

**Biologika in der Therapie der juvenilen idiopathischen
Arthritis**
Eine Risikoanalyse

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

Franz Maria Wilhelm Thiele

aus Bonn

2022

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Gerd Horneff
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.01.2022

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

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	8
1.1	Juvenile idiopathische Arthritis	8
1.2	Kategorien der JIA	9
1.3	Epidemiologie der JIA	12
1.4	Therapie der JIA	13
1.4.1	Nichtsteroidale Antirheumatika	13
1.4.2	Kortikosteroide	14
1.4.3	Basistherapeutika	14
1.4.4	Biologika	15
1.4.4.1	TNF- α -Blocker	15
1.4.4.2	Interleukin-6-Inhibitoren	18
1.4.4.3	Andere Biologika	18
1.5	Fragestellung	19
2.	Material und Methoden	21
2.1	Patientenkollektiv	21
2.2	Definitionen	24
2.3	Statistische Analyse	28
3.	Ergebnisse	31
3.1	Patientencharakteristika bei Therapiestart	31
3.1.1	Therapiekohorten	31
3.1.2	Verteilung der Geschlechter	31
3.1.3	Diagnosen	32
3.1.4	Alter der Patienten	33
3.1.5	Begleitmedikation bei Therapiestart	33
3.1.6	Krankheitsaktivität bei Therapiestart	34
3.1.7	Serologische Laborparameter	35
3.1.8	Vorerkrankungen	36
3.1.9	Vormedikation	37

3.2	Unerwünschte Ereignisse/Ernsthafte unerwünschte Ereignisse	39
3.2.1	Unerwünschte Ereignisse (AE)	39
3.2.2	Ernsthafte unerwünschte Ereignisse (SAE)	41
3.3	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	42
3.3.1	Anzahl der AESIs	42
3.3.2	Therapiedauer bei AESI-Manifestation	45
3.3.3	Betrachtung der AESIs in den einzelnen Kohorten	46
3.3.3.1	MTX-Kontrollkohorte	46
3.3.3.2	Abatacept-Kohorte	46
3.3.3.3	Adalimumab-Kohorte	47
3.3.3.4	Etanercept-Kohorte	48
3.3.3.5	Golimumab-Kohorte	49
3.3.3.6	Infliximab-Kohorte	49
3.3.3.7	Tocilizumab-Kohorte	50
3.3.3.8	Zusammenfassung AESIs im Vergleich der Kohorten	50
3.4	Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der AESIs	50
3.5	Begleitmedikation zum Zeitpunkt der AESIs	52
3.6	Multivariate logistische Regressionen	52
3.6.1	Uveitis	52
3.6.2	Ernsthafte Infektion	54
3.6.3	Opportunistische Infektion	55
3.6.4	Anaphylaxie	56
3.6.5	Psoriasis	58
3.6.6	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung	59
3.6.7	Zytopenie	60
3.6.8	Hepatisches Ereignis	61
3.6.9	Depression	62
4.	Diskussion	64
4.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	64
4.2	Unerwünschte Ereignisse/Ernsthafte unerwünschte Ereignisse	65
4.2.1	Unerwünschte Ereignisse (AE)	65
4.2.2	Ernsthafte unerwünschte Ereignisse (SAE)	66

4.3	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	66
4.3.1	Abatacept	66
4.3.2	Adalimumab	67
4.3.3	Etanercept	69
4.3.4	Golimumab	71
4.3.5	Infliximab	71
4.3.6	Tocilizumab	72
4.4	Multivariate Analysen	74
4.4.1	Uveitis	75
4.4.2	Ernsthafte Infektion	77
4.4.3	Opportunistische Infektion	78
4.4.4	Anaphylaxie	79
4.4.5	Psoriasis	80
4.4.6	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung	80
4.4.7	Zytopenie	81
4.4.8	Hepatisches Ereignis	82
4.4.9	Depression	83
4.5	Einordnung im Hinblick auf die Fragestellung	83
5.	Zusammenfassung	84
6.	Abbildungsverzeichnis	86
7.	Tabellenverzeichnis	88
8.	Literaturverzeichnis	90
9.	Danksagung	103

Abkürzungsverzeichnis

ABA	Abatacept
ADA	Adalimumab
AE	Adverse event
AESI	Adverse event of special interest
ANA	Antinukleäre Antikörper
APC	Antigenpräsentierende Zelle
BIKER	Biologika in der Kinderrheumatologie
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	Cyclisch citrulliniertes Peptid
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CHAQ-DI	Childhood-Health-Assessment-Questionnaire-Disability-Index
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Cyclosporin A
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
ETA	Etanercept
GCP	Good Clinical Practice
GOL	Golimumab
HLA-B27	Humanes Leukozyten-Antigen B 27

IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
INF	Infliximab
JADAS-10	Juvenile Arthritis Disease Activity Score-10
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
LLT	Lowest Level Term
LOM	Limitation of movement
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MS	Morgensteifigkeit
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
RF	Rheumafaktor
SAE	Severe adverse event
sJIA	Systemische juvenile idiopathische Arthritis
SOC	System Organ Class
TCH i.a.	Triamcinolonhexacetonid intraartikulär
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TOC	Tocilizumab
VAS	Visuelle Analogskala

1. Einleitung

1.1 Juvenile idiopathische Arthritis

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) beschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren Gemeinsamkeit in einer chronischen Arthritis liegt. Alle Formen der JIA äußern sich definitionsgemäß durch eine Gelenkentzündung, die mindestens sechs Wochen anhält und einen Beginn vor dem 16. Lebensjahr aufweist (Petty et al., 2004).

Bei der JIA handelt es sich um eine idiopathische Erkrankung. Es besteht eine immunologische Prädisposition, die sich u.a. in einer Assoziation zwischen dem Auftreten einer JIA und dem Vorhandensein verschiedener HLA-Gene zeigt (Nigrovic et al., 2019). Zudem werden bei JIA-Patienten auch serologische Auffälligkeiten wie das gehäufte Auftreten von antinukleären Antikörpern (ANA), seltener auch von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP-Antikörper) oder von Rheumafaktoren (RF) beschrieben (Tebo et al., 2012). Eine Beteiligung von bakteriellen oder viralen Infekten als Auslöser der JIA wird diskutiert (Aslan et al., 2011).

Pathophysiologisch entsteht durch die chronische Entzündung des betroffenen Gelenks eine Hyperplasie der Synovia. Durch diese Hyperplasie kann ein Pannus entstehen, der Gelenkknorpel und Knochen invadiert und letztendlich das Gelenk in seiner Funktion zerstört. Als mögliche Komplikation kann sich daraus eine asymmetrische temporäre Wachstumsbeschleunigung oder -behinderung entwickeln. Bei chronischem Verlauf ist durch den vorzeitigen Verschluss der Epiphysenfuge aber auch ein Wachstumsstillstand möglich (MacRae et al., 2006).

Die JIA äußert sich typischerweise durch arthritische Beschwerden. Dabei zeigen sich bei den betroffenen Gelenken die klassischen Entzündungszeichen Schwellung, Schmerz, Bewegungseinschränkung, Rötung und Überwärmung. Zudem sind vielfältige allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Leistungsknick oder Morgensteifigkeit möglich. Es ist zu beachten, dass die Symptomatik je nach JIA-Kategorie variiert, so können auch systemische bzw. extraartikuläre Manifestationen auftreten. Besondere Beachtung gilt der Assoziation von JIA und Uveitis anterior. Je nach Veröffentlichung liegt die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Uveitis im Zuge einer bestehenden JIA bei etwa 15 % (Hayworth et al., 2019).

Die Diagnosestellung erfolgt klinisch unter Berücksichtigung von Laborparametern und

ggf. einer Bildgebung, vor allem der Sonographie der betroffenen Gelenke. Unter keinen Umständen zu vernachlässigen ist die augenärztliche Kontrolle aufgrund der hohen Auftretenswahrscheinlichkeit einer Uveitis.

Die Prognose hängt in hohem Maße von der jeweiligen JIA-Kategorie und der Anzahl der betroffenen Gelenke ab. Auch das Alter bei Erkrankungsbeginn sowie die Dauer der Entzündungsaktivität in den jeweiligen Gelenken spielen für die Prognose eine Rolle. Insgesamt gilt jedoch, dass der Verlauf der JIA individuell sehr unterschiedlich und damit sehr schwer vorherzusagen ist. Um sowohl das Bestehen einer aktiven Erkrankung als auch das Auftreten von vermeidbaren Nebenwirkungen einer Therapie zu verhindern, muss die Therapie gut auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden. Durch die Möglichkeit der Behandlung mit Biologika, aufgrund der Tendenz zu einem frühen und aggressiven Therapiebeginn sowie durch gezielte intraartikuläre Kortikosteroidgabe hat sich die Prognose in den vergangenen Jahren signifikant verbessert. Dadurch ist das Erreichen einer Remission bzw. einer minimalen Krankheitsaktivität ein realistisches Ziel geworden.

1.2 Kategorien der JIA

Erfüllt ein Patient die oben genannten Kriterien einer JIA, wird nach sechsmonatigem Krankheitsverlauf eine Subklassifikation vorgenommen. 1993 entwickelte die International League of Associations for Rheumatology (ILAR) ein Klassifikationsmodell, welches sich in der Fachliteratur zunehmend durchsetzt (Minden und Niewerth, 2008). Es wurde seitdem mehrfach aktualisiert und definiert sieben Kategorien der JIA. Diese unterscheiden sich anhand der Prognose, der klinischen und laborchemischen Ausprägungen sowie der Pathophysiologie. Die sieben Kategorien der JIA bestehen aus: 1. Systemische Arthritis; 2. Oligoarthritis mit den Unterformen persistierende Oligoarthritis und erweiterte Oligoarthritis; 3. Seronegative Polyarthritis; 4. Seropositive Polyarthritis; 5. Juvenile Psoriasis-Arthritis; 6. Enthesitis-assoziierte Arthritis; 7. Nicht klassifizierbare Arthritis (Petty et al., 2004).

Die systemische Arthritis (sJIA) grenzt sich stark von den anderen Formen der JIA ab, da es sich um ein autoinflammatorisches Syndrom mit verschiedenen Organmanifestationen und Allgemeinsymptomen ohne Nachweis von Autoantikörpern handelt. Pathophysiologisch liegt eine überschießende Aktivierung des angeborenen Immunsystems vor.

Besonders gefürchtet ist das sogenannte Makrophagenaktivierungssyndrom, welches potenziell lebensbedrohlich sein kann und sich bei ca. 2 - 5 % aller sJIA-Patienten entwickelt (Minden und Niewerth, 2008). Für die systemische JIA besteht keine Geschlechtsdisposition, auch Assoziationen mit HLA-Genen oder Autoantikörpern im Serum sind nicht bekannt (Horneff et al., 2017 a).

Oligoarthritis sind gekennzeichnet durch das Auftreten von initial weniger als fünf betroffenen Gelenken. Bleibt es nach sechs Monaten bei weniger als fünf betroffenen Gelenken, liegt eine persistierende Oligoarthritis vor. Sind nach sechs Monaten mehr als vier Gelenke entzündet, wird die Diagnose einer erweiterten Oligoarthritis gestellt. Diese weist im Vergleich zur persistierenden Oligoarthritis eine schlechtere Prognose auf. Die Oligoarthritis ist eine Erkrankung des Kleinkindes, tritt bevorzugt an den großen Gelenken der unteren Extremität auf und wird gehäuft bei Mädchen diagnostiziert. Bei dieser Kategorie der JIA besteht eine Assoziation zu bestimmten HLA-Genen sowie serologisch zu antinukleären Antikörpern (ANA). Zudem weist die Oligoarthritis unter den JIA-Kategorien das höchste Risiko einer begleitenden Uveitis auf (Sim et al., 2006).

Die JIA-Kategorien der Polyarthritis werden durch den Nachweis des Immunglobulin M-Rheumafaktors voneinander differenziert. Dabei wird die seropositive Polyarthritis als pädiatrisches Äquivalent zur adulten rheumatoiden Arthritis gesehen und hat im Vergleich zur seronegativen Polyarthritis einen späteren Erkrankungsbeginn sowie eine schlechtere Prognose. Dies ist unter anderem durch einen oftmals rasch progredienten Verlauf bedingt (Horneff, 2010). Das Vorliegen von CCP-Antikörpern hat noch keinen Eingang in die Klassifikation erhalten, wohl aber in die jüngste vorgeschlagene Revision (Martini et al., 2019).

Ein gleichzeitiges Bestehen von Psoriasis und Arthritis ist charakteristisch für die juvenile Psoriasis-Arthritis, wobei sowohl zunächst lediglich die Psoriasis als auch die Arthritis auftreten kann. Eine Diagnosestellung ist auch ohne Vorhandensein von psoriatischen Hautveränderungen möglich und erfordert bestimmte Kriterien, u.a. Psoriasis in der Familienanamnese, Befall der Nägel oder Vorliegen einer Daktylitis. Häufig betrifft die Arthritis nur wenige Gelenke. Stellt sich dagegen ein polyartikulärer Verlauf ein, verschlechtert sich die Prognose und persistierende Gelenkschäden sind häufig die Folge (Zisman et al., 2018).

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis betrifft in der Mehrzahl der Fälle Jungen ab dem

sechsten Lebensjahr. Die Erkrankung manifestiert sich insbesondere an den Gelenken und Sehnen der unteren Extremität. Als häufigste extraartikuläre Manifestation tritt die Uveitis auf, meist mit günstiger Prognose (Horneff, 2010). Eine HLA-B27-Assoziation liegt oftmals vor. Nicht selten bleibt die Erkrankung im Erwachsenenalter bestehen.

Lässt sich eine Form der JIA keiner der genannten oder aber mehreren JIA-Kategorien zuordnen, erfolgt eine Einteilung in die Gruppe der nicht klassifizierbaren Arthritiden.

Die Klassifikation durch die ILAR beinhaltet einige Ausschlusskriterien, die jeweils für einzelne JIA-Kategorien gültig sind (s. Tab. 1).

Dazu gehören (Horneff, 2010):

1. Psoriasis beim Patienten oder Psoriasis bei einem erstgradig Verwandten
2. Patient ist älter als sechs Jahre, HLA-B27-positiv und männlich
3. Diagnose einer ankylosierenden Spondylitis, Enthesitis-assoziierten Arthritis, Sakroiliitis mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung oder einem Reiter-Syndrom beim Patienten bzw. einem erstgradig Verwandten
4. IgM-Rheumafaktor-Nachweis bei zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens drei Monaten
5. Zeichen einer systemischen Arthritis

Tab. 1: Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) inklusive der Definitionen der einzelnen JIA-Kategorien nach den aktuellen Kriterien der International League of Associations for Rheumatology (Minden und Niewerth, 2008) (IgM-RF = Immunglobulin M-Rheumafaktor, HLA-B27 = Humanes Leukozyten-Antigen B 27)

JIA-Kategorie	Merkmale	Ausschlusskriterien (s. Text)
Systemische Arthritis	Arthritis, Fieber (intermittierend, mindestens zwei Wochen) sowie mindestens ein weiteres Kriterium von: erythematöser Hautausschlag, generalisierte Lymphadenopathie, Hepato-/Splenomegalie, Serositis	1.,2.,3.,4.
Oligoarthritis (OA)	Arthritis von bis zu vier Gelenken in den ersten sechs Krankheitsmonaten, stark assoziiert mit Uveitis	1.,2.,3.,4.,5.
→ persistierende OA	im Verlauf maximal vier Gelenke entzündlich verändert	1.,2.,3.,4.,5.
→ erweiterte OA	im Verlauf mindestens fünf Gelenke entzündlich verändert	1.,2.,3.,4.,5.
Seronegative Polyarthritis	Arthritis in mindestens fünf Gelenken in den ersten sechs Krankheitsmonaten ohne serologischen Nachweis von IgM-RF	1.,2.,3.,4.,5.
Seropositive Polyarthritis	Arthritis in mindestens fünf Gelenken in den ersten sechs Krankheitsmonaten mit mindestens zweifachem serologischem Nachweis von IgM-RF	1.,2.,3.,5.
Psoriasis-Arthritis	Arthritis und Psoriasis oder Arthritis und mindestens zwei weitere Kriterien von: Daktylitis, Tüpfelnägel/Onycholyse, Psoriasis bei erstgradig Verwandtem	2.,3.,4.,5.
Enthesitis-assoziierte Arthritis	Arthritis und/oder Enthesitis und mindestens zwei weitere Kriterien von: Druckschmerz über Iliosakralgelenken mit oder ohne entzündlichen Rückenschmerzen lumbosakral, HLA-B27-Nachweis, Junge mit Erkrankungsbeginn nach dem sechsten Lebensjahr, akute Uveitis anterior, vorbekannte ankylosierende Spondylitis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis oder Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung oder Reiter-Syndrom, akute Uveitis anterior bei erstgradig Verwandten	1.,4.,5.
Andere Arthritis	Krankheitsbild, das entweder keiner oder mehreren JIA-Kategorien zugeordnet werden kann	

1.3 Epidemiologie der JIA

Die internationale Inzidenz der JIA liegt zwischen 5 - 20 Neuerkrankungen/100.000 Kindern pro Jahr. Für die Prävalenz wird international ein Wert zwischen 20 und 150 erkrankten Patienten/100.000 Kindern angenommen (Horneff, 2010). Laut der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie erhalten in Deutschland ca. 1500 Kinder pro Jahr die Diagnose einer JIA. Insgesamt sind laut dieser Gesellschaft 10.000 - 14.000 Kinder und Jugendliche in Deutschland betroffen. Die Angaben zu Inzidenz und Prävalenz zeigen in der Literatur allerdings beträchtliche Abweichungen: So wird für das Elsass beispielsweise eine Inzidenz von 3,2/100.000 Kindern pro Jahr angegeben (Danner et al., 2006), während für die nordeuropäischen Staaten eine Inzidenz von 15/100.000 Kindern pro Jahr ermittelt wurde (Berntson et al., 2003). Gründe für die un-

terschiedlichen Angaben zur Epidemiologie der JIA in der Literatur könnten möglicherweise in der Art des jeweiligen Studiendesigns sowie in dessen Ausführung liegen. Im interkontinentalen Vergleich könnte auch die Ethnie eine signifikante Rolle spielen. So scheint eine JIA-Erkrankung eher mit einer europäischen Abstammung assoziiert zu sein als beispielsweise mit einer asiatischen oder afrikanischen Herkunft (Saurenmann et al., 2007).

1.4 Therapie der JIA

Zur Behandlung der JIA wird ein multimodales Konzept verwendet, welches neben der pharmakologischen Therapie auch die Physio- und Bewegungstherapie sowie die psychologische Betreuung des Patienten und der dazugehörigen Familie mit einschließt. Auch operative Verfahren können eine Rolle spielen: In Einzelfällen kann die Synovialektomie eine effektive Therapie darstellen (Toledo et al., 2006). Bei weit fortgeschrittener Gelenkdestruktion kann ein künstlicher Gelenkersatz als Ultima Ratio erwogen werden. Bis zu 10 % der Patienten mit einer JIA erreichen ein Krankheitsstadium, in dem die Verwendung einer Endoprothese für das Hüft- oder Kniegelenk erwogen wird (Abdel et al., 2014).

Die pharmakologische Therapie weist für die Behandlung der JIA den größten Stellenwert auf. Es stehen verschiedene Medikamentenklassen zur Verfügung, welche je nach Schweregrad der Erkrankung auch kombiniert werden. Für einzelne JIA-Kategorien sind nationale und internationale Therapieprotokolle verfügbar (Horneff et al., 2017 b, Hinze et al., 2018, Ringold et al., 2019).

1.4.1 Nichtsteroidale Antirheumatika

Zur symptomatischen Behandlung der JIA finden Medikamente aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) Anwendung. Naproxen, Ibuprofen sowie Indometacin sind im Kindesalter zugelassene Medikamente. Auch für Celecoxib und Meloxicam ist die Wirksamkeit nachgewiesen (Foeldvari et al., 2009). Gelegentlich ist eine begleitende Therapie mit Protonenpumpenhemmern oder Antazida aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen erforderlich. Eine hepato- oder nephrotoxische Wirkung der NSAR zeigt sich nur bei wenigen Patienten. Allerdings sollte eine Monotherapie mit

nichtsteroidalen Antirheumatika nicht länger als zwei Monate andauern (Abramowicz et al., 2016).

1.4.2 Kortikosteroide

Die ebenfalls häufig verwendete Gruppe der Kortikosteroide zeichnet sich durch eine hohe Variabilität an Verabreichungsmöglichkeiten aus: Die lokal applizierte intraartikuläre Injektion wird häufig bei aktiven Gelenken eingesetzt, die die Gehfähigkeit beeinträchtigen. Es konnte gezeigt werden, dass Triamcinolonhexacetonid (TCH i.a.) effektiver wirkt als Triamcinolonacetonid (Zulian et al., 2003). Im Durchschnitt wird am betroffenen Gelenk eine Remissionsdauer von 12,5 Monaten erreicht (Bloom et al., 2011).

Eine systemische Therapie mit Kortikosteroiden zeichnet sich insbesondere durch die starke antiinflammatorische Wirkung aus. Allerdings verhindern die zahlreichen Nebenwirkungen eine langfristige systemische Kortikosteroidtherapie. Zu den Nebenwirkungen zählen unter anderem das iatrogene Cushing-Syndrom, Wachstumshemmung und Infektionsneigung. Insbesondere bei systemischer Arthritis oder aber zur Überbrückung der Zeit bis zum Wirkeintritt eines DMARDs (s. Kapitel 1.4.3) wird eine systemische Kortikosteroidtherapie eingesetzt.

1.4.3 Basistherapeutika

Eine Basistherapie mit den Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) ist bei therapierefraktären Verläufen indiziert. Dabei ist Methotrexat (MTX) das Mittel der ersten Wahl bei Versagen der initialen Therapieversuche mit NSAR und Physiotherapie (Niehues et al., 2005). Es ist zu beachten, dass zwischen der erstmaligen Einnahme von MTX und einer spürbaren Verbesserung der Symptomatik sechs bis zwölf Wochen liegen können. Die empfohlene wöchentliche Dosierung für MTX liegt zwischen 10 - 20 mg/m² Körperoberfläche (Horneff et al., 2017 b). Eine weitere Dosiserhöhung hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit (Ruperto et al., 2004). Ob das Medikament oral oder subkutan verabreicht wird, hat weder einen Einfluss auf die Effektivität, noch auf die Verträglichkeit (Klein et al., 2012). Je früher der Therapiestart mit MTX erfolgt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass dadurch eine minimale Krankheitsaktivität oder sogar eine klinische Remission erreicht werden kann (Wallace et al., 2012).

Die Einnahme von MTX kann verschiedene Nebenwirkungen, vor allem Übelkeit, An-

stieg der Transaminasen sowie Veränderungen des Blutbildes bewirken. Zur Verminderung der Nebenwirkungsrate kann die Einnahme von Folsäure erfolgen, idealerweise 24 - 48 Stunden nach der Einnahme von MTX. Eine Beeinträchtigung der Wirkung von MTX erfolgt durch die verzögerte Folsäureeinnahme nicht (Klein et al., 2012). Da MTX eine starke teratogene Wirkung hat, ist eine sichere Kontrazeption während der Behandlung obligat.

1.4.4 Biologika

Substanzen aus der Gruppe der Biologika haben die Therapieoptionen der JIA revolutioniert und werden bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit der DMARDs eingesetzt. Biologika wirken hochspezifisch, indem sie sich gezielt gegen einzelne proinflammatorische Zytokine oder Oberflächenantigene richten. Die wichtigsten Zielstrukturen für Biologika zur Behandlung der JIA sind dabei Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) bei der Polyarthrit, IL-1 β und -6 bei der systemischen Arthritis und TNF- α , IL-17 und IL-12/23 bei der Enthesitis-assoziierten Arthritis und der Psoriasis-Arthritis. Biologika sind Proteine mit hohem Molekulargewicht. Es werden sowohl monoklonale Antikörper als auch gentechnisch hergestellte Fusionsproteine eingesetzt. Die wichtigsten Vertreter der Biologika werden im Folgenden einzeln vorgestellt. Dabei liegt der Fokus auf den Biologika, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden (s. Kapitel 2.1).

1.4.4.1 TNF- α -Blocker

Etanercept gehört zur Gruppe der TNF- α -Blocker und ist das am häufigsten eingesetzte Biologikum zur Therapie der JIA. Dabei handelt es sich um ein Fusionsprotein aus dem TNF-Rezeptor und dem Fc-Teil von humanen IgG₁-Antikörpern. Eine Zulassung besteht für Kinder ab dem Alter von zwei Jahren mit einer Polyarthrit (seronegativ und seropositiv) oder einer erweiterten Oligoarthrit sowie für Kinder ab dem Alter von zwölf Jahren mit einer Psoriasis-Arthritis oder einer Enthesitis-assoziierten Arthritis. Verschiedene Studien belegen eine ausgezeichnete Wirksamkeit des Medikaments bei gleichzeitig guter Verträglichkeit (Horneff et al., 2013; Lovell et al., 2000). Bei der systemischen Arthritis zeigt Etanercept allerdings eine verringerte Wirksamkeit im Vergleich zur Behandlung von Patienten mit polyartikulärer JIA (Quartier et al., 2003). Eine Kombination

von MTX und Etanercept ist ebenfalls möglich und wird häufig angewendet. Im Vergleich zur Monotherapie mit Etanercept zeigt die Kombinationstherapie mit MTX und Etanercept ein noch etwas besseres Therapieergebnis (Horneff et al., 2009). Etanercept wird subkutan verabreicht, die wöchentlich zugelassene Dosis ist 0,8 mg/kg Körpergewicht, maximal 50 mg. Als häufige Nebenwirkungen werden vor allem Lokalreaktionen an der Einstichstelle sowie Infektionen der Atemwege, der Haut oder des Urogenitaltrakts genannt. In wenigen Fällen können zudem Blutbildveränderungen oder ernsthafte Autoimmunerkrankungen, u.a. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, auftreten.

Seit 2008 ist ein zweites Biologikum zur Behandlung der polyartikulären JIA bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren zugelassen: Adalimumab gehört ebenfalls zur Gruppe der TNF- α -Blocker und ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Auch hier beweisen mehrere Studien die ausgeprägte Wirksamkeit bei der Mehrheit der behandelten Patienten (Kingsbury et al., 2013; Ruperto et al., 2015). Die Kombination mit MTX zeigt ein etwas besseres Therapieansprechen im Vergleich zur Monotherapie mit Adalimumab (Lovell et al., 2008). Adalimumab wird zumeist 14-tägig subkutan appliziert, die Dosis hängt dabei vom Körpergewicht der Patienten ab: Alle Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg erhalten 20 mg Adalimumab, bei einem Körpergewicht von mehr als 30 kg erfolgt eine Dosissteigerung auf 40 mg. Im Unterschied zu Etanercept ist für Adalimumab eine hohe Wirksamkeit bei JIA-assoziiertes Uveitis nachgewiesen (Biester et al., 2007). Daher wird Adalimumab oftmals bei JIA-Patienten mit begleitender Uveitis anterior angewendet. Gelegentlich treten bei einer Therapie mit Adalimumab unerwünschte Nebenwirkungen auf. Am häufigsten werden Lokalreaktionen an der Einstichstelle und Infektionen der Atemwege beobachtet. Vor Therapiebeginn ist der Ausschluss einer floriden oder latenten Tuberkulose notwendig.

Ein weiteres Biologikum aus der Gruppe der TNF- α -Blocker ist Infliximab. Es handelt sich dabei um einen chimären murin-humanen Antikörper. Allerdings besteht für die Behandlung der JIA keine Zulassung. Diese wurde für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis im Erwachsenenalter, der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter sowie der Psoriasis bzw. der Psoriasis-Arthritis im Erwachsenenalter erteilt. Die Effektivität bei Behandlung von artikulären Symptomen der JIA ist vergleichbar mit der Effektivität von Etanercept (Horneff, 2013). Auch für die Behandlung

der Uveitis zeigt Infliximab eine hohe Wirksamkeit (Kahn et al., 2006). Anders als Etanercept und Adalimumab, die subkutan verabreicht werden, erfolgt die Applikation von Infliximab intravenös, eine subkutane Verabreichung wird aktuell in Studien untersucht (Yoo et al., 2019). Die Dosis zur Behandlung der JIA liegt in den bisher vorhandenen Studien bei etwa 3 - 6 mg/kg Körpergewicht mit einem Verabreichungsintervall von vier bis acht Wochen (Horneff, 2013). Infliximab wird ausschließlich in Kombination mit MTX eingesetzt, um das Risiko einer Bildung von anti-chimären Antikörpern zu vermindern. Durch die intravenöse Applikation von Infliximab ergibt sich eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von Unverträglichkeitsreaktionen im Vergleich zu subkutan applizierbaren TNF- α -Blockern. Zudem treten unter Infliximab gelegentlich Infektionen auf (Atzeni et al., 2012). Besondere Beachtung gilt dem Auftreten einer Tuberkulose: Gehäuft entwickelt sich eine aktive Tuberkulose nach Initiation einer Therapie mit Infliximab (Keane et al., 2001). Daher ist eine latente Tuberkuloseinfektion bei jedem Patienten auszuschließen, für den eine Behandlung mit Infliximab vorgesehen ist. An dieser Stelle muss jedoch betont werden, dass der beschriebene Zusammenhang für alle TNF- α -Blocker gilt. Somit sollte vor jedem Therapiestart mit einem Biologikum aus der Klasse der TNF- α -Blocker ein Tuberkuloseausschluss erfolgen.

Golimumab, ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, ist das letzte hier vorgestellte Biologikum aus der Gruppe der TNF- α -Blocker. Eine Zulassung besteht neben einigen Autoimmunerkrankungen (u.a. rheumatoide Arthritis, axiale Spondyloarthritis) auch für die polyartikuläre JIA. Für die Behandlung der adulten rheumatoiden Arthritis ist eine signifikante Verringerung der arthritischen Symptome nachgewiesen (Kay et al., 2008). Auch bezüglich des Einsatzes von Golimumab in der Behandlung der polyartikulären JIA kann von einer bedeutenden Verbesserung der klinischen Symptomatik bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gesprochen werden (Brunner et al., 2018 a). Golimumab wird subkutan und stets in Kombination mit MTX verabreicht. Die Dosierung betrug während der Zulassungsstudie 30mg/m² Körperoberfläche pro Monat bei einer monatlichen Maximaldosis von 50 mg (Brunner et al., 2018 a).

Golimumab weist ein ähnliches Sicherheitsprofil wie andere erhältliche TNF- α -Blocker auf. Allerdings treten allergische Reaktionen und die Bildung von neutralisierenden Antikörpern seltener auf als bei einer Therapie mit Infliximab (William et al., 2012).

1.4.4.2 Interleukin-6-Inhibitoren

Zur Gruppe der Interleukin-6-Inhibitoren gehört Tocilizumab, ein humanisierter Antikörper, gerichtet gegen den Interleukin-6-Rezeptor. Seine Wirkung entfaltet das Biologikum durch eine Blockade der Fusion von Interleukin-6 und dem dazugehörigen Rezeptor. Eine Zulassung wurde zur Behandlung der systemischen sowie der polyartikulären JIA erteilt, neben einer Zulassung für die adulte rheumatoide Arthritis. Die ersten Studien zur Wirksamkeit von Tocilizumab fokussierten sich auf die Behandlung der systemischen JIA. Hier konnte die Wirksamkeit des Medikaments belegt werden (Benedetti et al., 2012). Aber auch für die Therapie der polyartikulären JIA konnte der Beweis für eine signifikante Wirkung von Tocilizumab erbracht werden (Horneff et al., 2016). Die Applikation erfolgt oftmals intravenös, die übliche Dosierung liegt bei etwa 8 mg/kg Körpergewicht bei Injektionen im Intervall von zwei Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 Kilogramm ergeben sich je nach JIA-Kategorie leichte Abweichungen von dieser Dosierempfehlung. Auch eine subkutane Gabe ist möglich. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten bei einer Behandlung mit Tocilizumab gehäuft auf. Dazu zählen u. a. Zytopenien, Infektionen, Lipid- und Transaminasenerhöhungen (Benedetti et al., 2012).

1.4.4.3 Andere Biologika

Ein alternativer pharmakologischer Angriffspunkt besteht in der Blockade von membran-gebundenen Glykoproteinen, die sich auf antigenpräsentierenden Zellen (APC) befinden. Der Wirkstoff Abatacept beruht auf diesem Mechanismus: Abatacept ist ein Fusionsprotein, bestehend aus dem Fc-Teil eines humanen Antikörpers und der extrazellulären Domäne von humanem CTLA-4. Diese Domäne ermöglicht die Bindung an CD80 und CD86. Durch Bindung an CD80 und CD86 von APC wird die Kostimulation von T-Lymphozyten durch die APC unterbunden. Zugelassen ist das Medikament neben der adulten rheumatoiden Arthritis auch für die polyartikuläre JIA, wenn zuvor mindestens ein TNF- α -Blocker erfolglos eingesetzt wurde und der Patient mindestens zwei Jahre alt ist. Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit von Abatacept (Ruperto et al., 2008, Brunner et al., 2018 b). Abatacept kann intravenös oder subkutan angewendet werden. Die beiden Applikationsformen weisen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der

Sicherheit auf (Genovese et al., 2011). Möglicherweise ist die subkutane Applikation etwas effektiver (Ruperto et al., 2019).

Für eine Infusion liegt die empfohlene Dosierung zur Therapie der JIA bei 10mg/kg Körpergewicht bei einem Infusionsintervall von vier Wochen (zu Therapiebeginn alle zwei Wochen). Subkutan wird mittels Autoinjektor je nach Körpergewicht eine wöchentliche Dosis von 50 - 125 mg verabreicht. Eine Therapie mit Abatacept ist in der Regel gut verträglich. Als vergleichsweise häufige Nebenwirkungen werden Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfekte und Erbrechen beschrieben (Ruperto et al., 2008).

