	5,0 (2,0-8,0)	0,990 (0,954-1,027)	0,591

Tab. 55: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-MDA (Minimal Disease Activity) für JADAS < 3,8 bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab; ° pro Inkrement von 1 Einheit (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmals	MDA-Rate Polyarthritits	p-Wert	MDA-Rate Oligoarthritits	p-Wert
ANA +	55,8 %	0,112	35,7 %	0,751
-	38,2 %		42,9 %	
HLA-B27 ja	33,3 %	0,371	37,5 %	0,737
nein	49,2 %		30 %	
Uveitis Anamnese +	57,6 %	0,135	50 %	0,596
-	40 %		37,5 %	
Geschlecht weiblich	52,9 %	0,176	41,7 %	0,697
männlich	36,4 %		33,3 %	
MTX-Vormedikation ja	54,5 %	0,009	42,9 %	0,525
Nein	15,4 %		28,6 %	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	50 %	0,928	20 %	0,340
Nein	48,7 %		43,8 %	
MTX-Begleittherapie ja	44,9 %	0,173	38,5 %	0,965
Nein	61,9 %		37,5 %	
Steroid-Begleittherapie ja	53,3 %	0,551	42,9 %	0,751
Nein	46,7 %		35,7 %	
JIA-Kategorie RF-polyJIA	47,1 %	0,202	-	0,712
RF+ polyJIA	0 %		-	
extOligo /persOligo	53,1 %		42,9 %	
ERA	0 %		42,9 %	
PsA	100 %		40 %	
unclass	100 %		0 %	

Tab. 56: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) für Poly- und Oligoarthritits bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritits, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritits, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmals	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) [°]	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	12,7 (9,9-15)	0,971 (0,905-1,041)	0,407
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	3,7 (1,1-6)	0,919 (0,773-1,092)	0,339
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	8,3 (4,4-13,4)	0,972 (0,884-1,070)	0,565
JADAS-10 bei Baseline	12,8 (7,4-13,8)	0,964 (0,896-1,036)	0,321
Dauer der MS, min	30 (0-30)	1,002 (0,984-1,021)	0,814
Anzahl der aktiven Gelenke	2 (1-3,5)	0,816 (0,586-1,135)	0,227
Patienten-VAS in mm	23,5 (10,5-36,5)	0,985 (0,961-1,009)	0,221
Arzt-VAS in mm	46,5 (18,3-70,8)	0,989 (0,975-1,004)	0,146
BSG in mm/h	11 (6-22)	0,980 (0,945-1,016)	0,268
CRP in mg/l	0,5 (0,4-6,5)	0,974 (0,914-1,038)	0,417
CHAQ-DI	0,063 (0-1,4)	1,154 (0,374-3,563)	0,804
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	1,0 (0,25-3,5)	0,745 (0,543-1,021)	0,067

Tab. 57: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) für JADAS < 2,0 bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab; ° pro Inkrement von 1 Einheit (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmal	MDA-Rate (%)	p-Wert
ANA +	66,7	0,676
-	75,0	
HLA-B27 ja	100	0,439
nein	61,5	
Uveitis Anamnese +	0	0,163
-	68,8	
Geschlecht weiblich	68,8	0,494
männlich	83,3	
Steroid-Begleittherapie ja	83,3	0,221
Nein	60,0	
MTX-Begleittherapie ja	80,0	0,262
Nein	57,1	
MTX-Vormedikation ja	78,9	0,099
Nein	33,3	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	0	0,002
Nein	84,2	
JIA-Kategorie systJIA	75,0	0,751 (0,696/0)
RF-polyJIA	75,0	
extOligo	50,0	

Tab. 58: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Tocilizumab (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmals	Median (IQR)	Odds Ratio (KI)	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	10,1 (4,8-13,6)	1,084 (0,989-1,189)	0,085
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	2,2 (0,7-6,1)	1,018 (0,863-1,202)	0,830
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	4,8 (2,0-8,3)	1,276 (1,036-1,572)	0,022
JADAS-10 bei Baseline	20,4 (15,4-28,1)	1,028 (0,981-1,078)	0,250
Dauer der MS, min	0 (0-60)	1,012 (0,988-1,037)	0,336
Anzahl der aktiven Gelenke	5,5 (2,8-8,5)	0,994 (0,930-1,063)	0,866
Patienten-VAS in mm	54 (17-77)	1,007 (0,989-1,024)	0,463
Arzt-VAS in mm	71 (43,5-85)	1,007 (0,994-1,020)	0,304
BSG in mm/h	20 (6-83,5)	1,009 (0,993-1,024)	0,269
CRP in mg/l	28,5 (1,5-107,8)	1,009 (0,997-1,021)	0,136
CHAQ-DI	0,625 (0,125-1,563)	1,518 (0,648-3,552)	0,336
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	4,0 (3,0-8,25)	0,976 (0,906-1,051)	0,513

Tab. 59: stetige Einflussfaktoren der JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-MDA (Minimal Disease Activity) bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Tocilizumab (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmalsname	Remissionsrate (%)	p-Wert
ANA +	48,0	0,930
-	52,0	
HLA-B27 ja	47,8	0,259
nein	43,9	
Uveitis Anamnese +	39,2	0,085
-	46,5	
Geschlecht weiblich	42,9	0,098
männlich	47,8	
Steroid-Begleittherapie ja	42,6	0,233
Nein	46,0	
MTX-Begleittherapie ja	43,7	0,317
Nein	46,9	
MTX-Vormedikation ja	45,4	0,034
Nein	35,1	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	43,4	0,581
Nein	45,0	
JIA-Kategorie systJIA	34,7	0,332
RF-polyJIA	43,2	
RF+ polyJIA	45,2	
persOligo	46,4	
extOligo	46,9	
ERA	48,6	
PsA	49,5	
unclass	35,9	
Polyarthritits	44,3	0,757
Oligoarthritits	45,4	

Tab. 60: kategoriale Einflussfaktoren der JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Etanercept (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritits, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritits, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritits, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmalsname	Remissionsrate (%)	p-Wert
ANA +	60,6	0,878
-	39,4	
HLA-B27 ja	29,4	0,995
nein	29,3	
Uveitis Anamnese +	34,9	0,303
-	25,0	
Geschlecht weiblich	31,3	0,573
männlich	25,8	
Steroid-Begleittherapie ja	27,0	0,660
Nein	31,1	
MTX-Begleittherapie ja	29,3	0,858
Nein	31,0	
MTX-Vormedikation ja	35,2	0,008
Nein	5,0	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	21,1	0,363
Nein	31,5	
JIA-Kategorie RF-polyJIA	31,4	0,728
RF+ polyJIA	0	
persOligo	42,9	
extOligo	28,1	
ERA	22,2	
PsA	42,9	
unclass	0	
Polyarthritits	30,0	0,897
Oligoarthritits	28,6	

