

Aus dem  
CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften (CC1)  
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan N. Willich, MPH, MBA

## **Habilitationsschrift**

# **Krankheitslast der juvenilen idiopathischen Arthritis**

zur Erlangung der Lehrbefugnis  
für das Fach Epidemiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. rer. nat. Dipl.-Math. Jens Klotsche**

Eingereicht:	Oktober 2018
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Bernhard Manger
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Matthias Schneider

## Inhalt

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Einführung in die Thematik.....</b>	<b>3</b>
1.1    Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis .....	3
1.2    Definition und Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis.....	4
1.3    Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis.....	5
1.4    Kohortenstudien in der Kinder- und Jugendrheumatologie.....	6
1.4.1    Die Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher.....	7
1.4.2    Die Kohortenstudien BiKeR und JuMBO.....	9
<b>2. Zusammenfassende Darstellung eigener Ergebnisse.....</b>	<b>11</b>
2.1    Veränderung der Krankheitslast der JIA in den letzten 15 Jahren.....	11
2.1.1    Veränderung der Prävalenz und der klinischen Manifestation der Uveitis.....	11
2.1.2    Veränderung der Krankheitslast bei Patienten mit einer systemischen Arthritis.....	22
2.1.3    Die Prävalenz des Übergewichts bei Patienten mit einer JIA .....	36
2.2    Therapiesicherheit Biologika .....	46
2.3    Outcome der JIA in der Biologika Ära .....	62
2.3.1    Die Verbesserung der Lebensqualität unter Therapie mit Etanercept .....	62
2.3.2    Risikofaktoren für das Auftreten einer Uveitis bei Patienten mit einer JIA .....	73
<b>3. Diskussion.....</b>	<b>83</b>
<b>4. Zusammenfassung .....</b>	<b>91</b>
<b>5. Literatur .....</b>	<b>93</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>106</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANA	antinukleäre Antikörper
bDMARD	biologic disease-modifying anti-rheumatic drug
BiKeR	Biologika in der Kinderrheumatologie
C-HAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
cJADAS	clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drug
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
EJ	Expositionsjahre
EMA	European Medical Agency
FDA	US Food and Drug Administration
HLA	Human Leukocyte Antigen
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IPW	inverse probability weights
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JADI	Juvenile Arthritis Damage Index
JuMBO	Juvenile arthritis Methotrexate/ Biologics long-term Observation
MAS	Makrophagenaktivierungssyndrom
MRP8/14	Myeloid-related protein
MTX	Methotrexat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OA	Oligoarthritis
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PsA	Psoriasisarthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RCT	Randomisierte klinische Studie
RF	Rheumafaktor
RF-PA	Rheumafaktor-negative Polyarthritis
RF+PA	Rheumafaktor-positive Polyarthritis
sJIA	systemische Arthritis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung

# 1. Einführung in die Thematik

## 1.1 Epidemiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis

Der häufigste ärztliche Konsultationsanlass im Kindes- und Jugendalter sind Infektionserkrankungen gefolgt von Beschwerden am Bewegungsapparat (1–4). Unter den Beschwerden des Bewegungsapparates nehmen die chronisch entzündlich-rheumatischen Erkrankungen aufgrund ihres Risikos für dauerhafte Einschränkungen der Lebensqualität der Betroffenen, des mit ihnen einhergehenden Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos (5–7) und des oft langfristigen Therapiebedarfes (8,9), eine besondere Rolle bei der Differentialdiagnostik ein. Allerdings ist nur selten die Ursache für die Beschwerden am Bewegungsapparat in den chronisch entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu finden. Die klassischen chronischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen umfassen die chronischen Gelenkentzündungen, die Kollagenosen und Vaskulitiden.

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter (10–12). Die Inzidenz der JIA wird pro Jahr für Deutschland mit einer Rate von 10/100.000 Kindern unter 16 Jahren angegeben (13,14), d.h. es ist mit etwa 1.200 neuerkrankten Kindern pro Jahr zu rechnen. Europaweit geht man von einer Inzidenz zwischen 0,8 bis 23 pro 100.000 Kinder unter 16 Jahren aus (15–19). Die große Schwankungsbreite in der Inzidenzschätzung für Europa wird vorrangig der Methode der Schätzung und der untersuchten Population unter Risiko zugeschrieben (20). Bevölkerungsbezogene Studien ergaben Schätzungen im oberen Bereich der Inzidenzschätzungen (15,18,19), im Gegensatz dazu führten direkte Befragungen von Ärzten oder Schwerpunkteinrichtungen in bestimmten Regionen oder Einzugsgebieten eher zu geringeren Inzidenzschätzungen (16,17).

Die Prävalenz der JIA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegt in Deutschland bei 0,1% (14,21,22), d.h. circa 13.000 Kinder und Jugendlichen leben mit der Diagnose JIA (von 12.908.000 im Jahr 2015). Die Prävalenzschätzungen für Europa variieren aus den im vorigen Absatz angegebenen Gründen ebenfalls stark (15 bis 140 pro 100.000 Kinder) (16–18,23). Die JIA weist insgesamt eine Mädchenwendigkeit auf, ca. 2/3 der Betroffenen Kinder und Jugendlichen sind Mädchen.

Hinsichtlich der Häufigkeit der JIA beobachtet man ein gewisses Nord-Süd-Gefälle. Für die skandinavischen Länder berichtete Berntson et al. (15) eine Inzidenz von etwa 20/100.000, im Gegensatz dazu lag die geschätzte Inzidenz in Frankreich bei 3/100.000 (16). Weiterhin werden saisonale Schwankungen für die Inzidenz der JIA berichtet (24,25).

Die Ätiopathogenese der JIA ist bisher nicht vollständig geklärt, wobei verschiedene Korrelate bzw. Risikofaktoren bekannt sind. Das Risiko an einer JIA zu erkranken wird einer Kombination von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren zugeschrieben (11,26). Für die Rolle der genetischen

Faktoren bei der Krankheitsentstehung existieren belastbare Hinweise (27). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Interaktion mehrerer Gene als Risikofaktor für das Auftreten einer JIA erforderlich sind (27). Eine familiär genetische Prädisposition und die Ethnizität (28) sind ebenfalls positiv mit dem Auftreten einer JIA assoziiert (27,28). Die Rolle von krankheitsauslösenden Umweltfaktoren wird in der Literatur diskutiert, die Daten sind im Gegensatz zu den genetischen Faktoren aber weniger belastbar. Eine positive Assoziation mit der Entstehung einer JIA zeigten schwere Infektionen (unter anderem mit Enteroviren) im frühen Kindesalter (29,30), schwere psychische Belastungen und Stress (31), sozioökonomische Faktoren (32) und der Nikotinkonsum der Mutter während der Schwangerschaft (33). Eine Störung im menschlichen Mikrobiom wird ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung einer JIA diskutiert. Bei der Enthesitis-assoziierten Arthritis gibt es Hinweise auf eine Assoziation des klinischen Phänotyps und des Mikrobioms (34). Eine antibiotische Therapie kann das Mikrobiom für mindestens 6 Monate verändern (35,36). In diesem Zusammenhang legen Daten einer Fall-Kontroll Studie nahe, dass der Einsatz von Antibiotika im Kindesalter die Entstehung einer JIA begünstigt (37).

## **1.2 Definition und Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis**

Der Begriff der juvenilen idiopathischen Arthritis umfasst entsprechend der aktuell gültigen ILAR (International League of Associations for Rheumatology) Klassifikation (38,39) eine heterogene Gruppe von immunvermittelten Erkrankungen, die sich vor dem 16. Lebensjahr manifestieren und durch eine chronische Arthritis auszeichnen. Chronisch bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Gelenkentzündung unbekannter Ursache mindestens 6 Wochen anhält. Die JIA ist eine Ausschlussdiagnose. Das bedeutet, es müssen andere Erkrankungen mit einer ähnlichen klinischen Symptomatik ausgeschlossen werden. Die aktuelle ILAR Klassifikation (38) sieht sieben Kategorien vor, um das heterogene Erscheinungsbild der JIA abzubilden. Feste Ein- und Ausschlusskriterien und das klinische Erscheinungsbild in den ersten sechs Erkrankungsmonaten (Gelenkbefall, bestimmte Laborparameter, und extraartikuläre Manifestationen) bestimmen die Zuordnung zu den sieben JIA-Kategorien (Beginnform der JIA): die systemische Arthritis (sJIA), die Oligoarthritis (OA), die Rheumafaktor-negative Polyarthritits (RF-PA), die Rheumafaktor-positive Polyarthritits (RF+PA), die Psoriasisarthritis (PsA), die Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) und die undifferenzierte Arthritis. Wichtig ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass die ILAR Kriterien (38,39) keine Diagnosekriterien sind. Die ILAR Kriterien stellen den Versuch dar, die Patienten mit einer beginnenden Arthritis im Kindes- und Jugendalter möglichst homogenen und sich gegenseitig ausschließenden Gruppen zuzuführen. Dieser Versuch gelingt allerdings nur teilweise und zeigt die Grenzen der aktuellen ILAR Klassifikation auf. Man findet zum Beispiel sehr heterogene Patientenkollektive bei der sJIA (40), RF- PA (41) und PsA (42).