Zur Gruppe der Interleukin-1-Antagonisten gehören die drei Biologika Canakinumab, Anakinra und Rilonacept. Insbesondere in der Behandlung der systemischen JIA spielen Interleukin-1-Antagonisten eine Rolle, da dieses Zytokin bei Patienten mit systemischer JIA häufig in großen Mengen produziert wird und wichtiger Bestandteil der Pathogenese ist (Horneff, 2013).

1.5 Fragestellung

Die Therapie der JIA hat sich in den vergangenen Jahren durch die Entwicklung und den häufigen Einsatz der Biologika grundlegend verändert. Auf der einen Seite hat sich die Prognose für die Patienten dadurch wesentlich verbessert. Auf der anderen Seite bringen neue Therapiemöglichkeiten auch immer gewisse Risiken mit sich. Um diese Risiken zu evaluieren und auf ein Minimum zu reduzieren, gibt es für jedes neu entwickelte Medikament Zulassungsstudien. Allerdings zeichnen sich Zulassungsstudien durch ein überschaubares, selektiertes Patientenkollektiv aus, welches über einen begrenzten Zeitraum beobachtet wird. Durch dieses Studiendesign sollen Effektivität und Sicherheit des jeweiligen Medikaments hinreichend überprüft werden. Um jedoch die Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen während einer medikamentösen Therapie präziser bestimmen und insbesondere das Auftreten von seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen dokumentieren zu können, eignet sich ein Register. Große Patientenzahlen und lange Beobachtungszeiträume zeichnen ein Register wie das BIKER-Register (s. Kapitel 2.1) aus und ermöglichen detaillierte Aussagen über die Sicherheit eines Medikaments.

Einige der in dieser Arbeit untersuchten Biologika sind erst seit kurzer Zeit zur Behandlung der JIA zugelassen oder besitzen keine Zulassung für dieses Krankheitsbild. Dies

ist ein Grund für die begrenzte Datenlage zu aufgetretenen unerwünschten Ereignissen während der JIA-Therapie mit Biologika, insbesondere im Bereich der seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Daher beschäftigt sich diese Arbeit mit der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen. Der Fokus liegt dabei auf den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse („adverse events of special interest, AESI“). Diese wurden im Rahmen dieser Analyse im Vorhinein definiert (s. Kapitel 2.2). Auftreten, Häufigkeiten und Einflussfaktoren für diese unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sollen für die einzelnen Biologika herausgearbeitet werden.

Im Gegensatz zu einer Zulassungsstudie erfolgt bei einem Register keine ausgeprägte Patientenselektion. Demnach unterscheidet sich das Patientenkollektiv einer Zulassungsstudie inhaltlich von dem aus der klinischen Praxis, weshalb eine Analyse von Daten aus der klinischen Praxis besonders wertvoll erscheint. Durch die fehlende Selektion werden auch Patienten ins Register aufgenommen, denen aufgrund von Ein- und Ausschlusskriterien eine Aufnahme in eine klinische Studie verwehrt wäre, z.B. aufgrund von signifikanten Komorbiditäten oder Komedikationen. Um eine Aussage über die Bedeutung der jeweiligen Einflussfaktoren im Hinblick auf das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses tätigen zu können, wird im Zuge dieser Arbeit eine multivariate Analyse für bestimmte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vorgenommen. Dies erlaubt eine quantitative Aussage über den Stellenwert ausgewählter Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses. Zudem kann evaluiert werden, welche Faktoren keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse haben.

Ein weiterer möglicher Vorteil der Identifizierung von bedeutenden Einflussfaktoren ist die daraus resultierende Möglichkeit, anhand einiger Eigenschaften des Patienten dessen Risiko für die Entwicklung eines unerwünschten Ereignisses abzuschätzen. Anhand einer solchen Abschätzung wäre dann die Veranlassung möglicher präventiver Maßnahmen möglich.

Aus den genannten Gründen wird im Zuge dieser Arbeit ermittelt, ob unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse unter einer JIA-Therapie mit Biologika häufiger auftreten als unter einer Monotherapie mit MTX (Kontrollgruppe). Zudem werden mittels multivariater Analyse mögliche andere Einflussfaktoren identifiziert und auf ihre prognostische Wertigkeit hin überprüft.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Analysiert wurden Daten des deutschen BIKER-Registers. „BIKER“ steht für „Biologika in der Kinderrheumatologie“. Im Jahr 2001 begann die Datenerhebung zunächst für mit Etanercept behandelte JIA-Patienten, da Etanercept 2001 das erste zugelassene Biologikum war. Im Laufe der Jahre wurden weitere Biologika für die Behandlung der JIA zugelassen und fanden so auch im BIKER-Register Beachtung. Mittlerweile umfasst das Register mehr als 4500 Patienten aus Deutschland, über 100 Kinderrheumatologen und Kinderärzte sind an der Erfassung der Daten beteiligt. Zum Stichtag der hier dargestellten Analysen, dem 01.10.2018, waren 4443 Patienten und 5948 Therapien im Register verzeichnet (s. Abb. 1).

Die Aufnahme von Patienten in das Register erfolgt bei erstmaliger Applikation eines Biologikums. Als Kontrollgruppe wurde von 2005 bis 2011 eine Kohorte von 1517 JIA-Patienten aufgenommen, die eine Monotherapie mit MTX ohne vorherige oder gleichzeitige Biologika-Exposition erhalten haben.

Im Zuge der Aufnahme von Patienten in das Register werden unter anderem die genaue Diagnose, Alter, Geschlecht, Vor- und Begleiterkrankungen, Vormedikation und serologische Laborparameter wie ANA, HLA-B27 und CCP-Antikörper dokumentiert. Neben diesen einmalig erhobenen Daten erfolgt die Erhebung weiterer Parameter wie Körpergröße und Körpergewicht, die Laborparameter C-Reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), die aktuelle Medikation, mögliche aktuelle Begleitsymptome der JIA, die momentane Krankheitsaktivität sowie die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten durch die JIA. Zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität erfolgt eine detaillierte Dokumentation des aktuellen Gelenkstatus, bei dem schmerzhaft, geschwollene und bewegungseingeschränkte Gelenke ermittelt werden. Zudem schätzt der behandelnde Arzt mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS, 100 mm) die momentane Krankheitsaktivität ein. Ebenfalls mittels einer solchen VAS beurteilen der Patient und/oder die Erziehungsberechtigten den aktuellen Allgemeinzustand im Hinblick auf die JIA sowie die durch die Erkrankung verursachten Schmerzen. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Krankheitsaktivität, Schmerzen oder einem schlechteren Allgemeinzustand.

Die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten durch die JIA wird unter Verwendung

des Childhood-Health-Assessment-Questionnaire-Disability-Index (CHAQ-DI) ermittelt. Der CHAQ-DI, ein standardisierter und validierter Fragebogen, fragt nach der Funktionsfähigkeit im Alltag sowie nach der potenziellen Notwendigkeit von Hilfestellungen, die der Patient aufgrund seiner Erkrankung benötigt. Anhand der gegebenen Antworten des Patienten kann ein Index zwischen 0 und 3 berechnet werden. Ein CHAQ-DI von $< 0,75$ spricht für keine funktionelle Beeinträchtigung, während der maximale Wert von drei für eine sehr starke Beeinträchtigung spricht.

Zunächst nach drei, dann nach sechs Monaten und im weiteren Verlauf halbjährlich erfolgen klinische Folgevisiten durch den jeweils behandelnden Kinderrheumatologen bzw. Pädiater. Dabei werden bis auf die bei der Ersterhebung einmalig erhobenen Daten (s.o.) jegliche Parameter erneut evaluiert. Zudem besteht jederzeit die Möglichkeit, mithilfe spezieller Bögen unerwünschte Ereignisse oder den Abbruch einer Therapie mit einem Biologikum zu dokumentieren. Alle dabei entstehenden Dokumentationsbögen werden, wie auch die Bögen zur Ersterhebung, in die Asklepios Kinderklinik St. Augustin geschickt. Hier erfolgt dann im BIKER-Koordinationszentrum, unter Leitung von Prof. Dr. Horneff, die digitale Eingabe und weitere Verarbeitung der Dokumente.

Zur Einbindung eines Patienten in die vorliegende Analyse wurden bestimmte Einschlusskriterien definiert: Die Diagnosestellung der juvenilen idiopathischen Arthritis muss vor dem 16. Lebensjahr nach den Kriterien der ILAR (s.o.) erfolgt sein. Folgende Kategorien der JIA wurden berücksichtigt: Seronegative und seropositive Polyarthritis, erweiterte Oligoarthritis, Psoriasis-Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis. Von der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose einer systemischen JIA, einer persistierenden Oligoarthritis oder einer nicht-klassifizierbaren JIA. Dies dient der besseren Vergleichbarkeit der verbliebenen Patienten. Insbesondere die Diagnose einer systemischen JIA geht mit gesonderten extraartikulären Manifestationen sowie einem speziellen Therapiekonzept einher. Ähnliches gilt für Patienten mit der Diagnose einer persistierenden Oligoarthritis oder einer nicht-klassifizierbaren JIA. Daher eignen sich Patienten mit einer dieser Diagnosen nicht für die hier vorliegende Analyse.

Mit der Biologikatherapie muss vor dem 18. Lebensjahr begonnen worden sein. Für jeden berücksichtigten Patienten sollte eine dokumentierte Beobachtungsdauer von mindestens sechs Monaten vorliegen. Bezüglich des verabreichten Biologikums war eine Einnahme durch mindestens 100 Patienten oder eine gesamte dokumentierte Expositi-

onsdauer von mindestens 80 Jahren erforderlich. Zur Berechnung der dokumentierten Expositionsdauer wurden die Expositionszeiten aller eingeschlossenen Patienten, die mit dem jeweiligen Biologikum behandelt wurden, addiert. Dieses Kriterium gilt der Sicherstellung von ausreichend großen Patientenkohorten, um eine höhere statistische Aussagekraft über Anzahl und Art der unerwünschten Ereignisse zu generieren. Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Tocilizumab erfüllten zum Stichtag der Untersuchung mindestens eine der beiden Bedingungen. Folglich beschränkt sich die hier vorliegende Analyse auf diese Biologika.

Ebenfalls definiert wurden eine Reihe von Ausschlusskriterien: Neben den bereits genannten JIA-Kategorien führt auch eine bedeutsame rheumatologische Vorerkrankung des Patienten (z.B. Sklerodermie, Takayasu-Arteriitis) oder eine vorbekannte chronisch-entzündliche Darmerkrankung (M. Crohn, Colitis ulcerosa) zur Exklusion der betroffenen Patienten. Auch schwerwiegende, bei Therapiebeginn bekannte Begleiterkrankungen wie eine Herz- oder Niereninsuffizienz, ein Leberversagen oder eine positive Malignomanamnese bedingen einen Ausschluss aus der Studie.

Für Patienten der Kontrollgruppe, die kein Biologikum, sondern eine Monotherapie mit MTX erhielten, fanden die o.g. Ein- und Ausschlusskriterien ebenfalls Anwendung. Insgesamt konnten Daten von 2856 Patienten für die Analyse berücksichtigt werden konnten. Einige Patienten haben im Krankheitsverlauf mehrere Biologika zu verschiedenen Zeitpunkten eingenommen. Daher finden sich in der vorliegenden Analyse 3778 dokumentierte Therapien mit einem Biologikum oder einer Monotherapie mit MTX.

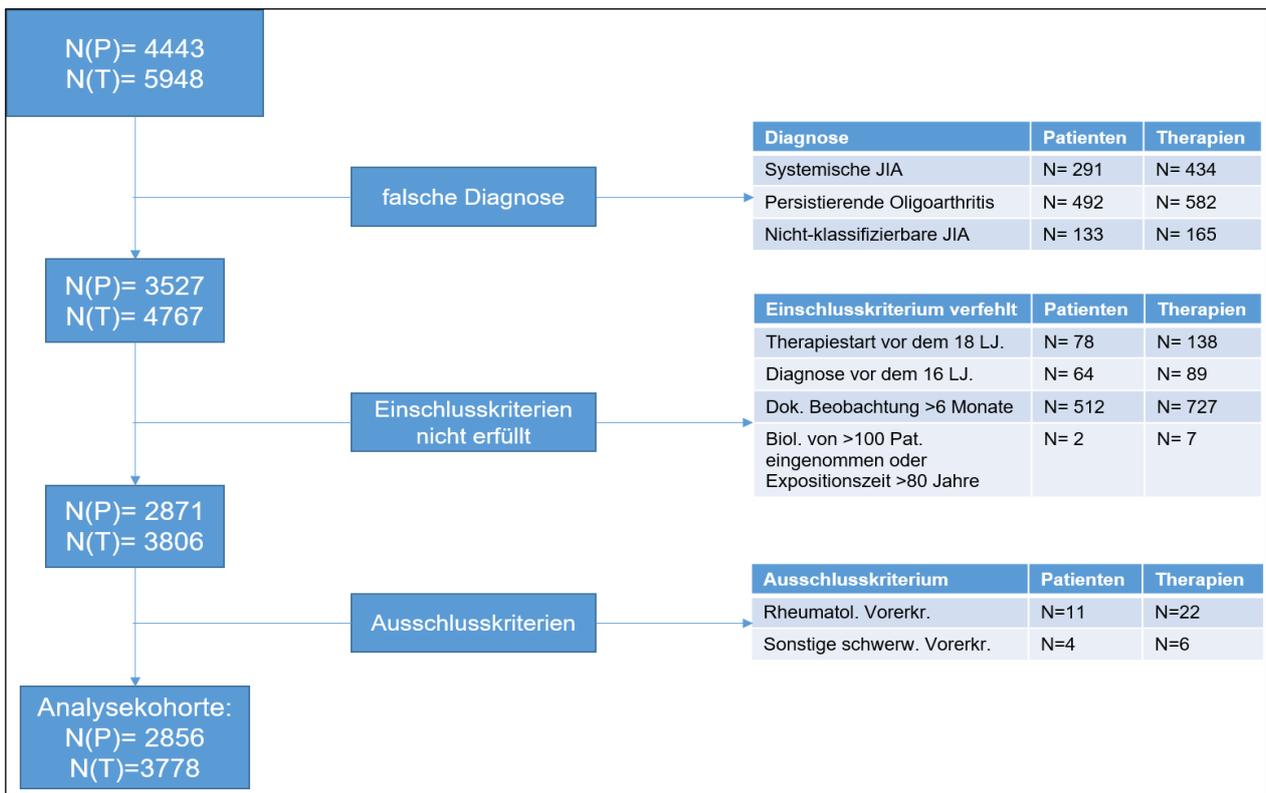


Abb. 1: Entstehung des Patientenkollektivs für die Analyse ausgehend vom gesamten Patientenkollektiv im BIKER-Register (N(P) = Anzahl Patienten; N(T) = Anzahl dokumentierter Therapien, LJ = Lebensjahr, JIA = juvenile idiopathische Arthritis)

2.2 Definitionen

Im Verlauf dieser 3778 Therapien erfolgte die Meldung einer Vielzahl von unerwünschten Ereignissen (adverse event/AE). Dabei gilt jedes nachteilige Vorkommnis, welches der zu behandelnden Person widerfährt, als ein unerwünschtes Ereignis. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist dabei nicht erforderlich (§3 (6) der Good Clinical Practice-Bundesrechtsverordnung, 2004). Um eine inzidente Betrachtung zu ermöglichen, wurde für jeden Patienten die erste Meldung eines AEs der jeweiligen Systemorganklasse (SOC) (s.u.) registriert. Wurde also beispielsweise für denselben Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten mehrmals eine Uveitis gemeldet, geht nur die erste Meldung dieser Uveitis in die Auswertung mit ein. Für jeden Patienten wurde deshalb maximal eine AE-Meldung pro Systemorganklasse, im Falle der AESIs (s.u.) maximal eine AESI-Meldung pro AESI-Kategorie, in die Auswertung aufgenommen. Des Weiteren wurden nur unerwünschte Ereignisse berücksichtigt, die höchstens 90 Tage nach Therapieende mit dem jeweils zu untersuchenden Medikament aufgetreten sind.

Ein unerwünschtes Ereignis wird als ernsthaft bezeichnet (serious adverse event/SAE), wenn es tödlich oder lebensbedrohlich ist, einen stationären Aufenthalt nötig macht oder einen solchen verlängert, zu bleibender Behinderung/Invalidität oder zu einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler der Nachkommen führt (§3 (8) der GCP-Verordnung, 2004).

Von besonderer Relevanz für die hier vorliegende Arbeit ist der Begriff der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI, s. Kapitel 1.5). Diese werden bei Arzneimittelstudien von den Herstellern des jeweiligen Medikaments und den Studienkoordinierenden Personen festgelegt. Teilweise handelt es sich dabei um vermutete spezifische Nebenwirkungen, deren Auftreten genauer untersucht werden soll. Unter Umständen wird auch eine rasche Meldung bestimmter AESIs an die herstellenden Unternehmen vereinbart.

Im BIKER-Register existieren insgesamt 28 AESI-Kategorien (s. Tab. 2). Bis auf die Kategorien „Mangelnde Wirksamkeit“, „Off-label-use“ und „Probleme mit Verabreichung/Dosis“ wurden alle anderen AESI-Kategorien in der vorliegenden Analyse berücksichtigt. In der Kategorie „Autoimmunerkrankungen“ (Nr. 2 in Tab. 2) wurden Psoriasis-Fälle und nicht psoriatische Autoimmunerkrankungen getrennt untersucht. Alle Erkrankungen aus dem Spektrum der opportunistischen Infektionen wurden sowohl für die Gruppe der opportunistischen Infektionen als auch für die ernsthaften Infektionen berücksichtigt.

Tab. 2: Alle AESI-Kategorien im BIKER-Register

1.	Anaphylaxie	15.	Thrombotisches Ereignis
2.	Autoimmunerkrankung	16.	Uveitis
3.	Blutung	17.	Schlaganfall
4.	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung	18.	Systemischer Lupus erythematodes
5.	Zytopenie	19.	Infektion, opportunistisch
6.	Demyelinisierende Erkrankung	20.	Mangelnde Wirksamkeit
7.	Gastrointestinale Perforation	21.	Hepatitis B Reaktivierung
8.	Hepatisches Ereignis	22.	Hypertension
9.	Infektion, ernsthaft	23.	Off-label-Use
10.	Maligne Erkrankung	24.	Probleme mit Verabreichung/Dosis
11.	Makrophagenaktivierungssyndrom	25.	Sarkoidose/sarkoidale Reaktion
12.	Kardiovaskuläres Event	26.	Serumkrankheit
13.	Depression	27.	Vaskulitis
14.	Schwangerschaft	28.	Herzinsuffizienz

Die oben beschriebenen Einschlusskriterien für AEs gelten auch für die AESIs. Die Ermittlung der eingeschlossenen AESIs anhand dieser Kriterien ist in Abb. 2 dargestellt.

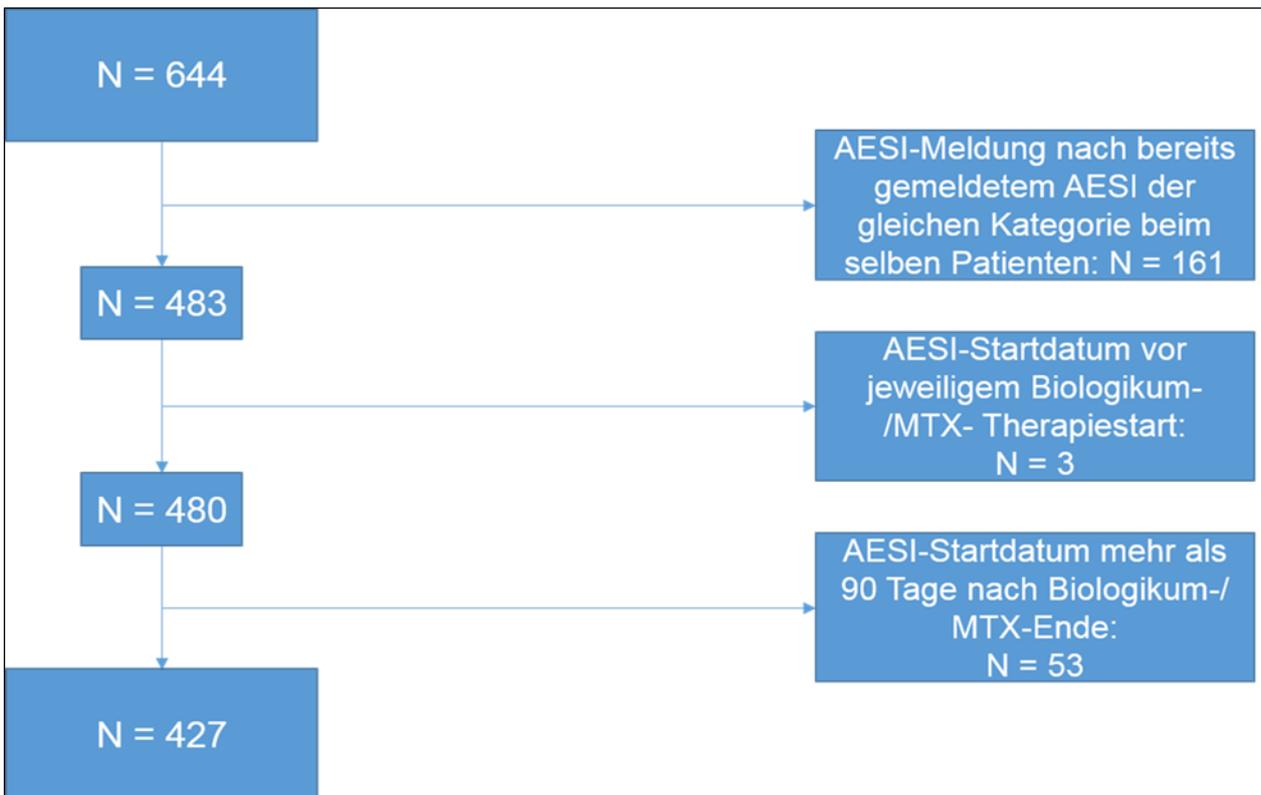


Abb. 2: Ermittlung der Anzahl der eingeschlossenen AESIs durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (AESI = adverse event of special interest, MTX = Methotrexat)

Zum Vergleich der Krankheitsaktivität verschiedener Patienten kommt in dieser Arbeit der Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-10) zur Anwendung. Dieser Index zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität berücksichtigt vier Variablen: Die ärztliche Einschätzung der Krankheitsaktivität der JIA sowie die Einschätzung der Eltern bzw. des Patienten zum allgemeinen Wohlbefinden werden jeweils per VAS (s. Kapitel 2.1) ermittelt. Für die Berechnung des JADAS-10 werden die angegebenen Werte dann durch zehn dividiert, um eine Zahl zwischen null und zehn zu erhalten. Die dritte Variable stellt die Zahl der aktiven Gelenke dar. Hier ist zu beachten, dass maximal zehn aktive Gelenke in die Berechnung des JADAS-10 mit eingehen. Folglich liegt auch hier die Spannweite der Variable zwischen null und zehn. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) geht als vierte Variable in den JADAS-10 mit ein. Erneut erfolgt eine Einordnung der BSG-Werte auf eine Skala von null bis zehn, hier mithilfe der Formel $x = (\text{BSG}$

$(\text{mm/h}) - 20) / 10$. Alle BSG-Werte unterhalb von 20 mm/h erhalten dabei den Wert „0“ und bei einer BSG von >120 mm/h bleibt der errechnete Wert bei „10“. Auf diese Weise entstehen vier Werte zwischen null und zehn, die durch Addition den gesuchten JADAS-10-Index mit einer Spannbreite von 0 - 40 ergeben (McErlane et al., 2013).

Bei Therapiestart mit einem Biologikum erfolgte für jeden Patienten eine Erfassung bereits bekannter Vorerkrankungen (s. Kapitel 2.1). Um diese vergleichen zu können, kommt die standardisierte Terminologie Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) zum Einsatz. Diese wurde im Rahmen des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ab 1993 entwickelt und wird seitdem fortlaufend erweitert und gewartet. Für die vorliegende Arbeit kam Version 22 zum Einsatz. Jede Vorerkrankung kann verschiedenen, immer spezifischer werdenden Ebenen zugeordnet werden. Die sogenannten Lowest Level Terms (LLT) repräsentieren die spezifischste Ebene und können durch Einordnung in höhere, allgemeinere Ebenen gruppiert werden. Die höchste und somit allgemeinste Ebene wird durch die Systemorganklassen (SOC) gebildet. Es existieren 27 verschiedene SOCs (s. Tab. 3). Auch unerwünschte Ereignisse werden einer SOC zugeordnet, um Vergleiche zur Häufigkeit des Auftretens vornehmen zu können. Für die in dieser Arbeit besonders bedeutsamen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) erfolgt dagegen eine Einteilung in die bereits beschriebenen AESI-Kategorien.

Tab. 3: Systemorganklassen im Medical Dictionary for Regulatory Activities

1.	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15.	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)
2.	Augenerkrankungen	16.	Herzkrankungen
3.	Chirurgische und medizinische Eingriffe	17.	Infektionen und parasitäre Erkrankungen
4.	Endokrine Erkrankungen	18.	Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
5.	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	19.	Leber- und Gallenerkrankungen
6.	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20.	Produktprobleme
7.	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	21.	Psychiatrische Erkrankungen
8.	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22.	Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
9.	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23.	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
10.	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24.	Soziale Umstände
11.	Erkrankungen des Immunsystems	25.	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
12.	Erkrankungen des Nervensystems	26.	Untersuchungen
13.	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	27.	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
14.	Gefäßkrankungen		

2.3 Statistische Analyse

Eine deskriptive Statistik mit Erhebung von Mittelwerten, Standardabweichungen, Medianen und Quartilen erfolgte zur Darstellung der Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse, verschiedener Patientencharakteristika sowie der Krankheitsaktivität. Intervallskalierte Variablen wurden dabei mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung getestet. Auch für alle nicht normalverteilten stetigen Variablen wurde der Mittelwert berechnet. Da dieser bei Vorliegen einer nicht normalverteilten stetigen Variable allerdings nur eine beschränkte Aussagekraft hat, wird im Zuge dieser Arbeit auf die Darstellung des Mittelwerts zur Charakterisierung nicht normalverteilter Variablen größtenteils verzichtet. Zu den nicht normalverteilten stetigen Variablen gehören unter anderem Alter bei Erkrankungsbeginn, Alter bei Therapiestart, Anzahl der schmerzhaften, aktiven und bewegungseingeschränkten Gelenke, Arzt- und Patienten-VAS, BSG, CRP, JADAS-10 und CHAQ-DI.

Zum Prüfen von signifikanten Unterschieden bezüglich der nicht normalverteilten stetigen Variablen zwischen verschiedenen Patientengruppen wurde der Mann-Whitney-U-

Test eingesetzt. Analog wurde für die nominalskalierten Variablen nach Erstellung einer Kreuztabelle der Chi-Quadrat-Test angewendet. Betrug die erwartete Häufigkeit einer Zelle in der Kreuztabelle allerdings $< 5,0$, wurde statt dem Chi-Quadrat-Test der Fisher-Yates-Test verwendet. Die Darstellung der Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse wurde zudem durch die Angabe von Raten pro 100 Expositionsjahren ergänzt. Zu jeder Rate erfolgte die Angabe des jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalls. Mittels Wald-Test erfolgte der Vergleich der Raten von unerwünschten Ereignissen pro 100 Expositionsjahren. Bei jeglichen Tests wurde mit dem in medizinischen Untersuchungen oft verwendeten Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ gearbeitet.

Neben der Ermittlung von Unterschieden einzelner Variablen zwischen Patientengruppen wurde auch der Gesamteinfluss verschiedener Variablen auf das Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse untersucht. Voraussetzung dafür waren mindestens zwölf Fälle in einer AESI-Kategorie. Zu diesem Zweck erfolgte eine multivariate binäre logistische Regression. Dabei wurden alle Variablen berücksichtigt, die im univariaten Vergleich zwischen den AESI-Patienten der jeweiligen Kategorie und den Patienten ohne AESI einen p-Wert von $\leq 0,1$ aufwiesen. Zudem wurden in einigen Fällen weitere Variablen eingeschlossen, wenn für diese ein möglicher Zusammenhang mit dem Auftreten eines AESIs von besonderem Interesse war. Diese Fälle werden im Zuge der Darstellung der einzelnen multivariaten Analysen gesondert erläutert. Für alle berücksichtigten Variablen wurde unabhängig von der multivariaten Analyse ein univariat errechnetes Odds Ratio (s.u.) inklusive 95 %-Konfidenzintervall berechnet, um den Einfluss jeder Variable separat zu quantifizieren.

Um letztendlich auch im multivariaten Modell Berücksichtigung zu finden, war dort ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ notwendig. Da sich die einzelnen Variablen im multivariaten Modell gegenseitig in ihrer Signifikanz beeinflussen, entspricht die univariat errechnete Signifikanz nicht der Signifikanz im multivariaten Modell.

Um die bestmögliche Vorhersagekraft für die errechneten Modelle zu erreichen, wurde der verwendete Trennwert für jede multivariate Analyse individuell angepasst. Dabei entspricht der Trennwert stets dem Anteil der berücksichtigten AESIs an allen berücksichtigten Therapien. Darauf basierend erfolgte die Berechnung von Sensitivität und Spezifität, mit der das Auftreten eines AESIs anhand von Patientencharakteristika, die bereits zum Zeitpunkt des Therapiestarts bekannt waren, vorhergesagt werden kann.

Für einige AESI-Kategorien wurden nicht alle Therapien bzw. nicht alle gemeldeten AESIs berücksichtigt. Dies liegt an den jeweiligen Variablen, die in den einzelnen Modellen Berücksichtigung finden. Lagen Therapien vor, die für mindestens eine dieser Variablen fehlende Werte aufwiesen, wurden diese von der jeweiligen multivariaten Analyse ausgeschlossen. Für jedes Modell ist daher gesondert angegeben, wie viele Therapien und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingeschlossen wurden.

Das Ausmaß der Beeinflussung auf die abhängige Variable mit dichotomer Ausprägung (AESI ja/AESI nein) durch die unabhängigen Variablen wird durch die Angabe des Odds Ratio (OR) quantifiziert. Zu jeder Odds Ratio wurde ein 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Für numerisch stetige Variablen wird dabei der Faktor angegeben, um den das AESI-Risiko steigt, wenn die Variable eine definierte Anzahl von Einheiten steigt oder sinkt. Im Zuge der Darstellung der einzelnen multivariaten Analysen wird dabei jeweils die Anzahl und Art der Einheit aufgeführt, auf die sich die angegebene Odds Ratio bezieht.

Zur Anlage der Datenbank und der Sammlung der Daten diente das Programm ACCESS 2013. Jegliche Auswertungen und Berechnungen erfolgten mithilfe von SPSS (Version 25.0) sowie in geringerem Maße mit Excel 2013.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika bei Therapiestart

3.1.1 Therapiekohorten

2856 eingeschlossene Patienten erhielten insgesamt 3778 dokumentierte Therapien mit einem Biologikum +/- MTX oder mit MTX allein. Ein Patient kann nacheinander mit unterschiedlichen Biologika behandelt worden und somit in mehreren Kohorten mit jeweils einer dokumentierten Therapie vorhanden sein. Die Therapien verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Kohorten (s. Abb. 3): 74 Therapien erfolgten mit Abatacept, 633 mit Adalimumab und 1816 mit Etanercept. In der Golimumab-Kohorte befinden sich 60, in der Infliximab-Kohorte 47 und in der Tocilizumab-Kohorte 178 dokumentierte Therapien. Die MTX-Kontrollgruppe umfasst 970 Therapien.

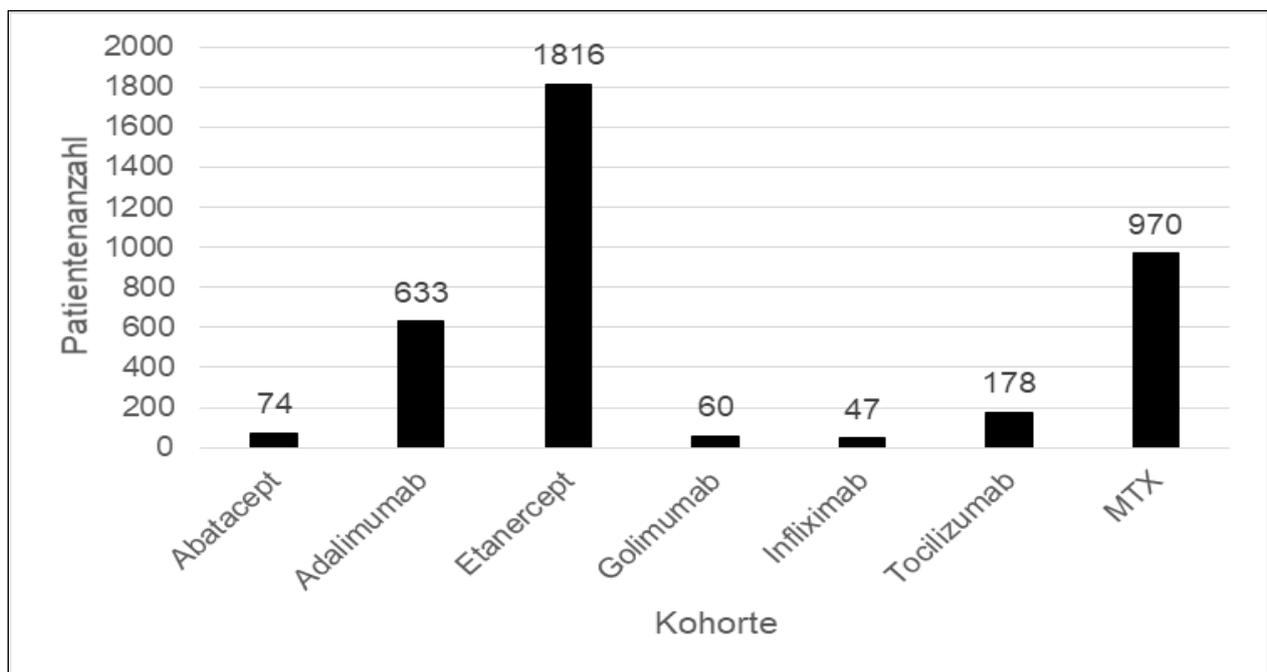


Abb. 3: Patientenzahlen in den Biologika-Kohorten sowie in der Kontrollgruppe (MTX = Methotrexat)

3.1.2 Verteilung der Geschlechter

Unter den eingeschlossenen Patienten befanden sich deutlich mehr Mädchen (2649, 70,1 %) als Jungen. In Abb. 4 ist der jeweilige Anteil der Mädchen bzw. Jungen in den

einzelnen Kohorten dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten sind nicht erkennbar.