Tab. 61: kategoriale Einflussfaktoren auf eine JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/+/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritits, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritits, ERA= enthesitis related arthritits, PsA= Psoriasisarthritits, unclass= unklassifizierbare Arthritits)

Merkmalsname	Remissionsrate (%)	p-Wert
ANA +	30,0	0,256
-	70,0	
HLA-B27 ja	0	0,512
nein	30,8	
Uveitis Anamnese +	0	0,388
-	43,8	
Geschlecht weiblich	43,8	0,338
männlich	66,7	
Steroid-Begleittherapie ja	75,0	0,010
Nein	20,0	
MTX-Begleittherapie ja	53,3	0,647
Nein	42,9	
MTX-Vormedikation ja	0	0,062
Nein	57,9	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	0	0,062
Nein	57,9	
JIA-Kategorie systJIA	56,3	0,535
RF-polyJIA	25	
extOligo	50	

Tab. 62: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Tocilizumab (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI) pro Inkrement von 1 Einheit	p-Wert der OR
Eintrittsalter, Jahre	10,1 (4,8-13,6)	0,974 (0,898-1,057)	0,530
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	2,2 (0,7-6,1)	0,913 (0,764-1,091)	0,315
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	4,8 (2,0-8,3)	0,987 (0,868-1,122)	0,838
JADAS-10 bei Baseline	20,4 (15,4-28,1)	1,009 (0,965-1,055)	0,683
Dauer der MS, min	0 (0-60)	1,012 (0,988-1,037)	0,336
Anzahl der aktiven Gelenke	5,5 (2,75-8,5)	0,961 (0,887-1,042)	0,339
Patienten-VAS in mm	54 (17-77)	0,998 (0,981-1,015)	0,801
Arzt-VAS in mm	71 (43,5-85)	0,998 (0,986-1,01)	0,790
BSG in mm/h	20 (6-83,5)	1,006 (0,991-1,021)	0,427
CRP in mg/l	28,5 (1,5-107,8)	1,006 (0,996-1,015)	0,251
CHAQ-DI	0,625 (0,125-1,56)	1,220 (0,552-2,7)	0,623
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	4,0 (3,0-8,25)	0,941 (0,851-1,041)	0,237

Tab. 63: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Ersttherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Tocilizumab (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmal	Polyarthritis n= 144	Oligoarthritis n= 26	p-Wert	
Geschlecht , weiblich (n; %)	110; 76,4 %	14; 53,8 %	0,017 °	
Alter bei Erkrankungsbeginn , Jahre (MW ±SD)	5,9 (±4,1)	8,5 (±4,3)	0,008 *	
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (Median ±IQR)	4,9 (2,5-9,6)	9,5 (4,7-11,4)	-	
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre (MW ±SD)	3,8 (±3,2)	3,0 (±2,9)	0,798 *	
Dauer der Therapie mit 1.Biologikum, Jahre (MW ±SD)	29,3 (±25,3)	23,2 (±17,8)	0,490 *	
Alter bei Therapiestart 1.Biol. , Jahre	9,7 (±3,7)	11,6 (±3,5)	0,009 *	
Alter bei Therapiestart 2.Biol. , Jahre	12,5 (±4,1)	14,0 (±3,2)	0,049 *	
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	7; 4,9 %	-	<0,001 °
	RF-JIA	68; 47,2 %	-	
	RF+ JIA	17; 11,8 %	-	
	persOligo	-	7; 26,9 %	
	extOligo	43; 29,9 %	-	
	ERA	2; 1,4 %	13; 50,0 %	
	PsA	5; 3,5 %	6; 23,1 %	
unclass JIA	2; 1,4 %	-		
ANA + (n; %)	77; 57,0 %	8; 33,3 %	0,032°	
HLA-B27 + (n; %)	14; 11,0 %	13; 52,0 %	<0,001 °	
Uveitis + (n; %)	19; 41,3 %	3; 42,9 %	0,938 °	
Vormedikation MTX (n; %)	979; 93,5 %	194; 80,8 %	<0,001 °	
Vormedikation andere DMARDs (n; %)	31; 21,5 %	7; 26,9 %	0,543°	
Begleitmedikation MTX bei Baseline (n; %)	113; 78,5 %	18; 69,2 %	0,302 °	
Begleitmedikation MTX bei erster 2. Biologikum-Gabe (n; %)	70; 49,3 %	12; 46,2 %	0,768 °	
Begleitmedikation Steroide bei Baseline (n; %)	74; 51,4 %	7; 26,9 %	0,022°	
Begleitmedikation Steroide bei erster 2. Biologikum-Gabe (n; %)	68; 48,6 %	6; 23,1 %	0,016 °	

Tab. 64: Patientencharakteristika von Poly- und Oligoarthritispatienten mit Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab; *= Mann-Whitney-U-Test, °= Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/+/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmal	Polyarthritis n= 144	Oligoarthritis n= 26	p-Wert
JADAS-10 (MW±SD)	17,9 (±8,1)	13,1 (±4,3)	0,016*
Dauer der MS in min (MW±SD)	39,3 (±52,1)	25,6 (±36,9)	0,250 *
Anzahl der aktiven Gelenke (MW±SD)	9,3 (±10,6)	3,1 (±2,9)	<0,001 *
Patienten-VAS in mm (MW±SD)	46,1 (±27,0)	47,7 (±22,3)	0,592 *
Arzt-VAS in mm (MW±SD)	56,2 (±29,1)	46,5 (±24,7)	0,059*
BSG in mm/h (MW±SD)	28,7 (±25,2)	20,3 (±14,6)	0,036*
CRP in mg/l (MW±SD)	21,2 (±28,8)	10,1 (±13,1)	0,053*
CHAQ-DI (MW±SD)	0,78 (±0,73)	0,59 (±0,62)	0,149 *
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung(MW±SD)	9,7 (±11,2)	3,2 (±2,0)	<0,001 *

Tab. 65: Krankheitsaktivität der Poly- und Oligoarthritispatienten mit Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab bei Baseline; *= Mann-Whitney-U-Test (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl)