### 1.3 Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die JIA ist eine chronische Erkrankung und mit den derzeit zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen muss man konstatieren, dass die JIA bei mehr als 50% der Patienten bis in das Erwachsenenalter persistiert bzw. behandlungsbedürftig bleibt (43–47). Die vorrangigen Behandlungsziele sind die Erreichung einer Remission, das Erreichen einer hohen Lebensqualität und die Vermeidung langfristiger Folgeschäden an Organen und Gelenken (48) sowie das Sicherstellen einer normalen Entwicklung im Kindes- und Jugendalter. Die medikamentöse Therapie, Physiotherapie, Ergotherapie und eine psychosoziale Betreuung sind die wichtigsten Komponenten des individuellen Behandlungsplans (49,50). Die Behandlung der JIA erfolgt daher in enger Kooperation von Kinderrheumatologen mit Psychologen, Physio- und Ergotherapeuten, Sozialarbeitern sowie Kollegen anderer Fachgebiete, wie Augenärzten und Kinderorthopäden.

Die Schlüsselrolle nimmt die medikamentöse Therapie ein. Die Therapie ist individuell auf die jeweilige Form der JIA und der Krankheitsschwere abgestimmt. In den letzten Jahren wurden konsentrierte Behandlungsempfehlungen (51,52) und Leitlinien (49) zur Optimierung der Therapie der JIA entwickelt. Die medikamentöse Therapie hat sich in den letzten 15 Jahren grundlegend verändert (8,51–55). Mit der Zulassung von Etanercept im Jahr 2000 zur Behandlung der polyartikulären JIA (56–58) hielten die Biologika Einzug in die Kinder- und Jugendrheumatologie. JIA Patienten werden heutzutage immer häufiger und früher im Krankheitsverlauf mit konventionellen synthetischen und biologischen krankheitsmodifizierenden Substanzen (csDMARD: conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug bzw. bDMARD: biologic disease-modifying anti-rheumatic drug) behandelt (54,55). Diese Substanzen werden als Basistherapie bezeichnet.

Die Therapie beginnt in der Regel bei allen JIA Kategorien mit dem Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), um Schmerzen und Entzündungen zu lindern. Diese wirken analgetisch und antiphlogistisch. NSAR stellen eine wirksame, aber überwiegend symptomatische Therapieoption dar. Leichte oligoartikuläre Verläufe können sich nach mehreren Wochen oder Monaten unter NSAR Monotherapie selbst limitieren (59).

Glukokortikoide sind hochwirksame antiinflammatorische Substanzen und werden bei der JIA vorzugsweise lokal (intraartikulär oder lokal am Auge), seltener systemisch (d.h. oral oder intravenös) verabreicht. Bei schwereren Verläufen oder einer hochaktiven Arthritis kommen sie systemisch zum Einsatz. Eine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden ist auf Grund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils grundsätzlich zu vermeiden. Eine hochdosierte oder langfristige Glukokortikoidgabe ist unter anderem mit einem erhöhten Risiko für Wachstumsstörungen, Cushing Syndrom, Osteoporose und Diabetes mellitus assoziiert. Initial schwere Manifestationen der JIA können mit intravenösen Pulstherapien behandelt werden. Orale Glukokortikoide dienen oft als „Brückentherapie“, um die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung der induzierten Basistherapie zu überbrücken.

Bei unzureichendem Ansprechen auf NSAR bzw. prognostisch ungünstigen Faktoren kommen konventionell synthetische DMARDs zum Einsatz. Die Entscheidung über den Einsatz einer DMARD Therapie ist abhängig von der Aktivität der Erkrankung und der Prognose. Methotrexat (MTX) ist das am häufigsten eingesetzte csDMARD in der Kinder- und Jugendrheumatologie (55). Dreiviertel der Patienten mit polyartikulärer JIA zeigten in Studien ein gutes Ansprechen auf MTX (60–62). Allerdings kann die Langzeitanwendung von MTX durch eine hohe Rate unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) limitiert sein. Hervorzuheben sind Übelkeit, Erbrechen, Dermatitis und Transaminasenanstieg (62–64). Die gastrointestinalen Probleme und die Konditionierung auf MTX (65) werden unter dem Begriff der MTX Intoleranz zusammengefasst. Es wird geschätzt, dass bis zu 50% der JIA Patienten (63,66) eine MTX Intoleranz entwickeln. Im Vergleich zu MTX haben die anderen konventionellen DMARDs, wie Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Ciclosporin A, Azathioprin und Leflunomid, eine geringere Bedeutung bei der Behandlung der JIA, wobei neben MTX nur Hydroxychloroquin und Sulfasalazin bei der JIA zugelassen sind.

Bei csDMARD Therapieversagen oder dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter csDMARD Therapie, stehen biologische DMARDs zur Therapieeskalation zur Verfügung. Diese gentechnologisch hergestellten Substanzen greifen gezielt in den Entzündungsprozess ein und hemmen entzündungsfördernde Botenstoffe. Man unterscheidet auf Grund verschiedener Wirkprinzipien verschiedene Gruppen: i) zytokingerichtete Biologika, wie TNF Inhibitoren (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab), IL-1 Blocker (Anakinra und Canakinumab), IL-6 Hemmer (Tocilizumab), IL-12/23 Inhibitoren (Ustekinumab), IL-17 Inhibitoren (Secukinumab) und ii) zellgerichtete Biologika, wie T-Zell-Kostimulationsblocker (Abatacept) und B-Zell-depletierende Substanzen (Rituximab). Nicht alle der genannten Substanzen sind für die Behandlung der JIA zugelassen und die Wirksamkeit ist abhängig von der vorliegenden JIA Kategorie (50,53,67). Etanercept ist das in der Kinder- und Jugendrheumatologie am häufigsten eingesetzte bDMARD gefolgt von Adalimumab (55,68). Beide Substanzen zeigten in Studien eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei polyartikulären Verläufen der JIA (56–58,69–73). Mit dem Auslaufen des Patentschutzes für einzelne bDMARD drängen sogenannte Biosimilars auf den Markt (74). Im Gegensatz zu Generika bei klassischen niedermolekularen Substanzen, sind Biosimilars mit dem Originalpräparat nicht völlig identisch, der Wirkstoff ist lediglich vergleichbar (74). Eine weitere Substanzklasse, die sogenannten kleinmolekularen Substanzen, steht in der Zukunft zur Behandlung der JIA zur Verfügung. Aktuell befindet sich der Janus-Kinase Inhibitor Tofacitinib in der klinischen Prüfung bei Kindern und Jugendlichen mit einer polyartikulären JIA (75).

## **1.4 Kohortenstudien in der Kinder- und Jugendrheumatologie**

Die Einführung der Biologika als Therapieoption für eine schwer verlaufende JIA (50,53,59) bei Kinder- und Jugendlichen hat nicht nur die langfristige Prognose der Erkrankung dramatisch

verbessert, sondern auch aus epidemiologisch methodischen Gesichtspunkten ist die Kinder- und Jugendrheumatologie in eine neue Ära eingetreten.