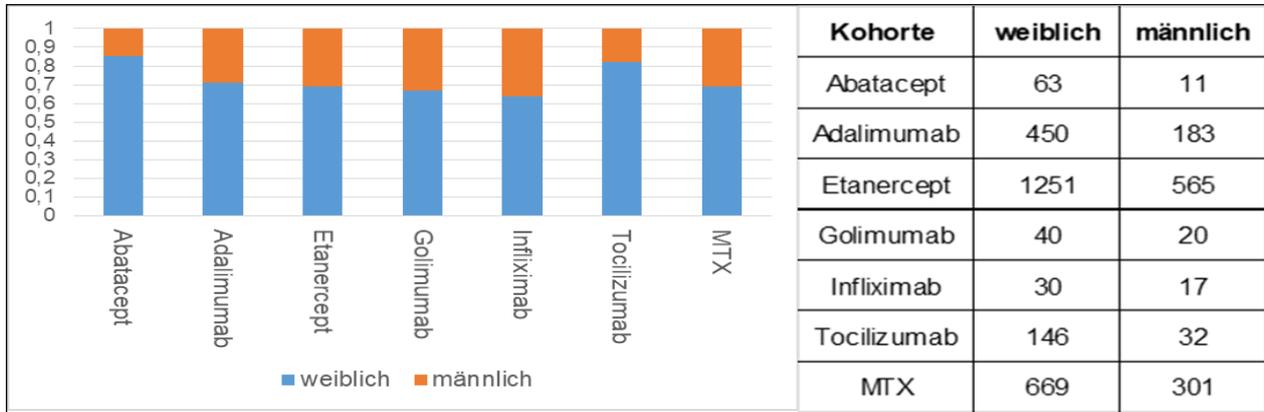


Abb. 4: Relative Häufigkeiten der Geschlechter in den einzelnen Kohorten (MTX = Methotrexat)

3.1.3 Diagnosen

Von 3778 Therapien bezogen sich 1538 Therapien auf Patienten mit RF-negativer polyartikulärer JIA, 961 auf Patienten mit erweiterter Oligoarthritis, 661 auf Patienten mit Enthesitis-assoziiertes JIA und 330 auf Patienten mit Psoriasis-Arthritis. Die restlichen 288 Therapien erfolgten bei Patienten mit einer RF-positiven polyartikulären JIA. Abb. 5 stellt den Anteil der verschiedenen Diagnosen in den einzelnen Kohorten dar. In allen Kohorten dominiert dabei die RF-negative polyartikuläre JIA. Etanercept, Tocilizumab und MTX kamen bei Patienten mit einer erweiterten Oligoarthritis seltener zum Einsatz.

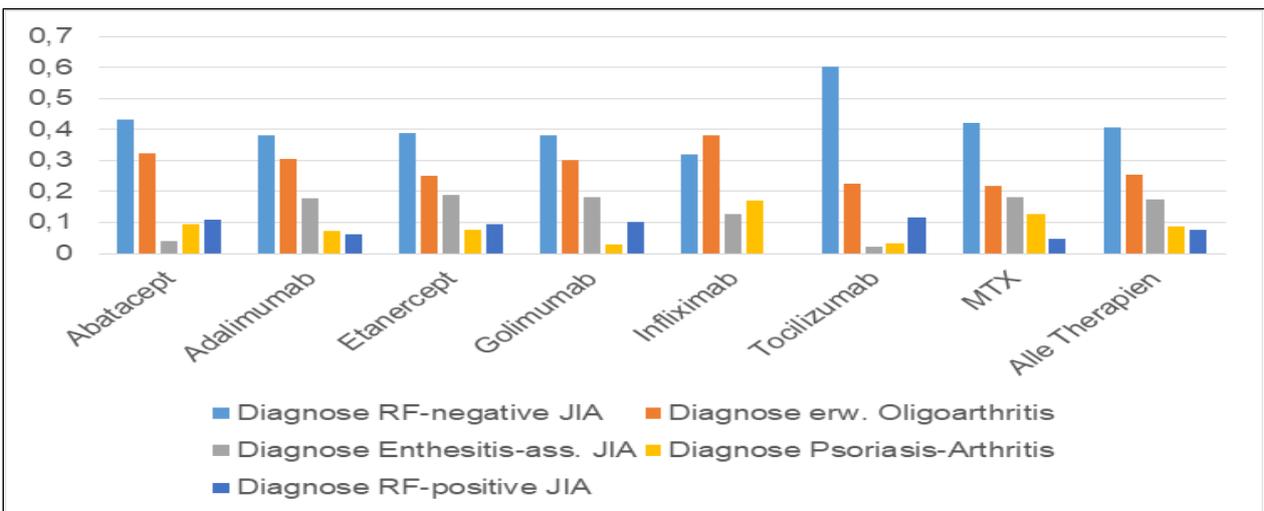


Abb. 5: Relativer Anteil der JIA-Kategorien in den Kohorten (RF = Rheumafaktor, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, MTX = Methotrexat)

3.1.4 Alter der Patienten

Patienten in der MTX-Kohorte hatte ein geringeres Alter bei Therapiestart und eine geringere Erkrankungsdauer (s. Abb. 6). Dies hängt mit dem Therapiealgorithmus für die Behandlung der JIA zusammen: Bei therapierefraktären Verläufen kommt zulassungskonform zunächst MTX zum Einsatz, bevor eine Therapie mit einem Biologikum initiiert wird (s. Kapitel 1.4).

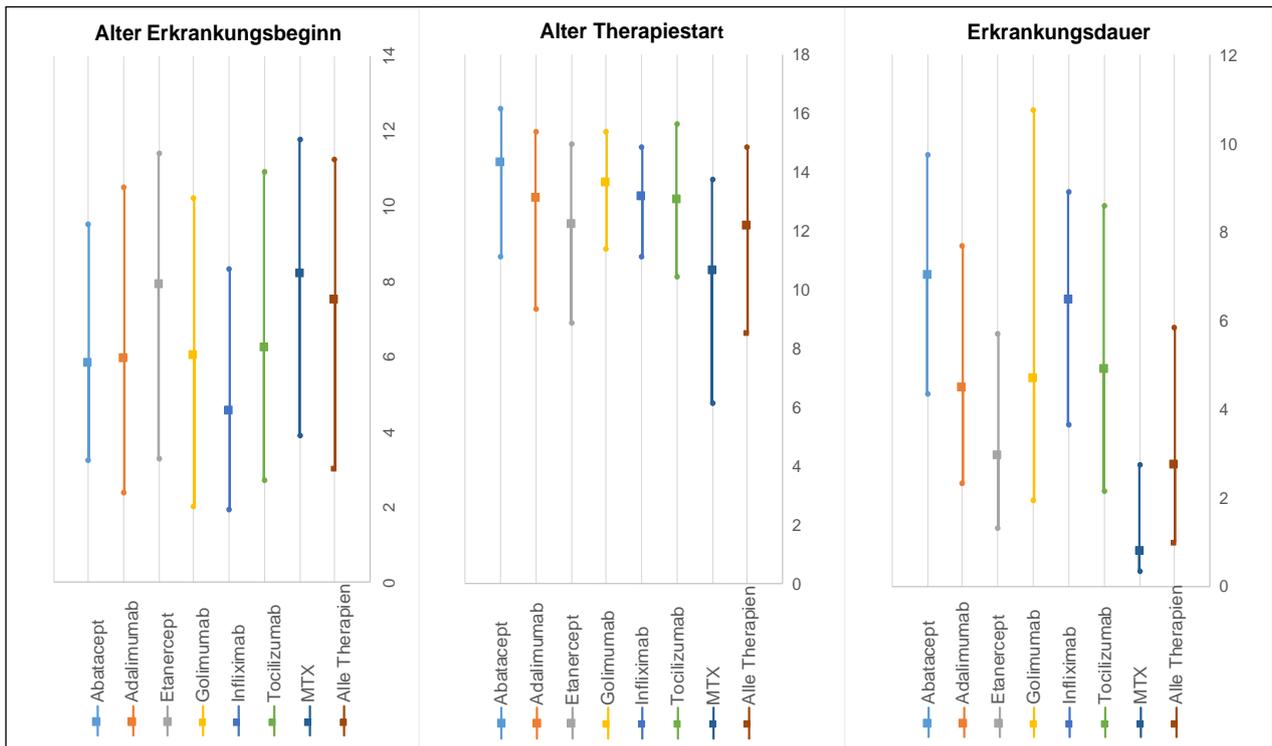


Abb. 6: Alter bei Erkrankungsbeginn, Alter bei Therapiestart und Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt des Therapiestarts: Median und Quartile in den Kohorten (MTX = Methotrexat)

3.1.5 Begleitmedikation bei Therapiestart

Die Begleitmedikation der Patienten bei Therapiestart ist in Abb. 7 aufgeführt. Am häufigsten wurden NSAR, Kortikosteroide p.o. und MTX verwendet. Für die Patienten in der Kontrollgruppe stellt MTX die Hauptmedikation dar, daher beträgt der Anteil an Patienten mit MTX in dieser Kohorte 100 %. Zu der Gruppe „Andere DMARDs“ gehören die Medikamente Azathioprin, Cyclosporin A (CSA), Leflunomid, Chloroquin und Sulfasalazin.

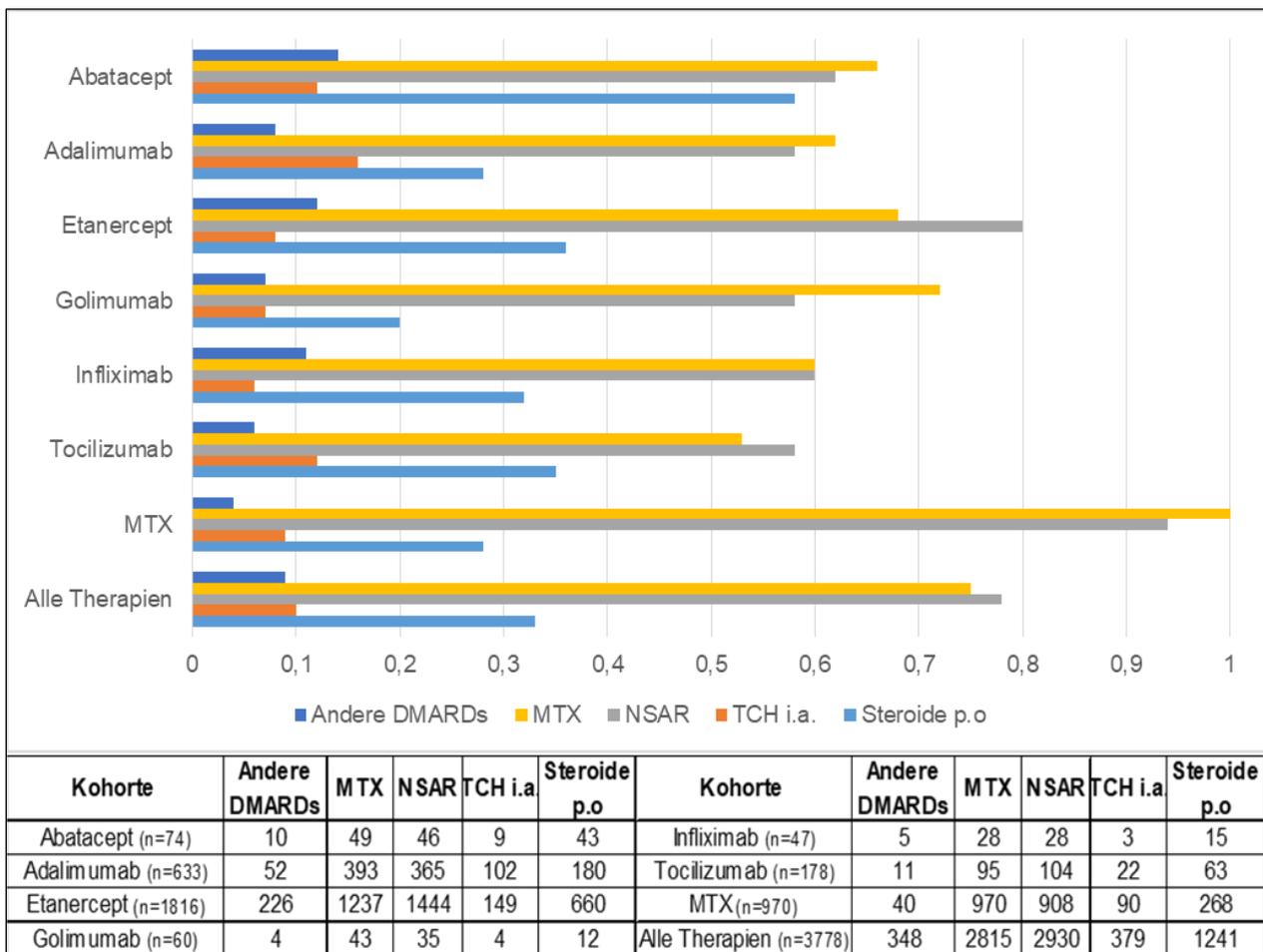


Abb. 7: Anteil und absolute Anzahl an Patienten mit jeweiliger Begleitmedikation in den einzelnen Kohorten bei Therapiestart (DMARDs = Disease-modifying anti-rheumatic drugs, dazu gehören Azathioprin, Cyclosporin A, Leflunomid, Chloroquin und Sulfasalazin, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, TCH = Triamcinolonhexacetonid, MTX = Methotrexat)

3.1.6 Krankheitsaktivität bei Therapiestart

Zur Erhebung der Krankheitsaktivität wurden sowohl bei Therapiestart als auch bei jeder Folgevisite mehrere Parameter erhoben. Dazu gehören u. a. die Anzahl der aktiv-entzündlichen Gelenke, die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt, der JADAS-10 und der CHAQ-DI. Diese werden in Abb. 8 zum Zeitpunkt des Therapiestarts dargestellt. Es zeigt sich eine große Spannweite einiger Variablen. Da sich die Krankheitsaktivität bei Therapiestart im Vergleich der einzelnen Kohorten oftmals nur marginal unterscheidet, wird an dieser Stelle auf eine gegenüberstellende Darstellung der Krankheitsaktivität in den einzelnen Kohorten verzichtet. Lediglich in der Adalimumab-Kohorte weisen Patienten bei Therapiestart eine geringere Krankheitsaktivität auf als in anderen Kohorten. Der jeweils errechnete Median der aktiv-entzündlichen Gelenke von zwei, der

VAS zur ärztlichen Beurteilung der Krankheitsaktivität von 34, des CHAQ-DI von 0,25 und des JADAS-10 von 10,1 sind im Vergleich mit den Medianen anderer Kohorten (aktiv-entzündliche Gelenke: vier; VAS Arzt-Global: 49 | CHAQ-DI: 0,5 | JADAS-10: 14,5) signifikant niedriger.

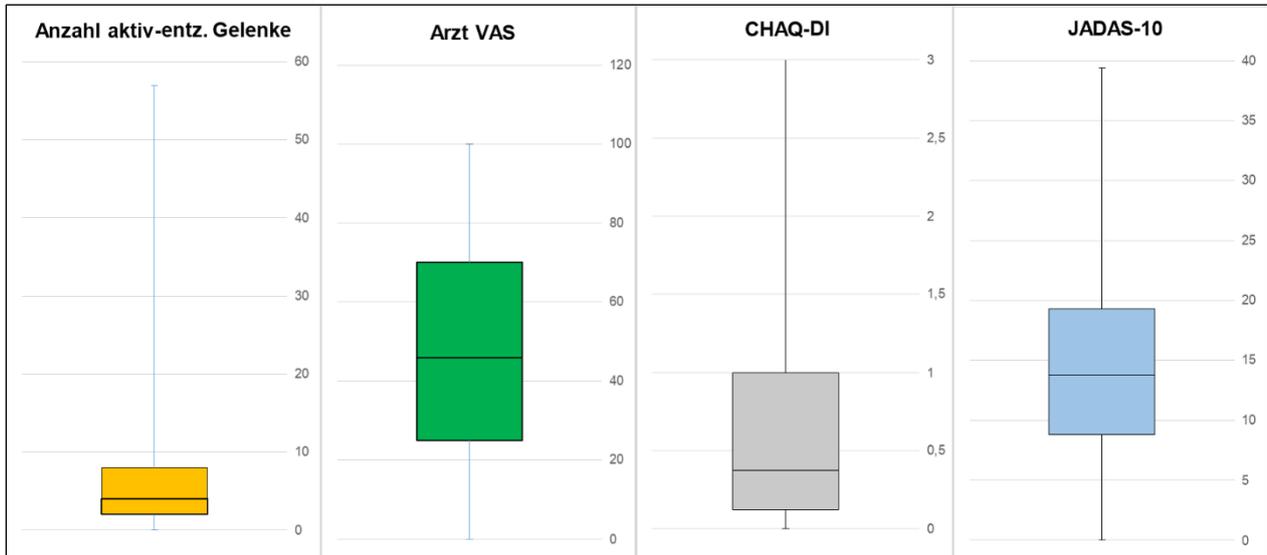


Abb. 8: Boxplot der Anzahl aktiv-entzündlicher Gelenke, Arzt VAS zur Krankheitsaktivität, CHAQ-DI und JADAS-10 aller Patienten bei Therapiestart: Median (Trennstrich in der Box), Quartile (untere und obere Grenze der Box) sowie Minimum und Maximum (unterer und oberer Whisker) (VAS = Visuelle Analogskala, CHAQ-DI = Child health assessment questionnaire disability index, JADAS-10 = Juvenile arthritis disease activity score)

3.1.7 Serologische Laborparameter

Für jeden Patienten werden bei Einschluss in das BIKER-Register antinukleäre Antikörper (ANA), humanes Leukozyten Antigen B27 (HLA-B27) und Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP-Antikörper) erfasst. 1934 Patienten waren ANA-positiv, 804 HLA-B27 positiv und 91 CCP-Antikörper-positiv (s. Abb. 9). Signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den Kohorten traten nicht auf.

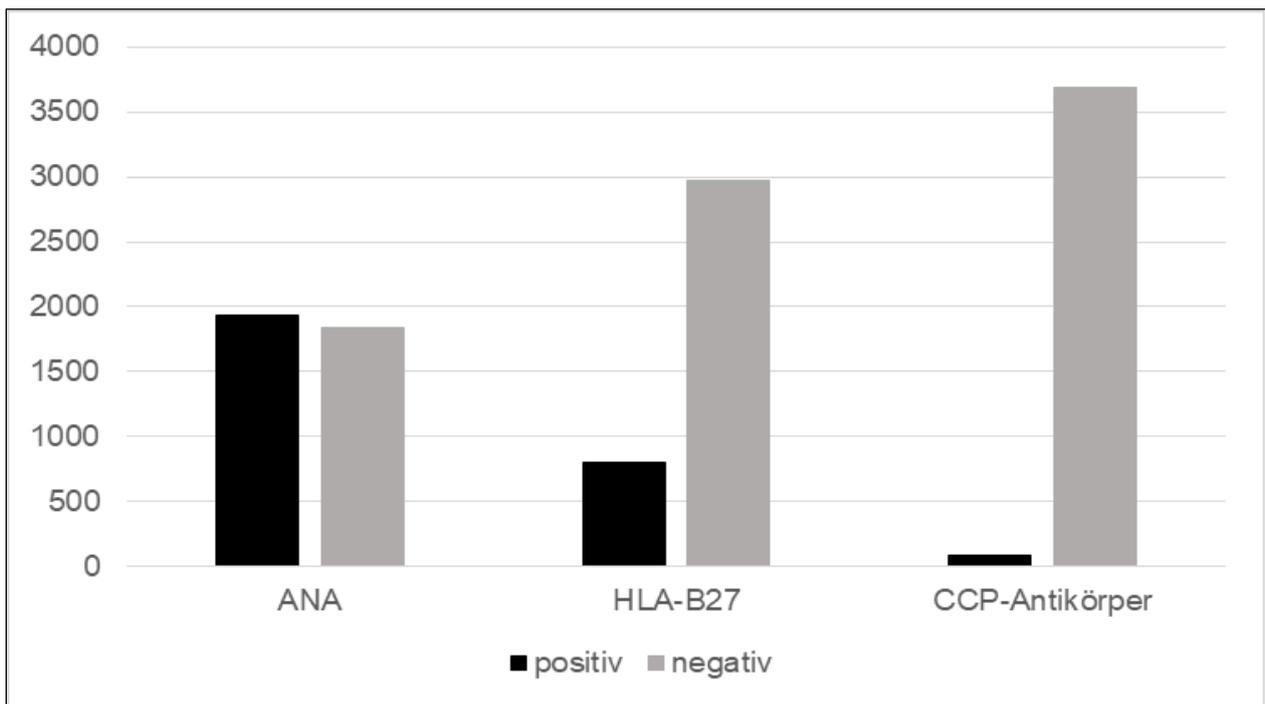


Abb. 9: Serologische Parameter bei Therapiestart (ANA = Antinukleäre Antikörper, HLA-B27 = Humanes Leukozyten Antigen B27, CCP-Antikörper = Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide)

3.1.8 Vorerkrankungen

Es gab 1210 Vorerkrankungen. Beim Vergleich der Häufigkeiten der einzelnen SOC's sticht insbesondere die große Anzahl an Vorerkrankungen des Auges heraus (s. Abb. 10). Bei Gegenüberstellung der Vorerkrankungen in den einzelnen Kohorten zeigt sich, dass für die Patienten in den Biologika-Kohorten mit 1007 Vorerkrankungen (35,9 %) signifikant ($p < 0,001$) mehr Vorerkrankungen gemeldet wurden als für die Patienten der MTX-Kontrollgruppe (203 Vorerkrankungen, 20,9 %). Die oben bereits beschriebenen Vorerkrankungen des Auges waren häufiger in der Adalimumab-Kohorte als in den anderen Biologika-Kohorten ($p < 0,001$). Im Vergleich der Häufigkeiten der anderen SOC-Kategorien in den einzelnen Biologika-Kohorten sind keine auffälligen Unterschiede zu erkennen.

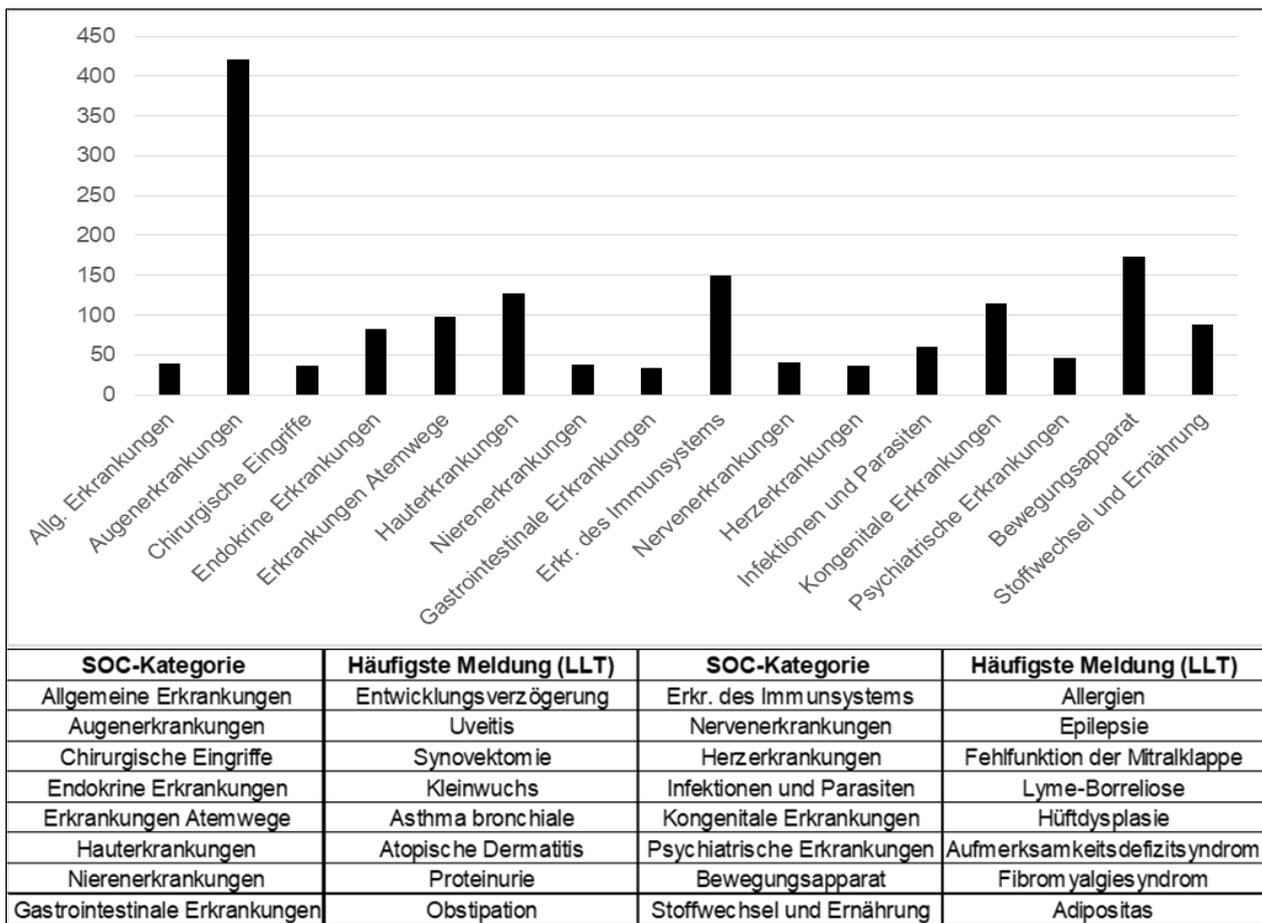


Abb. 10: Vorerkrankungen: Häufigkeiten der SOC-Kategorien mit mindestens 30 Fällen und jeweils häufigste gemeldete Vorerkrankung in den einzelnen SOC-Kategorien mit mindestens 30 Fällen (SOC = System organ class, LLT = Lowest level term)

3.1.9 Vormedikation

Bei der deutlichen Mehrzahl der betrachteten Therapien wurde eine Vormedikation dokumentiert. Die Häufigkeiten der einzelnen Medikamente in der Vormedikation werden in Abb. 11 präsentiert. Besonders häufig sind hier NSAR, MTX und Kortikosteroide p.o. vertreten. Dies entspricht weitgehend den bereits vorgestellten Therapieempfehlungen zur JIA (s. Kapitel 1.4). Eine Vormedikation mit MTX ist verständlicherweise nur in den Biologika-Kohorten möglich, da in der MTX-Kohorte zum dokumentierten Therapiestart mit MTX begonnen wurde. Gleiches gilt auch für die Biologika-Kohorten, so ist beispielsweise eine Vormedikation mit Etanercept in der Etanercept-Kohorte nicht möglich. Ähnlich wie bei den Vorerkrankungen (s. 3.1.8) besteht auch bei der Vormedikation ein signifikanter Unterschied zwischen den Biologika-Kohorten und der MTX-Kontrollgruppe: Während in den Biologika-Kohorten 2761 bzw. 98,3 % aller Biologika-Therapien mindes-

tens ein Medikament in der Vorgeschichte aufweisen, sind es in der MTX-Kohorte 857 Therapien bzw. 88,4 % ($p < 0,001$).

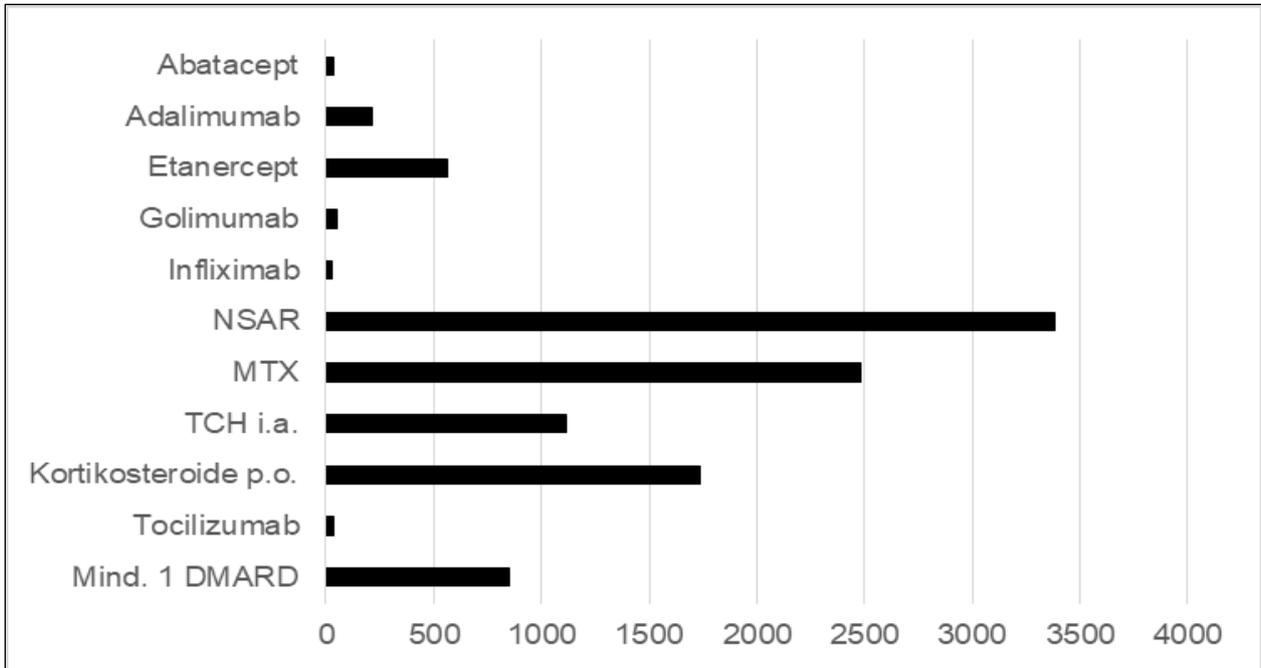


Abb. 11: Vormedikation: Häufigkeiten der einzelnen Medikamente bei insgesamt 3778 dokumentierten Therapien (NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, MTX = Methotrexat, TCH = Triamcinolonhexacetonid, DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drugs, dazu gehören Azathioprin, Cyclosporin A, Leflunomid, Chloroquin und Sulfasalazin)

Die Vormedikation in den einzelnen Kohorten ist in Tab. 4 aufgeführt. Da Etanercept in der Regel das Biologikum der ersten Wahl zur Behandlung der nicht-systemischen JIA darstellt (s. Kapitel 1.4), haben vergleichsweise sehr wenige Patienten in der Etanercept-Kohorte eine Vortherapie mit einem anderen Biologikum erhalten. In allen anderen Biologika-Kohorten erhielt die Mehrheit der Patienten eine Vormedikation mit einem Biologikum, zumeist Etanercept. In der Infliximab- sowie in der Tocilizumab-Kohorte ist der Anteil an bereits mit einem Biologikum vorbehandelten Patienten besonders hoch, da diese Medikamente oftmals erst nach Therapieversagen anderer Biologika zum Einsatz kommen.

Tab. 4: Häufigkeiten der Vormedikationen in den einzelnen Kohorten (ABA = Abatacept, ADA = Adalimumab, ETA = Etanercept, GOL = Golimumab, INF = Infliximab, TOC = Tocilizumab, MTX = Methotrexat, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, TCH = Triamcinolonhexacetonid, DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drugs, dazu gehören Azathioprin, Cyclosporin A, Leflunomid, Chloroquin und Sulfasalazin)

Kohorte	ABA	ADA	ETA	GOL	INF	TOC	MTX
Anzahl Patienten	74	633	1816	60	47	178	970
Vormed ABA	/	8 (1,3 %)	7 (0,4 %)	3 (5 %)	5 (10,6 %)	16 (9 %)	0
Vormed ADA	26 (35,1 %)	/	34 (1,9 %)	23 (38,3 %)	31 (66 %)	101 (56,7 %)	0
Vormed ETA	41 (55,4 %)	342 (54 %)	/	32 (53,3 %)	31 (66 %)	118 (66,3 %)	1 (0,1 %)
Vormed GOL	2 (2,7 %)	3 (0,5 %)	31 (1,7 %)	/	5 (10,6 %)	8 (4,5 %)	0
Vormed INF	1 (1,4 %)	7 (1,1 %)	5 (0,3 %)	6 (10 %)	/	7 (3,9 %)	0
Vormed TOC	7 (9,5 %)	12 (1,9 %)	4 (0,2 %)	6 (10 %)	9 (19,1 %)	/	0
Vormed Mind. 1 Biologikum	48 (64,9 %)	342 (54 %)	80 (4,4 %)	39 (65 %)	44 (93,6 %)	153 (86 %)	1 (0,1 %)
Vormed NSAR	57 (77 %)	573 (90,5 %)	1668 (91,9 %)	55 (91,7 %)	44 (93,6 %)	156 (87,6 %)	829 (85,5 %)
Vormed Kortikosteroide p.o.	45 (60,8 %)	346 (54,7 %)	950 (52,3 %)	35 (58,3 %)	32 (68,1 %)	131 (73,6 %)	194 (20 %)
Vormed TCH i.a.	23 (31,1 %)	190 (30 %)	583 (32,1 %)	17 (28,3 %)	13 (27,7 %)	46 (25,8 %)	246 (25,4 %)
Vormed MTX	55 (74,3 %)	570 (90 %)	1586 (87,3 %)	58 (96,7 %)	44 (93,6 %)	167 (93,8 %)	/
Vormed Mind. 1 DMARD	26 (35,1 %)	151 (23,9 %)	521 (28,7 %)	16 (26,7 %)	21 (44,7 %)	34 (19,1 %)	82 (8,5 %)

3.2 Unerwünschte Ereignisse/Ernsthafte unerwünschte Ereignisse

Der Schwerpunkt dieser Arbeit ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI). Dennoch soll im Folgenden auch ein Überblick über Häufigkeiten und Arten der unerwünschten Ereignisse (AE) sowie der schweren unerwünschten Ereignisse (SAE) ermöglicht werden.