Merkmal		Polyarthritis n= 90	Oligoarthritis n= 9	p-Wert
Geschlecht, weiblich (n; %)		57; 63,3 %	5; 55,6 %	0,646 °
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (MW ±SD)		5,2 (±4,1)	8,0 (±5,7)	0,253 *
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (Median ±IQR)		3,8 (2,0-8,0)	7,6 (1,2-13,5)	-
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre (MW ±SD)		3,9 (±3,3)	2,8 (±2,3)	0,752 *
Dauer der Therapie mit 1. Biologikum, Jahre (MW ±SD)		29,8 (±27,3)	22,7 (±27,5)	0,424 *
Alter bei Therapiestart 1. Biol, Jahre		9,3 (±4,1)	10,2 (±5,2)	0,093 *
Alter bei Therapiestart 2. Biol., Jahre		12,1 (±4,3)	12,8 (±5,3)	0,468 *
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	32; 35,6 %	-	<0,001 °
	RF-JIA	31; 34,4 %	-	
	RF+ JIA	5; 5,6 %	-	
	persOligo	-	2; 22,2 %	
	extOligo	17; 18,9 %	-	
	ERA	1; 1,1 %	5; 55,6 %	
	PsA	2; 2,2 %	2; 22,2 %	
	unclass JIA	2; 2,2 %	-	
ANA + (n; %)		27; 31,4 %	4; 44,4 %	0,427 °
HLA-B27 + (n; %)		15; 19,7 %	3; 33,3 %	0,345 °
Uveitis + (n; %)		7; 31,8 %	1; 33,3 %	0,958 °
Vormedikation MTX (n; %)		84; 93,3 %	7; 77,8 %	0,103°
Vormedikation andere DMARDs (n; %)		27; 30,0 %	2; 22,2 %	0,625 °
Begleitmedikation MTX bei Baseline (n; %)		71; 78,9 %	6; 66,7 %	0,400 °
Begleitmedikation MTX bei erster 2. Biologikum-Gabe (n; %)		49; 54,4 %	3; 33,3 %	0,227°
Begleitmedikation Steroide bei Baseline (n; %)		66; 73,3 %	7; 77,8 %	0,773°
Begleitmedikation Steroide bei erster 2. Biologikum-Gabe (n; %)		36; 40,4 %	2; 22,2 %	0,285 °

Tab. 66: Patientencharakteristika bei Poly- und Oligoarthritis der Kohorte mit anderen Biologika als Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis bei Baseline; *= Mann-Whitney-U-Test, °= Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/+/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmal	Polyarthritis n= 90	Oligoarthritis n= 9	p-Wert
JADAS-10 (MW±SD)	20,3 (±7,9)	11,5 (±8,9)	0,011 *
Dauer der MS in min (MW±SD)	44,1 (±68,7)	28 (±52,2)	0,336 *
Anzahl der aktiven Gelenke (MW±SD)	9,9 (±8,4)	2,2 (±1,3)	<0,001 *
Patienten-VAS in mm (MW±SD)	54,7 (±27,2)	35,8 (±39,2)	0,209 *
Arzt-VAS in mm (MW±SD)	63,2 (±26,7)	49,4 (±37,5)	0,221 *
BSG in mm/h (MW±SD)	34,9 (±27,6)	15,4 (±25,1)	0,006 *
CRP in mg/l (MW±SD)	37,6 (±54,4)	4,4 (±3,9)	0,022 *
CHAQ-DI (MW±SD)	1,06 (±0,8)	0,25 (±0,36)	0,111 *
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung (MW±SD)	10,9 (±10,7)	2,0 (±1,6)	<0,001 *

Tab. 67: Krankheitsaktivität bei Poly- und Oligoarthritis bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit einem anderen Biologika als Adalimumab zu Baseline; *= Mann-Whitney-U-Test (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl)

Merkmal		Adalimumab n= 170	Andere Bi- ologika n= 99	p-Wert
Geschlecht, weiblich (n; %)		124; 73 %	62; 63 %	0,077°
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (MW ±SD)		6,3 (±4,1)	5,4 (±4,3)	0,053*
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (Median ±IQR)		5,2 (2,5-10,0)	3,9 (1,95-8,9)	-
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre (MW ±SD)		3,6 (±3,0)	3,8 (±3,2)	0,785*
Alter bei Therapiestart 1. Biol, Jahre		9,9 (±3,8)	10,0 (±4,2)	0,244*
Alter bei Therapiestart 2. Biol, Jahre		12,7 (±4,0)	12,1 (±4,4)	0,479*
Dauer der Therapie mit 1. Biologikum, Jahre		2,4 (±2,03)	2,4 (±2,3)	0,766*
JIA-Kategorie (n; %)	syst JIA	7; 4,1 %	32; 32,3 %	<0,001 °
	RF-JIA	68; 40 %	31; 31,3 %	
	RF+ JIA	17; 10 %	5; 5,1 %	
	persOligo	7; 4,1 %	2; 2,0 %	
	extOligo	43; 25,3 %	17; 17,2 %	
	ERA	15; 8,8 %	6; 6,1 %	
	PsA	11; 6,5 %	4; 4,0 %	
	unclass JIA	2; 1,2 %	2; 2,0 %	
ANA + (n (Gesamtanzahl); %)		85 (159); 53,5 %	31 (95); 33 %	0,001°
HLA-B27+(n (Gesamtanzahl); %)		27 (152); 18 %	18 (85); 21 %	0,520°
Uveitis + (n (Gesamtanzahl); %)		22 (53); 41,5 %	8 (25); 32 %	0,420°
Vormedikation MTX (n; %)		161; 95 %	91; 92 %	0,365°
Vormedikation andere DMARDs (n; %)		38; 22 %	29; 29 %	0,204°
Begleitmedikation MTX bei Baseline (n; %)		131; 77 %	77; 78 %	0,892°
Begleitmedikation Steroide bei Baseline (n; %)		81; 48 %	73; 74 %	<0,001°
Begleitmedikation MTX bei erster 2. Biologikum-Gabe (n (Gesamtzahl); %)		82 (168); 48 %	60 (99); 61 %	0,558°
Begleitmedikation Steroide bei erster 2. Biologikum-Gabe (n (Gesamtzahl); %)		74 (166); 43,5 %	50 (99); 51 %	0,357°