Die Prüfung dieser Substanzen in randomisierten klinischen Studien oder die prospektive Untersuchung von JIA Patienten in Kohortenstudien ging mit der Entwicklung von standardisierten Methoden zur Bewertung der aktuellen klinischen Präsentation und des Therapie Outcomes einher. Wichtige und etablierte Instrumente sind der JADAS (76–78) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, die Wallace-Kriterien (79,80) zur Definition einer inaktiven Erkrankung und Remission, der JADI (Juvenile Arthritis Damage Index) (81) zur Beurteilung des artikulären und extra-artikulären Schadens, die PedACR Response Kriterien (82) zur Messung der Effektivität einer Intervention, sowie der C-HAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) (83) und PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) (84) als vom Patienten berichtete Outcomes zur Bewertung der Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Das primäre Ziel randomisierter klinischer Studien ist der Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie und dementsprechend kurz ist oft der Nachuntersuchungszeitraum (55). Weiterhin leiden RCT teilweise an einer fehlenden externen Validität der Studienergebnisse (85). Aus diesem Grund wird Kohortenstudien zur Bewertung der langfristigen Krankheitsprognose oder auch der langfristigen Therapiesicherheit der eingesetzten Substanzen eine besondere Rolle zugeschrieben. Die standardisierte Messung der Exposition, die prospektive Nachbeobachtung der eingeschlossenen Probanden und die Möglichkeit der zeitlichen Zuordnung der Exposition zum Outcome sind nur einige der Stärken einer Kohortenstudie (86). Die Durchführung einer Kohortenstudie hält aber auch einige Herausforderungen bereit. Es besteht unter anderem ein erhebliches Potential für das Auftreten von verzerrenden Faktoren (86) wie zum Beispiel das Problem eines vorzeitigen Studienabbruchs oder auch das sogenannte „Confounding by indication“ (87).

Eine aktuelle Übersicht der bestehenden Kohortenstudien mit dem Fokus auf das Krankheitsbild der JIA hat Beukelman et al. (88) bereitgestellt. Die Kohortenstudien unterteilen sich in die Inzeptionskohorten, die Beobachtungsstudien mit dem Einschluss prävalenter und inzidenter JIA Fälle und die JIA Behandlungsregister. Mit der Inzeptionskohorte ICON (Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis) (89), der Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlichen (90,91) und der Biologika Register BiKeR und JuMBO (55,92) verfügen wir in Deutschland über große Kohorten zur Beurteilung der Prognose und Therapiesicherheit bei Patienten mit einer JIA.

#### **1.4.1 Die Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher**

Krankheitsregister und Kohortenstudien spielen bei der Beurteilung von Krankheitsprognose und Krankheitsverläufen bei rheumatischen Erkrankungen eine immer größere Rolle. In der Regel beschränken sich diese Kohorten aber auf ausgewählte Krankheitsbilder (z.B. autoinflammatorische



Erkrankungen, AID Register (93)) oder Therapien (z.B. Biologika behandelte JIA Patienten (9,92,94–96)). Einen Überblick über das gesamte Spektrum und die Versorgungssituation entzündlich-rheumatischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter in Deutschland liefert die im Jahr 1997 vom Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin initiierte Kinderkerndokumentation. In der Kinderkerndokumentation werden die soziodemographischen bzw. klinischen Merkmale sowie die Versorgungssituation der Patienten einmal pro Jahr standardisiert mit einem Arzt-, Patienten- bzw. Elternbogen dokumentiert. Patienten mit einer prävalenten oder inzidenten entzündlich-rheumatischen Erkrankung werden konsekutiv von den teilnehmenden kinderrheumatologischen Einrichtungen in die Studie eingeschlossen. Die Kinderkerndokumentation ist eine Querschnittstudie im jeweiligen Erfassungsjahr, eine Wiederdokumentation ist per Studiendesign optional. Mit Hilfe der Jahresscheiben der Jahre 1997 bis 2017 können unter anderem zeitliche Veränderungen in der Versorgungspraxis und in den Krankheitsparametern, als auch regionale und einrichtungsspezifische Varianzen abgebildet werden. Die Kinderkerndokumentation kann als bundesweit repräsentative Stichprobe für Kinder und Jugendliche mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen angesehen werden (54,90,97). Die JIA ist die häufigste Diagnose in der Kerndokumentation (90) (2000: 2070 (62%) JIA; 2004: 4158 (71%) JIA, 71%; 2015: 8649 (60%) JIA). Im Jahr 2015 wurden bundesweit circa 70% der Kinder und Jugendlichen bis 18 Jahre mit einer JIA in der Kinderkerndokumentation erfasst, unter Berücksichtigung der aktuellen Schätzung von insgesamt 13000 Betroffenen (14,21).

Die stetige Zunahme an dokumentierenden Einrichtungen (1997: n=12; 2006: n=40; 2015: n=64) und dokumentierten Fälle (1997: n=1600; 2006: n=6350; 2015: n=13015) zeugt von der Wichtigkeit und Akzeptanz dieses Instrumentes für die Kinder- und Jugendrheumatologie in Deutschland.

Die Kinderkerndokumentation erlaubt auch die Betrachtung von individuellen Krankheitsverläufen eines Patienten. Die Wiederdokumentationsrate für einen Patienten liegt bei ca. 50% (54). Dadurch kann unter Umständen ein Selektionsbias (86) in der Längsschnittstichprobe eingeführt werden, welcher in der Analyse und Interpretation der Daten zu beachten ist.

Die Querschnittsdaten und Längsschnittsdaten der Kinderkerndokumentation dienen als Grundlage zur Bestimmung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei JIA in den Jahren 2003 bis 2012 (98), der Häufigkeit der Uveitis bei JIA in den Jahren 2002 bis 2013 (99), der Untersuchung von Risikofaktoren und des Einflusses einer DMARD Therapie auf das Auftreten einer JIA-assoziierten Uveitis (100) und Analyse der Veränderung der Krankheitsaktivität und Versorgungssituation, insbesondere der medikamentösen Therapie, zwischen 2000 und 2013 bei Patienten mit einer systemischen Arthritis bei einer maximaler Erkrankungsdauer von 12 Monaten (54).

## 1.4.2 Die Kohortenstudien BiKeR und JuMBO

Etanercept wurde als erstes bDMARD zur Behandlung von Patienten mit einer JIA im Jahr 2000 in Deutschland zugelassen, gefolgt von Adalimumab, Abatacept, Tocilizumab, Canakinumab und Golimumab in den darauf folgenden Jahren. Die Zulassung beruht auf Daten doppelt verblindeter randomisierter klinischer Studien (RCT) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanzen (56–58,73,101–103). Die restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien der RCT, sowie die kleinen Patientenkollektive (<200 Patienten) und relativ kurzen Nachbeobachtungsdauern (< 400 Patientenjahre) limitieren die Evidenz zum Nutzen und der Risiken der bDMARD Verschreibung in der Routineversorgung. Zink et al. (85) konnten mit Daten des deutschen Biologikaregisters RABBIT (104–106) zeigen, dass sich circa nur 1/3 der Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis, die in der Routineversorgung mit einem bDMARD behandelt wurden, für den Einschluss in eine RCT qualifizierten.

Im Jahr 2008 und 2009 veröffentlichte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration (FDA)) insgesamt 48 Fälle mit malignen Erkrankungen auf der Basis von Spontanberichten bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 22 Jahren, welche vor dem 18. Lebensjahr mit einem TNF Inhibitor behandelt wurden. Die FDA schlussfolgerte, dass möglicherweise bei Kindern und Jugendlichen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer malignen Erkrankung unter Therapie mit einem TNF Inhibitor besteht und veröffentlichte daraufhin eine Black-Box Warnung. Die Zulassungsbehörden FDA und European Medical Agency (EMA) forderten in der Zwischenzeit, dass Kinder und Jugendliche unter bDMARD Therapie langfristig beobachtet werden und die Aufmerksamkeit vor allem auf seltene Ereignisse mit langer Latenzzeit (unter anderem Mortalität und maligne Erkrankungen) und Ereignisse von speziellem Interesse (unter anderem Infektionen, Uveitis und entzündliche Darmerkrankungen) gerichtet wird.