3.2.1 Unerwünschte Ereignisse (AE)

Insgesamt ergibt sich eine Anzahl von 3097 unerwünschten Ereignissen. Die Häufigkeiten der verschiedenen Systemorganklassen nach MedDRA zeigt Abb. 12. Neben der

Darstellung dieser Häufigkeiten wird noch der jeweils häufigste gemeldete Lowest Level Term (s. Kapitel 2.2) der jeweiligen Systemorganklasse aufgeführt.

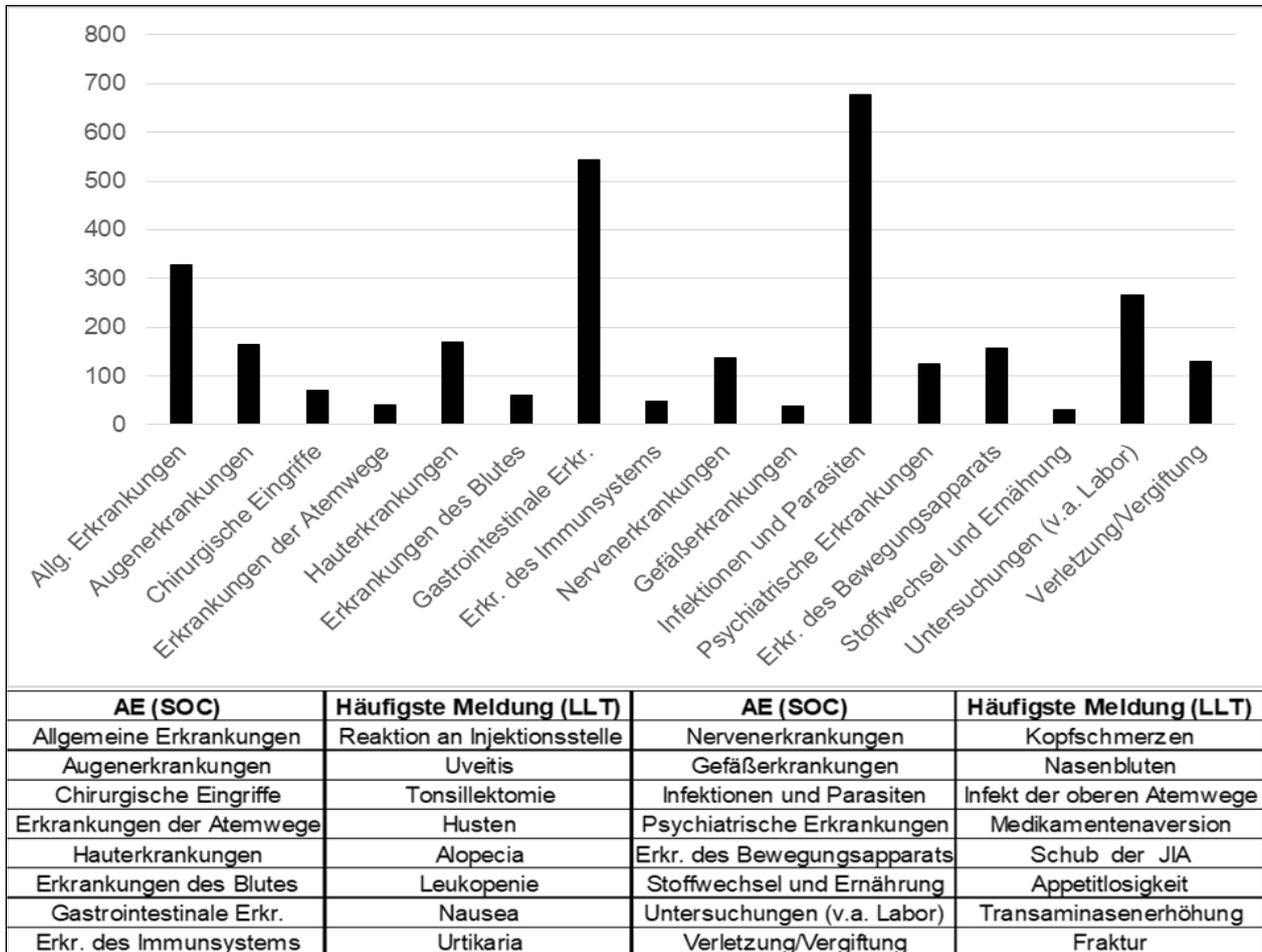


Abb. 12: Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOCs (aufgeführt sind SOCs mit ≥ 30 gemeldeten AEs) sowie die in jeder SOC am häufigsten gemeldete Krankheitsentität (SOC = System organ class, LLT = Lowest level term, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis)

In allen Biologika-Kohorten zusammengefasst finden sich 2265 AEs bei 2808 dokumentierten Therapien (80,7 %). Mit 832 AEs bei 970 dokumentierten MTX-Therapien (85,8 %) sind unerwünschte Ereignisse in der MTX-Kohorte signifikant häufiger als in den Biologika-Kohorten ($p < 0,001$). Zurückzuführen ist dieser signifikante Unterschied vor allem auf die Systemorganklasse „Gastrointestinale Erkrankungen“. 259 unerwünschte Ereignisse, die dieser SOC zugeordnet werden, traten in der MTX-Kohorte auf. Dies entspricht einem Anteil von 26,7 % an betroffenen MTX-Patienten in Bezug auf alle Patienten in der MTX-Kohorte. Für die Biologika-Kohorten sind mit 285 gastrointestinalen Er-

krankungen (10,1 %) prozentual gesehen deutlich weniger AEs in dieser Systemorganklasse dokumentiert. Übelkeit und Erbrechen sind bekannte Nebenwirkungen von MTX.

3.2.2 Ernsthafte unerwünschte Ereignisse (SAE)

Es fanden sich insgesamt 266 SAE. Viele dieser SAEs wurden den Systemorganklassen Infektionen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Erkrankungen des Bewegungsapparats) sowie den chirurgischen Eingriffen zugeordnet (s. Abb. 13).

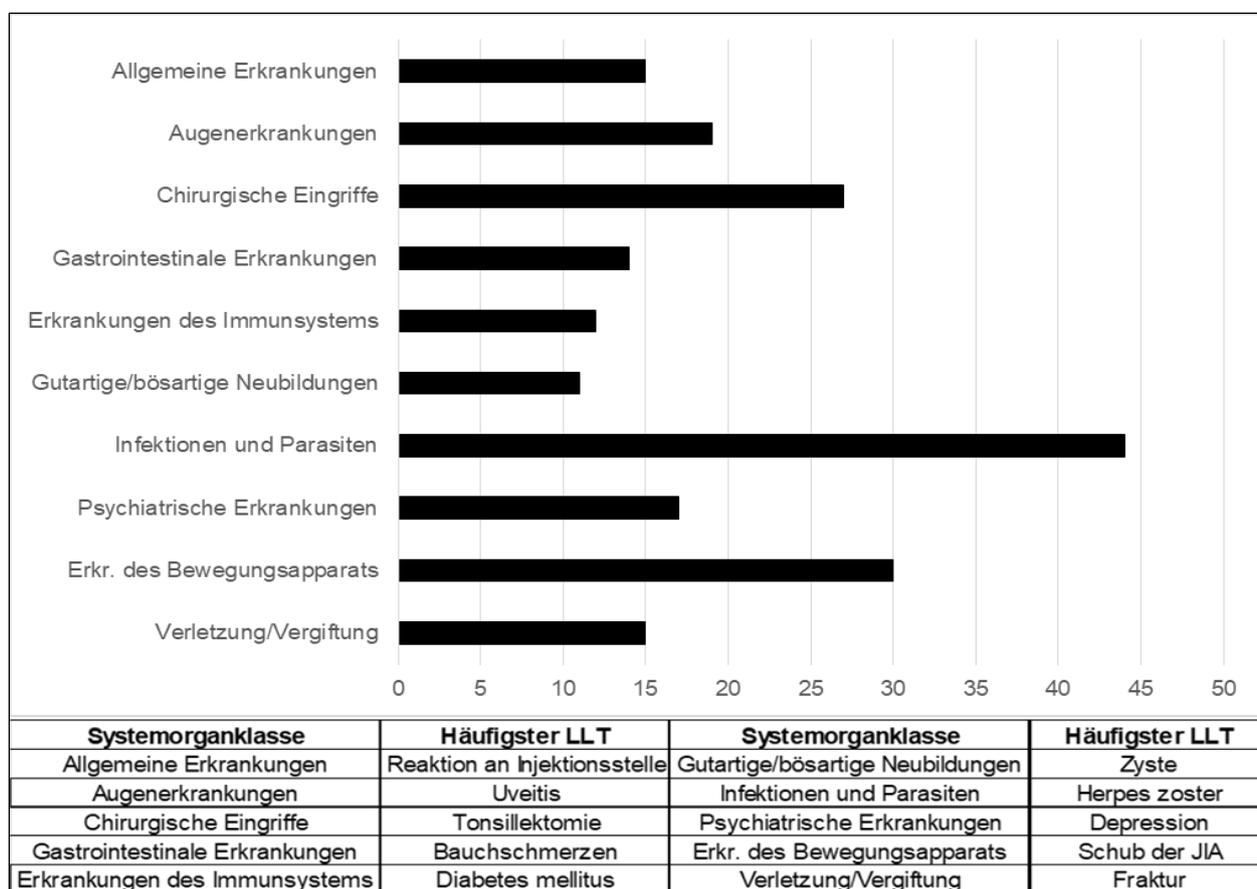


Abb. 13: Häufigkeiten der ernsthaften unerwünschten Ereignisse auf Ebene der Systemorganklassen (SOC, berücksichtigt wurden SOCs mit ≥ 10 Fällen) sowie die in jeder SOC am häufigsten gemeldete Krankheitsentität (LLT = Lowest level term, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis)

232 SAEs wurden in den Biologika-Kohorten gemeldet, entsprechend einem Anteil von 8,3 % an allen Biologika-Therapien. In der MTX-Kohorte war der Anteil mit 34 SAEs

3,5 %. Schwere unerwünschte Ereignisse traten somit signifikant häufiger in den Biologika-Kohorten als in der MTX-Kohorte auf ($p < 0,001$).

3.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

3.3.1 Anzahl der AESIs

Es traten insgesamt 427 AESIs auf. Die Häufigkeiten der AESI-Kategorien sind in Abb. 14 dargestellt. Für einige AESI-Kategorien gelten zusätzlich bestimmte Kriterien, damit ein AE als AESI eingestuft wird. Diese Kriterien für die verschiedenen AESI-Kategorien sowie die wichtigsten Vertreter jeder Kategorie werden in Tab. 5 präsentiert.

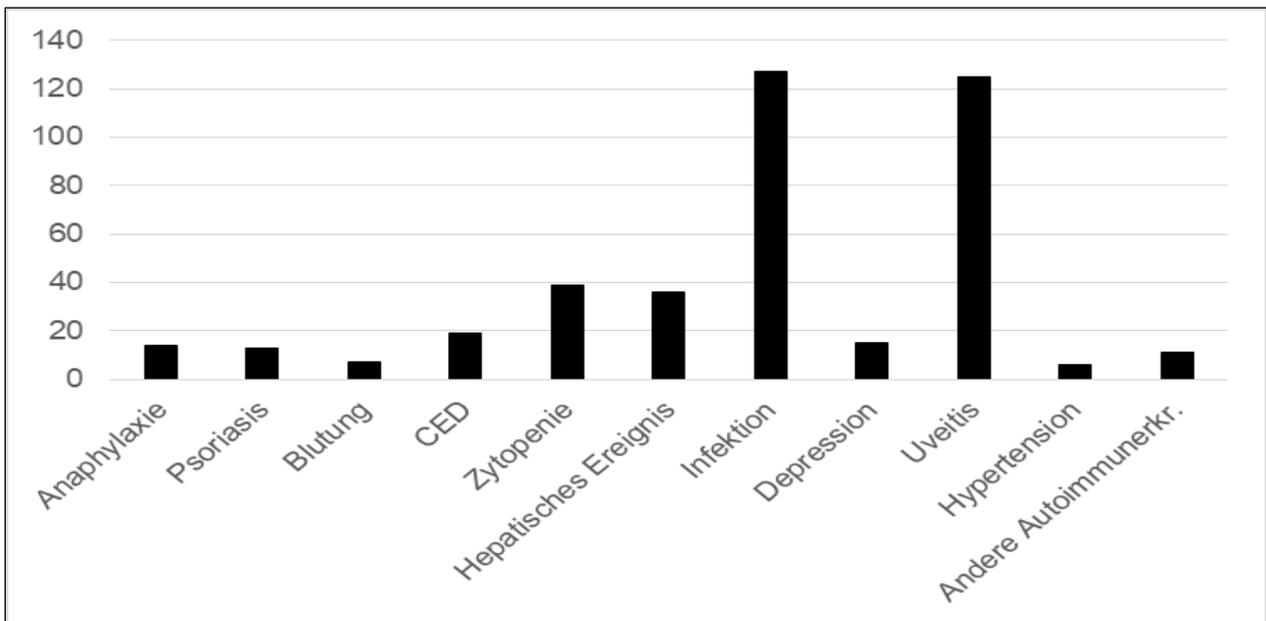


Abb. 14: Häufigkeiten der einzelnen AESI-Kategorien (berücksichtigt wurden Kategorien mit > 5 Fällen, CED = Chronisch-entzündliche Darmerkrankung)

Im Vergleich zwischen den Biologika-Kohorten und der MTX-Kontrollgruppe ergibt sich bezüglich der Häufigkeiten der AESIs ein signifikanter Unterschied: Mit 355 unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (12,6 %) sind diese in den Biologika-Kohorten signifikant häufiger als in der MTX-Kontrollgruppe ($p < 0,001$), wo 72 AESIs (7,4 %) aufgetreten sind. Tab. 6 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der verschiedenen AESI-Kategorien in den jeweiligen Kohorten.

Tab. 5: AESI-Kategorien mit jeweiliger Definition, zusätzlichen Kriterien und häufigsten Vertretern (berücksichtigt wurden AESI-Kategorien mit > 5 Fällen, CED = Chronisch-entzündliche Darmerkrankung, AESI = Adverse events of special interest)

AESI-Kategorie	Definition/zusätzliche Kriterien	wichtigste Vertreter
Anaphylaxie	Jegliche Form der Anaphylaxie, zudem schwere Formen der Medikamentenunverträglichkeit	Anaphylaxie, Urtikaria, schwere Lokalreaktion
Psoriasis	Alle Formen der Psoriasis	Psoriasis
Blutung	Jede Form pathologischer Blutungen	Hämatochezie, Petechien
CED	Schubweise, rezidivierende oder kontinuierliche auftretende entzündliche Veränderungen des Darms	M. Crohn, Colitis ulcerosa
Zytopenie	Jede Zytopenie, unabhängig vom Schweregrad	Leukopenie, Thrombozytopenie
Hepatisches Ereignis	Hepatobiliäre Erkrankungen; Transaminasenerhöhung nur bei mind. dreifacher Erhöhung von ALT/AST über den Normwert und Relevanz der Erhöhung für die weitere Therapieplanung	Transaminasenerhöhung, Cholezystitis, Hepatitis
Ernsthafte Infektion	Schwerwiegende Infektion mit antimikrobiellem Therapiebedarf und gegebenenfalls Hospitalisierung	Pneumonie, Herpes Zoster, Phlegmone
Opportunistische Infektion	Durch fakultativ pathogene Erreger verursachte Infektion	Herpes Zoster, Tuberkulose
Depression	Behandlungsbedürftige depressive Störung	Depressive Krise, Suizidalität
Uveitis	Jede Uveitis bzw. Iridozyklitis	Uveitis
Hypertension	Jede arterielle Hypertonie	Arterielle Hypertonie
Andere Autoimmunerkrankung	Autoimmunerkrankungen unter Ausschluss von Psoriasis, CED und Uveitis	Diabetes mellitus Typ I, medikamenteninduzierter Lupus erythematodes

Tab. 6: Häufigkeiten der AEs in den verschiedenen Kohorten

Aufgeführt werden Anzahl und Anteil (%) betroffener Patienten sowie Rate/100 Patientenjahre und 95 %-Konfidenzintervall. Die farbliche Markierung zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der markierten Zelle und dem dazugehörigen Wert in der Methotrexat-Kontrollgruppe an (χ^2 -Test für die Häufigkeit und Wald-Test für die Rate; gelbe Markierung: $p \leq 0,05$; beige Markierung: $p \leq 0,1$ (AESI = Adverse events of special interest))

Kohorte	Abatacept	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Tocilizumab	Alle Biologika	Methotrexat
Gesamtpatientenanzahl	n=74	n=633	n=1816	n=60	n=47	n=178	n=2808	n=970
Gesamtpatientenjahre	113,51	1262,03	4831,25	82,95	86,9	298,04	6674,68	2658,23
Alle AEs	5 (6,8 %) 4,4 [1,8 - 10,6]	90 (14,2 %) 7,1 [5,8 - 8,8]	220 (12,1 %) 4,6 [4 - 5,2]	7 (11,7 %) 8,4 [4 - 17,7]	10 (21,3 %) 11,5 [6,2 - 21,4]	23 (12,9 %) 7,7 [5,1 - 11,6]	355 (12,6 %) 5,3 [4,8 - 5,9]	72 (7,4 %) 2,7 [2,1 - 3,4]
Anaphylaxie	1 (1,4 %) 0,9 [0,1 - 6,3]	3 (0,5 %) 0,2 [0,1 - 0,7]	4 (0,2 %) 0,1 [0,03 - 0,2]	0 0	4 (8,5 %) 4,6 [1,7 - 12,3]	2 (1,1 %) 0,7 [0,2 - 2,7]	14 (0,5 %) 0,2 [0,1 - 0,4]	0 0
Psoriasis	1 (1,4 %) 0,9 [0,1 - 6,3]	6 (0,9 %) 0,5 [0,2 - 1,1]	3 (0,2 %) 0,1 [0,02 - 0,2]	1 (1,7 %) 1,2 [0,2 - 8,6]	0 0	1 (0,6 %) 0,3 [0,1 - 2,4]	12 (0,4 %) 0,2 [0,1 - 0,3]	1 (0,1 %) 0,04 [0,01 - 0,3]
Blutungen	0 0	3 (0,5 %) 0,2 [0,1 - 0,7]	2 (0,1 %) 0,04 [0,01 - 0,2]	0 0	0 0	0 0	5 (0,2 %) 0,1 [0,03 - 0,2]	2 (0,2 %) 0,1 [0,02 - 0,3]
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	0 0	1 (0,2 %) 0,1 [0,01 - 0,6]	16 (0,9 %) 0,3 [0,2 - 0,5]	0 0	1 (2,1 %) 1,2 [0,2 - 8,2]	0 0	18 (0,6 %) 0,3 [0,2 - 0,4]	1 (0,1 %) 0,04 [0,01 - 0,3]
Zytopenie	0 0	2 (0,3 %) 0,2 [0,04 - 0,6]	21 (1,2 %) 0,4 [0,3 - 0,7]	0 0	1 (2,1 %) 1,2 [0,2 - 8,2]	7 (3,9 %) 2,3 [1,1 - 4,9]	31 (1,1 %) 0,5 [0,3 - 0,7]	8 (0,8 %) 0,3 [0,2 - 0,6]
Hepatische Ereignisse	1 (1,4 %) 0,9 [0,1 - 6,3]	6 (0,9 %) 0,5 [0,2 - 1,1]	13 (0,7 %) 0,3 [0,2 - 0,5]	0 0	1 (2,1 %) 1,2 [0,2 - 8,2]	5 (2,8 %) 1,7 [0,7 - 4]	26 (0,9 %) 0,4 [0,3 - 0,6]	10 (1 %) 0,4 [0,2 - 0,7]
Ernsthafte Infektionen	0 0	25 (3,9 %) 2,0 [1,3 - 2,9]	71 (3,9 %) 1,5 [1,2 - 1,9]	4 (6,7 %) 4,8 [1,8 - 13]	2 (4,3 %) 2,3 [0,6 - 9,2]	4 (2,2 %) 1,3 [0,5 - 3,6]	106 (3,8 %) 1,6 [1,3 - 1,9]	21 (2,2 %) 0,8 [0,5 - 1,2]
Depression	1 (1,4 %) 0,9 [0,1 - 6,3]	3 (0,5 %) 0,2 [0,1 - 0,7]	8 (0,4 %) 0,2 [0,1 - 0,3]	0 0	0 0	2 (1,1 %) 0,7 [0,2 - 2,7]	14 (0,5 %) 0,2 [0,1 - 0,4]	1 (0,1 %) 0,04 [0,01 - 0,3]
Schwangerschaften	0 0	2 (0,3 %) 0,2 [0,04 - 0,6]	3 (0,2 %) 0,1 [0,02 - 0,2]	0 0	0 0	0 0	5 (0,2 %) 0,1 [0,03 - 0,2]	0 0
Thrombotische Ereignisse	0 0	3 (0,5 %) 0,2 [0,1 - 0,7]	0 0	0 0	0 0	0 0	3 (0,1 %) 0,04 [0,01 - 0,1]	0 0
Uveitis	1 (1,4 %) 0,9 [0,1 - 6,3]	28 (4,4 %) 2,2 [1,5 - 3,2]	68 (3,7 %) 1,4 [1,1 - 1,8]	1 (1,7 %) 1,2 [0,2 - 8,6]	1 (2,1 %) 1,2 [0,2 - 8,2]	1 (0,6 %) 0,3 [0,05 - 2,4]	100 (3,6 %) 1,5 [1,2 - 1,8]	25 (2,6 %) 0,9 [0,6 - 1,4]
Opportunistische Infektionen	0 0	5 (0,8 %) 0,4 [0,2 - 1]	21 (1,2 %) 0,4 [0,3 - 0,7]	0 0	1 (2,1 %) 1,2 [0,2 - 8,2]	1 (0,6 %) 0,3 [0,1 - 2,4]	28 (1 %) 0,4 [0,3 - 0,6]	1 (0,1 %) 0,04 [0,01 - 0,3]
Hypertension	0 0	3 (0,5 %) 0,2 [0,1 - 0,7]	2 (0,1 %) 0,04 [0,01 - 0,2]	0 0	0 0	0 0	5 (0,2 %) 0,1 [0,03 - 0,2]	1 (0,1 %) 0,04 [0,01 - 0,3]
Andere Autoimmunerkrankungen	0 0	4 (0,6 %) 0,3 [0,1 - 0,8]	5 (0,3 %) 0,1 [0,04 - 0,2]	1 (1,7 %) 1,2 [0,2 - 8,6]	0 0	1 (0,6 %) 0,3 [0,1 - 2,4]	11 (0,4 %) 0,2 [0,1 - 0,3]	0 0

3.3.2 Therapiedauer bei AESI-Manifestation

Von den insgesamt 427 AESIs manifestierten sich 174 innerhalb des ersten Therapiejahres mit dem jeweiligen Biologikum bzw. mit MTX. Dies entspricht einem Anteil von 40,7 %. Im zweiten Therapiejahr wurde in 105 Fällen ein AESI registriert (24,6 % aller AESIs), im dritten Therapiejahr waren es noch 60 AESIs (14,1 % aller AESIs). Die restlichen 88 unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse traten nach dem dritten Therapiejahr auf. Abb. 15 zeigt die Häufigkeiten von AESIs zu verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie mit einem Biologikum oder MTX. Der Median für den Therapiemonat bei Manifestation eines AESI beträgt 14,9 Monate bei 25 %- und 75 %-Quartilen von 6,3 und 32,9 Monaten.

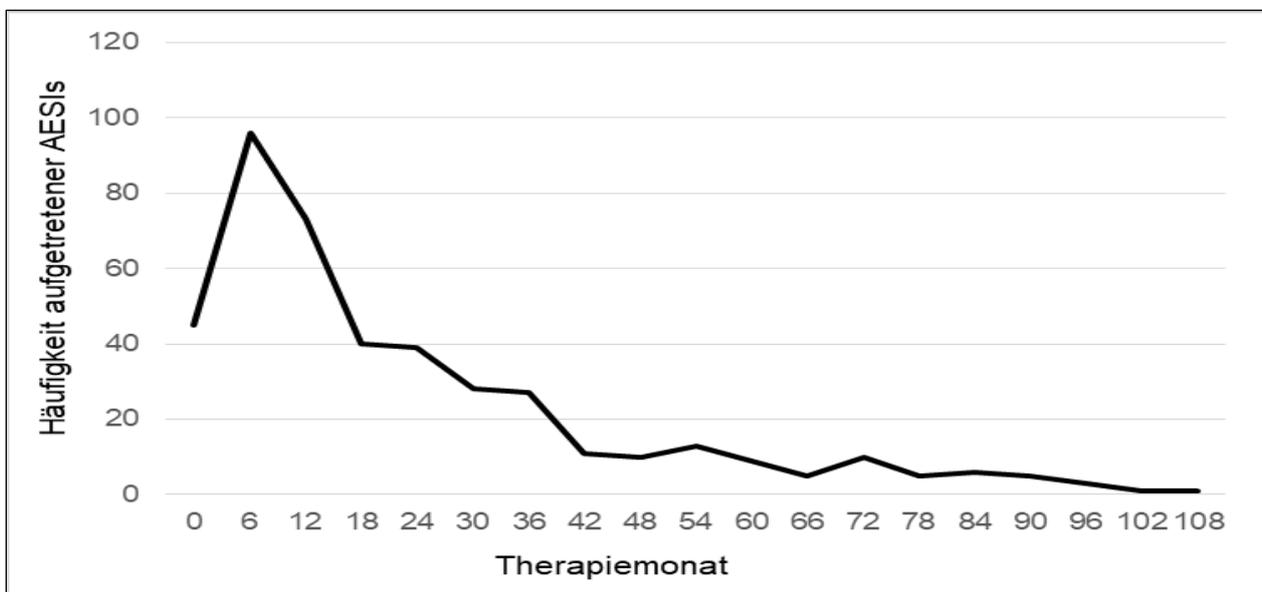


Abb. 15: Häufigkeiten aufgetretener AESIs im Therapieverlauf mit dem jeweiligen Biologikum/Methotrexat (AESI = Adverse events of special interest)

Im Hinblick auf die Häufigkeiten einzelner AESIs zu bestimmten Zeitpunkten der Therapie fallen keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen AESIs auf. Anaphylaktische Reaktionen (Median: 6,9 Monate) und Blutungen (Median: 5,2 Monate) treten in den ersten Monaten der Therapie leicht gehäuft auf. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den anderen AESI-Kategorien besteht allerdings nicht. Auch bei Gegenüberstellung der einzelnen Kohorten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeitpunkte einer AESI-Manifestation im Therapieverlauf.

3.3.3 Betrachtung der AESIs in den einzelnen Kohorten

In diesem Kapitel wird eine detaillierte Betrachtung der Häufigkeiten der AESIs in den verschiedenen Kohorten vorgenommen. Zudem werden für jede Kohorte die Patienten, die von einem AESI betroffen waren, den nicht betroffenen Patienten gegenübergestellt. Dies dient der Identifizierung von signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Patientengruppen. Begonnen wird mit der MTX-Kontrollkohorte, danach folgen die einzelnen Biologika-Kohorten.

3.3.3.1 MTX-Kontrollkohorte

Die insgesamt 72 AESIs unter einer MTX-Therapie waren überwiegend Uveitiden, hepatische Ereignisse und Infektionen. Die zehn gemeldeten hepatischen Ereignisse waren dabei vorwiegend Transaminasenerhöhungen. Unter den 21 registrierten Infektionen sind vor allem Pneumonien (zehn Meldungen) und Varizellen-Infektionen (fünf Meldungen) zu finden.

Die beim Vergleich der Patientencharakteristika von AESI- und Nicht-AESI-Patienten ermittelten signifikanten Unterschiede sind in Tab. 7 aufgeführt.

Tab. 7: Signifikante Unterschiede im Vergleich der Patientencharakteristika zwischen AESI- und Nicht-AESI-Patienten der MTX-Kontrollgruppe (* = Anzahl (%), ** = Mittelwert \pm Standardabweichung, darunter Median und Quartile, AESI = Adverse events of special interest, TCH = Triamcinolonhexacetonid)

Variable	AESI-Patienten	Nicht-AESI-Patienten	P-Wert
Alter Therapiestart**	7,2 \pm 4,7	10,2 \pm 4,5	< 0,001
	6 [2,8/ 11,6]	10,9 [6,5/ 13,8]	
Alter Erkrankungsbeginn**	5,8 \pm 4,2	8,2 \pm 4,4	< 0,001
	5 [2/ 9]	8,5 [4,1/ 11,9]	
<u>Begleitmedikation</u>			
TCHi.a.*	13 (19,4 %)	77 (8,5 %)	0,003
<u>Vormedikation</u>			
TCHi.a.*	25 (37,3 %)	221 (24,5 %)	0,020

3.3.3.2 Abatacept-Kohorte

In der Abatacept-Kohorte traten fünf AESIs auf. Bei einer Gesamtanzahl von 74 Patienten mit Abatacept-Therapie entspricht dies einem Anteil von 6,8 %. Damit ergibt sich für diese Kohorte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,833$) bezüglich der Häufigkeit von

AESIs im Vergleich zur MTX-Kontrollgruppe (7,4 %). Die fünf AESIs in der Abatacept-Kohorte bestehen aus jeweils einer anaphylaktischen Reaktion, einer Leberwerterhöhung, einem Suizidversuch, einer Uveitis anterior und einer Psoriasis.

Beim Vergleich der Patientencharakteristika der von einem AESI betroffenen Patienten mit denen nicht betroffener Patienten fallen keine signifikanten Unterschiede auf.

3.3.3.3 Adalimumab-Kohorte

Insgesamt wurden 90 AESIs gemeldet. Bei 633 Patienten, die Adalimumab erhalten haben, entspricht dies einem Anteil von 14,2 %. Im Vergleich zur MTX-Kohorte ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Die AESI-Kategorien Psoriasis, Infektionen, Uveitis und Andere Autoimmunerkrankungen traten unter einer Therapie mit Adalimumab häufiger auf. Die gemeldeten Infektionen beinhalteten dabei sechs Varizellen-Infektionen, fünf Pneumonien und vier Herpes-Zoster-Erkrankungen. In der Kategorie „Andere Autoimmunerkrankungen“ lagen zwei gemeldete medikamenteninduzierte Lupus erythematodes, ein Diabetes Mellitus Typ I sowie eine Alopecia areata vor.

Bei Betrachtung der Patientencharakteristika in der Adalimumab-Kohorte fallen mehrere signifikante Unterschiede im Vergleich von Patienten mit/ohne AESI auf (s. Tab. 8).

Tab. 8: Signifikante Unterschiede im Vergleich der Patientencharakteristika zwischen AESI- und Nicht-AESI-Patienten der Adalimumab-Kohorte (* = Anzahl (%), ** = Mittelwert \pm Standardabweichung, darunter Median und Quartile, AESI = Adverse events of special interest, MTX = Methotrexat)

Variable	AESI-Patienten	Nicht-AESI-Patienten	P-Wert
Alter Therapiestart**	10,1 \pm 4,0	12,5 \pm 3,9	< 0,001
	10,2 [7,1/ 13,4]	13,4 [10/ 15,6]	
Alter Erkrankungsbeginn**	5,7 \pm 4,3	6,9 \pm 4,5	0,025
	4,1 [2/ 9,1]	6,4 [2,4/ 10,8]	
Erkrankungsdauer**	4,4 \pm 3,4	5,6 \pm 3,9	0,006
	3,4 [1,9/ 6,6]	4,7 [2,4/ 7,9]	
<u>Begleitmedikation</u>			
MTX*	59 (72,8 %)	334 (60,5 %)	0,033
<u>Vormedikation</u>			
Etanercept*	31 (38,3 %)	305 (55,2 %)	0,002
<u>Vorerkrankungen</u>			
Augenerkrankungen*	35 (43,2 %)	135 (24,5 %)	< 0,001

3.3.3.4 Etanercept-Kohorte

Für Patienten in der Etanercept-Kohorte wurden 220 AESIs gemeldet. Dies entspricht einem Anteil von 12,1 % an allen 1816 Therapien mit Etanercept. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Etanercept-Kohorte und MTX-Kontrollgruppe. Vor allem Infektionen sowie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen treten vermehrt unter einer Therapie mit Etanercept auf. Das Spektrum der Infektionen zeigt 21 Herpes-Zoster-Erkrankungen, zehn Pneumonien und sieben Varizellen-Infektionen. Von den 16 Meldungen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung waren elf ein M. Crohn und vier eine Colitis ulcerosa.

Beim Vergleich der Patientencharakteristika von Patienten mit AESI versus ohne AESI ergeben sich einige signifikante Unterschiede (s. Tab. 9).