Tab. 68: Patientencharakteristika bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit Adalimumab und mit anderen Biologika im Vergleich; *= Mann-Whitney-U-Test, °= Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/+/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmalsname	MDA-Rate (%)	p-Wert
ANA	63,5	0,859
-	62,2	
HLA-B27 ja	59,3	0,701
nein	63,2	
Uveitis-Anamnese +	59,1	0,758
-	54,8	
Geschlecht weiblich	62,1	0,884
männlich	60,9	
MTX-Vormedikation ja	64,0	0,012
Nein	22,2	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	50,0	0,090
Nein	65,2	
Steroid-Begleittherapie bei Baseline ja	59,3	0,521
Nein	64,0	
Steroid-Begleittherapie 2. Biologikum ja	59,5	0,637
Nein	63,0	
MTX-Begleittherapie bei Baseline ja	64,1	0,246
Nein	53,8	
MTX-Begleittherapie 2. Biologikum ja	59,8	0,575
Nein	64,0	
JIA-Kategorie systJIA	85,7	0,634
RF-polyJIA	61,8	
RF+ polyJIA	52,9	
persOligo	71,4	
extOligo	58,1	
ERA	73,3	
PsA	54,5	
unclass	50,0	

Tab. 69: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI)[°]	p-Wert (OR)
Eintrittsalter , Jahre	10,3 (6,6-13,1)	1,030 (1,001-1,060)	0,045
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	2,8 (1,4-4,9)	1,013 (0,949-1,080)	0,703
Dauer der Therapie mit 1. Biologikum , Jahre	2 (0,5-3,5)	1,012 (1,003-1,021)	0,006
Alter bei Erkrankungsbeginn , Jahre	5,2 (2,5-10,0)	1,056 (1,013-1,102)	0,010
JADAS-10 bei Baseline	15,7 (11,2-23,5)	1,021 (1,002-1,041)	0,033
Dauer der MS, min	15 (0-60)	1,001 (0,995-1,006)	0,828
Anzahl der aktiven Gelenke	5 (2,8-8)	1,018 (0,993-1,045)	0,161
Patienten-VAS in mm	48 (30-67)	1,007 (1,001-1,014)	0,021
Arzt-VAS in mm	56 (27,3-77)	1,005 (<1,0-1,010)	0,055
BSG in mm/h	20 (8,4-41)	1,009 (<1,0-1,018)	0,040
CRP in mg/l	6 (3-24,2)	1,010 (0,999-1,020)	0,063
CHAQ-DI	0,5 (0,125-1,188)	1,417 (1,030-1,947)	0,032
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	4,5 (3,0-8,0)	1,01 (0,987-1,034)	0,399

Tab. 70: stetige Einflussfaktoren auf eine JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) (insgesamt) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (n= 170); °= pro Inkrement von 1 Einheit (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI)[°]	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	8,2 (5,6-12,5)	1,027 (0,995-1,061)	0,102
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	2,5 (1,1-3,9)	1,016 (0,948-1,088)	0,652
Dauer der Therapie mit 1. Biologikum, Jahre	2 (1-4,25)	1,012 (1,003-1,021)	0,009
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	4,8 (2,2-9,8)	1,051 (1,002-1,102)	0,041
JADAS-10 bei Baseline	14,7 (10,4-22,8)	1,018 (0,998-1,039)	0,072
Dauer der MS, min	10 (0-52,5)	>1,0 (0,995-1,006)	0,948
Anzahl der aktiven Gelenke	5 (2,5-8)	1,017 (0,991-1,043)	0,200
Patienten-VAS in mm	46 (25-66,5)	1,003 (0,999-1,013)	0,078
Arzt-VAS in mm	52 (24,5-75)	1,004 (0,999-1,010)	0,129
BSG in mm/h	20 (8-42,8)	1,008 (0,999-1,018)	0,074
CRP in mg/l	8 (3-30)	1,008 (0,998-1,019)	0,102
CHAQ-DI	0,625 (0,125-1,125)	1,476 (1,050-2,075)	0,025
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	4.0 (3,0-8,0)	1,009 (0,986-1,032)	0,464

Tab. 71: stetige Einflussfaktoren auf JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab bei Polyarthritis (n= 170); °= pro Inkrement von 1 Einheit (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmals	MDA-Rate Polyarthritis	p-Wert	MDA-Rate Oligoarthritis	p-Wert
ANA +	62,3 %	0,862	75 %	0,371
-	63,8 %		56,3 %	
HLA-B27 ja	50 %	0,318	69,2 %	0,571
nein	63,7 %		58,3 %	
Uveitis Anamnese +	57,9 %	0,685	66,7 %	0,809
-	51,9 %		75 %	
Geschlecht weiblich	64,5 %	0,224	42,9 %	0,034
männlich	52,9 %		83,3 %	
MTX-Vormedikation ja	64,4 %	0,012	61,5 %	-
Nein	22,2 %		-	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	45,2 %	0,031	71,4 %	0,529
Nein	66,4 %		57,9 %	
MTX-Begleittherapie bei Baseline ja	63,7 %	0,367	66,7 %	0,420
Nein	54,8 %		50 %	
MTX-Begleittherapie 2. Biologikum ja	57,1 %	0,242	75 %	0,191
Nein	66,7 %		50 %	
Steroid-Begleittherapie bei Baseline ja	56,8 %	0,2	85,7 %	0,124
Nein	67,1 %		52,6 %	
Steroid-Begleittherapie 2. Biologikum ja	58,8 %	0,538	66,7 %	0,768
Nein	63,9 %		60 %	
JIA-Kategorie syst JIA	85,7 %	0,601	-	0,268
RF-polyJIA	61,8 %		-	
RF+ polyJIA	52,9 %		-	
extOligo /persOligo	58,1 %		71,4 %	
ERA	100 %		69,2 %	
PsA	80 %		33,3 %	
unclass	50 %		61,5 %	

Tab. 72: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA für Poly- und Oligoarthritis bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI)[°]	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	12,6 (11,5-14,2)	1,041 (0,975-1,112)	0,231
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	2,3 (1,1-3,9)	0,989 (0,821-1,191)	0,906
Dauer der Therapie mit 1. Biologikum, Jahre	2 (0,5-3,38)	1,012 (0,984-1,040)	0,411
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	10,5 (5,9-11,9)	1,076 (0,983-1,178)	0,111
JADAS-10 bei Baseline	12,1 (10-14,1)	1,089 (1,004-1,180)	0,039
Dauer der MS, min	1,5 (0-30)	1,007 (0,985-1,029)	0,554
Anzahl der aktiven Gelenke	3 (2-4)	1,194 (0,916-1,557)	0,190
Patienten-VAS in mm	49,5 (24-60)	1,018 (0,998-1,038)	0,074
Arzt-VAS in mm	41,5 (26,8-68,8)	1,012 (0,996-1,029)	0,151
BSG in mm/h	16 (4-29)	1,029 (0,987-1,073)	0,177
CRP in mg/l	5,7 (3-13,5)	1,075 (0,970-1,190)	0,168
CHAQ-DI	0,375 (0,031-0,5)	1,015 (0,393-2,618)	0,976
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	2,5 (2,0-4,0)	1,131 (0,903-1,417)	0,286