Vor diesem Hintergrund und der potentiell langfristigen Exposition der Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit diesen Substanzen wurde im Jahr 2001 das JIA-Register BiKeR (Biologika in der Kinderrheumatologie) ins Leben gerufen (92). BiKeR verfolgt das Ziel, die Medikamentensicherheit und Wirksamkeit neu zugelassener bDMARDs in der JIA Routineversorgung zu untersuchen. In den ersten Jahren wurden Kinder und Jugendliche mit einer JIA und Beginn einer Therapie mit Etanercept ins Register eingeschlossen. Mit der Zulassung von MTX zur Behandlung einer polyartikulären JIA im Jahr 2005 wurde eine Biologika naive MTX Kontrollgruppe im Register etabliert. Die Rekrutierung der MTX Kontrollgruppe wurde 2011 abgeschlossen. In der Zwischenzeit werden auch Patienten mit anderen zugelassenen bDMARD (Adalimumab, Abatacept, Tocilizumab, Canakinumab und Golimumab) in BiKeR beobachtet. Mit Erreichen des 18. Lebensjahres wechseln die JIA Patienten von der pädiatrischen in die Erwachsenen Versorgung (107–109). Mit diesem Schritt endet die Beobachtung in BiKeR. Die weitere Beobachtung dieser Patienten bis in das Erwachsenenalter wird durch das im Jahr 2007 gestartete Follow-up Register JuMBO (Juvenile arthritis Methotrexate/ Biologics long-term Observation) sicher gestellt (9,55,68). Bei der halbjährlichen Follow-up Untersuchung in BiKeR und JuMBO werden klinische Daten zur Charakterisierung der

Krankheitsaktivität, des aktuellen Gesundheitszustandes, zu Therapie und Therapiewechsel und dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhoben. Im August 2017 waren ca. 3900 Kinder und Jugendliche mit einer JIA in BiKeR eingeschlossen und 1208 junge Erwachsene ins JuMBO Register überführt. Beide Register kommen auf eine mittlere Beobachtungsdauer von 9,1 Jahren und diese addieren sich auf insgesamt 10650 Patientenjahre. BiKeR und JuMBO sind die größten JIA Register in der Kinder- und Jugendrheumatologie und sichern die langfristige Beobachtung der Medikamentensicherheit der eingesetzten DMARDs in der Therapie der JIA über einen langen Zeitraum bis in das Erwachsenenalter.

Beide Register haben in der Zwischenzeit wichtige Daten zum Auftreten unerwünschter Arzneimittelereignisse generiert, unter anderem von malignen Erkrankungen (68,110,111), schwerwiegenden Infektionen (68,112), chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (68,113) und Uveitiden (68,114) unter DMARD Therapie, sowie zum Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Etanercept und Adalimumab im Vergleich zur MTX Kontrollgruppe (68). Die Wirksamkeit der DMARD Therapien in der Routineversorgung der JIA wurde ebenfalls mit Daten der beiden Register untersucht (115–123).

## 2. Zusammenfassende Darstellung eigener Ergebnisse

### 2.1 Veränderung der Krankheitslast der JIA in den letzten 15 Jahren

#### 2.1.1 Veränderung der Prävalenz und der klinischen Manifestation der Uveitis

**P1:** Tappeiner C, **Klotsche J**, Schenck S, Niewerth M, Minden K, Heiligenhaus A (2015). Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(6), 936-944.

Die Uveitis, eine Entzündung des Augeninneren, ist eine extra-artikuläre Manifestation der JIA (124–126). Man unterscheidet zwischen einer asymptomatischen oder symptomatisch auftretenden Uveitis. Kinder und Jugendliche mit einer Oligoarthritis oder RF-Polyarthritis entwickeln in der Regel eine asymptomatische Uveitis. Diese Form der Uveitis verläuft meist ohne Rötung und Schmerzen und ist von außen nicht erkennbar. Bei der Mehrzahl der Patienten sind ANA im Blut nachweisbar. Die symptomatische Uveitis beobachtet man typischerweise bei Patienten mit einer EAA und geht mit einer Rötung und Schmerzen des Auges einher. Diese Form der Uveitis kommt vor allem bei HLA-B27 positiven Patienten vor (125).

In den letzten Jahren wurde kontrovers diskutiert, ob die Häufigkeit der JIA assoziierten Uveitis und der Uveitis Folgekomplikationen rückläufig sind (127–130). Mit den Daten der Kinderkerndokumentation wurde untersucht, ob sich der Rückgang der Prävalenz der Uveitis und assoziierten Folgekomplikationen zwischen 2002 und 2013 auch für Deutschland zeigte. Insgesamt konnten 18.555 (2002: 2.705; 2007: 3.399; 2013; 5.303) Patienten mit einer JIA in die Analyse eingeschlossen werden. Die Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt im Mittel 4,4 Jahre krank und zeigten die erwartete Verteilung der JIA Kategorien. In der Kinderkerndokumentation zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Uveitis Prävalenz von 13% im Jahr 2002 auf 11,6% im Jahr 2013. Dieser Rückgang war ausgeprägter in den JIA Kategorien OA und RF- PA. Das Auftreten einer Uveitis war positiv assoziiert mit den JIA Kategorien OA und EAA, einer längeren JIA Erkrankungsdauer, ANA Positivität, einer hohen JIA Krankheitsaktivität und einem jüngeren JIA Erkrankungsalter. Die Uveitis wurde in der Kinderkerndokumentation mit Hilfe des Uveitismoduls klinisch detaillierter charakterisiert. Zwischen 2002 und 2013 konnte ein deutlicher Rückgang der Prävalenz der Uveitis Folgekomplikationen verzeichnet werden (2002: 33,6%; 2013: 23,9%), vor allem das Auftreten eines Kataraktes, einem Makulaödem und Bandkeropathien verringerte sich im Beobachtungszeitraum. Weiterhin konnte eine signifikante Verbesserung des mittleren Visus, eine Verringerung des Anteiles von Patienten mit einer relevanten Visusminderung (Visus <0,4) und ein Rückgang der

Augenoperationen beobachtet werden. Besonders eindrücklich war die Zunahme des Anteiles der Patienten mit einer inaktiven Uveitis (2002: 30,6%; 2013: 65,3%). Die Veränderungen der Häufigkeit und Schwere der Uveitis im Beobachtungszeitraum gingen mit einer relevanten Veränderung der JIA Therapie einher, speziell wurde dieser Trend auch bei Patienten mit einer Uveitis beobachtet. Methotrexat und bDMARDs wurden zwischen 2002 und 2013 immer häufiger eingesetzt. Über 80% der Uveitispatienten wurden mit einem DMARD behandelt. Methotrexat (62%) und Adalimumab (24%) waren die am häufigsten eingesetzten Basistherapeutika im Jahr 2013.

Hier findet sich folgende Arbeit: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9482>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.



















## 2.1.2 Veränderung der Krankheitslast bei Patienten mit einer systemischen Arthritis

**P2: Klotsche J**, Raab A, Niewerth M, Sengler C, Ganser G, Kallinich T, Niehues T, Hufnagel M, Thon A, Hospach T, Horneff G, Minden K (2016). Outcome and Trends in Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the German National Pediatric Rheumatologic Database, 2000–2013. *Arthritis & Rheumatology*, 68(12), 3023-3034. doi: 10.1002/art.39796

Die systemische Arthritis repräsentiert circa 5-15% der JIA Patienten und manifestiert sich sehr oft im frühen Kindesalter. Die sJIA kann als die schwerste Form der JIA angesehen werden. Trotz des geringen Anteils der sJIA an der JIA insgesamt trägt die sJIA einen hohen Anteil der JIA assoziierten Mortalität und Morbidität. Die geschätzte Mortalitätsrate liegt zwischen 0,6% bis 4% (131–133) und das lebensbedrohliche Makrophagen Aktivierungssyndrom tritt vorrangig bei Patienten mit einer sJIA auf (134,135). Mit Hilfe der Daten der Kinderkerndokumentation wurde untersucht, ob sich die klinischen Charakteristika und die Behandlung bei Patienten mit einer sJIA im ersten Erkrankungsjahr zwischen 2000 und 2013 verändert haben. Das 3-Jahres Outcome wurde an einer Teilstichprobe von sJIA Patienten, die mindestens 3 Jahre dokumentiert wurden, untersucht.

Insgesamt konnten 597 sJIA Patienten mit einer maximalen Erkrankungsdauer von 12 Monaten untersucht werden. Im Mittel waren die Patienten 5,5 Monate erkrankt und die mittlere Dauer zwischen Erkrankungsbeginn und Erstkontakt zum Kinderreumatologen lag bei einem Monat, wobei sich diese Dauer nicht signifikant zwischen den Jahren 2000 und 2013 veränderte. Die mittlere Krankheitsaktivität, gemessen mit dem klinischen JADAS (cJADAS, clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score, (77,78,136)), verbesserte sich im ersten Erkrankungsjahr signifikant in den 14 Beobachtungsjahren von 7,2 auf 3,7 Punkte. Der Anteil der Patienten in inaktiver Erkrankung (cJADAS $\leq$ 1) stieg deutlich von 19% im Jahr 2000 auf 41% in 2013. Es konnten auch signifikante Verbesserungen in den Patienten-berichteten Parametern Funktionseinschränkungen, Schmerz und allgemeiner Gesundheitszustand nachgewiesen werden. Der Anteil der Patienten mit einem MAS (2000: 2,3%; 2013: 4,6%) oder Wachstumsverzögerungen (2000: 18,8%; 2013: 15,9%) blieb nahezu unverändert.