Tab. 9: Signifikante Unterschiede im Vergleich der Patientencharakteristika zwischen AESI- und Nicht-AESI-Patienten der Etanercept-Kohorte (* = Anzahl (%), ** = Mittelwert \pm Standardabweichung, darunter Median und Quartile, AESI = Adverse events of special interest, VAS = Visuelle Analogskala, JADAS-10 = Juvenile arthritis disease activity score)

Variable	AESI-Patienten	Nicht-AESI-Patienten	P-Wert
Alter Therapiestart**	10,4 \pm 4,4	11,8 \pm 3,9	< 0,001
	11,2 [6,8/ 14]	12,4 [9,1/ 15,1]	
Alter Erkrankungsbeginn**	6,4 \pm 4,6	7,8 \pm 4,4	< 0,001
	4,9 [2/ 10,8]	8,1 [3,7/ 11,5]	
<u>Begleitmedikation</u>			
Kortikosteroide p.o.*	91 (43,3 %)	569 (35,4 %)	0,025
<u>Krankheitsaktivität</u>			
Aktive Gelenke**	7,2 \pm 7,7	6,9 \pm 8,2	0,041
	5 [3/ 9]	4 [2/ 8]	
Arzt-VAS**	55,5 \pm 26	49,8 \pm 26,5	0,004
	55 [34,5/ 77]	50 [29/ 72]	
JADAS-10**	17,2 \pm 7,5	15 \pm 7,4	< 0,001
	16,8 [12,2/ 22]	14,7 [9,7/ 20]	
<u>Vormedikation</u>			
Kortikosteroide p.o.*	126 (60 %)	305 (56,2 %)	0,002
Cyclosporin A*	16 (7,6 %)	47 (2,9 %)	< 0,001
<u>Vorerkrankungen</u>			
Augenerkrankungen*	33 (15,7 %)	135 (24,5 %)	< 0,001
Chirurgische Eingriffe*	6 (2,9 %)	16 (1 %)	0,034
Herzkrankungen*	8 (3,8 %)	14 (0,9 %)	0,002

3.3.3.5 Golimumab-Kohorte

Es wurden insgesamt 60 Therapien mit Golimumab dokumentiert. Dabei traten sieben unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf (11,7 %). Im Vergleich der AESI-Rate pro Patient zwischen Golimumab-Kohorte und MTX-Kontrollgruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Betrachtet man jedoch das Auftreten von AESIs pro 100 Patientenjahren, ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$).

Vier Infektionen (Tonsillitis, schwerer grippaler Infekt, schwerer Infekt mit starkem Fieber und hohen CRP-Werten, bakterielle Hautinfektion), eine Uveitis, eine autoimmunhämolytische Anämie sowie eine Psoriasis traten in der Golimumab-Kohorte auf. Somit beruht der oben beschriebene signifikante Unterschied vorwiegend auf dem gehäuften Vorkommen von Infektionen in der Golimumab-Kohorte ($p < 0,001$).

Der Vergleich von Patienten mit AESI gegenüber nicht-betroffenen Patienten in der Golimumab-Kohorte zeigte kaum signifikante Unterschiede. Einzig bei der Vortherapie mit Etanercept zeigte sich eine signifikante Abweichung: Lediglich ein Patient mit AESI erhielt vor Therapiestart mit Golimumab Etanercept (14,3 %). Unter den Patienten ohne AESI hatten 31 Patienten (58,5 %) eine Vortherapie mit Etanercept ($p = 0,043$).

3.3.3.6 Infliximab-Kohorte

Es wurden zehn AESIs unter einer Therapie mit Infliximab gemeldet. Dies entspricht einem Anteil von 21,3 %. Im Vergleich zur MTX-Kohorte ergeben sich damit sowohl bei Betrachtung der Fallzahlen ($p = 0,003$) als auch unter Berücksichtigung der AESI-Raten pro 100 Patientenjahre ($p < 0,001$) signifikante Unterschiede.

Vier der zehn gemeldeten AESIs waren anaphylaktische Reaktionen, die unmittelbar während/nach der Infusion von Infliximab auftraten. Des Weiteren wurden zwei Infektionen (Tonsillitis und Herpes Zoster), eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, eine Uveitis, eine Transaminasenerhöhung und eine Zytopenie gemeldet.

Bezüglich der Patientencharakteristika bei Therapiestart mit Infliximab fallen drei signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne AESI auf. So waren Patienten mit AESI im Durchschnitt jünger bei Therapiestart ($p = 0,037$) und erhielten seltener eine Vormedikation mit Etanercept ($p = 0,045$) oder mit intraartikulären Kortikosteroiden ($p = 0,047$).

3.3.3.7 Tocilizumab-Kohorte

Unter einer Therapie mit Tocilizumab traten 23 AESIs (12,9 %) bei insgesamt 178 Patienten auf. Im Vergleich zur MTX-Kontrollkohorte traten AESIs damit unter Therapie mit Tocilizumab signifikant häufiger auf ($p = 0,014$).

Vor allem Zytopenien, Anaphylaxien und hepatische Ereignisse waren unter Therapie mit Tocilizumab häufiger. Die gemeldeten Zytopenien waren vorwiegend Leukopenien, während sich die hepatischen Ereignisse als Transaminasenerhöhungen und in einem Fall als nicht-infektiöse Hepatitis manifestierten.

Innerhalb der Tocilizumab-Kohorte unterscheiden sich AESI- und Nicht-AESI-Patienten bezüglich der Patientencharakteristika bei Therapiestart nur in der Begleitmedikation mit NSAR, die signifikant häufiger bei Patienten mit einem AESI vorlag ($p = 0,038$).

3.3.3.8 Zusammenfassung AESIs im Vergleich der Kohorten

Resümierend kann festgehalten werden, dass einzelne AESI-Kategorien in bestimmten Kohorten in besonderem Maße auffallen: So wurden im Zuge einer Therapie mit Adalimumab besonders häufig Psoriasis-Erkrankungen, Infektionen und Uveitiden gemeldet. Unter einer Therapie mit Etanercept traten im Vergleich zur MTX-Kontrollgruppe Infektionen und CED häufiger auf. Eine Häufung von Infektionen wurde auch für Patienten in der Golimumab-Kohorte beobachtet. Therapien mit Infliximab hingegen waren insbesondere mit anaphylaktischen Reaktionen assoziiert. In der Tocilizumab-Kohorte waren Zytopenien, Anaphylaxien und hepatische Ereignisse häufiger.

Im Hinblick auf die Patientencharakteristika von AESI- und Nicht-AESI-Patienten fällt auf, dass Patienten mit einem AESI bei Erkrankungsbeginn und Therapiestart jünger waren. Zudem erhielten diese Patienten häufiger eine Begleitmedikation in Form von intraartikulären Kortikosteroiden und gaben bei Therapiestart häufiger das Vorliegen von mindestens einer Vorerkrankung an.

3.4 Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der AESIs

Tab. 10 zeigt die Gegenüberstellung einiger wichtiger Parameter bezüglich der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der AESIs und zu anderen Zeitpunkten, abgesehen vom Therapiestart. Dies liegt daran, dass unmittelbar vor Therapiestart die Krankheitsaktivität oftmals sehr hoch und damit für diesen Vergleich ungeeignet ist.

Tab. 10: Vergleich der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der AESIs und zu allen anderen Zeitpunkten von Patienten ohne AESI (ohne Therapiestart), (gelbe Markierung: $p \leq 0,05$; beige Markierung: $p \leq 0,1$, CHAQ-DI = Child-Health-Assessment-Questionnaire-Disability-Index, JADAS-10 = Juvenile arthritis disease activity score, AESI = Adverse event of special interest)

Kohorte	Abatacept	Abatacept (bei AESI)	Adalimumab	Adalimumab (bei AESI)	Etanercept	Etanercept (bei AESI)	Golimumab	Golimumab (bei AESI)
Gesamtzahl aller Visiten	241	5	2299	90	10155	220	213	7
Aktive Gelenke*	241	5	2299	89	10152	215	213	7
	2,1 ± 5,7	1 ± 1,7	1,1 ± 3,1	1,2 ± 3,9	1,6 ± 4,2	2,1 ± 3,7	1,7 ± 4,6	2,4 ± 4,4
	0 (0/2)	0 (0/2,5)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/2)	1 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/3)
Arzt Visuelle Analogskala*	240	5	2267	86	9972	213	211	7
	15,7 ± 22,6	7,4 ± 10,8	13,8 ± 21,4	22,1 ± 26,5	13,6 ± 20,2	21 ± 26,2	11,7 ± 18,5	31,3 ± 33,1
	5 (0/21)	4 (0/16,5)	5 (0/17)	12,5 (2/30,3)	5 (1/17)	9 (1/31)	5 (0/13)	35 (0/64)
C-reaktives Protein (mg/l)*	201	4	1901	76	8487	187	147	4
	5,7 ± 14,2	2,4 ± 1,1	3,8 ± 8,5	3,5 ± 6,7	4,6 ± 11,4	6,9 ± 13,9	3,6 ± 10,3	39,9 ± 75,6
	1,5 (0,5/4,6)	3 (1,3/3)	1 (0,3/3,5)	1 (0,2/3,8)	1,7 (0,5/4,3)	3 (0,7/5,5)	1 (0,2/3,5)	3,2 (0,3/116,2)
CHAQ-DI*	211	4	2103	80	8754	186	202	7
	0,3 ± 0,4	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,4
	0 (0/0,5)	0,3 (0,1/0,6)	0 (0/0,3)	0 (0/0,5)	0 (0/0,3)	0,1 (0/0,5)	0 (0/0,3)	0,1 (0/0,4)
JADAS10*	210	4	2070	77	9099	192	202	7
	5,2 ± 6,3	3,8 ± 2,7	4,1 ± 5,2	6,1 ± 6,5	4,3 ± 5,4	6 ± 6,6	4,4 ± 5,6	10,1 ± 10,7
	2,9 (0,8/7,2)	3,6 (1,5/6,4)	2,1 (0,5/6)	3 (1,3/11,3)	2,2 (0,5/6,1)	3,4 (0,8/9,1)	2,5 (0,6/5,9)	5,7 (0,1/21,6)
Kohorte	Infliximab	Infliximab (bei AESI)	Tocilizumab	Tocilizumab (bei AESI)	Methotrexat	Methotrexat (bei AESI)	Alle	Alle (bei AESI)
Gesamtzahl aller Visiten	153	10	621	23	5700	72	19382	427
Aktive Gelenke*	152	10	620	22	5693	68	19370	416
	1,6 ± 4,2	2,7 ± 7,9	1,7 ± 3,6	4,3 ± 7,6	1 ± 2,8	2,5 ± 5	1,4 ± 3,7	2,1 ± 4,4
	0 (0/1)	0 (0/0,5)	0 (0/2)	1 (0/4)	0 (0/1)	0 (0/2,8)	0 (0/1)	0 (0/2)
Arzt Visuelle Analogskala*	150	9	616	21	5578	67	19034	408
	18,7 ± 21,9	21,2 ± 23,8	17,4 ± 23,2	26,3 ± 32,9	11,3 ± 17,7	16,5 ± 22,3	13,1 ± 19,8	20,8 ± 26
	10 (2,8/27,5)	12 (4/36)	7,5 (1/24)	6 (1/42,5)	4 (0/14)	9 (1/21)	5 (0/16)	10 (1/30)
C-reaktives Protein (mg/l)*	139	9	537	20	4195	54	15607	354
	3,1 ± 4,1	2,0 ± 2,7	2,7 ± 7,6	13 ± 23,9	3,8 ± 9,9	9,1 ± 17,5	4,2 ± 10,6	7 ± 16
	2,4 (0,3/5)	0,5 (0/4)	0,7 (0,3/3)	0,4 (0,1/16,2)	1 (0,6/3,5)	3 (1/6,1)	1,2 (0,5/4)	2 (0,4/5)
CHAQ-DI*	115	7	493	17	5438	65	17316	366
	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,5
	0 (0/0,3)	0 (0/0,4)	0 (0/0,5)	0,1 (0/0,3)	0 (0/0,3)	0 (0/0,4)	0 (0/0,3)	0,1 (0/0,4)
JADAS10*	110	7	490	17	5187	64	17368	368
	5,3 ± 5,8	3,1 ± 4,0	5 ± 5,9	6,5 ± 7,4	3,4 ± 4,4	5,7 ± 7,1	4,1 ± 5,2	6 ± 6,7
	3,3 (0,7/8,4)	2,1 (0,2/5,1)	2,6 (0,7/7,5)	3,7 (0,4/13,1)	1,6 (0,3/4,8)	3 (0,8/8,4)	2 (0,4/5,7)	3,2 (0,8/9,6)
* = 1. Anzahl gültiger Angaben 2. Mittelwert ± SD 3. Median (Quartile)								

3.5 Begleitmedikation zum Zeitpunkt der AESIs

Analog zur Krankheitsaktivität (s. Kapitel 3.5) lässt sich auch die Begleitmedikation zum Zeitpunkt eines AESI mit der Begleitmedikation der nicht von einem AESI betroffenen Patienten vergleichen. Auch hier erfolgt wieder der Ausschluss jeglicher Angaben zur Begleitmedikation bei Therapiestart, da sich diese für einen Vergleich mit Angaben während einer Therapie nicht eignen.

Bei der Gegenüberstellung fallen mehrere signifikante Unterschiede zwischen der Begleitmedikation von Patienten ohne AESI und von Patienten zum Zeitpunkt des jeweiligen AESIs auf (s. Tab. 11). Alle untersuchten Medikamente, die therapiebegleitend verabreicht wurden, fanden sich häufiger bei den Patienten, die zu diesem Zeitpunkt von einem AESI betroffen waren. Signifikante Unterschiede ergaben sich dabei für Kortikosteroide p.o. sowie für MTX.

Tab. 11: Vergleich der Begleitmedikation von Patienten zum Zeitpunkt der AESIs und von Patienten ohne AESI (ohne Daten, die zu Therapiestart erhoben wurden, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drug, dazu gehören Azathioprin, Cyclosporin A, Leflunomid, Chloroquin und Sulfasalazin, AESI = Adverse event of special interest)

Visiten ohne AESI	Begleitmedikation	Visiten bei AESI	p-Wert
7906/19382 (40,8 %)	NSAR	190/427 (44,5 %)	0,123
2506/19382 (12,9 %)	Kortikosteroide p.o.	70/427 (16,4 %)	0,035
10451/19382 (53,9 %)	Methotrexat	258/427 (60,4 %)	0,008
1342/19382 (6,9 %)	Andere DMARDs	38/427 (8,9 %)	0,113

3.6 Multivariate logistische Regressionen

3.6.1 Uveitis

Insgesamt finden sich unter allen Patienten 125 gemeldete Uveitiden. Da sich bei 460 der insgesamt 3778 vorliegenden Therapien für mindestens eine der in der Regression berücksichtigten Variablen keine Angaben finden, wurden diese von der Berechnung des Modells ausgeschlossen. Somit verbleiben noch 3318 Therapien und 115 gemeldete Uveitiden in der multivariaten Analyse.

Da im Zuge von 3,5 % der Therapien eine Uveitis gemeldet wurde, liegt der Trennwert für diese Analyse bei 0,035. Tab. 12 zeigt die univariat errechneten Signifikanzen und OR inklusive 95 %-Konfidenzintervall aller eingeschlossenen Variablen. Dabei wurden die Angaben der Patienten, die von einer Uveitis betroffen waren, mit den Daten aller

anderen Patienten verglichen. Das Modell als Ergebnis der multivariaten Analyse ist in Abb. 16 dargestellt.

Tab. 12: Auftreten einer Uveitis: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen (RF = Rheumafaktor, TCH = Triamcinolonhexacetonid, BMI = Body-Mass-Index, BL = Baseline, LOM = Limitation of movement, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein, CHAQ-DI = Child-Health-Assessment-Questionnaire-Disability-Index, VAS = Visuelle Analogskala, * = OR pro fünf Einheiten, ** = OR pro 10 Einheiten)

Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]	Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]
RF+-polyartikuläre Arthritis	0,003	0,1 [0,01/0,7]	Körpergewicht bei BL* (kg)	< 0,001	0,8 [0,75/0,85]
Erweiterte Oligoarthritis	< 0,001	2,1 [1,4/3]	Körperlänge bei BL* (cm)	< 0,001	0,87 [0,8/0,9]
Adalimumab	0,086	1,5 [0,9/2,2]	Schmerzhafte Gelenke bei BL*	< 0,001	0,75 [0,6/0,9]
Tocilizumab	0,036	0,2 [0,02/1,1]	Aktiv-entz. Gelenke bei BL*	0,016	0,8 [0,7/0,95]
Vorerkrankung Augen	< 0,001	6,8 [4,7/9,9]	Gelenke mit LOM bei BL*	< 0,001	0,8 [0,7/0,95]
Vormedikation Cyclosporin A	< 0,001	3,9 [2,1/7,4]	BSG bei BL** (mm)	< 0,001	1,2 [1,1/1,25]
Vormedikation Etanercept	0,001	0,3 [0,1/0,6]	CRP bei BL** (mg/l)	0,036	1,05 [1/1,1]
Vormedikation Mindestens ein Biologikum	0,028	0,5 [0,3/0,9]	CHAQ-DI bei BL (Index)	0,01	0,8 [0,6/1,1]
TCH i.a. bei BL	0,098	1,5 [0,9/2,6]	VAS Schmerz bei BL** (mm)	0,063	0,93 [0,87/1]
Cyclosporin A bei BL	0,001	5,9 [2,4/14,4]	Alter Erkrankungsbeginn* (Jahre)	< 0,001	0,4 [0,3/0,5]
Antinukleäre Antikörper bei BL	< 0,001	2,2 [1,5/3,3]	Alter Therapiestart* (Jahre)	< 0,001	0,4 [0,3/0,5]
BMI bei BL* (kg/m ²)	< 0,001	0,86 [0,8/0,9]			

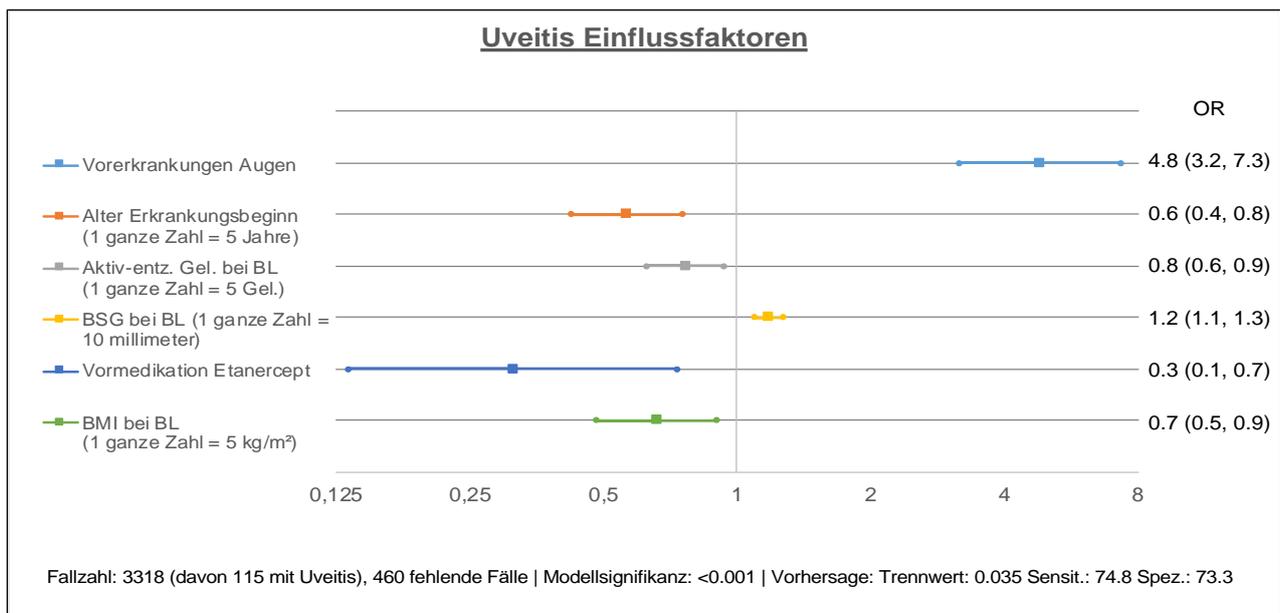


Abb. 16: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Uveitis (OR = Odds Ratio, dahinter 95 %-Konfidenzintervalle; Sensit. = Sensitivität; Spez. = Spezifität, BL = Baseline, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, BMI = Body-Mass-Index)

In diesem Fall beträgt die Sensitivität 74,8 % und die Spezifität 73,3 %. Insbesondere das Vorliegen einer Vorerkrankung der Augen hat dabei einen hohen prognostischen Stellenwert.

3.6.2 Ernsthafte Infektion

Im Bereich der ernsthafte Infektionen erfüllen zahlreiche Variablen die Bedingung der univariaten Signifikanz von $p \leq 0,1$ (s. Tab. 13). Da für einige dieser Variablen nicht in allen Therapien gültige Angaben zu finden sind, wurden die betroffenen Therapien aus der multivariaten Analyse ausgeschlossen. Somit verbleiben 3150 Therapien und 111 dokumentierte ernsthafte Infektionen.

Tab. 13: Auftreten von ernsthafte Infektionen: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen (MTX = Methotrexat, BL = Baseline, MS = Morgensteifigkeit, VAS = Visuelle Analogskala, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CHAQ-DI = Child-Health-Assessment-Questionnaire-Disability-Index, JADAS-10 = Juvenile arthritis disease activity score, BMI = Body-Mass-Index, * = OR pro fünf Einheiten, ** = OR pro 10 Einheiten)

Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]	Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]
Adalimumab (vs MTX)	0,036	1,9 [1,03/3,3]	Körpergewicht bei BL* (kg)	0,003	0,93 [0,88/0,98]
Etanercept (vs MTX)	0,014	1,8 [1,1/3]	Körperlänge bei BL* (cm)	0,001	0,94 [0,91/0,98]
Golimumab (vs MTX)	0,052	3,2 [1,1/9,7]	Dauer MS bei BL** (min)	0,017	1,04 [1/1,06]
Antinukleäre Antikörper bei BL	0,03	0,7 [0,5/0,96]	Schmerzhafte Gelenke bei BL*	0,012	1,1 [1/1,2]
Gastrointestinale Vorerkrankungen	0,026	3,9 [1,4/11,3]	Aktiv-entzündliche Gelenke bei BL*	0,065	1,1 [1/1,2]
Vorerkrankung Verletzung & Vergiftung	0,059	5,8 [1,3/26,9]	Patienten VAS bei BL** (mm)	< 0,001	1,1 [1/1,2]
Vorerkrankung Atemwege	0,045	2,3 [1,04/5]	Arzt VAS bei BL** (mm)	0,026	1,1 [1/1,2]
Vorerkrankung Haut	0,038	2,3 [1,1/4,6]	BSG bei BL** (mm)	0,079	1,1 [1/1,2]
Vorerkrankung Infektionen & Parasiten	0,015	3,3 [1,4/7,8]	CHAQ-DI bei BL (Index)	0,041	1,4 [1/1,8]
Vormedikation Immunglobuline	0,091	3 [0,9/10,1]	VAS Schmerz bei BL** (mm)	0,013	1,1 [1/1,2]
Vormedikation MTX	0,067	1,4 [0,97/2,2]	JADAS-10 bei BL* (Index)	0,001	1,2 [1,1/1,4]
Vormedikation Sulfasalazin	0,075	1,6 [0,95/2,5]	Alter Erkrankungsbeginn* (Jahre)	0,037	0,8 [0,7/1]
Vormedikation Kortikosteroide p.o.	0,052	1,4 [1/2]	Alter Therapiestart* (Jahre)	0,001	0,7 [0,6/0,9]
Kortikosteroide p.o. bei BL	0,014	1,6 [1,1/2,3]	BMI bei BL* (kg/m ²)	0,024	0,8 [0,6/1]

Der Trennwert für die Analyse liegt bei 0,035, denn bei 3,5 % der eingeschlossenen Therapien wurde eine ernsthafte Infektion gemeldet. Neben den drei TNF- α -Blockern Adalimumab, Etanercept und Golimumab korrelieren auch eine hohe Krankheitsaktivität bei Therapiestart und verschiedene Vorerkrankungen mit dem Auftreten einer Infektion (s. Abb. 17).

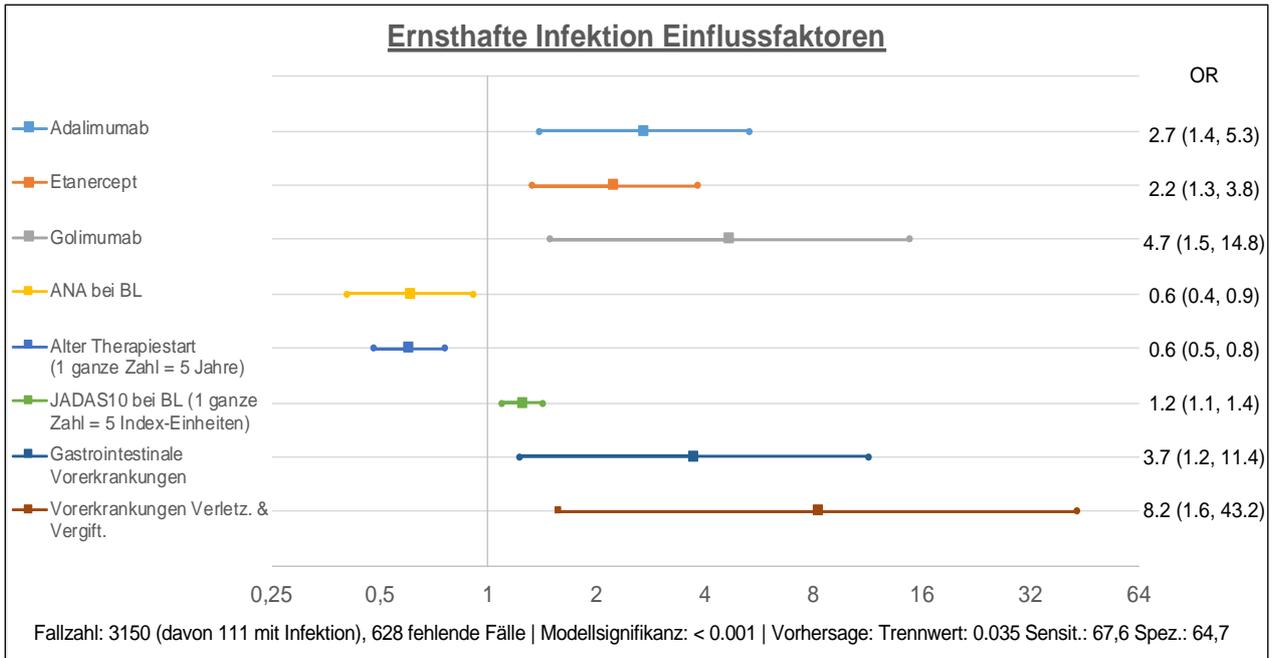


Abb. 17: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer ernsthafte Infektion (OR = Odds Ratio, dahinter 95 %-Konfidenzintervalle; Sensit. = Sensitivität; Spez. = Spezifität, ANA = Antinukleäre Antikörper, BL = Baseline, JADAS-10 = Juvenile arthritis disease activity score)

3.6.3 Opportunistische Infektion

29 der insgesamt 127 ernsthafte Infektionen wurden durch fakultativ pathogene Erreger verursacht. Da bei 584 Therapien relevante Daten fehlten, wurden für die Analyse 3194 Therapien mit 22 opportunistischen Infektionen berücksichtigt. Die Ergebnisse des univariaten Vergleichs der Patientencharakteristika von Patienten mit bzw. ohne opportunistische Infektion zeigt Tab. 14. Für die in Abb. 18 dargestellte logistische Regression wurde mit einem Trennwert von 0,007 gearbeitet, da 0,7 % aller eingeschlossenen Patienten an einer Infektion mit opportunistischen Erregern erkrankten.

Tab. 14: Auftreten von opportunistischen Infektionen: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen (MTX = Methotrexat, BL = Baseline, RF = Rheumafaktoren, VAS = Visuelle Analogskala, JADAS-10 = Juvenile arthritis disease activity score, * = OR pro fünf Einheiten, ** = OR pro 10 Einheiten)

Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]	Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]
Adalimumab (vs. MTX)	0,038	7,7 [0,9/66,2]	Kortikosteroide p.o. bei BL	0,088	1,9 [0,9/3,9]
Etanercept (vs. MTX)	0,001	11,3 [1,5/84,4]	Patienten-VAS bei BL** (mm)	0,005	1,3 [1,1/1,5]
Infliximab (vs. MTX)	0,09	21,1 [1,3/342,1]	Arzt-VAS bei BL** (mm)	0,021	1,2 [1/1,4]
MTX	0,006	0,1 [0,1/0,8]	VAS Schmerz bei BL** (mm)	0,035	1,2 [1/1,4]
RF+-polyartikuläre Arthritis	0,065	2,5 [1/6,7]	JADAS-10 bei BL* (Index)	0,03	1,4 [1/1,8]
Vormedikation MTX	0,051	2,5 [1/6,6]	Erkrankungsdauer* (Jahre)	0,041	1,3 [0,8/2,1]
Vorerkrankung Herz	0,031	8,1 [1,9/35,4]			

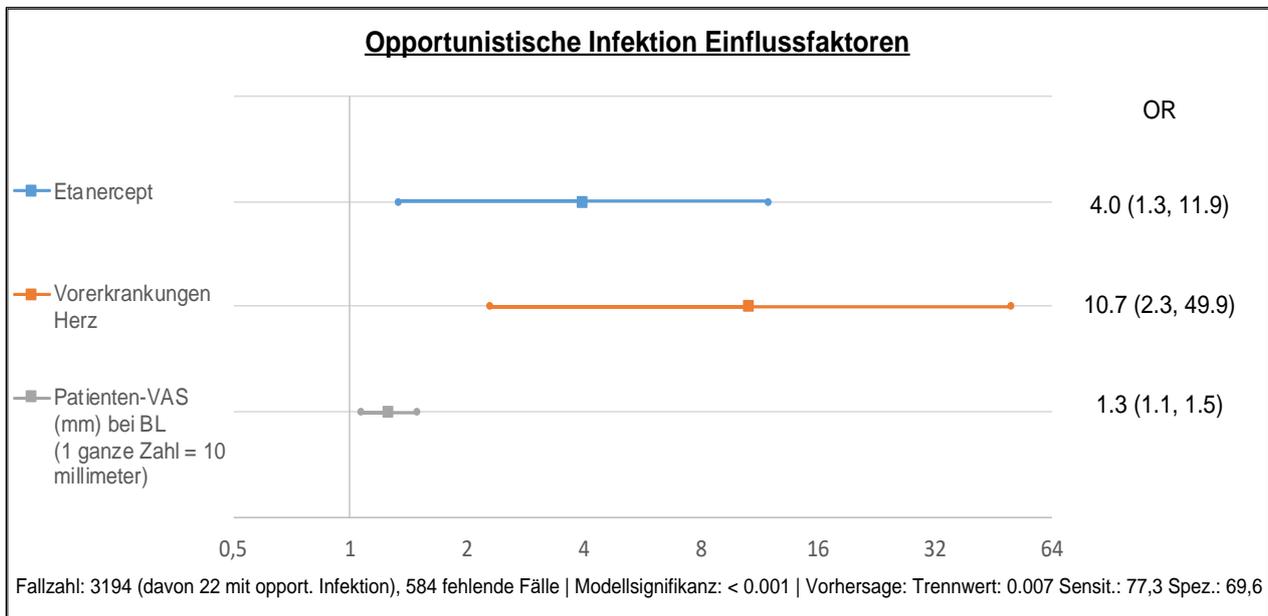


Abb. 18: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer opportunistischen Infektion (OR = Odds Ratio, dahinter 95 %-Konfidenzintervalle; Sensit. = Sensitivität; Spez. = Spezifität, VAS = Visuelle Analogskala, BL = Baseline)

3.6.4 Anaphylaxie

14 anaphylaktische Reaktionen oder schwere Medikamentenunverträglichkeitsreaktionen wurden gemeldet. Für die multivariate Analyse wurden alle 3778 Therapien berücksichtigt, da für die hier erforderlichen Variablen in allen Therapien Angaben gemacht wurden. Tab. 15 zeigt alle im univariaten Vergleich signifikanten Variablen sowie das jeweils errechnete OR. Aufgeführt ist dabei auch Tocilizumab, obwohl die univariate Signifikanz für diese Variable $p > 0,1$ ist. Der Grund dafür liegt in der Verabreichungs-

form von Tocilizumab: Oftmals wird das Medikament intravenös verabreicht (s. Kapitel 1.4.4.2), was das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion begünstigen könnte.

Der Trennwert liegt in diesem Fall bei 0,004, da der Anteil von Anaphylaxien an allen berücksichtigten Therapien 0,4 % beträgt. Die Sensitivität des in Abb. 19 dargestellten Modells liegt bei 78,6 %, die Spezifität bei 86 %. Insbesondere eine Therapie mit Infliximab ist ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer Anaphylaxie.