Tab. 73: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab bei Oligoarthritis (n= 170); °= pro Inkrement von 1 Einheit (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmals	MDA-Rate (%)	p-Wert
ANA +	35,5	0,753
-	39,1	
HLA-B27 ja	27,8	0,452
nein	37,3	
Uveitis Anamnese +	12,5	0,356
-	29,4	
Geschlecht weiblich	41,9	0,225
männlich	29,7	
MTX-Vormedikation ja	39,6	0,129
Nein	12,5	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	20,7	0,027
Nein	44,3	
Steroid-Begleittherapie bei Baseline ja	37,0	0,894
Nein	38,5	
Steroid-Begleittherapie 2. Biologikum ja	34,2	0,565
Nein	40,0	
MTX-Begleittherapie bei Baseline ja	39,0	0,541
Nein	31,8	
MTX-Begleittherapie 2. Biologikum ja	44,2	0,138
Nein	29,8	
JIA-Kategorie systJIA	43,8	0,804
RF-polyJIA	35,5	
RF+ polyJIA	60,0	
persOligo	50,0	
extOligo	29,4	
ERA	16,7	
PsA	25,0	
unclass	50,0	

Tab. 74: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika (n= 99) (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/+polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI)[°]	p-Wert (OR)
Eintrittsalter, Jahre	10,0 (5,6-12,4)	0,942 (0,904-0,982)	0,005
Erkrankungsdauer bis Biologikum, Jahre	3,2 (1,0-5,4)	0,861 (0,784-0,947)	0,002
Dauer der Therapie mit 1. Biologikum, Jahre	1,5 (0,5-4)	0,991 (0,980-1,001)	0,078
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	3,9 (2,0-8,9)	0,945 (0,890-1,004)	0,066
JADAS-10 bei Baseline	18,9 (13,9-26,2)	0,979 (0,959-0,999)	0,040
Dauer der MS, min	30 (0-60)	0,996 (0,991-1,001)	0,146
Anzahl der aktiven Gelenke	6 (4-12)	0,959 (0,925-0,994)	0,023
Patienten-VAS in mm	60 (39-77)	0,991 (0,984-0,998)	0,016
Arzt-VAS in mm	66 (39-87)	0,992 (0,986-0,998)	0,011
BSG in mm/h	25 (15-50)	0,994 (0,984-1,003)	0,195
CRP in mg/l	15 (3-51)	>1,0 (0,994-1,007)	0,875
CHAQ-DI	0,875 (0,25-1,625)	0,731 (0,517-1,034)	0,077
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	6 (4-12)	0,953 (0,920-0,986)	0,006

Tab. 75: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) (insgesamt) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika (n= 99); °= pro Inkrement von 1 Einheit (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmal	Median (IQR)	Odds Ratio (KI)^o	p-Wert (OR)
Eintrittsalter , Jahre	8,4 (4,4-11,8)	0,948 (0,908-0,991)	0,018
Erkrankungsdauer bis Biologikum , Jahre	1,3 (0,74-4,2)	0,860 (0,779-0,949)	0,003
Dauer der Therapie mit 1. Biologikum, Jahre	1,5 (0,5-4)	0,991 (0,980-1,002)	0,1
Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre	3,7 (2,6-8,9)	0,962 (0,902-1,026)	0,239
JADAS-10 bei Baseline	18,2 (12,9-28,6)	0,977 (0,956-0,998)	0,031
Dauer der MS, min	30 (0-60)	0,996 (0,990-1,001)	0,125
Anzahl der aktiven Gelenke	6 (4-10)	0,961 (0,927-0,996)	0,028
Patienten-VAS in mm	51 (31,3-75)	0,992 (0,985-0,999)	0,034
Arzt-VAS in mm	63 (32-88)	0,992 (0,986-0,999)	0,019
BSG in mm/h	33 (15-57,5)	0,994 (0,985-1,004)	0,267
CRP in mg/l	14,1 (3-94,5)	1,001 (0,994-1,007)	0,869
CHAQ-DI	1,125 (0,375-1,625)	0,722 (0,544-1,097)	0,149
Anzahl Gelenke mit Bewegungseinschränkung	6 (4-10)	0,954 (0,922-0,987)	0,007

Tab. 76: stetige Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika und bei Polyarthritis (n= 99); ^o= pro Inkrement von 1 Einheit (JADAS-10= Juvenile Arthritis Disease Activity Score, MS= Morgensteifigkeit, VAS= visuelle Analogskala, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C-reaktives Protein, CHAQ-DI= child health assessment questionnaire disability index, MW= Mittelwerte, SD= Standardabweichung, n=Anzahl, IQR=Interquartilränge, KI= Konfidenzintervall, OR= Odds Ratio)

Merkmalsname	MDA-Rate Polyarthritits	p-Wert
ANA +	37,0 %	0,749
-	40,7 %	
HLA-B27 ja	33,3 %	0,753
nein	37,7 %	
Uveitis Anamnese +	0 %	0,082
-	33,3 %	
Geschlecht weiblich	43,9 %	0,204
männlich	30,3 %	
MTX-Vormedikation ja	41,7 %	0,043
Nein	0 %	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	22,2 %	0,034
Nein	46,0 %	
MTX-Begleittherapie bei Baseline ja	40,8 %	0,462
Nein	31,6 %	
MTX-Begleittherapie 2. Biologikum ja	46,9 %	0,087
Nein	29,3 %	
Steroid-Begleittherapie bei Baseline ja	37,9 %	0,744
Nein	41,7 %	
Steroid-Begleittherapie 2. Biologikum ja	33,3 %	0,340
Nein	43,4 %	
JIA-Kategorie syst JIA	43,8 %	0,822
RF-polyJIA	35,5 %	
RF+ polyJIA	60,0 %	
extOligo /persOligo	29,4 %	
ERA	0 %	
PsA	50 %	
unclass	50 %	