Das 3-Jahres Outcome konnte für 133 sJIA Patienten untersucht werden. Diese longitudinal beobachtete Teilstichprobe unterschied sich in ihren soziodemografischen und klinischen Merkmalen nicht signifikant von der Ausgangsstichprobe. Insgesamt drei von vier sJIA Patienten hatten eine inaktive Erkrankung (cJADAS $\leq$ 1) zur 3-Jahres Nachuntersuchung, 34% waren in einer medikamentenfreien inaktiven Erkrankung und 36% in einer inaktiven Erkrankung unter DMARD oder Glukokortikoid Therapie. Ein Erkrankungsalter vor dem 18. Lebensmonat, keine Gelenkbeteiligung oder das Fehlen systemischer Entzündungszeichen zu Studieneinschluss waren positiv mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine medikamentenfreie inaktive Erkrankung nach 3 Jahren assoziiert. Die kumulative Inzidenz eines MAS lag bei 4,8% (n=6) im 3-Jahres Follow-up. Drei Patienten

entwickelten ein MAS im 1-Jahres Follow-up, ein Patient im 2-Jahres und zwei Patienten im 3-Jahres Follow-up. Die interessante Frage der Therapie und einem möglichen Zusammenhang vor dem Auftreten eines MAS konnte mit den Daten der Kinderkerndokumentation nicht beantwortet werden. Die Therapie mit den IL-1 Inhibitoren Anakinra und Canakinumab und dem IL-6 Inhibitor Tocilizumab führte zu einer Reduktion der Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. Vor dem Beginn der Therapie mit den IL-1 und IL-6 Inhibitoren wurden fast 90% der Patienten mit systemischen Glukokortikoiden behandelt, diese Rate halbierte sich unter bDMARD Therapie. Ein weiteres wichtiges Outcome sind Wachstumsstörungen, auch im Hinblick auf die Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. Jeder vierte Patient (n=29, 22,8%) zeigte mindestens eine Phase von Wachstumsverzögerungen innerhalb des 3-Jahres Untersuchungszeitraums. Patienten mit Wachstumsverzögerungen wurden signifikant häufiger mit Glukokortikoiden und insbesondere hochdosierten Glukokortikoiden behandelt. Diese Patienten wiesen im Mittel eine höhere Krankheitsaktivität auf, gemessen mit dem JADAS, verglichen mit Patienten ohne Wachstumsverzögerungen.

Die Krankheitslast der sJIA Patienten im ersten Erkrankungsjahr hat sich in den letzten 14 Jahren insgesamt verringert, die Krankheitsaktivität war im Mittel besser kontrolliert und Patienten erreichten signifikant häufiger die Therapieziele einer inaktiven Erkrankung und normalen Alltagsfunktion. Dies ging einher mit einer besseren Versorgungssituation für Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen im allgemeinen, der Etablierung von konsentierten Therapieempfehlungen (52,137) und deren Umsetzung in der Routineversorgung, dem schnelleren Zugang zu spezialisierten multidisziplinären Behandlungszentren und einer schnelleren und effektiveren Kontrolle der Krankheitsaktivität durch systemische und intraartikuläre Glukokortikoide und der Möglichkeit der Therapieeskalation mit IL-1 und IL-6 Inhibitoren (138,139).



Hier findet sich folgende Arbeit: <https://doi.org/10.1002/art.39796>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

























### 2.1.3 Die Prävalenz des Übergewichts bei Patienten mit einer JIA

**P3:** Schenck S, Niewerth M, Sengler C, Trauzeddel R, Thon A, Minden K, **Klotsche J** (2015). Prevalence of overweight in children and adolescents with Juvenile idiopathic arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 44(4), 288-295. doi: 10.3109/03009742.2014.999351

Übergewicht und Adipositas sind unter anderem mit einem erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder auch Typ 2 Diabetes assoziiert (140). In der deutschen Allgemeinbevölkerung lag 2005 die Übergewichtsprävalenz für die 2 bis 17-Jährigen Kinder und Jugendliche bei 15%. Eine Untersuchung von Schulkindern in Europa (140) ergab eine Übergewichtsprävalenz von 18% und man beobachtete einen jährlichen Anstieg von 0,55% bis 1,65%. Mögliche Ursachen für Übergewicht kann man in genetischen Faktoren, ungesundem Essverhalten oder auch im Bewegungsmangel finden (140). Daher liegt es nahe, dass Kinder und Jugendliche mit einer JIA durch potentiell kurz- und langfristige Funktionseinschränkungen (141–144) ein höheres Risiko für Übergewicht tragen. Weitere potentielle Risikofaktoren für Übergewicht bei JIA Patienten sind die Therapie mit Glukokortikoiden, insbesondere mit hochdosierten Glukokortikoiden (145), sowie die im Vergleich zu gesunden Kontrollen unterschiedliche Körperzusammensetzung mit reduzierter Muskelmasse und einem erhöhten Anteil an Fettmasse (146,147). Das Ziel dieser Untersuchung war, die Übergewichts- und Adipositasprävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit einer JIA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu bestimmen. Der Zusammenhang zwischen klinischen und soziodemographischen Parametern, Lebensstilfaktoren und dem Auftreten von Übergewicht wurde bei Patienten mit einer JIA analysiert.

Die Querschnitterhebungen der Jahre 2003 bis 2012 der Kinderkerndokumentation wurden für die Analyse genutzt. Die insgesamt 19048 untersuchten JIA Patienten waren im Mittel 12,5 Jahre alt und seit 4 Jahren erkrankt. Die mittlere Krankheitsaktivität (JADAS-10) lag bei 5,5 und der mittlere C-HAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) bei 0,2. Die Hälfte der Patienten hatten eine Oligoarthritis und 15% eine RF- PA. Die soziodemographischen Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Untersuchungsjahren. Im Untersuchungszeitraum stieg der Anteil der Patienten mit einer csDMARD oder bDMARD Therapie kontinuierlich an (csDMARD: 2003 49% und 2012 57%; bDMARD: 2003 5% und 2012 18%). Der Anteil der Patienten ohne Therapie mit systemischen Glukokortikoiden stieg signifikant (2003 81% und 2012 89%).

Es konnte ein signifikanter Rückgang der Übergewichtsprävalenz von 14,2% im Jahr 2003 auf 8,3% im Jahr 2012 beobachtet werden. Dieser Rückgang beruhte vorrangig auf den zunehmend geringeren Anteil von JIA Patienten mit Adipositas im Untersuchungszeitraum (2003 6,5% und 2012 1,8%). Die Veränderung der Übergewichtsprävalenz war signifikant mit einem sinkenden Anteil von Patienten mit Funktionseinschränkungen zwischen 2003 und 2012 assoziiert. Eine seltenere körperliche Aktivität in der Freizeit und die Therapie mit systemischen Glukokortikoiden waren positiv

mit Übergewicht assoziiert. Patienten mit einer systemischen Arthritis zeigten die größte Veränderung in der Übergewichtsrate, diese sank von 21,6% im Jahr 2003 auf 11,5% im Jahr 2012. Eine bessere Funktion (C-HAQ) und der rückläufige Anteil von Patienten mit einer Therapie mit systemischen Glukokortikoiden, einhergehend mit einem häufigeren Einsatz von bDMARDs (2003 6,9% und 2012 30,7%), waren signifikant mit Rückgang der Übergewichtsrate bei der sJIA assoziiert.