Tab. 15: Auftreten von Anaphylaxien: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen (BL = Baseline, TCH = Triamcinolonhexacetonid, DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drugs, dazu gehören Azathioprin, Cyclosporin A, Leflunomid, Chloroquin und Sulfasalazin, * = OR pro fünf Einheiten)

Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]	Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]
Infliximab	< 0,001	34,6 [10,4/114,7]	Vormedikation Mindestens ein DMARD	0,05	Nicht definierbar
Tocilizumab	0,139	3,4 [0,8/15,3]	Vormedikation Mindestens ein Biologikum	0,032	3,3 [1,1/9,5]
Methotrexat	0,028	Nicht definierbar	TCH i.a. bei BL	0,001	6,8 [2,4/19,8]
Vorerkrankung Atemwege	0,049	6,4 [1,4/28,8]	Geschlecht (m/w)	0,079	5,6 [0,7/42,6]
Vorerkrankung Verletzung & Vergiftung	0,044	26,2 [3,2/218,3]	Körpergewicht bei BL* (kg)	0,07	0,9 [0,75/1]
Vormedikation Adalimumab	0,042	4,6 [1,3/16,5]	Körperlänge bei BL* (cm)	0,041	0,9 [0,8/1]
Vormedikation TCH i.a.	0,079	0,2 [0,02/1,4]	Alter Therapiestart* (Jahre)	0,053	0,6 [0,3/1,1]

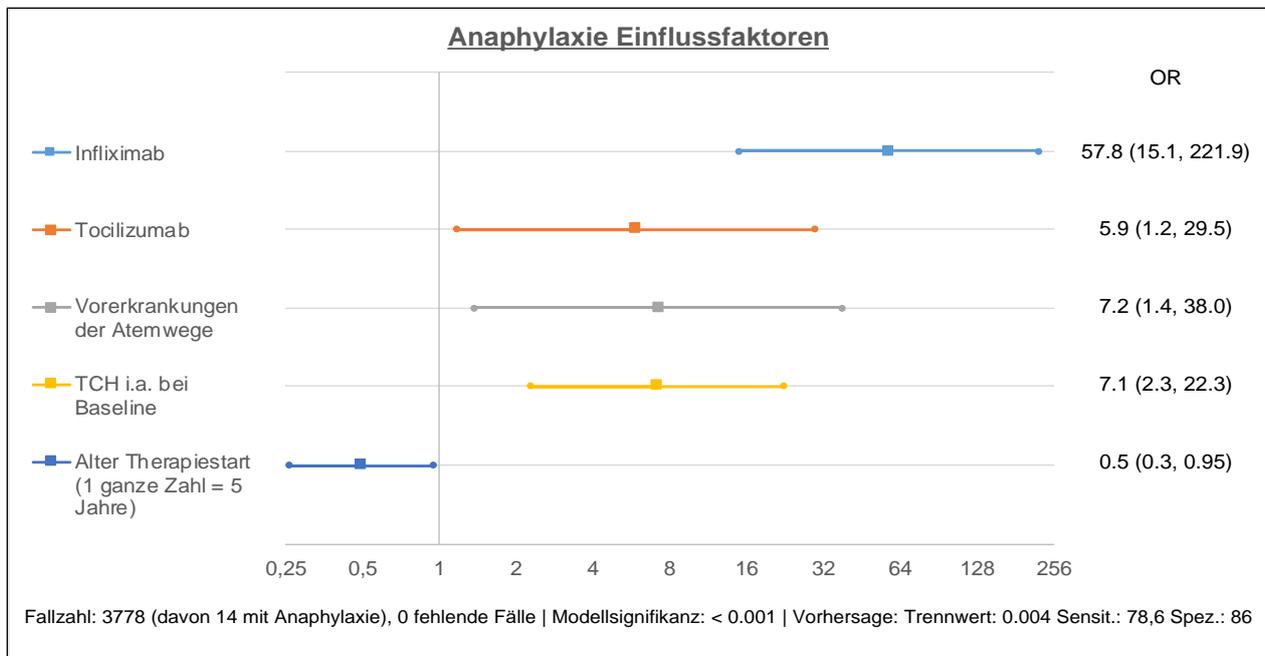


Abb. 19: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Anaphylaxie (OR = Odds Ratio, dahinter 95 %-Konfidenzintervalle; Sensit. = Sensitivität; Spez. = Spezifität, TCH = Triamcinolonhexacetonid)

3.6.5 Psoriasis

Die Manifestation einer Psoriasis wurde bei 13 Patienten festgestellt. Ein Überblick über die Variablen, die eine univariate Signifikanz von $p \leq 0,1$ aufweisen, findet sich in Tab. 16. Alle 3778 Therapien wurden in der Analyse (s. Abb. 20) berücksichtigt. Da der Anteil von psoriatischen Erkrankungen an allen Therapien bei 0,3 % liegt, beträgt der Trennwert 0,003.

Tab. 16: Auftreten von Psoriasis: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen (TCH = Triamcinolonhexacetonid, DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drugs, dazu gehören Azathioprin, Cyclosporin A, Leflunomid, Chloroquin und Sulfasalazin, MS = Morgensteifigkeit, BL = Baseline, LOM = Limitation of movement, * = OR pro fünf Einheiten, ** = OR pro 10 Einheiten)

Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]	Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]
Psoriasis-Arthritis	0,022	4,7 [1,4/15,3]	Vormedikation Kortikosteroide p.o.	0,019	1,9 [0,6/5,8]
Adalimumab	0,013	4,3 [1,4/12,8]	Vormedikation Mind. ein DMARD	0,087	3 [1/8,8]
Etanercept	0,071	0,3 [0,1/1,2]	Vorerkrankung Geschlechtsorgane	0,017	78,4 [8,1/753,4]
Vormedikation Abatacept	0,008	18,3 [3,9/85,5]	Dauer MS** bei BL (min)	0,022	0,9 [0,7/1,1]
Vormedikation Adalimumab	0,034	5 [1,4/18,4]	Geschwollene Gelenke* (Anzahl)	0,06	0,5 [0,2/1,2]
Vormedikation Infliximab	0,086	12,5 [1,6/99,5]	Aktiv-entzündliche Gelenke*	0,064	0,5 [0,2/1,1]
Vormedikation Leflunomid	0,071	5,2 [1,1/23,7]	Gelenke mit LOM*	0,01	0,3 [0,1/0,97]
Vormedikation TCH i.a.	0,027	3,8 [1,2/11,7]			

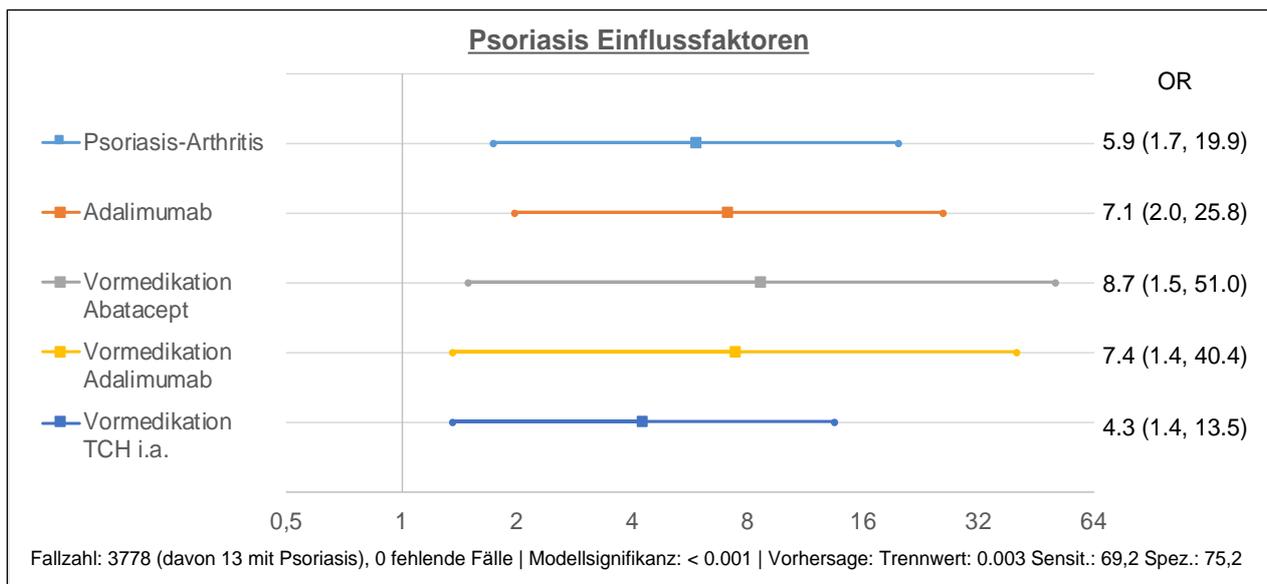


Abb. 20: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Psoriasis (OR = Odds Ratio, dahinter 95 %-Konfidenzintervalle; Sensit. = Sensitivität; Spez. = Spezifität, TCH = Triamcinolonhexacetonid)

Unter anderem der Einsatz des TNF- α -Blockers Adalimumab ist demnach mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit einer Psoriasis assoziiert.

3.6.6 Chronisch-entzündliche Darmerkrankung

Insgesamt wurden 19 chronisch-entzündliche Darmerkrankungen gemeldet. Alle Variablen, die in der univariaten Betrachtung durch eine Signifikanz von $p \leq 0,1$ charakterisiert und somit für die hier vorgestellte Analyse relevant sind, zeigt Tab. 17. Zudem wurde der Einfluss einer Therapie mit Infliximab untersucht, obwohl die univariat errechnete Signifikanz bei 0,22 liegt. Da die CED-Rate/100 Patientenjahre in der Infliximab-Kohorte aber signifikant höher ist als für die Patienten außerhalb dieser Kohorte ($p = 0,09$), ist ein Zusammenhang möglich. Für das weiter unten aufgeführte Modell (s. Abb. 21) wurde mit einem Trennwert von 0,005 gearbeitet, da im Zuge von 0,5 % aller Therapien die Meldung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung erfolgte. Neben dem Vorliegen verschiedener Vorerkrankungen geht dabei auch der Einsatz von Etanercept oder Infliximab mit einem erhöhten Risiko für eine CED einher.

Tab. 17: Auftreten von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen (TCH = Triamcinolonhexacetonid, CCP = Cyclisch citrullinierte Peptide, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein, * = OR pro 10 Einheiten)

Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]	Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]
Etanercept	0,002	5,8 [1,7/20]	Vorerkrankung Herz	0,014	12,9 [2,9/58]
Infliximab	0,22	4,5 [0,6/34,3]	Vorerkrankung Bewegungsapparat	0,053	4 [1,1/13,7]
Methotrexat	0,06	0,2 [0,02/1,2]	Vormedikation Methotrexat	0,007	9,5 [1,3/71,1]
Mindestens eine Vorerkrankung	0,015	2,9 [1,2/7,3]	Vormedikation TCH i.a.	0,027	2,7 [1,1/6,6]
Vorerkrankung Leber und Galle	0,068	16 [2/128,9]	CCP-Antikörper bei Baseline	0,075	4,9 [1,1/21,3]
Vorerkrankung Verletzung & Vergiftung	0,059	18,9 [2,3/154,4]	BSG bei Baseline* (mm)	0,079	1,1 [0,9/1,3]
Vorerkrankung Atemwege	0,086	4,5 [1/19,7]	CRP bei Baseline* (mg/l)	0,016	1,1 [1/1,2]
Gastrointestinale Vorerkrankung	0,012	13,7 [3/61,8]			

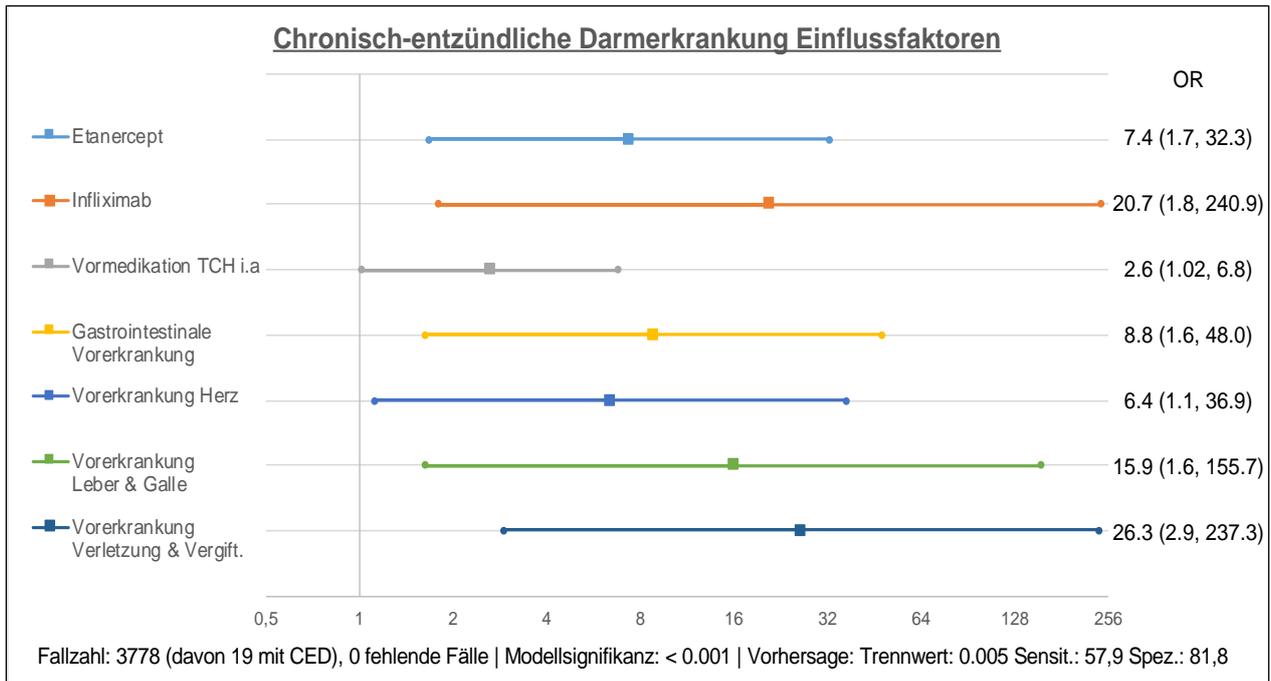


Abb. 21: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (OR = Odds Ratio, dahinter 95 %-Konfidenzintervalle; Sensit. = Sensitivität; Spez. = Spezifität, TCH = Triamcinolonhexacetonid)

3.6.7 Zytopenie

Die Anzahl an AESIs in dieser Kategorie beträgt 39 Fälle. Jegliche Variablen mit einer univariaten Signifikanz von $p \leq 0,1$ sind Tab. 18 aufgeführt. Alle 3778 Therapien wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Der verwendete Trennwert liegt somit bei 0,01, da bei 1 % der Therapien eine Zytopenie festgestellt wurde (s. Abb. 22).

Tab. 18: Auftreten von Zytopenien: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen (TCH = Triamcinolonhexacetonid, * = OR pro fünf Einheiten)

Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]	Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]
Adalimumab	0,051	0,3 [0,06/1,1]	Vormedikation TCH i.a.	0,009	2,1 [1,1/3,9]
Tocilizumab	0,002	4,6 [2/10,5]	Vormedikation Kortikosteroide p.o.	0,002	2,4 [1,2/4,6]
Endokrine Vorerkrankung	0,01	5,4 [1,9/15,5]	Kortikosteroide p.o. bei Baseline	0,07	1,8 [0,9/3,4]
Vormedikation Adalimumab	0,021	3,1 [1,3/7,4]	Geschwollene Gelenke bei Baseline*	0,066	1,1 [0,9/1,3]
Vormedikation Cyclosporin A	0,099	2,9 [0,9/9,5]	Alter Erkrankungsbeginn (Jahre)*	0,075	0,7 [0,5/1,1]

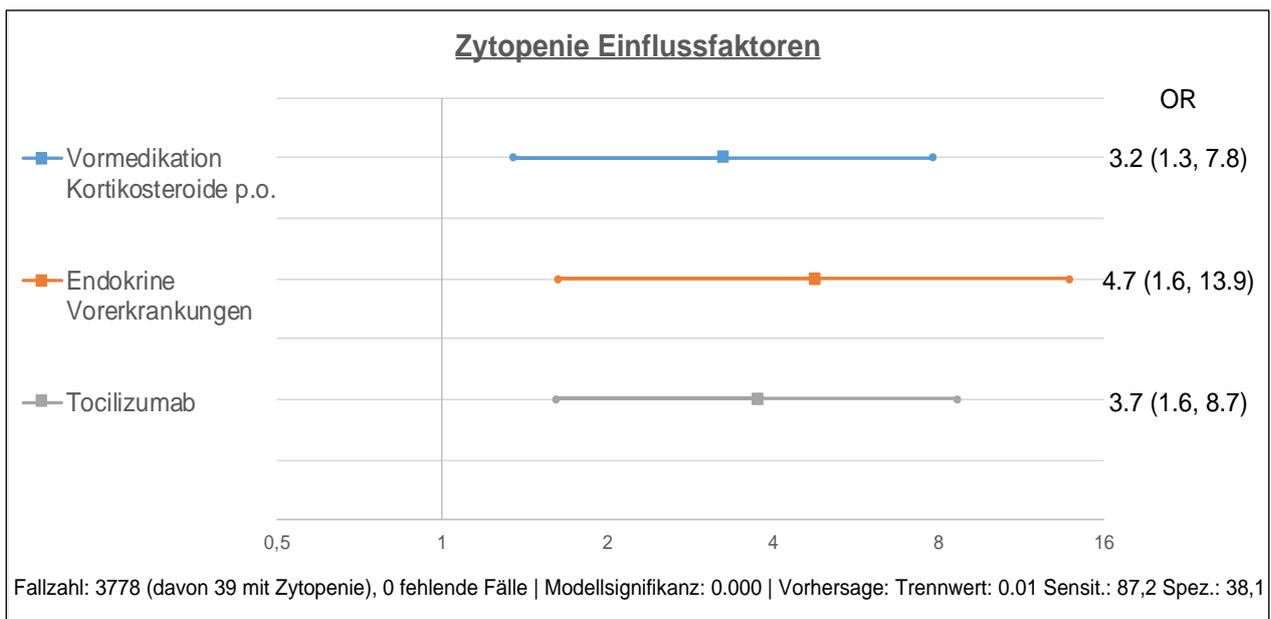


Abb. 22: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Zytopenie (OR = Odds Ratio, dahinter 95 %-Konfidenzintervalle; Sensit. = Sensitivität; Spez. = Spezifität)

3.6.8 Hepatisches Ereignis

Es traten 36 hepatische Ereignisse, darunter überwiegend Transaminasenerhöhungen, auf. Aufgrund von fehlenden Angaben zu einigen Variablen, die für die hier vorgestellte Analyse relevant sind, wurden 86 Therapien bzw. ein hepatisches Ereignis nicht berücksichtigt. Das in Abb. 23 vorgestellte Modell bezieht sich also auf 3692 Therapien und 35 gemeldete hepatische Ereignisse. Der Anteil der 35 hepatischen Ereignisse an allen 3692 Therapien liegt bei 0,9 %. Folglich wurde ein Trennwert von 0,009 verwendet.

Zusätzlich zu den Variablen, die eine univariate Signifikanz von $p \leq 0,1$ aufweisen und damit für die multivariate Analyse eingeschlossen wurden, findet sich in Tab. 19 noch der Body-Mass-Index (BMI). Da Übergewicht oftmals in einen kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten von hepatischen Ereignissen gestellt wird, wurde der BMI in diese Analyse miteinbezogen.

Tab. 19: Auftreten von hepatischen Ereignissen: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen (NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, TCH = Triamcinolonhexacetonid, BL = Baseline, ANA = Antinukleäre Antikörper, MS = Morgensteifigkeit, CRP = C-reaktives Protein, BMI = Body-Mass-Index, * = OR pro fünf Einheiten, ** = OR pro 10 Einheiten)

Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]	Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]
Geschlecht (m/w)	0,082	2,1 [0,9/5,2]	Körpergewicht bei BL* (kg)	0,027	0,9 [0,8/1]
Tocilizumab	0,025	3,3 [1,3/8,7]	Körperlänge bei BL* (cm)	0,004	0,9 [0,8/1]
Vormedikation Adalimumab	0,004	4,1 [1,8/9,5]	Dauer MS bei BL** (min)	0,069	1,02 [0,97/1,07]
Vormedikation NSAR	0,094	0,5 [0,2/1,1]	CRP bei BL** (mg/l)	0,056	1,04 [0,94/1,14]
Vormedikation TCH i.a.	0,088	0,5 [0,2/1,1]	Alter Therapiestart* (Jahre)	0,011	0,6 [0,4/0,9]
Kortikosteroidpuls bei BL	0,003	4,2 [1,8/9,7]	Erkrankungsdauer* (Jahre)	0,054	0,6 [0,4/1,1]
ANA bei BL	0,028	2,2 [1,1/4,4]	BMI bei BL* (kg/m ²)	0,204	1,1 [0,7/1,6]

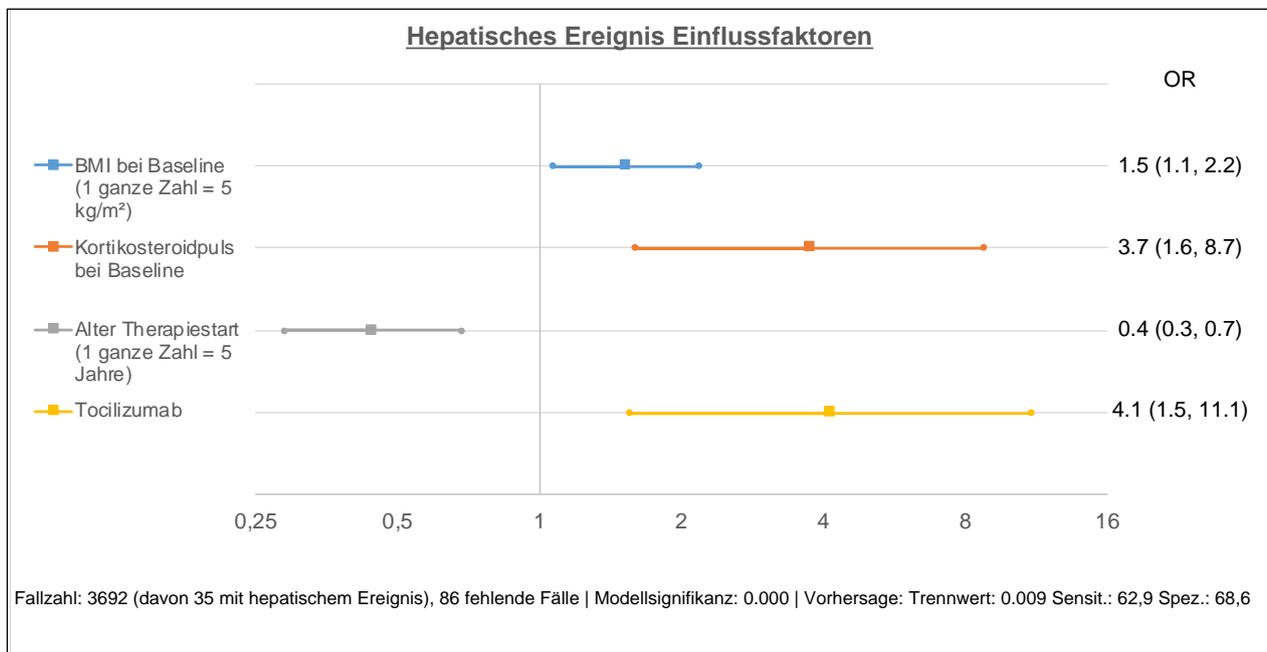


Abb. 23: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit eines hepatischen Ereignisses (OR = Odds Ratio, dahinter 95 %-Konfidenzintervalle; Sensit. = Sensitivität; Spez. = Spezifität, BMI = Body-Mass-Index)

3.6.9 Depression

15 Patienten waren von einer Depression betroffen. Da jedoch in einigen Fällen mindestens eine Angabe zu den hier erforderlichen Variablen (s. Tab. 20) fehlte, konnten nicht alle gemeldeten Depressionen in die Analyse eingeschlossen werden. Somit wurden in die Analyse zehn Depressionen bei insgesamt 3025 Therapien miteinbezogen.

Der Trennwert für die Analyse (s. Abb. 24) liegt in diesem Fall bei 0,003, denn 0,3 %

aller berücksichtigten Therapien beinhalten die Meldung einer Depression.

Bei Ermittlung der univariaten Signifikanzen fiel eine vergleichsweise stärkere Einschätzung der eigenen Schmerzen durch die Patienten, die von einer Depression betroffen waren, auf. Trotz fehlender univariater Signifikanz wurde die ärztliche Einschätzung der Krankheitsaktivität für die Berechnungen der multivariaten Analyse ebenso berücksichtigt. Dies dient dem Vergleich, inwiefern sich die patienteneigene und die ärztliche Einschätzung der Schmerzen bzw. der Krankheitsaktivität unterscheiden.

Tab. 20: Auftreten von Depressionen: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen (BL = Baseline, VAS = Visuelle Analogskala, * = OR pro fünf Einheiten, ** = OR pro 10 Einheiten)

Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]	Variable	Signifikanz	OR [95 %-KI]
Vormedikation Methotrexat	0,024	7,4 [1/56,1]	VAS Schmerz bei BL** (mm)	0,022	1,3 [1/1,6]
Vorerkrankungen Gefäße	0,091	11,6 [1,5/92]	Alter Erkrankungsbeginn* (Jahre)	0,082	1,7 [0,9/3]
Schmerzhafte Gelenke bei BL*	0,085	1,2 [0,9/1,5]	Arzt VAS bei BL** (mm)	0,554	0,9 [0,8/1,1]
C-reaktives Protein bei BL** (mg/l)	0,023	0,8 [0,5/1,3]			

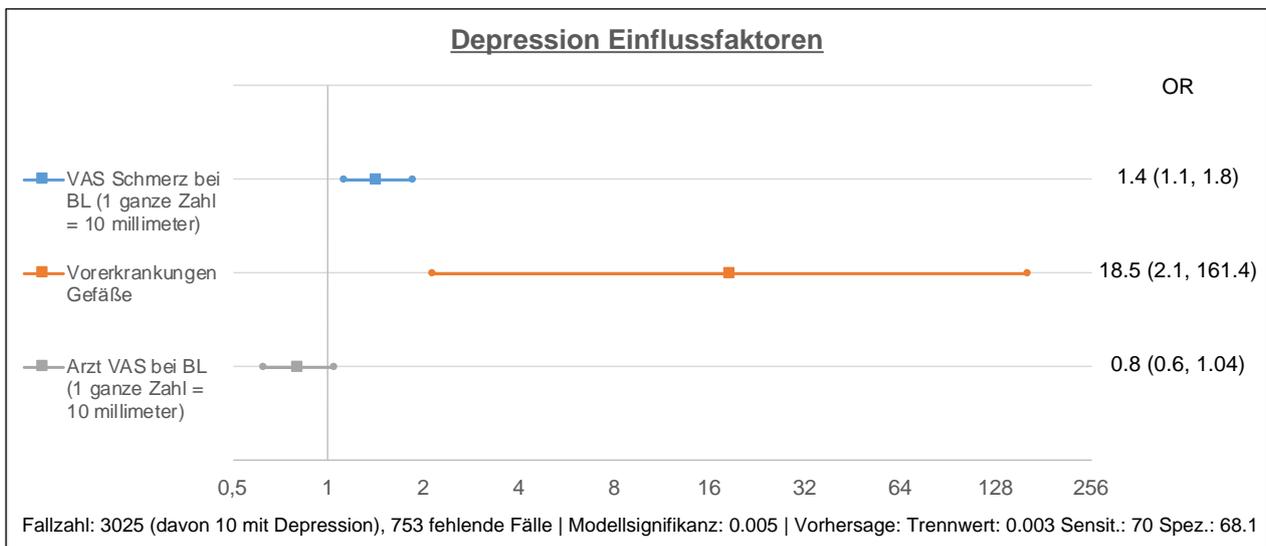


Abb. 24: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Depression (OR = Odds Ratio, dahinter 95 %-Konfidenzintervalle; Sensit. = Sensitivität; Spez. = Spezifität, VAS = Visuelle Analogskala, BL = Baseline)

Es liegen nur wenige Faktoren vor, die die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Depression beeinflussen. Dementsprechend ist die Erstellung eines validen Modells erschwert.

4. Diskussion

4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Das BIKER-Register dient als prospektive und langfristige Beobachtungsstudie der Erfassung von Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Biologika. Weder die jeweils diagnostizierte JIA-Kategorie noch andere Patientencharakteristika beeinflussen die Entscheidung zur Aufnahme eines Patienten in das Register. Insbesondere die multizentrische Vernetzung mit hoher Durchdringung der kinderrheumatologischen Einrichtungen in Deutschland ermöglicht die Rekrutierung vieler Patienten mit einer vergleichsweise seltenen Erkrankung wie der JIA. So entsteht ein realitätsnahes und vielfältiges Patientenkollektiv, das der klinischen Behandlungssituation entspricht.

Die Größe des BIKER-Registers ist dabei im Vergleich mit anderen Studien, die sich mit Wirksamkeit und Verträglichkeit von Biologika in der Behandlung der JIA beschäftigen, unerreicht. Das nationale Register Schwedens zur Überwachung von Biologika in der Therapie der JIA hatte im Jahr 2014 beispielsweise eine Patientenanzahl von 1700 Patienten (Magnusson, 2014). Ein britisches Register wies im Jahr 2016 931 Patienten auf (Kearsley-Fleet et al., 2016). Im Vergleich dazu verfügte das BIKER-Register schon im Jahr 2014 über mehr als 3500 Patienten (Horneff et al., 2014) und weist aktuell über 4500 Patienten auf. Darüber hinaus werden Patienten über einen langen Zeitraum beobachtet. Seit Start des Registers zum 01.01.2001 stehen nunmehr bald 20 Beobachtungsjahre zur Verfügung. Für die in dieser Arbeit behandelte Fragestellung ist die Größe des Registers von entscheidender Bedeutung. Da das Auftreten seltener unerwünschter Ereignisse untersucht wird, sind ein großes Patientenkollektiv sowie eine lange Beobachtungsdauer unabdingbar.

Das dargestellte Studiendesign hat neben einem großen Patientenkollektiv auch zur Folge, dass sich einzelne Patienten in ihren Charakteristika und ihrer medizinischen Vorgeschichte stark unterscheiden. Daher müssen viele mögliche Einflussfaktoren auf die Auftretenswahrscheinlichkeit unerwünschter Ereignisse betrachtet werden. Dies erschwert einerseits die Feststellung von eindeutigen kausalen Zusammenhängen zwischen der Einnahme eines Medikaments und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Andererseits ergibt sich dadurch die Möglichkeit, den tatsächlichen Einfluss der verschiedenen Patientencharakteristika auf die Auftretenswahrscheinlichkeit verschie-

dener unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) zu untersuchen. Insbesondere die durchgeführten multivariaten Analysen sind dafür von Bedeutung. Somit kann das Vorliegen einer vielfältigen Patientenpopulation genutzt werden, um verschiedene Einfluss- bzw. Risikofaktoren aufzuspüren. Diese ermöglichen sogar die grobe Abschätzung des Risikos für das Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse im Therapieverlauf eines jeden Patienten anhand von Patientencharakteristika, die bei Therapiestart bekannt sind.

Ein möglicher Selektionsbias könnte sich limitierend auf die Aussagekraft des Registers auswirken: Da möglicherweise vor allem schwerer erkrankte Patienten die Kontrolluntersuchungen wahrnehmen, liegt von diesen Patienten eventuell mehr Datenmaterial vor. Dieser Hypothese kann entgegengehalten werden, dass für einen Großteil der Patienten sowohl ein gutes Ansprechen auf die Therapie als auch das Ausbleiben von ernsthaften unerwünschten Nebenwirkungen verzeichnet wurde. Dennoch nahm die große Mehrheit dieser Patienten die geplanten Kontrolluntersuchungen wahr. Darüber hinaus wurde die überwiegende Mehrheit der Patienten in größeren Einrichtungen versorgt, für die ein Monitoring mit Überprüfung der Dokumentationsqualität erfolgte. Somit kann für über 80 % der Patienten von einer lückenlosen Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ausgegangen werden.

4.2 Unerwünschte Ereignisse/Ernsthafte unerwünschte Ereignisse

4.2.1 Unerwünschte Ereignisse (AE)

Unter einer Monotherapie mit MTX traten signifikant mehr AEs auf als unter einer Biologika-Therapie. Dieser Unterschied basiert vor allem auf der hohen Anzahl von gastrointestinalen Ereignissen in der MTX-Kohorte (vorwiegend Übelkeit/Erbrechen). Gastrointestinale Nebenwirkungen bei einer Therapie mit MTX wurden in der Vergangenheit schon mehrfach beschrieben (Bulatović et al., 2011; van der Meer et al., 2007). Die hier vorliegenden Daten bestätigen diese Beobachtungen.

Betrachtet man die am häufigsten aufgetretenen Arten von unerwünschten Ereignissen, stimmen die hier ermittelten Daten mit mehreren anderen Veröffentlichungen überein: Numerisch überwiegen gastrointestinale Beschwerden, milde Infektionen und Lokalreaktionen nach Medikamentengabe (Hashkes et al., 2010; Horneff et al., 2004).

4.2.2 Ernsthafte unerwünschte Ereignisse (SAE)

Der weitaus häufigste Grund zur Kategorisierung als ernsthaftes unerwünschtes Ereignis ist eine Hospitalisierung aufgrund des unerwünschten Ereignisses.

Andere Gründe wie z.B. der Tod des Patienten oder eine unmittelbare Lebensbedrohung, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler oder aber eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität als Folge waren selten. Anders als bei den AEs treten ernsthafte unerwünschte Ereignisse signifikant häufiger unter einer Biologika-Therapie auf als unter einer Monotherapie mit MTX. Das gehäufte Auftreten von SAEs bei einer Therapie mit Biologika wird auch in anderen Analysen beschrieben. Beispielsweise postulieren Lovell et al. (2008) erhöhte SAE-Raten für Adalimumab im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo, wobei insbesondere medizinisch bedeutsame Infektionen durch ihre Häufigkeit auffallen. Ähnliches gilt für Tocilizumab, wie Brunner et al. (2015) in einer Phase-III-Studie feststellten.

Auch im Rahmen dieser Arbeit sind medizinisch bedeutsame Infektionen unter den SAE-Meldungen am häufigsten vertreten. Es folgen Krankheitsschübe im Zuge der JIA und chirurgische Eingriffe wie beispielsweise Tonsillektomien nach rezidivierenden Tonsillitiden.

Bei Einsatz eines Biologikums zur Behandlung der JIA ist also ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse und die damit einhergehenden Konsequenzen, wie beispielsweise eine Hospitalisierung, zu beobachten.