Tab. 77: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- MDA (Minimal Disease Activity) bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika und bei Polyarthritits (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritits, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritits, ERA= enthesitis related arthritits, PsA= Psoriasisarthritits, unclass= unklassifizierbare Arthritits)

Merkmals	Remissionsrate (%)	p-Wert
ANA +	41,2	0,792
-	43,2	
HLA-B27 ja	37,0	0,556
nein	43,2	
Uveitis Anamnese +	40,9	0,872
-	38,7	
Geschlecht weiblich	40,3	0,531
männlich	45,7	
Steroid-Begleittherapie ja	37,0	0,233
Nein	46,1	
MTX-Begleittherapie ja	42,0	0,915
Nein	41,0	
MTX-Vormedikation bei Baseline ja	42,9	0,222
Nein	22,2	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	31,6	0,148
Nein	44,7	
Begleitmedikation MTX bei Beginn mit 2. Biologikum (%) ja	31,4	0,038
Nein	50,0	
Begleitmedikation Steroide bei Beginn mit 2. Biologikum (%) ja	35,1	0,1
Nein	47,8	
JIA-Kategorie systJIA	57,1	0,270
RF-polyJIA	42,6	
RF+ polyJIA	23,5	
persOligo	71,4	
extOligo	41,9	
ERA	53,3	
PsA	27,3	
unclass	0	
Polyarthritis	38,9	0,074
Oligoarthritis	57,7	

Tab. 78: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit Adalimumab (n= 99) (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/+/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthritis, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthritis, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthritis, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

Merkmals	Remissionsrate (%)	p-Wert
ANA +	22,6	0,796
-	25,0	
HLA-B27 ja	27,8	0,734
nein	23,9	
Uveitis Anamnese +	12,5	0,743
-	17,6	
Geschlecht weiblich	22,6	0,842
männlich	24,3	
Steroid-Begleittherapie ja	23,3	0,983
Nein	23,1	
MTX-Begleittherapie ja	24,7	0,525
Nein	18,2	
MTX-Vormedikation bei Baseline ja	24,2	0,453
Nein	12,5	
Vormedikation mit anderen DMARDs ja	6,9	0,013
Nein	30,0	
Begleitmedikation MTX bei Beginn mit 2. Biologikum (%) ja	28,8	0,164
Nein	17,0	
Begleitmedikation Steroide bei Beginn mit 2. Biologikum (%) ja	21,1	0,653
Nein	25,0	
JIA-Kategorie systJIA	34,4	0,310
RF-polyJIA	9,7	
RF+ polyJIA	40,0	
persOligo	50,0	
extOligo	17,6	
ERA	16,7	
PsA	25,0	
unclass	23,0	
Polyarthrit	23,3	0,940
Oligoarthrit	22,2	

Tab. 79: kategoriale Einflussfaktoren auf das Auftreten einer JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)- Remission bei Zweittherapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis mit anderen Biologika (ANA= antinukleäre Antikörper, MTX= Methotrexat, HLA= Humanes Leukozytenantigen, DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs, %= Anteil, systJIA= systemische Arthritis, RF-/polyJIA= Rheumafaktor-negative/positive Polyarthrit, pers/extOligo= persistierende/erweiterte Oligoarthrit, ERA= enthesitis related arthritis, PsA= Psoriasisarthrit, unclass= unklassifizierbare Arthritis)

7. Literaturverzeichnis

- 1) Abdel MP, Figgie MP. Surgical management of the juvenile idiopathic arthritis patient with multiple joint involvement. *Orthop Clin North Am* 2014; 45: 435-442
- 2) Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic arthritis: I. frequency of different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 995-1001
- 3) Albers HM, Brinkman DM, Kamphuis SS, van Suijlekom-Smit LW, van Rossum MA, Hoppenreijns EP, Girschick HJ, Wouters C, Saurenmann RK, Houwing-Duistermaat JJ, Huizinga TW, Schilham MW, ten Cate R. Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 204-212
- 4) Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Schroeder ML, Cabral DA. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2708-2715
- 5) Anink J, Otten MH, Gorter SL, Prince FH, van Rossum MA, van den Berg JM, van Pelt PA, Kamphuis S, Brinkman DM, Swen WA, Swart JF, Wulffraat NM, Dolman KM, Koopman-Keemink Y, Hoppenreijns EP, Armbrust W, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW. Treatment choices of paediatric rheumatologists for juvenile idiopathic arthritis: etanercept or adalimumab? *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1674-1679
- 6) Ansell BM, Hall MA, Loftus JK, Woo P, Neumann V, Harvey A, Sills JA, Swinson D, Insley J, Amos R, Dodds W. A multicentre pilot study of sulphasalazine in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 201-203
- 7) Armbrust W, Kamphuis SS, Wolfs TW, Fiselier TJ, Nikkels PG, Kuis W, Wulffraat NM. Tuberculosis in a 9-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 527-529
- 8) Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 319-324
- 9) Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011, 63: 465–482

- 10) Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, Zierhut M. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 319-324
- 11) Boiu S, Marniga E, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Quartier P, Wouters CH. Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1285-1292
- 12) Borchers AT, Selmi C, Cheema G, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 279-298
- 13) Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, 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
- 14) Brinkmann DM, de Kleer IM, ten Cate R, van Rossum MA, Bekkering WP, Fasth A, van Tol MJ, Kuis W, Wulffraat NM, Vossen JM. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2410-2421
- 15) Brunner H, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Cuttica RJ, Keltsev V, Xavier R, Penades IC, Nikishina I, Rubio-Perez N, Alekseeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman ED, Spindler A, Lovell DJ, Martini A, De Benedetti F. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: data from a phase 3 trial [abstract]. *Arthritis Rheum* 2012, 64: 1597
- 16) Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F, PRINTO, PRCSG. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2014