Die Querschnitterhebung der Kinderkerndokumentation des Jahres 2006 wurde für den Vergleich der Übergewichtsprävalenz mit der KIGGS-Basiserhebung der Jahre 2003 bis 2006 (148), einer repräsentativen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen der Allgemeinbevölkerung, herangezogen. Die Übergewichtsprävalenz unterschied sich nicht signifikant zwischen den JIA Patienten (14,4%) und den Kindern und Jugendlichen der Bevölkerung (15%). Allerdings waren Patienten mit einer sJIA bzw. EAA signifikant häufiger übergewichtig (21,8% bzw. 18,6%) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Übergewicht war positiv mit Funktionseinschränkungen, einer geringerer körperlicher Bewegung in der Freizeit und der Therapie mit systemischen Glukokortikoiden assoziiert. Das unterstreicht die Bedeutung der sportlichen Aktivität bei Patienten mit einer JIA. Kinder und Jugendliche mit einer JIA sollten abhängig von ihrer Krankheitsaktivität dazu ermutigt werden, am Schulsport teilzunehmen und eine körperlich aktive Freizeitgestaltung anzustreben.

Hier findet sich folgende Arbeit: <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.999351>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

















## 2.2 Therapiesicherheit Biologika

**P4:** Minden K, **Klotsche J**, Niewerth M, Horneff G, Zink A (2013). Biologics register JuMBO: Long-term safety of biologic therapy of juvenile idiopathic arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 72(4), 339-346. doi: 10.1007/s00393-012-1063-z

**P5:** **Klotsche J**, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, Minden K (2016). Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(5), 855-861. doi: 10.1136/annrheumdis-annrheumdis-2014-206747

Die Therapie der JIA hat sich mit der Einführung der Biologika als Therapieoption für schwere Verläufe der JIA in den letzten 15 Jahren grundlegend verändert. In der Zwischenzeit wird jeder dritte Patient mit einer polyartikulären JIA mit einem bDMARD behandelt. Weiterhin fehlten bisher prospektiv erhobene Daten zum Auftreten von UAW und schweren UAW unter bDMARD Exposition im Vergleich zur Exposition mit Methotrexat, dem am häufigsten eingesetzten csDMARD in der Kinder- und Jugendrheumatologie. Das Ziel der vorliegenden Analyse der Daten des BiKeR Registers und des Follow-up Registers JuMBO war, das Auftreten von UAW und Ereignissen von besonderem Interesse unter Exposition mit Etanercept oder Adalimumab im Vergleich zur Biologika naiven MTX Kontrollgruppe zu untersuchen.

In dieser Arbeit wurde eine unerwünschte Arzneimittelwirkung der Substanz zugeschrieben, falls das Ereignis unter Therapie oder in den ersten drei Monaten nach Absetzen der Substanz aufgetreten war. Das Auftreten maligner Erkrankungen oder das Versterben eines Patienten wurden mit dem jemals exponiert Ansatz bewertet, d.h. das Ereignis wurde der Substanz zugeordnet, falls der Patient jemals im Verlauf vor Auftreten der malignen Erkrankung mit dieser Substanz behandelt wurde. Biologika behandelte Patienten haben im Mittel eine schwerer verlaufende JIA Grunderkrankung, insbesondere eine höhere und länger anhaltende Krankheitsaktivität, eine längere Krankheitsdauer und sie werden häufiger mit Glukokortikoiden als Begleitmedikation behandelt, verglichen mit Patienten unter einer MTX Monotherapie. Auf Grund dieser Tatsache, dem sogenannten „confounding by indication“, sind beide Patientengruppen nur bedingt miteinander vergleichbar. Dieser Problematik wurde in der statistischen Analyse der Daten Rechnung getragen und die Therapieentscheidung des Kinderrheumatologen bei Registereinschluss mittels eines Propensity Scores und der mögliche Therapiewechsel im Beobachtungszeitraum mit einem logistischen Regressionsmodells modelliert.

In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die jemals mit Etanercept (n=1414, 4461 Expositionsjahre (EJ)), Adalimumab (n=320, 493 EJ) oder mit einer MTX Monotherapie (n=1455, 2907 EJ) behandelt wurden. Die Patienten waren bei Registereinschluss im Mittel 3,5 Jahre erkrankt und 43% der Patienten hatten eine Polyarthrititis. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 5,5 Jahren.

Insgesamt wurden 75 schwere UAW (2,6 pro 100 EJ) unter MTX, 199 (4,5 pro 100 EJ) unter Etanercept und 23 (4,7 pro 100 EJ) unter Adalimumab berichtet. Jedes fünfte schwere UAW war ein JIA Krankheitsschub oder eine medizinische Prozedur und 8% der Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt im Kausalzusammenhang zur Substanz gesehen. Das Infektionsrisiko war für Etanercept (5,7 pro 100 EJ) und Adalimumab (11,4 pro 100 EJ) signifikant höher als unter MTX Monotherapie (5,5 pro 100 EJ). Schwere Infektionen wurden häufiger unter der Kombinationstherapie von Etanercept mit MTX berichtet im Vergleich zur Etanercept Monotherapie. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen hinsichtlich des Auftretens viraler oder bakterieller Infektionen, einer Sepsis und der Infektion mit Varizellen und Windpocken. Acht Patienten entwickelten im Therapieverlauf eine maligne Erkrankung. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Malignom Inzidenzrate zwischen Etanercept (0,09 pro 100 Beobachtungsjahre), Adalimumab (0,25 pro 100 Beobachtungsjahre) und der MTX Kontrollgruppe (0,09 pro 100 Beobachtungsjahre). Andererseits lag die Malignomrate in BiKeR und JuMBO um den Faktor 3 deutlich über jener der Allgemeinbevölkerung. Inzidente Uveitiden und inzidente chronisch entzündliche Darmerkrankungen waren häufiger unter Etanercept Monotherapie aufgetreten als unter Etanercept Kombinationstherapie. Die Inzidenzrate für beide immunvermittelte Erkrankungen unter Etanercept Kombinationstherapie war vergleichbar mit dem Auftreten beider Erkrankungen in der MTX Kontrollgruppe.

Mit der Analyse der Register BiKeR und JuMBO konnten erstmals Daten zur Therapiesicherheit der drei am häufigsten in der Kinder- und Jugendrheumatologie eingesetzten DMARDs Etanercept, Adalimumab und MTX vorgelegt werden. Das ist die bisher größte Untersuchung zur langfristigen Therapiesicherheit von Etanercept und Adalimumab in der Routineversorgung gemessen an der Größe des untersuchten Patientenkollektivs, der Dauer des Nachuntersuchungszeitraums bis in das Erwachsenenalter und der beobachteten Expositionsjahre. Es sind nur wenige UAW und schwere UAW im Beobachtungszeitraum aufgetreten. Die Studie bestätigt die gute Tolerierbarkeit der Substanzen bei Kindern und Jugendlichen mit einer JIA. Eine Etanercept Monotherapie scheint das Auftreten einer Uveitis oder einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung nicht zu verhindern. Das Risiko für inzidente chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Uveitiden unter Etanercept Monotherapie bedarf weiterer Untersuchungen in anderen Kohorten.



Hier findet sich folgende Arbeit: <https://doi.org/10.1007/s00393-012-1063-z>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.













Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-annrheumdis-2014-206747>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.















## 2.3 Outcome der JIA in der Biologika Ära

### 2.3.1 Die Verbesserung der Lebensqualität unter Therapie mit Etanercept

**P6: Klotsche J, Minden K, Thon A, Ganser G, Urban A, Horneff G (2014).** Improvement in Health-related Quality of Life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. *Arthritis Care & Research*, 66(2), 253-262. doi: 10.1002/acr.22112

Das Erreichen einer hohen Lebensqualität bei Patienten mit einer JIA ist eines der primären Therapieziele. Das Konzept der Lebensqualität ist nach der WHO Definition des Begriffes der Gesundheit mehrdimensional und umfasst die Bereiche der körperlichen Symptome, des Funktionsstatus und den Einfluss der Erkrankung auf die psychische Gesundheit und das soziale Rollenverhalten. Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory, (149)) ist ein weit verbreitetes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit einer rheumatischen Erkrankung. Das Ziel dieser Untersuchung war, die Veränderung der Lebensqualität in den ersten 12 Monaten nach dem Beginn einer Therapie mit Etanercept zu analysieren.