4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Beim direkten Vergleich der AESI-Häufigkeiten in allen Biologika-Kohorten und in der MTX-Kontrollgruppe fällt eine signifikante Häufung der AESIs in den Biologika-Kohorten auf. Auch in anderen Studien finden sich Hinweise auf eine Häufung von AESIs unter einer Therapie mit Biologika. Da sich die meisten Publikationen zu diesem Thema gezielt auf ein Biologikum konzentrieren, erfolgt die Diskussion an dieser Stelle für jedes Biologikum separat.

4.3.1 Abatacept

Für Patienten, die Abatacept erhielten, wurden insgesamt fünf AESIs gemeldet: Da es sich dabei um fünf verschiedene AESI-Kategorien handelt, konnten keine eindeutigen

Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines bestimmten AESIs und einer Therapie mit Abatacept festgestellt werden. In der Literatur sind ebenfalls nur wenige Fälle von AESIs oder SAEs unter Abatacept-Therapie beschrieben. Diener und Horneff postulieren beispielsweise in einem Review publizierter Daten aus prospektiven klinischen Studien von 2019 eine im Vergleich zu anderen Biologika erniedrigte Rate für unerwünschte Ereignisse bei Einsatz von Abatacept. Gleiches gilt für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Diener und Horneff, 2019).

Ähnliche Ergebnisse finden sich in einer Studie aus dem Jahr 2010. Hier wird insbesondere auf die niedrige Rate von medizinisch schwerwiegenden Infektionen unter einer Therapie mit Abatacept verwiesen (Ruperto et al., 2010 a).

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten AESI-Häufigkeiten unter Abatacept-Therapie bestätigen also bereits vorhandene Ergebnisse anderer Veröffentlichungen. Allerdings muss bei Betrachtung der vorliegenden Zahlen die geringe Größe der Kohorte berücksichtigt werden.

4.3.2 Adalimumab

Es fällt eine signifikante Häufung von AESIs unter einer Therapie mit Adalimumab auf. Dabei traten vor allem Uveitiden, Infektionen und die Erstmanifestation einer Psoriasis auf.

Die gehäufte Meldung von Uveitiden bei Behandlung mit Adalimumab erscheint auf den ersten Blick überraschend, da dieses Medikament als Biologikum der Wahl zur Behandlung einer Uveitis anterior im Rahmen der JIA gilt (Magli et al., 2013). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass sich eine Uveitis auch unter einer Therapie mit Adalimumab durch Erkrankungsschübe äußern kann. Somit könnte der häufige Einsatz von Adalimumab beim Vorliegen einer Uveitis anterior oder bei Patienten mit einem höheren Risiko für eine chronische Uveitis durchaus ein Grund für die erhöhten Raten von Uveitis-Meldungen in der Adalimumab-Kohorte sein. Die auffällig hohe Anzahl an Patienten in der Adalimumab-Kohorte, für die eine Vorerkrankung der Augen vermerkt ist (s. Kapitel 3.1.8), bestätigt diese Hypothese.

Neben den 28 gemeldeten Uveitiden stellt die Kategorie der Infektionen mit 25 Fällen die zweite große Fraktion an AESIs in der Adalimumab-Kohorte dar. Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten medizinisch relevanter Infektionen

und einer Behandlung mit Adalimumab finden sich in verschiedenen Publikationen zu diesem Thema. Beispielsweise beschreiben Correll et al. in einem Review aus dem Jahr 2018 24 Fälle von Infektionen, die eine antimikrobielle Therapie erforderten. Dies entsprach einem Anteil von 40 % bei 60 beobachteten Patienten, die eine Therapie mit Adalimumab erhielten. Drei dieser Infektionen führten darüber hinaus zu einer Hospitalisierung (Correll et al., 2018).

Auch opportunistische Infektionen traten im Rahmen unserer Arbeit signifikant häufiger unter einer Therapie mit Adalimumab auf als unter einer Monotherapie mit MTX. Strangfeld et al. beschäftigten sich in einer prospektiven Studie mit dem Risiko eines Herpes Zoster unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern bei adulten Patienten mit rheumatoider Arthritis: Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Herpes Zoster bei Therapie mit einem TNF- α -Blocker wurde aufgrund der Daten als wahrscheinlich erachtet (Strangfeld et al., 2009). Folglich sollte bei Gabe von Adalimumab das erhöhte Risiko für schwerwiegende Infektionen, möglicherweise auch verursacht durch opportunistische Erreger, beachtet werden.

Sechs der insgesamt 633 Patienten, die Adalimumab erhielten, entwickelten erstmalig eine Psoriasis. Damit ergeben sich im Vergleich zur MTX-Kontrollgruppe signifikante Unterschiede. Dies ist als paradoxe Reaktion zu bewerten, weil Adalimumab bei der Psoriasis als Therapieoption wirksam und zugelassen ist. Für die Einordnung dieses Ergebnisses spielt die jeweils diagnostizierte JIA-Kategorie der betroffenen Patienten eine wichtige Rolle: Drei der sechs Patienten aus der Adalimumab-Kohorte sowie der Patient aus der MTX-Kontrollgruppe, für die eine Psoriasis unter der jeweiligen Therapie gemeldet wurde, erhielten bei Eintritt ins BIKER-Register die Diagnose einer juvenilen Psoriasis-Arthritis, bislang ohne manifeste Psoriasis. Im Hinblick auf diese Patienten muss daher davon ausgegangen werden, dass schon vor Beginn der Therapie mit Adalimumab bzw. MTX eine Prädisposition für eine psoriatische Erkrankung vorlag.

Bei Nicht-Berücksichtigung der Patienten mit Psoriasis-Arthritis ergibt sich im Vergleich von Adalimumab- und MTX-Kohorte ein verändertes Bild: Eine Häufung von Psoriasis-Meldungen unter einer Adalimumab-Therapie bleibt mit 3 Fällen bestehen, allerdings ergibt sich kein signifikanter Unterschied mehr ($p = 0,061$).

Lee et al. beschreiben in einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2007 das gehäufte Auftreten von chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen unter einer Therapie mit TNF-

α -Blockern, darunter Adalimumab, bei Patienten mit verschiedenen rheumatischen Grunderkrankungen. In zwei anderen Publikationen wird über das Auftreten einer Psoriasis der Kopfhaut und starkem Haarausfall in Zusammenhang mit einer Adalimumab-Therapie berichtet. Diese Fälle werden als sogenannte „paradoxe Psoriasis“ bezeichnet und von den Autoren als mögliche seltene Nebenwirkung einer Behandlung mit Adalimumab eingeordnet (Iborra et al., 2011; El Shabrawi-Caelen et al., 2010). Allerdings beziehen sich beide Autoren auf adulte Patienten, die aufgrund verschiedener Autoimmunerkrankungen mit Adalimumab behandelt wurden.

Um eine fragliche Erhöhung der Auftretenswahrscheinlichkeit bestimmter Formen der Psoriasis für JIA-Patienten unter einer Therapie mit Adalimumab eindeutig zu belegen, sind weitere Studien notwendig, die explizit dieser Frage nachgehen. Die hier vorliegende Arbeit gibt in begrenztem Umfang Hinweise auf das mögliche Vorliegen eines solchen Zusammenhangs.

Neben der Psoriasis fallen auch andere autoimmunvermittelte Erkrankungen durch ihr gehäuftes Auftreten unter Adalimumab auf (s. Tab. 6, Kapitel 3.3.1). Hier ist insbesondere der medikamenteninduzierte Lupus erythematodes bei zwei Patienten zu nennen. Für die MTX-Kontrollgruppe wurde dagegen kein solcher Fall gemeldet. In seltenen Fällen kann Adalimumab also einen solchen medikamenteninduzierten Lupus erythematodes auslösen. Dieses Krankheitsbild findet unter anderem auch in einer Veröffentlichung zu den Nebenwirkungen von Adalimumab aus dem Jahr 2005 Erwähnung (Scheinfeld, 2005).

4.3.3 Etanercept

AESIs traten in der Etanercept-Kohorte signifikant häufiger auf als in der MTX-Kontrollgruppe. Bei Beleuchtung der einzelnen AESI-Kategorien fallen insbesondere Infektionen sowie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) durch eine signifikante Häufung unter der Therapie mit Etanercept im Vergleich zu MTX auf.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Etanercept und dem vermehrten Auftreten von Infektionen bei JIA-Patienten wurde in der wissenschaftlichen Literatur schon mehrfach postuliert. Beispielsweise stellten Davies et al. in einer britischen Studie aus dem Jahr 2015 ein vermehrtes Auftreten medizinisch relevanter Infektionen bei JIA-Patienten unter einer Therapie mit Etanercept fest. Als Vergleichsgruppe

dienten JIA-Patienten, die MTX erhielten (Davies et al., 2015). Die in der beschriebenen Studie ermittelten Daten bestätigen in diesem Punkt also die hier vorliegende Arbeit.

In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2012 dagegen wurde kein Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Etanercept und dem Auftreten von Infektionen bei JIA-Patienten festgestellt. Vielmehr wurden hier bei Einnahme hochdosierter Glukokortikoide vermehrt Infektionen festgestellt. Zudem sei das Risiko für Infektionen bei Vorliegen der Diagnose einer JIA gegenüber anderen Patientengruppen generell signifikant erhöht (Beukelman et al., 2012).

Das Auftreten von opportunistischen Infektionen unter einer Therapie mit Etanercept wurde in mehreren Studien untersucht. So stellten Pastore et al. im Jahr 2018 eine Häufung von Herpes Zoster bei JIA-Patienten, die Etanercept erhielten, fest. Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass im Vergleich der Biologika zur Behandlung der JIA für Etanercept das höchste Risiko eines Herpes Zoster im Therapieverlauf besteht.

Die zweite AESI-Kategorie, die im Vergleich zu MTX signifikant häufiger die Patienten in der Etanercept-Kohorte betraf, war die Kategorie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Das gehäufte Auftreten chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen in Zusammenhang mit Etanercept wird in mehreren Publikationen beschrieben. So beschreiben van Dijken et al. anhand von Daten mehrerer europäischer Register eine im Vergleich zu gesunden Kindern deutlich erhöhte Inzidenz chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen bei JIA-Patienten, die eine Therapie mit Etanercept erhalten (van Dijken et al., 2011). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine andere Studie aus dem Jahr 2016, die auf US-amerikanischen Daten basiert (O'Toole et al., 2016).

Für MTX wird dagegen eine protektive Wirkung in Bezug auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen vermutet. So geben Daten des BIKER-Registers aus den Jahren 2001 bis 2013, analysiert von Barthel et al. im Jahr 2015, Hinweise auf eine protektive Wirkung von MTX. Bei einer Kombinationstherapie von Etanercept und MTX war das Auftreten einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung seltener. Auch in der hier vorliegenden Arbeit finden sich Anzeichen für eine solche protektive Wirkung: Bei 4 der 16 Fälle einer CED unter Therapie mit Etanercept wurde eine begleitende Therapie mit MTX maximal ein halbes Jahr vor der Manifestation der CED abgesetzt. Lediglich zwei der 16 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der CED-Manifestation therapiebegleitend MTX

ein. Bei den restlichen AESI-Kategorien, die unter Therapie mit Etanercept auftraten, lag dagegen in ca. 50 % der Fälle eine Begleitmedikation mit MTX zum Zeitpunkt des AESIs vor.

4.3.4 Golimumab

Bei vier der insgesamt sieben AESIs unter einer Therapie mit Golimumab lagen Infektionen vor. In drei dieser vier Fälle erfolgte eine stationäre Aufnahme aufgrund der Infektion. Damit treten Infektionen bei Patienten, die eine Therapie mit Golimumab erhalten, signifikant häufiger auf als in der MTX-Kontrollgruppe.

In einem Review publizierter klinischer Studien von 2015 wird das Auftreten bakterieller Infektionen bei JIA-Patienten, die Biologika einnehmen, untersucht. Für Patienten, die Golimumab verabreicht bekommen, wird eine im Vergleich zur MTX-Kontrollgruppe signifikant erhöhte Infektionsrate von 3,3 Fällen pro 100 Patientenjahre genannt (Horneff, 2015).

Einer anderen Publikation zufolge ergeben sich im Hinblick auf die Häufigkeiten von Infektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientengruppen, die entweder Golimumab oder ein Placebo einnehmen (Simsek und Yazici, 2010). Allerdings bezieht sich die genannte Publikation auf adulte Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Golimumab eingenommen haben. Daher ist ein Vergleich mit den hier vorliegenden Daten nur eingeschränkt möglich.

4.3.5 Infliximab

Mit einer AESI-Anzahl von zehn Fällen bei 47 eingeschlossenen Patienten weist die Infliximab-Kohorte unter allen Kohorten die höchste Rate an AESIs in Bezug auf die Patientenanzahl auf (21,3 %). Zurückzuführen ist diese Häufung an AESIs vor allem auf die Kategorie der Anaphylaxien. Vier Fälle von anaphylaktischen Reaktionen traten unter Infliximab-Therapie auf. Zwei dieser Fälle erforderten eine notfallmäßige medizinische Intervention. In einem weiteren Fall lag nach Einschätzung des behandelnden Arztes eine lebensbedrohliche Situation vor. Die Häufung anaphylaktischer Reaktionen unter Infliximab lässt sich zumindest teilweise durch die Applikationsform erklären: Während MTX bzw. andere Biologika vorwiegend subkutan verabreicht werden, erfolgt die Gabe von Infliximab bislang stets intravenös. Eine subkutane Verabreichung wird aktuell ledig-

lich im Rahmen von Studien erprobt (Yoo et al., 2019). Durch die intravenöse Verabreichung ist eine anaphylaktische Reaktion bei Vorliegen einer Sensibilisierung wesentlich leichter möglich. Darüber hinaus handelt es sich bei Infliximab um einen chimären Antikörper, der in murinen Zellen hergestellt wird. Dies trägt zur erhöhten Immunogenität bei.

Mit der vergleichsweise hohen Immunogenität von Infliximab beschäftigen sich einige Veröffentlichungen. So stellten Ruperto et al. in einer Studie aus dem Jahr 2010 fest, dass 32 % der mit Infliximab behandelten JIA-Patienten von Infusionsreaktionen betroffen waren. Mehr als die Hälfte dieser Patienten hatte dabei ein positives Ergebnis beim Test auf Antikörper gegen Infliximab (Ruperto et al., 2010 b). Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Infliximab in einer erheblichen Konzentration wird in einer Veröffentlichung von Baert et al. (2007) als wichtiger Faktor für das Auftreten von ernsthaften Infusionsreaktionen beschrieben. Daher empfehlen die Autoren, die Bildung dieser Antikörper durch eine begleitende Therapie mit Kortikosteroiden zu reduzieren. Im klinischen Alltag wird Infliximab zudem mit einer MTX-Therapie kombiniert, um die Bildung der anti-chimären Antikörper zu unterdrücken.

Die Entscheidung zur Therapie der JIA mit Infliximab sollte sorgsam abgewogen werden. Ein Einsatz erfolgt vorwiegend bei Therapieversagen anderer Biologika.

4.3.6 Tocilizumab

Mehrere AESI-Kategorien fallen im Vergleich zur MTX-Kontrollkohorte durch ein signifikant häufigeres Auftreten unter Tocilizumab auf. Darunter befindet sich auch die Kategorie der Zytopenien. Hiervon waren sieben Patienten aus der Tocilizumab-Kohorte betroffen, in allen Fällen lag eine Leukopenie vor. Die Fachliteratur zeigt eine Assoziation von Tocilizumab und dem Auftreten von Zytopenien. In einer doppelblinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Studie aus dem Jahr 2011 wurden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis insbesondere Neutropenien mit deutlichem Abfall der Zellzahl gehäuft unter Therapie mit Tocilizumab festgestellt. Als Vergleichsgruppe diente dabei eine Kohorte, die MTX und ein Placebo-Präparat erhielt (Kremer et al., 2011).

Eine andere Publikation aus dem Jahr 2012 beschäftigt sich mit Zytopenien bei Patienten, die an einer systemischen JIA erkrankt sind. Die Autoren raten zur besonderen Vorsicht beim Einsatz von Tocilizumab, da insbesondere bei Patienten mit systemischer JIA

das Auftreten schwerwiegender Zytopenien bis hin zu Panzytopenien möglich ist (Kessler et al., 2012).

Das Auftreten von Zytopenien bzw. Neutropenien unter Tocilizumab erklärt sich u.a. mit den vielfältigen Wirkungen von IL-6. So spielt dieses Zytokin eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung neutrophiler Granulozyten in den peripheren Blutkreislauf (Nakamura et al., 2009). Wird IL-6 durch Tocilizumab blockiert, entfällt die Rekrutierung und eine Neutropenie ist möglicherweise die Folge.

Es konnte gezeigt werden, dass es keine Assoziation zwischen einer durch Tocilizumab verursachten Neutropenie und dem Auftreten einer ernsthaften Infektion gibt (Pardeo et al., 2019). Dennoch sollte das Blutbild von Patienten, die Tocilizumab erhalten, regelmäßig kontrolliert werden. Zudem wird laut Fachinformation empfohlen, keine Therapie mit Tocilizumab zu beginnen, falls zum Zeitpunkt des geplanten Therapiestarts weniger als 2000 neutrophile Granulozyten/ μl vorliegen.

Anaphylaxien traten in der Tocilizumab-Kohorte ebenfalls gehäuft auf. Zwei Fälle wurden dokumentiert: Einmal handelte es sich um eine schwere anaphylaktische Reaktion nach der Gabe von Tocilizumab, die vom behandelnden Arzt als lebensbedrohlich eingestuft wurde. Im zweiten Fall trat eine minder schwere Form der Anaphylaxie auf, die sich vor allem durch eine ausgeprägte Urtikaria äußerte.

Tocilizumab kann aktuell sowohl subkutan als auch intravenös verabreicht werden. Lange Zeit stand für die JIA aber nur die intravenöse Applikation zur Verfügung. Ähnlich wie bei Infliximab (s.o.) steigt bei intravenöser Gabe durch die erleichterte Interaktion des Antikörpers mit den Mastzellen des Patienten das Risiko einer allergischen Reaktion. Es verwundert daher nicht, dass in beiden hier beschriebenen Fällen eine intravenöse Gabe von Tocilizumab erfolgte.

In einer Studie von Maini et al. sind bei 310 beteiligten Patienten, denen Tocilizumab verabreicht wurde, insgesamt vier anaphylaktische Reaktionen festgestellt worden (Maini et al., 2006). Dies entspricht in etwa der Häufigkeit an Anaphylaxien unter einer Therapie mit Tocilizumab, die auch im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit ermittelt werden konnte.

Die Immunogenität von Tocilizumab ist im Vergleich zu Infliximab (s.o.) als geringer einzuschätzen. Zum einen liegt die Zahl der Anaphylaxien in der Infliximab-Kohorte noch signifikant höher, zum anderen handelt es sich bei Tocilizumab um einen humanisierten

Antikörper. Dies sorgt im Vergleich zum chimären Antikörper Infliximab, der murine Anteile enthält, für eine verminderte Immunogenität. Auch in einer Publikation aus dem Jahr 2017 wird die verhältnismäßig geringe Immunogenität von Tocilizumab betont (Burmester et al., 2017).

Eine signifikante Häufung unter einer Therapie mit Tocilizumab liegt bei Betrachtung der AESI-Rate von 1,7 Fällen pro 100 Patientenjahre für hepatische Ereignisse vor. Es wurden fünf hepatische Ereignisse erfasst, vier davon manifestierten sich als Transaminasenerhöhung. Im Rahmen einiger Studien zur Sicherheit von Tocilizumab wird auf eine mögliche Assoziation von Transaminasenerhöhungen und der Einnahme von Tocilizumab hingewiesen (Schiff et al., 2011; Mahamid et al., 2011). Auch Benedetti et al. stellten in einer Studie aus dem Jahr 2012 eine signifikante Häufung von Transaminasenerhöhungen unter Tocilizumab-Therapie fest. Alle an dieser Studie beteiligten Patienten waren dabei an einer systemischen JIA erkrankt. Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten ein Placebopräparat (De Benedetti et al., 2012).

Folglich sollte eine mögliche hepatotoxische Wirkung von Tocilizumab bedacht und durch regelmäßige Leberenzymkontrollen überprüft werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die sowohl MTX als auch Tocilizumab einnehmen, da für beide Medikamente eine hepatotoxische Wirkung nachgewiesen ist (Jones und Ding, 2010).

Zuletzt ist hier die AESI-Kategorie der Depressionen zu nennen, da die Rate an Depressionen von 0,7 Fällen pro 100 Patientenjahre in der Tocilizumab-Kohorte signifikant höher ist als in der MTX-Kohorte (0,04 Fälle pro 100 Patientenjahre). Es gilt jedoch zu beachten, dass im Bereich der Depressionen verhältnismäßig viele Fälle unerkannt bleiben. Daher ist es schwierig, eine valide Aussage über die tatsächliche Häufigkeit dieser Erkrankung bei JIA-Patienten unter einer Therapie mit Biologika zu treffen. Auch die aktuelle Datenlage zu diesem Thema ist begrenzt. Ein gehäuftes Auftreten von Depressionen unter Tocilizumab-Therapie wird nicht postuliert. Vielmehr gibt es erste Hinweise darauf, dass Tocilizumab zur Therapie einer Depression eingesetzt werden könnte. Der Grund dafür liegt in einer aktuell diskutierten Beteiligung von Interleukin-6 an der Pathogenese der Depression (Li et al., 2019).

4.4 Multivariate Analysen

Für alle AESI-Kategorien, denen mindestens zwölf unerwünschte Ereignisse von be-

sonderem Interesse zugeordnet wurden, erfolgte eine multivariate Analyse. Mögliche Einflussfaktoren auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines AESIs im Therapieverlauf sollten damit ermittelt und die jeweilige Einflussstärke quantifiziert werden.

Ein großer Vorteil dieser Regressionen liegt darin, dass jegliche Abhängigkeiten oder Korrelationen zwischen verschiedenen Einflussfaktoren berücksichtigt werden. Lagen zum Beispiel für die AESI-Patienten mehrere erhöhte Parameter vor, die allesamt die Krankheitsaktivität zu Therapiebeginn repräsentierten, wurden die Abhängigkeiten dieser Variablen voneinander erkannt und verrechnet. Im dazugehörigen Modell erschien dann die Variable, die den Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und dem Auftreten eines AESIs im Hinblick auf das gesamte Modell am deutlichsten repräsentierte.

Zu beachten ist, dass für keinen Einflussfaktor ein kausaler Zusammenhang mit dem Auftreten eines AESIs nachgewiesen wurde. Vielmehr werden mithilfe der multivariaten Analyse alle Variablen ausgewählt, mit deren Hilfe man das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse bestmöglich vorhersagen kann. Ob dabei ein kausaler Zusammenhang vorliegt, ist für die Regression unerheblich.

Im Folgenden werden die jeweiligen multivariaten Analysen für die verschiedenen AESI-Kategorien separat diskutiert und insbesondere im Hinblick auf die Wertigkeit der einzelnen Einflussfaktoren eingeschätzt.

4.4.1 Uveitis

Insbesondere Patienten, für die eine Vorerkrankung der Augen gemeldet wurde, sind von einem erhöhten Uveitis-Risiko betroffen. Dieser Zusammenhang ist naheliegend, da sich eine Uveitis oftmals schubförmig äußert.

Mit steigendem Alter bei Erkrankungsbeginn sinkt das Risiko, an einer Uveitis zu erkranken. Auch diese Korrelation überrascht nicht, da die JIA-assoziierte Uveitis in der Regel vor dem siebten Lebensjahr erstmalig in Erscheinung tritt (Heiligenhaus et al., 2019). Zudem geht ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn methodisch bedingt mit einer kürzeren Beobachtungszeit im BIKER-Register einher.

Bei der Beurteilung des Einflusses der Anzahl an aktiv-entzündlichen Gelenken spielt die genaue JIA-Kategorie vermutlich eine Rolle: Eine höhere Anzahl an betroffenen Gelenken ist mit einem verminderten Uveitis-Risiko assoziiert. Dies könnte am verhältnismäßig geringeren Uveitis-Risiko der Patienten mit einer polyartikulären Form der JIA

liegen. Wie bereits beschrieben, erkrankten Patienten mit einer Oligoarthritis am häufigsten an einer JIA-assoziierten Uveitis. Daher steigt bei wenigen aktiv-entzündlichen Gelenken das Uveitis-Risiko für die Patienten an. Bei vielen betroffenen Gelenken dagegen nimmt das Risiko ab.

Anders sieht es bei der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) aus, denn mit höheren BSG-Werten steigt auch das Risiko einer Uveitis. Die Entzündungsaktivität, u.a. quantifiziert durch den BSG-Wert, findet dabei auch im Therapiealgorithmus zur Behandlung der JIA-assoziierten Uveitis Beachtung (Heiligenhaus et al., 2019).

Erhöhte BSG-Werte bei Patienten mit einer Uveitis sind prinzipiell nicht verwunderlich. Bei den hier analysierten Daten handelt es sich allerdings stets um die BSG-Werte zu Therapiestart. Der festgestellte signifikante Unterschied zwischen Patienten, die im Therapieverlauf dann an einer Uveitis erkrankten, und nicht betroffenen Patienten ist aus diesem Grund durchaus bemerkenswert.

Eine Vormedikation mit Etanercept geht laut dem vorgestellten Modell mit einem verringerten Risiko für eine Uveitis einher. In der Literatur zu diesem Thema finden sich mehrere Belege dafür, dass Etanercept für die Behandlung oder die Prävention einer Uveitis unwirksam ist (Foster et al., 2003). Der Grund für den hier dargestellten Zusammenhang liegt möglicherweise darin, dass viele JIA-Patienten nach erfolgloser Basistherapie mit einem DMARD zunächst Etanercept einnehmen. Tritt nun im Therapieverlauf begleitend zur JIA eine Uveitis auf, wird Etanercept aufgrund der mangelnden Wirksamkeit gegenüber einer Uveitis oftmals abgesetzt und durch ein anderes Biologikum ersetzt. Da im Rahmen dieser Arbeit für jeden Patienten lediglich die erste AESI-Meldung einer Uveitis berücksichtigt wurde (s. Kapitel 3.2.1), entfallen alle Uveitis-Schübe, die nach dem erstmaligen Auftreten einer Uveitis im Rahmen des Registers aufgetreten sind. Somit findet lediglich die erstmalige Uveitis-Manifestation unter Etanercept Berücksichtigung. Dies könnte den Zusammenhang zwischen einer Vormedikation mit Etanercept und dem selteneren Auftreten von Uveitiden erklären.

Der letztgenannte Einflussfaktor ist der Body-Mass-Index (BMI): Bei höheren BMI-Werten sinkt das Risiko für eine Uveitis leicht. Dieser Zusammenhang war nicht zwangsläufig zu erwarten. Im Rahmen dieser Arbeit haben Patienten mit einer Oligoarthritis einen etwas geringeren BMI als Patienten mit einer polyartikulären Verlaufsform. Darin könnte ein Grund für den festgestellten Zusammenhang liegen. Allerdings hat der BMI

gerade bei Kleinkindern nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da Wachstumsschübe und Gewichtszunahme durchaus divergieren können.

4.4.2 Ernsthafte Infektion

Unter den acht signifikanten Einflussfaktoren für das Auftreten einer ernsthafte Infektion befinden sich drei Biologika: Bei Einnahme von Adalimumab, Etanercept oder Golimumab erhöht sich die Auftretenswahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden Infektion. Dieser Zusammenhang deckt sich mit den im Vergleich der Kohorten ermittelten signifikanten Häufungen von Infektionen bei Einnahme von einem der drei Biologika. Auch die aktuelle Datenlage in der Fachliteratur unterstützt diese Hypothese (s. Kapitel 4.3).

Unter Tocilizumab hingegen treten Infektionen im Rahmen dieser Arbeit nicht gehäuft auf. Dies ist bemerkenswert, da in anderen Studien durchaus Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Einnahme dieses Biologikums und dem Auftreten von Infektionen gefunden wurden (Horneff, 2015). Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten in den jeweiligen Patientenkollektiven liegen. Denn viele Patienten, die Tocilizumab erhalten, haben eine systemische JIA. Bei diesen Patienten erfolgt eine höhere Dosierung von Tocilizumab, das Applikationsintervall beträgt bei intravenöser Gabe zwei Wochen anstatt vier Wochen. Das bei der systemischen JIA beschriebene gesteigerte Risiko für ernsthafte Infektionen ist somit möglicherweise dosisbedingt, aber auch die häufigere Begleittherapie mit Kortikosteroiden könnte eine Rolle spielen. Die systemische JIA wird für die hier vorliegende Arbeit aber nicht berücksichtigt.

Ein höheres Alter der Patienten geht mit einem verringerten Risiko für Infektionen einher. In diesem Fall ist das Alter bei Therapiestart der signifikante Einflussfaktor. Der Grund für diesen Zusammenhang liegt vermutlich im kleineren Beobachtungszeitraum, der die Folge eines höheren Alters bei Therapiestart ist.

Mit höheren JADAS-10-Werten bei Therapiestart steigt das Risiko einer Infektion im Therapieverlauf. Eine höhere Krankheitsaktivität bei Therapiestart scheint also prädisponierend für das spätere Auftreten einer schwerwiegenden Infektion zu sein. Diese Hypothese wird auch in einer Publikation von Beukelman et al. aus dem Jahr 2012 aufgestellt. Anhand von kombinierten Daten verschiedener Register konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer JIA generell ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen. Als Vergleichsgruppe dienten dabei pädiatrische Patienten mit einer ADHS-Erkrankung. Eine

Analyse der Daten des BIKER-Registers aus dem Jahr 2017 kommt zu dem Ergebnis, dass die Krankheitsaktivität ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten ernsthafter Infektionen bei JIA-Patienten ist (Becker und Horneff, 2017).

Im Bereich der serologischen Parameter wurde ebenfalls eine Variable gefunden, die eine Assoziation mit dem Auftreten von Infektionen aufweist: Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Therapiestarts antinukleäre Antikörper (ANA) im Serum nachgewiesen wurden, hatten ein vermindertes Risiko, im Therapieverlauf an einer medizinisch bedeutsamen Infektion zu erkranken. In einer Publikation aus dem Jahr 2005 wurden die Charakteristika von ANA-positiven und ANA-negativen Patienten mit einer JIA verglichen. Dabei zeigte sich, dass ANA-positive Patienten jünger sind und häufiger einen asymmetrischen Gelenksbefall sowie begleitende Uveitis-Erkrankungen aufweisen (Ravelli et al., 2005). Antinukleäre Antikörper sind also besonders häufig bei Patienten, die an einer Oligoarthritis erkrankt sind. Da jedoch Infektionen eher bei Patienten auftreten, die viele betroffene Gelenke und damit einen hohen JADAS-10 aufweisen, erklärt sich möglicherweise hierdurch das verminderte Risiko für ernsthafte Infektionen bei Patienten, bei denen antinukleäre Antikörper nachweisbar sind.

Das Vorliegen von gastrointestinalen Vorerkrankungen erhöht das Risiko einer Infektion im Therapieverlauf. Gleiches gilt für vergangene Verletzungen oder Vergiftungen. Dabei ist zu beachten, dass diese Risikoerhöhung anhand von wenigen Fällen berechnet wurde. So waren vier Patienten, die im Therapieverlauf an einer Infektion erkrankten, von einer gastrointestinalen Vorerkrankung betroffen. Im Bereich der Verletzungen/Vergiftungen waren es sogar nur zwei Patienten. Anhand dieser geringen Fallzahlen einen Zusammenhang zweifelsfrei zu beweisen, ist nicht möglich. Prinzipiell ist ein solcher Zusammenhang allerdings gut vorstellbar, denn diagnostizierte Vorerkrankungen könnten die Anfälligkeit für schwerwiegende Infektionen durchaus beeinflussen.

4.4.3 Opportunistische Infektion

Der Einfluss von Etanercept auf das Auftreten einer opportunistischen Infektion wurde bereits in Kapitel 4.3.3 behandelt.

In der multivariaten Analyse wurde darüber hinaus festgestellt, dass eine durch den Patienten als hoch eingeschätzte Krankheitsaktivität mit einem höheren Risiko für opportunistische Infektionen einhergeht. Eine ausgeprägte Krankheitsaktivität bei Therapiestart

erhöht also sowohl das Risiko für eine schwerwiegende als auch für eine opportunistische Infektion.

Als dritter Risikofaktor für opportunistische Infektionen werden Vorerkrankungen des Herzens aufgeführt. Es ist zu beachten, dass die Berechnung auf zwei Fällen basiert, bei denen JIA-Patienten mit einer Vorerkrankung des Herzens an einer opportunistischen Infektion erkrankten. Ein kausaler Zusammenhang erscheint möglich, aufgrund der geringen Fallzahlen ist die Aussagekraft allerdings beschränkt.

4.4.4 Anaphylaxie

Für die Infliximab-Kohorte wurde im Vergleich mit der MTX-Kontrollgruppe eine deutliche Häufung von anaphylaktischen Reaktionen festgestellt. Dementsprechend findet sich Infliximab auch im hier vorgestellten Modell wieder. Mögliche Gründe für die deutliche Häufung von Anaphylaxien in der Infliximab-Kohorte wurden bereits in Kapitel 4.3.5 diskutiert.

Neben Infliximab findet sich mit Tocilizumab ein weiteres Biologikum im vorgestellten Modell, dessen Einnahme das Risiko einer Anaphylaxie signifikant erhöht. Allerdings fällt die Erhöhung des Risikos im Vergleich zu Infliximab wesentlich geringer aus. Mögliche Gründe dafür liegen unter anderem in der geringeren Immunogenität von Tocilizumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper im Vergleich zu Infliximab, einem chimären monoklonalen Antikörper (s. Kapitel 4.3.6). Zudem ist für Tocilizumab neben der üblichen intravenösen Verabreichungsform auch eine subkutane Gabe möglich. Bei einer solchen subkutanen Injektion ist die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion wesentlich geringer. Dies ist auch ein Grund dafür, warum alle anderen untersuchten Biologika für dieses Modell keine Rolle spielen, denn sie alle werden ausschließlich bzw. überwiegend subkutan verabreicht.