- 17) 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
- 18) Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 8: 658-666
- 19) Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, Pederzoli S, Davi S, Martini A, Ravelli A, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2366-2374
- 20) Constantin T, Foeldvari I, Volinovic J, Horneff G, Burgos-Vargas R, Nikishina I, Akikusa JD, Avcin T, Chaitow J, Koskova E, Lauwerys BR, Calvo Penades I, Flato B, Gamir ML, Huppertz HI, Jaller Raad JJ, Jarosova K, Anton J, Macku M, Otero Escalante WJ, Rutkowska-Sak L, Trauzeddel R, Velez-Sanchez PJ, Wouters C, Wajdula J, Zang C, Bukowski J, Woodworth D, Vlahos B, Martini A, Ruperto N, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Tow-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2016; 43: 816-824
- 21) De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schenider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Balidam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A, PRINTO, PRCSG. Randomized Trial of Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2385-2395
- 22) De Kleer IM, Brinkman DM, Ferster A, Abinun M, Quartier P, Van Der Net J, Ten Cate R, Wedderburn LR, Horneff G, Oppermann J, Zintl F, Foster HE, Prieur AM, Fasth A, Van Rossum MA, Kuis W, Wulffraat NM. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1318-1326
- 23) Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 633-652

- 24) Donnithorn KJ, Cron RQ, Beukelman T. Attainment of Inactive Disease Status following Initiation of TNF- α Inhibitor Therapy for juvenile idiopathic arthritis: enthesitis-related arthritis predicts persistent active disease. *J Rheumatol* 2011; 38: 2675-2681
- 25) Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Stuebiger N, Januschowski K, Voykov B, Deuter C. Immunomodulatory therapy with tumor necrosis factor α inhibitors in children with antinuclear antibody-associated chronic anterior Uveitis: long-term results. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 523-528
- 26) Foeldvari I. Ocular involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification and Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014 Aug1. Epub ahead of print
- 27) Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserocchi E, Baltatzis S, Vredeweld CM. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 437-440
- 28) Gerloni V, Climaz R, Gattinara M, Arnoldi C, Pontikaki I, Fantini F. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 907-913
- 29) Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, Fink CW, Newman AJ, Cassidy JT, Zemel LS. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-1049
- 30) Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 34-46
- 31) Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, Higgins G, Gottlieb B, Singer NG, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and effectiveness of Etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2794-2804
- 32) Graninger W, Emminger W, Scheinecker C. Abatacept bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis- ein Update. *J Med Drug Rev* 2013; 3: 44-60
- 33) Guellac N, Niehues T. Interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis. *Klein Pädiatr* 2008; 220: 392-402

- 34) Herlin T. Tocilizumab: The evidence for its place in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Core Evidence* 2009; 4: 181-189
- 35) Hollenbach JA, Thompson SD, Bugawan TL, Ryan M, Sudman M, Marion M, Langefeld CD, Thomson G, Erlich HA, Glass DN. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1781-1791
- 36) Horneff G, Wahn V. Juvenile idiopathische Arthritis. In: Reinhardt D, Hrsg. *Therapie der Krankheiten im Kindes-und Jugendalter*. Berlin: Springer, 2003: 457-468
- 37) Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Küster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A, Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1638-1644
- 38) Horneff G. Biologika zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis- Update 2007. *Akt Rheumatol* 2007; 32: 1-8
- 39) Horneff G. Pharmakotherapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). *Kinder-und Jugendarzt* 2008;39: 188-202
- 40) Horneff G. Die medikamentöse Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern. *arthritis + rheuma* 2/2009a, Schattauer
- 41) Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moedbius D, Schmeling H, German and Austrian Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of combination of etanercept with methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009b; 68: 519-525
- 42) Horneff G, Schmalbach T. 10 Jahre Erfahrung im deutschen Etanercept-Register- „Biologika in der Kinderrheumatologie“-Register. *St.Augustin*, 2011: 10-11
- 43) Horneff G. 1. Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). In: Horneff G. Hrsg. *Juvenile idiopathische Arthritis*. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2014a: 10-23
- 44) Horneff G. 3.5. JIA-Kategorien. In: Horneff G. Hrsg. *Juvenile idiopathische Arthritis*. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2014b: 44-52
- 45) Horneff G. 5. Pharmakotherapie. In: Horneff G. Hrsg. *Juvenile idiopathische Arthritis*. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2014c: 68-102

- 46) Hyrich LM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ, British Society für Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 13-20
- 47) Janow G, Schanberg LE, Setoguchi S, Hasselblad V, Mellins ED, Schneider R, Kimura Y, CARRA Legacy Registry Investigators. The Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry: 2010-2013. *J Rheumatol* 2016; 43: 1755-1762
- 48) Kazamia K, Holmquist L, Fagerlund A, Berntson L. Children with juvenile idiopathic arthritis frequently experience interruptions to their medical therapy. *Acta Paediatr* 2014;103: 529-536
- 49) Kearsley-Fleet L, Davies R, Baidam E, Beresford MW, Foster HE, Southwood TR, Thomson W, Hyrich KL. Factors associated with the choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. *Rheumatology* 2016; 55: 1556-1565
- 50) Klotsche J, Minden K, Niewerth M, Seipelt E, Hammer M, Zink A, Horneff G, German Rheumatism Research Center, A Leibnitz Institute, Universitätskinderklinik Charité; Internal Medicine, Rheumatology and Clinical Immunology, Immanuel Krankenhaus Berlin-Buch, Berlin; St.Josef-Stift, Sendenhorst; Kinderklinik St.Augustin GmbH, St.Augustin. Is early treatment with biologics associated with a better long-term outcome in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA)? *Ann Rheum Dis* 2013;72: 739
- 51) Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, Minden K. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 855-861
- 52) Klotsche J, Raab A, Niewerth M, Sengler C, Ganser G, Kallinich T, Niehues T, Hufnagel M, Thon A, Hospach T, Horneff G, Minden K. Outcome and trends in treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis in the German National Pediatric Rheumatological Database from 2000-2013. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 3023-3034

- 53) Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine vs. placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J Rheumatol* 1986; 13: 118-123
- 54) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace Ca, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in Children with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 763–769
- 55) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Lange M, Finck BK, Burge DJ, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of Etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 218-226
- 56) Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore JB, White B, Giannini EH, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-1994
- 57) Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarasova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Hupertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 810-820
- 58) Magnani A, Psitorio A, Magni-Manzoni S, Falcone A, Lombardini G, Bandeira M, Rossi F, Sala I, MartiniA, Ravelli A. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 628-634
- 59) McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SE, Davidson JE, Foster HE, Gardner-Medwin J, Lunt M, Wedderburn LR, Thomson W, Hyrich KL, Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1983-1988