Die Lebensqualität wurde bei 61 Kindern mit einer JIA in den ersten 6 Monaten nach Therapiestart mit Etanercept monatlich gemessen und im weiteren Verlauf nach 9 und 12 Monaten. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten hatten eine Rheumafaktor-negative Polyarthritis, waren zu Therapiebeginn im Mittel seit 3,4 Jahren erkrankt und 10,0 Jahre alt. Das Vorliegen von Funktionseinschränkungen und Schmerzen war mit einer geringeren Lebensqualität zu Therapiebeginn assoziiert. Die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich signifikant in den ersten 6 Behandlungsmonaten. Im weiteren Therapieverlauf berichteten die Patienten keine weitere Verbesserung ihrer Lebensqualität. Das Erreichen einer inaktiven Erkrankung und die Verringerung des Schmerzes waren positiv mit der Verbesserung der Lebensqualität assoziiert. Die Verbesserung der Lebensqualität war geringer für Patienten unter einer Kombinationstherapie von Etanercept mit MTX verglichen zur Etanercept Monotherapie. Das Vorliegen einer Begleiterkrankung beeinträchtigte die Lebensqualität der Patienten signifikant bei Therapiestart. Die individuellen Verläufe der Lebensqualität in den ersten 12 Monaten nach Therapiestart wurden mit Latenten Klassenanalysen untersucht. Es konnten 2 Gruppen von Patienten identifiziert werden. Die erste Gruppe zeigte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in den ersten drei Therapiemonaten, welche mit der Veränderung in der Krankheitsaktivität einherging. Die zweite Gruppe von Patienten war charakterisiert durch die zeitlich verzögerte Verbesserung der Lebensqualität 3 Monate nach Therapiebeginn. Patienten in der ersten Gruppe zeigten weniger aktive Gelenke und berichteten weniger Schmerzen und Funktionseinschränkungen bei Therapiebeginn im Vergleich zu Patienten in der zweiten Gruppe.

Hier findet sich folgende Arbeit: <https://doi.org/10.1002/acr.22112>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.























### 2.3.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer Uveitis bei Patienten mit einer JIA

**P7:** Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, Heiligenhaus A, Minden K, **Klotsche J** (2016). Impact of Antiinflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database. *Arthritis Care & Research*, 68(1), 46-54. doi: 10.1002/acr.22649

Die Uveitis ist eine extra-artikuläre Manifestation der JIA und tritt mit einer Häufigkeit von 9 bis 13% auf (125,150). Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer Uveitis im Krankheitsverlauf sind ein frühes JIA Erkrankungsalter, kurze Krankheitsdauer, die JIA Kategorie OA und der Nachweis von ANA. Es gibt erste Hinweise aus epidemiologischen Studien (130,151), dass eine DMARD Therapie das Auftreten einer Uveitis verhindern kann. Mit den Daten der Kinderkerndokumentation wurde der Zusammenhang zwischen einer DMARD Therapie und dem Auftreten einer Uveitis untersucht.

In dieser Studie wurden 3512 Patienten mit einer Krankheitsdauer von maximal 12 Monaten bei Erstdokumentation und einer Wiederdokumentation für mindestens 2 Jahre in der Kinderkerndokumentation eingeschlossen. Insgesamt entwickelten 431 Patienten eine Uveitis im Beobachtungszeitraum, bei 180 Patienten (42%) trat die Uveitis im ersten Erkrankungsjahr auf, bei 60 Patienten (14%) im zweiten Erkrankungsjahr und bei 66 Patienten (15%) im dritten Erkrankungsjahr. Die bekannten Risikofaktoren ANA Positivität und frühes JIA Erkrankungsalter konnten bestätigt werden. Eine hohe Krankheitsaktivität (klinischer JADAS-10 > 10) und eine hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit (>35 mm/ Stunde) im ersten Erkrankungsjahr waren mit dem Auftreten einer Uveitis im weiteren Krankheitsverlauf assoziiert. Das Risiko für das Auftreten einer Uveitis war signifikant niedriger bei Patienten unter MTX Therapie oder einer bDMARD Kombinationstherapie mit MTX. Die Uveitisinzidenz lag bei 5,9% bei Patienten mit einer Kombinationstherapie von Etanercept und MTX. Diese Rate war signifikant niedriger für Patienten mit einer Kombinationstherapie von Adalimumab und MTX (1,4%). Patienten mit einer frühen MTX Therapie im Krankheitsverlauf zeigten eine signifikant niedrigere Uveitisrate (4,8% versus 8,5%) im Verlauf. Diese Ergebnisse bestätigten sich bei Patienten mit Oligoarthritis und Rheumafaktor-negativer Polyarthritis, die JIA Kategorien mit dem höchsten Uveitis Risiko. Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität (klinischer JADAS-10) im Verlauf, zeigten ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer Uveitis.

Hier findet sich folgende Arbeit: <https://doi.org/10.1002/acr.22649>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.



















### 3. Diskussion

Die juvenile idiopathische Arthritis ist eine chronische Erkrankung mit Beginn im Kindes- und Jugendalter. Bei mehr als 50% der Patienten persistiert die JIA bis in das Erwachsenenalter (43–47). Vor diesem Hintergrund sind die Kontrolle der Entzündung der Gelenke bzw. der Krankheitsaktivität, das Erreichen einer Remission, Verhinderung von Gelenkschäden und langfristiger Behinderungen, sowie das Erreichen der bestmöglichen Lebensqualität die wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung der JIA.

Die Krankheitslast der JIA hat sich in den letzten Jahren deutlich verringert. Die Versorgungssituation der Patienten, ein schnellerer Zugang zu spezialisierten multidisziplinären Behandlungszentren (54), der Einzug von konsentierten Therapieempfehlungen (52,137) und deren Umsetzung in der Routineversorgung, sowie der breite Einsatz von konventionellen DMARDs und die Einführung der Biologika in der Behandlung der JIA haben einen entscheidenden Anteil an dieser Entwicklung.

Das Erreichen einer inaktiven Erkrankung oder sogar Remission sind wichtige Therapieziele. Die einzelnen Studien sind hinsichtlich der Rate des Erreichens einer inaktiven Erkrankung teilweise schwer vergleichbar. Shoop-Worrall et al. (152) zeigten, dass der Anteil der Patienten in inaktiver Erkrankung maßgeblich von der angewandten Definition der Inaktivität abhängt. Etablierte Definitionen für eine inaktive Erkrankung sind das ärztliche Globalurteil der Krankheitsaktivität auf einer numerischen Rating Skala (0-10) von null (82), die Wallace- bzw. modifizierten Wallace Kriterien (79,80), und der JADAS-10 bzw. klinische JADAS-10 kleiner oder gleich eins (76,77). Dementsprechend variierten die Raten für eine inaktive Erkrankung im Patientenkollektiv der CAPS (Childhood Arthritis Prospektive Study ) Studie (152) im 1-Jahres Follow-up zwischen 25% (Wallace Kriterien) und 67% für das ärztliche Globalurteil, 38% erreichten eine inaktive Erkrankung nach JADAS-10 bzw. klinischen JADAS-10. Basierend auf den modifizierten Wallace Kriterien erreichten in der deutschen JIA Frühkohorte ICON (Inception Cohort Of Newly diagnosed children with JIA) 1,5 Jahre nach Diagnosestellung 73% der JIA Patienten eine inaktive Erkrankung (89). Diese Rate fiel in der kanadischen Frühkohorte ReACCh-Out (Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing Outcomes study) mit 45% deutlich niedriger aus (61). Auffällig war in beiden Kohorten, dass die Rate stark zwischen den JIA-Kategorien variierte (ICON: zwischen 51% PsA bis 89% sJIA). ReACCh-Out startete die Patientenrekrutierung fünf Jahre vor ICON im Jahr 2005. Mögliche Erklärungen für den Unterschied in den Raten des Erreichens einer inaktiven Erkrankung im 1-Jahres Follow-up sind die im Mittel kürzere Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung (3,0 Monate in ICON versus 4,3 in ReACCh-Out) und die deutlich intensivere medikamentöse Therapie mit MTX (65% in ICON versus 48% in ReACCh-Out) und bDMARDs (21% in ICON versus 5% in ReACCh-Out) im ersten Behandlungsjahr (61,89) in ICON. Diese Daten könnten einen Hinweis liefern, dass auch bei der JIA ein sogenanntes „window of opportunity“ existieren könnte (153,154), d.h. dass es ein Zeitfenster nach Erstauftreten der Symptome gibt, in dem die Behandlung mit DMARDs starten sollte,

um das bestmögliche Outcome für den Patienten zu erreichen. In der langfristigen Betrachtung ist das Erreichen einer medikamentenfreien Remission (12 zusammenhängende Monate ohne Medikation) das primäre Behandlungsziel. Die Remissionsraten liegen in Abhängigkeit der untersuchten Kohorten und Erkrankungsdauer zwischen 35% und 59% (44,47,137,155).