Eine siebenfache Erhöhung des Anaphylaxie-Risikos liegt für Patienten vor, die eine Vorerkrankung der Atemwege aufweisen. In den meisten Fällen handelte es sich bei den Vorerkrankungen um Asthma bronchiale. Auch in anderen Studien aus den vergangenen Jahren finden sich Hinweise für das gehäufte Auftreten von Anaphylaxien bei Patienten mit Asthma bronchiale (González-Pérez et al., 2010). Daher gilt Asthma bronchiale als Risikofaktor für das Auftreten einer Anaphylaxie. Diese Hypothese wird durch die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten bestätigt.

Ein höheres Alter bei Therapiestart geht auch in Bezug auf Anaphylaxien mit einem verminderten AESI-Risiko einher. Der Grund dafür liegt vermutlich vor allem im Beobachtungszeitraum, der mit höherem Patientenalter bei Therapiestart kleiner wird.

4.4.5 Psoriasis

Zu den ermittelten Einflussfaktoren zählt die Diagnose einer juvenilen Psoriasis-Arthritis. Da sich eine Psoriasis häufig in Form von rezidivierenden Schüben äußert, verwundert der festgestellte Zusammenhang nicht.

Mit Adalimumab findet sich ein Biologikum unter den Risikofaktoren. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Adalimumab und dem Auftreten einer Psoriasis wurde bereits in Kapitel 4.3.2 diskutiert.

Eine Vormedikation mit Abatacept oder Adalimumab erhöht die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Psoriasis im Therapieverlauf. Mögliche Ursachen für das Zustandekommen dieses Zusammenhangs könnten in der hohen Wirksamkeit beider Biologika in der Behandlung der Psoriasis liegen. Solange die Patienten eines der beiden Biologika verabreicht bekommen, wird das Auftreten einer Psoriasis verhindert. Nach dem Abbruch und dem Wechsel zu einem anderen Biologikum hingegen manifestiert sich die Psoriasis und wird als AESI gemeldet.

Als weiterer Einflussfaktor wird im vorliegenden Modell eine Vormedikation mit intraartikulär verabreichten Kortikosteroiden aufgeführt. Prinzipiell erhalten eher Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität bzw. vielen aktiven Gelenken eine solche Vormedikation. Da ein Zusammenhang zwischen erhöhter Krankheitsaktivität der JIA und einer Psoriasis im Rahmen dieser Arbeit aber nicht vorliegt, bleiben die genauen Hintergründe dieses Zusammenhangs unklar. Denn ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Vormedikation mit TCH i.a. und dem Auftreten einer Psoriasis erscheint eher unwahrscheinlich.

4.4.6 Chronisch-entzündliche Darmerkrankung

Die Einnahme von Etanercept geht mit einem siebenfach erhöhten Risiko für das Auftreten einer CED einher. Ein Zusammenhang zwischen Etanercept und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurde auch im Vergleich der einzelnen Kohorten festgestellt und in Kapitel 4.3.3 diskutiert.

Neben Etanercept findet sich mit Infliximab ein weiteres Biologikum unter den Einflussfaktoren. Die Risikoerhöhung für eine CED um den Faktor 20,7 fällt hier im Vergleich zu Etanercept noch stärker aus. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Fallzahlen in der Infliximab-Kohorte klein sind und die Risikoerhöhung anhand von lediglich einem CED-Fall unter Therapie mit Infliximab berechnet wurde. In der Fachliteratur finden sich kaum Hinweise auf eine Häufung von CEDs bei Gabe von Infliximab. Vielmehr wurde die gute Wirksamkeit von Infliximab in der Therapie von M. Crohn und Colitis ulcerosa wiederholt belegt (Miehsler et al., 2010). Aus diesem Grund ist Infliximab zur Behandlung dieser Krankheitsbilder sowohl für adulte als auch für pädiatrische Patienten zugelassen. Ein kausaler Zusammenhang ist folglich aufgrund der geringen Fallzahlen und der eindeutigen Datenlage in der Fachliteratur eher unwahrscheinlich.

Ist ein Patient von einer gastrointestinalen Vorerkrankung betroffen, steigt das Risiko einer CED im Therapieverlauf um den Faktor 8,8. Neben den gastrointestinalen Vorerkrankungen werden im vorgestellten Modell auch Vorerkrankungen des Herzens sowie Vordiagnosen, die Leber und Galle betreffen, als Risikofaktoren für das Auftreten einer CED aufgeführt. Gleiches gilt für vergangene Verletzungen oder Vergiftungen. Aufgrund dieser Konstellation kann angenommen werden, dass stärker vorerkrankte Patienten, unabhängig von der genauen Art der Vorerkrankung, häufiger von einer CED betroffen sind. Diese Hypothese wird von einem univariaten Vergleich zwischen den Patienten mit einer CED und nicht betroffenen Patienten gestützt: Patienten mit einer CED waren signifikant häufiger von Vorerkrankungen betroffen ($p = 0,015$).

4.4.7 Zytopenie

Die Verabreichung von Tocilizumab geht mit einem erhöhten Risiko einer Zytopenie einher. Dieser Zusammenhang wurde in Kapitel 4.3.6 bereits diskutiert.

Das Vorliegen einer endokrinen Vorerkrankung geht mit einer Risikoerhöhung für das Auftreten von Zytopenien einher. Weitere Hinweise, die für das tatsächliche Vorliegen eines solchen Zusammenhangs sprechen, finden sich in anderen wissenschaftlichen Publikationen nicht. In den vier vorliegenden Fällen von endokrin vorerkrankten Patienten, die im Therapieverlauf an einer Zytopenie erkrankt sind, liegen darüber hinaus vier unterschiedliche Krankheitsentitäten vor (Kleinwuchs, Hypothyreose, Diabetes mellitus Typ I, Gynäkomastie). Diese Vielfalt macht die Existenz eines zugrundeliegenden kau-

salen Zusammenhang unwahrscheinlich. Vielmehr erscheint es möglich, dass das Vorliegen einer endokrinen Vorerkrankung neben einer regelmäßigen Bestimmung der Hormonspiegel auch zu vergleichsweise engmaschigen Kontrollen des Blutbilds führt. Somit würden Zytopenien bei endokrin vorerkrankten Patienten häufiger festgestellt werden, was den beschriebenen Zusammenhang möglicherweise erklären könnte.

Als weiterer signifikanter Einflussfaktor ist eine Vormedikation mit Kortikosteroiden aufgeführt. Veränderungen des Blutbilds sind häufige Nebenwirkungen einer Therapie mit Kortikosteroiden, allerdings manifestieren sich diese in der Regel als Leukozytose. Zudem treten die Blutbildveränderungen meist während der Kortikosteroid-Therapie auf und gehen nach Absetzen der Therapie zurück. Dennoch kann ein kausaler Zusammenhang hier nicht ausgeschlossen werden.

4.4.8 Hepatisches Ereignis

Unter den ermittelten signifikanten Einflussfaktoren für das Auftreten eines hepatischen Ereignisses befindet sich Tocilizumab. Das gehäufte Auftreten von hepatischen Ereignissen während einer Therapie mit Tocilizumab wird in Kapitel 4.3.6 diskutiert.

Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiestarts als Begleitmedikation eine Kortikosteroidstoßtherapie erhalten haben, sind von einem erhöhten Risiko für ein hepatisches Ereignis im Therapieverlauf betroffen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Kortikosteroidstößen und dem Auftreten von hepatischen Ereignissen kann nicht ausgeschlossen werden. In der Fachliteratur werden mehrere Fälle beschrieben, in denen nach erfolgter Kortikosteroidstoßtherapie eine Erhöhung von Leberenzymen festgestellt wurde (Reuß et al., 2007; Wichary und Gasińska, 2012). In den vorgestellten Fällen waren allerdings adulte Patienten mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen betroffen, wodurch die Vergleichbarkeit mit JIA-Patienten eingeschränkt ist.

Als weiterer Risikofaktor für hepatische Ereignisse wird im hier vorgestellten Modell ein hoher BMI genannt. Die Risikoerhöhung um den Faktor 1,5 bei einer Erhöhung des BMI um 5 kg/m² fällt dabei vergleichsweise moderat aus. Ein kausaler Zusammenhang ist hier naheliegend, da eine Assoziation zwischen Übergewicht und dem Auftreten von Leberschäden wiederholt belegt wurde (Marchesini et al., 2008).

4.4.9 Depression

Je stärker die mit der JIA verbundenen Schmerzen durch den Patienten eingeschätzt wurden, desto höher war auch die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Depression. Es erscheint durchaus wahrscheinlich, dass Patienten, die ihre JIA-Erkrankung als sehr schwerwiegend und schmerzhaft einschätzen, im Therapieverlauf eher an einer Depression erkranken. Auch in einer Studie aus dem Jahr 2005 wurde eine Korrelation zwischen der Schmerzeinschätzung von JIA-Patienten und dem Auftreten einer Depression beobachtet (Margetić et al., 2005).

Die negative Korrelation zwischen der ärztlichen Einschätzung der Krankheitsaktivität und dem Auftreten von Depressionen ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass vornehmlich die subjektive Einschätzung des Patienten zur Krankheitsaktivität eine Rolle im Hinblick auf Depressionen spielt.

Das Vorliegen von Vorerkrankungen der Gefäße wird als dritter Risikofaktor aufgeführt. Die Einstufung als Risikofaktor erfolgte dabei allerdings lediglich aufgrund eines Patienten mit Depressionen, bei dem ein Raynaud-Phänomen bekannt war. Eine realistische Einordnung, inwiefern Vorerkrankungen der Gefäße und Depressionen zusammenhängen, ist anhand der vorhandenen Daten nicht möglich.

4.5 Einordnung im Hinblick auf die Fragestellung

Die vorliegende Arbeit hat die Erwartungen, die im Zuge der Fragestellung (s. Kapitel 1.5) gestellt wurden, zum größten Teil erfüllt. In einem ersten Schritt konnte evaluiert werden, welche AESIs in den einzelnen Biologika-Kohorten gehäuft auftreten.

Darüber hinaus war es in einem zweiten Schritt möglich, mithilfe der multivariaten Analysen signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von verschiedenen AESI-Kategorien zu identifizieren. Die Stärke der einzelnen Risikofaktoren konnte zudem quantifiziert werden. Mehrheitlich ermöglichten diese Modelle dabei eine Vorhersage mit einer Sensitivität und Spezifität von mehr als 60 %.

Für behandelnde Ärzte könnten diese Informationen über potenzielle Risikofaktoren durchaus nützlich sein, um die Auftretenswahrscheinlichkeit verschiedener AESIs für jeden Patienten individuell besser abschätzen zu können.

5. Zusammenfassung

Durch die Entwicklung von Biologika wurden die pharmakologischen Therapieoptionen zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis revolutioniert. Allerdings weisen diese Biologika auch spezifische Risiken auf. Mithilfe der sehr großen Fallzahlen des zugrundeliegenden BIKER-Registers wurde insbesondere das Auftreten von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bei Patienten mit nicht-systemischer Arthritis unter der Therapie mit verschiedenen Biologika untersucht. Zu diesen unerwünschten Ereignissen gehören u.a. ernsthafte Infektionen, Uveitiden, Anaphylaxien, Psoriasis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zytopenien, hepatische Ereignisse und Depressionen. Weiterhin wurde mittels univariater und multivariater Analyse geprüft, ob sich bei Therapiestart erhobene Einflussfaktoren wie Alter, Diagnose, Körpergewicht und Körperlänge, verschiedene serologische Laborparameter, Krankheitsaktivität der Arthritis, Komorbiditäten oder Vor- und Begleitmedikationen signifikant auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der unerwünschten Ereignisse auswirken.

Insgesamt traten 355 unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse unter einer Biologika-Therapie auf (bei 12,6 % aller Therapien). Im Vergleich zu Patienten mit einer Methotrexat-Monotherapie, bei denen 72 unerwünschte Ereignisse auftraten (bei 7,4 % aller Therapien), ergibt sich somit eine signifikant höhere Rate von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bei Patienten mit einer Biologika-Therapie. Zurückzuführen ist dieser Unterschied vor allem auf das gehäufte Auftreten von ernsthaften Infektionen, Psoriasis und Uveitiden unter Adalimumab, von ernsthaften Infektionen und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Etanercept, von ernsthaften Infektionen unter Golimumab, von Anaphylaxien unter Infliximab sowie von Zytopenien, hepatischen Ereignissen und Anaphylaxien unter Tocilizumab.

Weitere Faktoren mit Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der unerwünschten Ereignisse waren eine im Durchschnitt höhere Krankheitsaktivität und eine umfangreichere Vormedikation. Zudem waren bei Therapiestart jüngere Patienten und solche mit Komorbiditäten häufiger betroffen.

Für einzelne unerwünschte Ereignisse ergaben sich spezifische Risikofaktoren: Das Auftreten von ernsthaften Infektionen im Therapieverlauf war mit einem negativen Test auf antinukleäre Antikörper, einem jüngeren Alter bei Therapiestart, einer erhöhten

Krankheitsaktivität der Arthritis bei Therapiestart und dem Vorliegen einer gastrointestinalen Komorbidität assoziiert. Uveitis-Manifestationen im Therapieverlauf traten gehäuft bei jüngeren Patienten mit wenigen aktiv-entzündlichen Gelenken, einem positiven Test auf antinukleäre Antikörper, einer hohen Blutsenkungsgeschwindigkeit, einem geringeren Body Mass Index und einer Vormedikation mit Etanercept auf. Anaphylaxien waren mit Komorbiditäten der Atemwege und einem geringen Alter bei Therapiestart, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen mit gastrointestinalen, kardialen und biliären Komorbiditäten assoziiert. Das Auftreten einer Psoriasis war mit einer Vormedikation mit Abatacept oder Adalimumab sowie mit der Diagnose einer Psoriasis-Arthritis assoziiert. Zytopenien traten vermehrt bei Patienten auf, die bereits mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Hepatische Ereignisse wurden gehäuft bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index und einer Stoßtherapie mit Kortikosteroiden beobachtet.

Zusammenfassend werden Biologika trotz des gehäuften Auftretens von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse insgesamt gut vertragen. Anhand der ermittelten Risikofaktoren war es für die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse möglich, das Auftreten mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils mehr als 60 % vorherzusagen. Die Kenntnis der Assoziationen von Unverträglichkeitsreaktionen und Risikofaktoren kann helfen, die Verträglichkeit einer Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis mit Biologika in Zukunft zu verbessern.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Entstehung des Patientenkollektivs für die Analyse ausgehend vom gesamten Patientenkollektiv im BIKER-Register	24
Abb. 2: Ermittlung der Anzahl der eingeschlossenen AESIs durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien	26
Abb. 3: Patientenzahlen in den Biologika-Kohorten sowie in der Kontrollgruppe	31
Abb. 4: Relative Häufigkeiten der Geschlechter in den einzelnen Kohorten	32
Abb. 5: Relativer Anteil der JIA-Kategorien in den Kohorten	32
Abb. 6: Alter bei Erkrankungsbeginn, Alter bei Therapiestart und Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt des Therapiestarts: Median und Quartile in den Kohorten	33
Abb. 7: Anteil und absolute Anzahl an Patienten mit jeweiliger Begleitmedikation in den einzelnen Kohorten bei Therapiestart	34
Abb. 8: Boxplot der Anzahl aktiv-entzündlicher Gelenke, Arzt VAS zur Krankheitsaktivität, CHAQ-DI und JADAS-10 aller Patienten bei Therapiestart: Median (Trennstrich in der Box), Quartile (untere und obere Grenze der Box) sowie Minimum und Maximum (unterer und oberer Whisker)	35
Abb. 9: Serologische Parameter bei Therapiestart	36
Abb. 10: Vorerkrankungen: Häufigkeiten der SOC-Kategorien mit mindestens 30 Fällen und jeweils häufigste gemeldete Vorerkrankung in den einzelnen SOC-Kategorien mit mindestens 30 Fällen	37
Abb. 11: Vormedikation: Häufigkeiten der einzelnen Medikamente bei insgesamt 3778 dokumentierten Therapien	38
Abb. 12: Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC's (aufgeführt sind SOC's mit ≥ 30 gemeldeten AEs) sowie die in jeder SOC am häufigsten gemeldete Krankheitsentität	40
Abb. 13: Häufigkeiten der ernsthaften unerwünschten Ereignisse auf Ebene der	

Systemorganklassen (SOC, berücksichtigt wurden SOCs mit ≥ 10 Fällen) sowie die in jeder SOC am häufigsten gemeldete Krankheitsentität	41
Abb. 14: Häufigkeiten der einzelnen AESI-Kategorien	42
Abb. 15: Häufigkeiten aufgetretener AESIs im Therapieverlauf mit dem jeweiligen Biologikum/Methotrexat	45
Abb. 16: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Uveitis	53
Abb. 17: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer ernsthaften Infektion	55
Abb. 18: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer opportunistischen Infektion	56
Abb. 19: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Anaphylaxie	57
Abb. 20: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Psoriasis	58
Abb. 21: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung	60
Abb. 22: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Zytopenie	61
Abb. 23: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit eines hepatischen Ereignisses	62
Abb. 24: Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Depression	63

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) inklusive der Definitionen der einzelnen JIA-Kategorien nach den aktuellen Kriterien der International League of Associations for Rheumatology (Minden und Niewerth, 2008)	12
Tab. 2: Alle AESI-Kategorien im BIKER-Register	25
Tab. 3: Systemorganklassen im Medical Dictionary for Regulatory Activities	28
Tab. 4: Häufigkeiten der Vormedikationen in den einzelnen Kohorten	39
Tab. 5: AESI-Kategorien mit jeweiliger Definition, zusätzlichen Kriterien und häufigsten Vertretern	43
Tab. 6: Häufigkeiten der AESIs in den verschiedenen Kohorten	44
Tab. 7: Signifikante Unterschiede im Vergleich der Patientencharakteristika zwischen AESI- und Nicht-AESI-Patienten der MTX-Kontrollgruppe	46
Tab. 8: Signifikante Unterschiede im Vergleich der Patientencharakteristika zwischen AESI- und Nicht-AESI-Patienten der Adalimumab-Kohorte	47
Tab. 9: Signifikante Unterschiede im Vergleich der Patientencharakteristika zwischen AESI- und Nicht-AESI-Patienten der Etanercept-Kohorte	48
Tab. 10: Vergleich der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der AESIs und zu allen anderen Zeitpunkten von Patienten ohne AESI (ohne Therapiestart)	51
Tab. 11: Vergleich der Begleitmedikation von Patienten zum Zeitpunkt der AESIs und von Patienten ohne AESI	52
Tab. 12: Auftreten einer Uveitis: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen	53
Tab. 13: Auftreten von ernsthaften Infektionen: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen	54

Tab. 14: Auftreten von opportunistischen Infektionen: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen	56
Tab. 15: Auftreten von Anaphylaxien: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen	57
Tab. 16: Auftreten von Psoriasis: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen	58
Tab. 17: Auftreten von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen	59
Tab. 18: Auftreten von Zytopenien: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen	60
Tab. 19: Auftreten von hepatischen Ereignissen: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen	62
Tab. 20: Auftreten von Depressionen: Univariat berechnete Signifikanzen und Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der berücksichtigten Variablen	63

8. Literaturverzeichnis

Abdel MP, Figgie MP. Surgical management of the juvenile idiopathic arthritis patient with multiple joint involvement. *Orthop Clin North Am* 2014; 45: 435–442

Abramowicz S, Kim S, Prahalad S, Chouinard AF, Kaban LB. Juvenile arthritis: current concepts in terminology, etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016; 45: 801–812

Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, Dirican A, Torun MM, Arısoy N, Kocazeybek B. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int* 2011; 31: 215–220

Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, Frati E, Foschi V, Gasparini S, Giardina A, Gremese E, Iannone F, Sebastiani M, Ziglioli T, Biasi D, Ferri C, Galeazzi M, Gerli R, Giacomelli R, Gorla R, Govoni M, Lapadula G, Marchesoni A, Salaffi F, Punzi L, Triolo G, Ferraccioli G. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 225–229

Baert F, Vos M de, Louis E, Vermeire S. Immunogenicity of infliximab: how to handle the problem? *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 163–170

Barthel D, Ganser G, Kuester R-M, Onken N, Minden K, Girschick HJ, Hospach A, Horneff G. Inflammatory Bowel Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Biologics. *J Rheumatol* 2015; 42: 2160–2165

Becker I, Horneff G. Risk of Serious Infection in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Disease Activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 552–560

Benedetti F de, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F,

Lovell D, Martini A. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2385–2395

Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, Nielsen S, Pelkonen P, Rygg M. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol* 2003; 30: 2275–2282

Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, Lewis JD, Ouellet-Hellstrom R, Patkar NM, Saag KG, Winthrop KL, Curtis JR. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2773–2780

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

Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC. Intra-articular corticosteroid therapy for juvenile idiopathic arthritis: report of an experiential cohort and literature review. *Rheumatol Int* 2011; 31: 749–756

Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajn bok F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018 a; 77: 21–29

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, Benedetti F de. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idi-

opathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1110–1117

Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, Louw I, Berman A, Calvo Penadés I, Antón J, Ávila-Zapata F, Cuttica R, Horneff G, Foeldvari I, Keltsev V, Kingsbury DJ, Viola DO, Joos R, Lauwerys B, Paz Gastañaga ME, Rama ME, Wouters C, Bohnsack J, Breedt J, Fischbach M, Lutz T, Minden K, Miraval T, Ally MMTM, Rubio-Pérez N, Solau Gervais E, van Zyl R, Li X, Nys M, Wong R, Banerjee S, Lovell DJ, Martini A, Ruperto N. Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2018 b; 70: 1144–1154

Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EHP, Armbrust W, Hoppenreijns EPA, Kamphuis S, Kuis W, Egberts TCG, Sinnema G, Rademaker CMA, Wulffraat NM. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2007–2013

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz und Bundesamt für Justiz, 2004: Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen. Verfügbar unter <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/GCP-V.pdf> (Zugriffsdatum: Stand 14.12.2020)

Burmester GR, Choy E, Kivitz A, Ogata A, Bao M, Nomura A, Lacey S, Pei J, Reiss W, Pethoe-Schramm A, Mallalieu NL, Wallace T, Michalska M, Birnboeck H, Stubenrauch K, Genovese MC. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1078–1085

Correll CK, Bullock DR, Cafferty RM, Vehe RK. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 549–553

Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, Sibilia J. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006; 33: 1377–1381

Davies R, Southwood TR, Kearsley-Fleet L, Lunt M, Hyrich KL. Medically Significant Infections Are Increased in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Etanercept: Results From the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2015; 67: 2487–2494

Diener C, Horneff G. Comparison of adverse events of biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18: 719–732

El Shabrawi-Caelen L, La Placa M, Vincenzi C, Haidn T, Muellegger R, Tosti A. Adalimumab-induced psoriasis of the scalp with diffuse alopecia: a severe potentially irreversible cutaneous side effect of TNF-alpha blockers. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 182–183

Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, Lovell DJ, Giannini EH, Robbins JL, West CR, Steidle G, Krishnaswami S, Bloom BJ. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 174–182

Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserocchi E, Baltatzis S, Vredeveld CM. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 437–440

Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, Nash P, Simon-Campos JA, Porawska W, Box J, Legerton C, Nasonov E, Durez P, Aranda R, Pappu R, Delaet I, Teng J, Alten R. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2854–2864

González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LAG. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1098-1104

Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 561–571

Hayworth JL, Turk MA, Nevskaya T, Pope JE. The frequency of uveitis in patients with juvenile inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine* 2019; 86: 685–690

Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, Foeldvari I, Föll D, Frosch M, Ganser G, Gaubitz M, Günther A, Heinz C, Horneff G, Huemer C, Kopp I, Lommatzsch C, Lutz T, Michels H, Neß T, Neudorf U, Pleyer U, Schneider M, Schulze-Koops H, Thureau S, Zierhut M, Lehmann HW. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 43–55

Hinze CH, Holzinger D, Lainka E, Haas J-P, Speth F, Kallinich T, Rieber N, Hufnagel M, Jansson AF, Hedrich C, Winowski H, Berger T, Foeldvari I, Ganser G, Hospach A, Huppertz HI, Mönkemöller K, Neudorf U, Weißbarth-Riedel E, Wittkowski H, Horneff G, Foell D. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16: 7

Horneff G. Juvenile Arthritiden. *Z Rheumatol* 2010; 69: 719-35

Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 361–376

Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 66

Horneff G, Bock F de, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, Schmeling H. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 519–525

Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Tenbrock K, Huppertz HI, Becker I. OP0186 Analysis of Uveitis Events in the BIOLOGICS in Pediatric Rheumatology (BIKER)-Registry: Table 1. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 133

Horneff G, Klein A, Ganser G, Sailer-Höck M, Günther A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017 b; 15: 78

Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, Kuemmerle-Deschner J, Haas JP, Hospach A. Comparison of treatment response, re-

mission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 272

Horneff G, Ruperto N, Burgos-Vargas R, Panaviene V, Alvarez D, Zang C, Wajdula J, Woodworth D, Vlahos B, Martini A. FRI0326 Effectiveness and safety of etanercept in paediatric subjects with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: The clipper study. *Ann Rheum Dis* 2013; 71: 424

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. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638–1644

Horneff G, Schulz AC, Klotsche J, Hospach A, Minden K, Foeldvari I, Trauzeddel R, Ganser G, Weller-Heinemann F, Haas JP. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther* 2017 a; 19: 256

Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 157–161

Jones G, Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2010; 3: 81–89

Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 860-864

Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 964–975

Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–1104

Kearsley-Fleet L, Davies R, Baildam E, Beresford MW, Foster HE, Southwood TR, Thomson W, Hyrich KL. Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1556–1565

Kessler EA, Vora SS, Verbsky JW. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10: 30

Kingsbury D, Quartier P, Santra S, Kupper H, Mozaffarian N. FRI0337 Safety and efficacy of adalimumab in children with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to <4 years or ≥ 4 years weighing <15 kg. *Ann Rheum Dis* 2013; 71: 428

Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1349–1356

Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, Ambs P, Fleischmann R. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 609–621

Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röwert J, Audring H, Kary S, Burmester GR, Sterry W, Worm M. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007; 156: 486–491

Li YC, Chou YC, Chen HC, Lu CC, Chang DM. Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 980–985

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 poly-

articular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 763–769

Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vecher RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 810–820

MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 11–19

Magli A, Forte R, Navarro P, Russo G, Orlando F, Latanza L, Alessio M. Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 1601–1606

Magnusson B. The swedish paediatric JIA-registry. *Pediatr Rheumatol* 2014; 12

Mahamid M, Mader R, Safadi R. Hepatotoxicity of tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: management decisions. *Clin Pharmacol* 2011; 3: 39–43

Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2817–2829

Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 74-80

Margetić B, Aukst-Margetić B, Bilić E, Jelusić M, Tambić Bukovac L. Depression, anxiety and pain in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Psychiatry* 2005; 20: 274–276

Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, Ilowite NT, Khubchandani R, Laxer RM, Lovell DJ, Petty RE, Wallace CA, Wulffraat NM, Pistorio A, Ruperto N. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First

Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol* 2019; 46: 190–197

McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SEA, Davidson JE, Foster HE, Gardner-Medwin J, Lunt M, Wedderburn LR, Thomson W, Hyrich KL. 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

Miehler W, Novacek G, Wenzl H, Vogelsang H, Knoflach P, Kaser A, Dejaco C, Peitritsch W, Kapitan M, Maier H, Graninger W, Tilg H, Reinisch W. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 221–256

Minden K, Niewerth M. Klinische Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis und ihre Klassifikation. *Z Rheumatol* 2008; 67: 100-110

Nakamura I, Omata Y, Naito M, Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 459–460

Niehues T, Horneff G, Michels H, Höck MS, Schuchmann L. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatol Int* 2005; 25: 169–178

Nigrovic PA, Martínez-Bonet M, Thompson SD. Implications of juvenile idiopathic arthritis genetic risk variants for disease pathogenesis and classification. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 401–410

O'Toole A, Lucci M, Korzenik J. Inflammatory Bowel Disease Provoked by Etanercept: Report of 443 Possible Cases Combined from an IBD Referral Center and the FDA. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1772–1774

Pardeo M, Wang J, Ruperto N, Alexeeva E, Chasnyk V, Schneider R, Horneff G, Huppertz HI, Minden K, Onel K, Zemel L, Martin A, Koné-Paut I, Siamopoulou-Mavridou A, Silva CA, Porter-Brown B, Bharucha KN, Brunner HI, Benedetti F de. Neutropenia Dur-

ing Tocilizumab Treatment Is Not Associated with Infection Risk in Systemic or Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2019; 46: 1117–1126

Pastore S, Naviglio S, Canuto A, Lepore L, Martelossi S, Ventura A, Taddio A. Serious Adverse Events Associated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease and Juvenile Idiopathic Arthritis in A Real-Life Setting. *Paediatr Drugs* 2018; 20: 165–171

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 classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–392

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

Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, Viola S, Martini A. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 826–832

Reuß R, Retzlaff K, Vogel S, Franke F, Oschmann P. Autoimmune hepatitis after high-dose intravenous methylprednisolone pulse in RR-MS. *Open Medicine* 2007; 2: 209

Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2019; 71: 846–863

Ruperto N, Brunner H, Tzaribachev N, Louw I, Calvo I, Zapata F, Horneff G, Foeldvari I, Kingsbury D, Joos R, Gastanaga M, Wouters C, Breedt J, Lutz T, Miraval T, Rubio N,

Elbez Y, Nys M, Wong R, Martini A, Lovell DJ. OP0056 MAINTENANCE OF CLINICAL RESPONSE IN INDIVIDUAL CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS TREATED WITH SUBCUTANEOUS ABATACEPT. Oral Presentations: BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism 2019; 062019: 99–100

Ruperto N, Brunner H, Wallace C, Toth M, Foeldvari I, Bohnsack J, Milojevic D, Rabinovich E, Vavrincova P, Kingsbury D, Marzan K, Quartier P, Minden K, Chalom E, Horneff G, Kuester RM, Dare J, Bereswill M, Kupper H, Kalabic J, Martini A, Lovell D. OP0065 Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab in Children with Moderately to Severely Active Polyarticular or Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 92-93

Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Woo P, Meiorin S, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson M, Davidson J, Foeldvari I, Imundo L, Simonini G, Oppermann J, Xu S, Shen YK, Visvanathan S, Fasanmade A, Mendelsohn A, Martini A, Giannini EH. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010 b; 69: 718–722

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Chavez-Corrales J, Huemer C, Kivitz A, Blanco FJ, Foeldvari I, Hofer M, Horneff G, Huppertz HI, Job-Deslandre C, Loy A, Minden K, Punaro M, Nunez AF, Sigal LH, Block AJ, Nys M, Martini A, Giannini EH. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 a; 62: 1792–1802

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajn bok F, Goldstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *The Lancet* 2008; 372: 383–391

Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, De Oliveira SKF, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin

L, Baildam E, Consuegra JG, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A. 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

Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1974–1984

Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 637–641

Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 141

Sim KT, Venning HE, Barrett S, Gregson RM, Amoaku WM. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA-associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline. *Ocul Immunol Inflamm* 2006; 14: 353–357

Simsek I, Yazici Y. Safety and clinical efficacy of golimumab in the treatment of arthritides. *Drug Healthc Patient Saf* 2010; 2: 169–180

Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 7: 737-744

Tebo AE, Jaskowski T, Davis KW, Whiting A, Clifford B, Zeff A, McNally B, Hill HR, Bohnsack J, Prahalad S. Profiling anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10: 29

Toledo MMM, Martini G, Gigante C, Da Dalt L, Tregnaghi A, Zulian F. Is there a role for arthroscopic synovectomy in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2006; 33: 1868–1872

van der Meer A, Wulffraat NM, Prakken BJ, Gijsbers B, Rademaker CMA, Sinnema G. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 480–485

van Dijken TD, Vastert SJ, Gerloni VM, Pontikaki I, Linnemann K, Girschick H, Armbrust W, Minden K, Prince FHM, Kokke FTM, Nieuwenhuis EES, Horneff G, Wulffraat NM. Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2011; 38: 1441–1446

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, Higgins GC, Ilowite NT, Kimura Y, Hamilton S, Johnson A, Huang B, Lovell DJ. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2012–2021

Wichary H, Gasińska T. Methylprednisolone and hepatotoxicity in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2012; 22: 64–69

William M, Faez S, Papaliodis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012; 2: 231–233

Yoo D, Jaworski J, Matyska-Piekarska E, Smiyan S, Ivanova D, Zielinska A, Raussi EK, Batalov A, Lee S, Suh J, Han N, Westhovens R. FRI0128 A novel formulation of CT-P13 (Infliximab biosimilar) for subcutaneous administration: 1-year results from a part 1 of phase I/III randomized controlled trial in patients with active rheumatoid arthritis. Poster Presentations: BMJ Publishing Group Ltd and European League against Rheumatism 2019; 733.1-733

Zisman D, Stoll ML, Butbul Aviel Y, Mellins ED. Juvenile Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2017 Annual Meeting. *J Rheumatol Suppl* 2018; 94: 11–16

Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1254–1259

9. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Herrn Professor Dr. med. Gerd Horneff für die Überlassung des Themas und die umfangreiche Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation bedanken.

Zudem gilt mein Dank Frau Monika Szemkus sowie allen anderen Mitarbeitern des Studiensekretariats unter Leitung von Prof. Dr. Horneff. Insbesondere die von Frau Szemkus geleistete Unterstützung bei der Ermittlung und Auswertung der Daten ist an dieser Stelle zu nennen. Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei Frau Ingrid Becker vom Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität Köln für die kompetente Beratung im Hinblick auf statistische Fragestellungen bedanken.

Zuletzt gilt mein großer Dank meiner Familie und meiner Freundin Sophia. Insbesondere meinen Eltern Frau Dr. Ulrike Meierhenrich-Thiele und Herrn Dr. Wilhelm Thiele danke ich für die liebevolle Unterstützung, die ich seit jeher erfahre.