- 60) McErlane F, Foster HE, Carrasco R, Baildam EM, Chieng SE, Davidson JE, Ioannou Y, Wedderburn LR, Thomson W, Hyrich KL. Trends in pediatric rheumatology referral times and disease activity indices over a ten-year period among children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the childhood arthritis prospective Study. *Rheumatology* 2016; 55: 1225-1234
- 61) Minden K, Niewerth M. Rheumakranke Kinder und Jugendliche: Kerndokumentation und Prognose. *Monatsschr Kinderheilkd* 2012; 160: 237-243
- 62) Minden K. Rheuma im Kindesalter- Häufigkeit, Klinik, Therapie. *Kinderärztliche Praxis* Nr.3, 2014; 85: 162-169
- 63) Mourão AF, Santos MJ, Melo-Gomes J, Martins FM, Costa JA, Ramos F, Brito I, Duarte C, Figueira R, Figueiredo G, Furtado C, Lopes A, Oliveira M, Rodrigues A, Slgado M, Sousa M, Branco JC, Fonseca JE, Canhão H. Using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score based on erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein level: results from the Portuguese register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 585-591
- 64) Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MA, Cortis E, Pardeo M, Miettunen PM, Janow G, Birmingham J, Eggebeen A, Janssen E, Shulan AI, Son MB, Hong S, Jones K, Illowite NT, Cron RQ, Higgings GC. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 545-555
- 65) Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, Lahdenne P, Nielsen S, Straume B, Rygg M, Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2809-2818
- 66) Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002; 29: 1989-1999
- 67) Otten HM, Prince FH, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijns EP, Twit M, Koopman-Keemink Y, Gorter SL, Dolman KM, Swart JF, van den Berg JM, Wulffraat NM, van Rossum MA, van Suijlekom-Smit LW. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2011; 306: 2340-2347

- 68) Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by the treatment with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 214-221
- 69) Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur 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; 31: 390–392
- 70) Prahalad S, Thompson SD, Conneely KN, Jiang Y, Leong T, Prozonic J, Brown MR, Ponder LA, Angeles-Han ST, Vogler LB, Kennedy C, Wallace CA, Wise CA, Punaro M, Reed A, Park JL, Mellins ED, Zeff AS, Bohnsack JF, Glass DN. Hierarchy of risk of childhood-onset rheumatoid arthritis conferred by HLA-DRB1 alleles encoding the shared epitope. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 925-930
- 71) Prieur AM, Quartier P. Comparative tolerability of treatments for juvenile idiopathic arthritis. *BioDrugs* 2000; 14: 159-183
- 72) Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, Sibilia J, Koné-Paut I, Gandon-Laloum S, LeBideau M, Bader-Meunier B, Mouy R, Debré M, Landais P, Prieur AM. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1093-1101
- 73) Quartier P, Allantaz F, Climaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bossuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, Richer O, Chaussabel D, Mogenet A, Banchereau J, Treluyer JM, Landais P, Pascual V. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 747-754
- 74) Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Jones A, Woo P, Edelsten C, Beresford MW, SYCAMORE Trial Management Group. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials* 2014; 15: 14

- 75) Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, Prahalad S, Schneider R, Shenoi S, Vehe RK, Kimura Y, Juvenile Idiopathic Arthritis Research Committee of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 1063-1072
- 76) Rooney M, David J, Symons J, Di Giovine F, Varsani H, Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 453-460
- 77) Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Balidam E, Consuegra JG, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A, Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2191-2201
- 78) Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Malattia C, Kanakoudi-Tsakalidou F, Nielsen S, Bohnsack J, Gibbs D, Rennebohm R, Voygiyoka O, Balogh Z, Lepore L, Macejkova E, Wulffraat N, Oliveira S, Russo R, Buoncompagni A, Hilario MO, Alpigiani MG, Passo M, Lovell DJ, Merino R, Martini A, Giannini EH, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG), Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 599-605
- 79) Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 647-657
- 80) Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2580-2589

- 81) Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Föll D, Heiligenhaus A, Ganser G, Horneff G, Haas J-P, Minden K. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care- data from a German inception cohort, *RMD Open* 2015; 1: 1-10
- 82) Simonini G, Cantarini L, Bresci C, Lorusso M, Galeazzi M, Cimaz R. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 674-683
- 83) 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
- 84) Stoll ML, Li QZ, Zhou J, Punaro M, Olsen NJ. Elevated IgG autoantibody production in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis may predict a refractory course. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 736-742
- 85) Stoll ML, Cron RQ. Treatment of JIA: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014; 12: 13
- 86) Thompson SD, Marion MC, Sudman M, Ryan M, Tsoras M, Howard TD, Barnes MG, Ramos PS, Thomson W, Hinks A, Haas JP, Prahalad S, Bohnsack JF, Wise CA, Punaro M, Rosé CD, Pajewski NM, Spigarelli M, Keddache M, Wagner M, Langefeld CD, Glass DN. Genome-wide association analysis of juvenile idiopathic arthritis identifies a new susceptibility locus at chromosomal region 3q13. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2781-2791
- 87) Tutar E, Ekici F, Naçar N, Arici S, Atalay S. Delayed maculopapular, urticarial rash due to Infliximab in two children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 674-675
- 88) Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 548-550
- 89) Tynjälä P, Vähäsalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of anti-tumor necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 552-557
- 90) Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant Interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2071-2075

- 91) Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2290-2294
- 92) Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE, Sundel RP, Milojevic D, Punaro MG, Chira P, Gottlieb BS, Higgings GC, Ilowite NT, Nimura Y, Hamilton S, Johnson A, Huang B, Lovell DJ, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2012-2021
- 93) Windschall D, Müller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 61-69
- 94) Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, Ryder C, Hasson N, Hall A, Lemelle I. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1849-1857
- 95) Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T, Leone V, Livermore P, Wythe H, Thomsom D, Kishimoto T. 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 Rheum* 2005; 7: 1281-1288
- 96) 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 with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 818-825
- 97) Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2008; 371: 998-1006
- 98) Yokota S, Tanaka T, Kishimoto T. Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4: 387-397

- 99) Zeff A, Hollister R, LaFleur B, Sampath P, Soep J, McNally B, Kunkel G, Schlesinger M, Bohnsack J. Anakinra for systemic juvenile idiopathic arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 161-164
- 100) Zernikow B, Hechler T. Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Arztebl* 2008; 105: 511-522
- 101) Zuber Z, Rutkowska-Sak L, Postepski J, Dobrzyniecka B, Opoka-Winiarska V, Kobusinska K, Gietka P, Osinska V, Turowska-Heydel D, Szczygielska I, Kolodziejczyk B, Swiatek-Baczowska A, Gazda A, Wiland P, Tlustochowicz W, Tuskiewicz-Misztal E. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. *Med Sci Monit* 2011; 17: 35-42