Das Erreichen einer klinischen Remission ist in der Biologika Ära ein realistisches Therapieziel und wird von über der Hälfte der Patienten erreicht (47,61). Damit rückt die Frage des Absetzens einer csDMARD oder bDMARD Therapie nach Erreichen einer Remission in den Fokus des Kinder- und Jugendrheumatologen. Der Nutzen des Absetzens ist neben dem Kostenaspekt vor allem in der Limitation der Expositionszeit, dem Wunsch des Patienten und der Vermeidung von UAW unter immunsupprimierender Therapie zu sehen. Dem Absetzen der DMARD Therapie stehen aber auch die potentiellen Risiken des Wiederaufflammens der rheumatischen Entzündung (156), des Auftretens von JIA Komplikationen wie der Uveitis (100,114) und dem diskutierten Effektivitätsverlust einer bDMARD Therapie nach Neubeginn (157) gegenüber. In der Routineversorgung wird eine DMARD Therapie nach Erreichen einer inaktiven Erkrankung häufig abgesetzt. Guzman et al. (61) zeigten in der kanadischen JIA Frühkohorte ReACCh-Out, dass nach zwei bis drei Jahren bei circa der Hälfte der Patienten nach Erreichen einer inaktiven Erkrankung die DMARD Behandlung gestoppt wurde. Im BiKeR Register wurde deutlich weniger häufig ein Absetzen der Therapie dokumentiert, bei 30% der Patienten in der MTX und bei 21% der Patienten in der Etanercept Kohorte (158,159). Ernüchternd erscheinen allerdings die beschriebenen hohen Flare-Raten nach dem Absetzen. Für 55% bis 79% (156,158–163) der JIA Patienten wurde von einem Krankheitsschub im weiteren Beobachtungszeitraum berichtet, wobei schon über 40% der Patienten (156,162) einen Krankheitsschub innerhalb der ersten 12 Monate nach Absetzen der Therapie erlebten. Gegenwärtig existieren keine Therapieleitlinien bzw. konsentierten Handlungsempfehlungen für das Absetzen der Therapie, einer Dosisreduktion oder Verlängerung des Zeitraums zwischen zwei DMARD Gaben bei der JIA. Des Weiteren spielen auch die individuellen Bedürfnisse des Patienten eine große Rolle (164). Die Datenlage bezüglich möglicher Prädiktoren für ein erfolgreiches Absetzen ist übersichtlich und sehr heterogen. Das zeigt sich darin, dass kein Prädiktor konsistent eine signifikante Assoziation zum erfolgreichen Absetzen über mehrere Studien gezeigt hat. Patienten mit einer sJIA (156,162) oder EAA (162,163) entwickelten weniger häufig einen Krankheitsschub, RF+PA Patienten (156,163) zeigten höhere Flare Raten im Vergleich zu den anderen JIA Kategorien. Eine positive Assoziation zwischen einer anhaltenden Remission nach Absetzen und einer kürzeren Erkrankungsdauer vor dem Beginn der ersten DMARD Therapie (159) bzw. eine längere Dauer in inaktiver Erkrankung vor Absetzen der DMARD Therapie (158,162) konnte ebenfalls in Studien nachgewiesen werden. Der letzte Punkt, die Zeit in inaktiver Erkrankung vor DMARD Absetzen, wird kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite steht die klinische Erfahrung und Wahrnehmung einer geringeren Flare Rate bei Patienten in inaktiver Erkrankung für mindestens 12 Monate vor Absetzen (164), auf der anderen Seite die Ergebnisse eines RCT von Foell und Kollegen (165), welche diese Beobachtung nicht bestätigten. Unsere Analyse dieser Fragestellung im BiKeR Register bestätigte die klinische Beobachtung (158). Die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsschubes nach MTX Absetzen auf Grund einer inaktiven Erkrankung war eine Funktion der Dauer in inaktiver Erkrankung vor Absetzen. Patienten mit einer

inaktiven Erkrankung von mindestens 12 Monaten vor Absetzen zeigten eine signifikant geringere Flare Rate. In der klinischen Studie von Foell et al. (165) wurden Patienten mit Erreichen einer inaktiven Erkrankung unter MTX eingeschlossen und randomisiert zwei Gruppen zugeteilt. Patienten im ersten Studienarm setzten MTX sechs Monate nach Studieneinschluss ab, im zweiten Studienarm wurde MTX nach zwölf Monaten abgesetzt. Am Studienende konnten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Flare Rate zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Ein möglicher Erklärungsansatz für die gegensätzlichen Ergebnisse könnte am unterschiedlichen methodischen Herangehen liegen. Foell et al. (165) rekrutierten Patienten nach Erreichen einer inaktiven Erkrankung in ihre Studie. Ein relevanter Anteil von Patienten (10,4% und 23,0% im ersten und zweiten Studienarm) erlebte einen JIA Krankheitsschub unter MTX vor dem Absetzen. Das bedeutet aber auch, dass für diese Patienten die Zeit in inaktiver Erkrankung unterbrochen war und nicht 6 bzw. 12 Monate betrug. Wir wählten im BiKeR Register Patienten aus, bei denen der Kinderrheumatologe MTX auf Grund einer inaktiven Erkrankung abgesetzt hat. Die Zeit in kontinuierlich inaktiver Erkrankung wurde vor dem Absetzen bestimmt, d.h. in unserer Analyse gab es keine Unterbrechung der Zeit in inaktiver Erkrankung.

Der bestmögliche Wert bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Kinder- und Jugendrheumatologen und das Fehlen von systemischen Zeichen sind Komponenten zur Definition einer klinischen Remission nach Wallace (79,80). Es wird in der Literatur diskutiert, ob das Vorliegen einer klinischen Remission überhaupt das Absetzen einer Therapie rechtfertigt, vielmehr sei das Vorliegen einer immunologischen Remission von Bedeutung (165–167). Die Zeit in inaktiver Erkrankung vor Absetzen könnte theoretisch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer immunologischen Remission erhöhen. Der Biomarker MRP8/14 (Myeloid-related protein) wurde zur Messung der immunologischen Remission von Foell et al. (165) getestet. MRP8/14 zeigte eine signifikante Assoziation zum Auftreten einer subklinischen Entzündung in den Gelenken. Das Vorliegen erhöhter MRP8/18 Werte war prädiktiv für einen folgenden JIA Krankheitsschub. Alternativ können auch bildgebende Verfahren wie die Ultraschalluntersuchung (167,168) oder das fluoreszensoptische Verfahren Xiralite (169) zur Identifikation subklinischer Entzündung in den Gelenken zum Einsatz kommen.

Das Erreichen einer optimalen Lebensqualität für den Patienten gewinnt als Therapieziel zunehmend an Bedeutung, da die JIA alle Bereiche des Lebens des Kindes und seiner Familie beeinflusst. Studien zeigten, dass JIA Patienten im Mittel eine signifikant niedrigere Lebensqualität im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe haben (43,170–172). Die Therapie der JIA hat einen Effekt auf die Verbesserung der Lebensqualität. Biologika behandelte Patienten verbesserten sich signifikant in der Lebensqualität unter Therapie (46,122,173,174). Es gibt aber auch Hinweise, dass Patienten mit einer inaktiven JIA in ihrer Lebensqualität das Niveau einer gesunden Kontrollkohorte erreichten (175). Wir konnten mit den Daten der JIA Frühkohorte ICON zeigen, dass die nach dem aktuellen Therapiestandard behandelten Patienten in den ersten sechs Monaten im Mittel die Lebensqualität gesunder Kontrollen erreichten. Daten aus dem Biologika Register JuMBO zeigen außerdem, dass sich die Lebensqualität der Patienten seit Einführung der biologischen Medikamente

kontinuierlich verbesserte. Im Vergleich zu einer historischen JIA Kohorte (171) zeigten die JuMBO Patienten, die zu Beginn der Biologika Ära (2000-2004) mit einem bDMARD behandelt wurden, eine deutliche Verbesserung in der Lebensqualität (9). Im weiteren Verlauf konnten wir einen kontinuierlichen Anstieg in der Lebensqualität nachweisen, aber das Niveau der Allgemeinbevölkerung erreichten die schwer betroffenen JuMBO Patienten nicht in allen Bereichen. Der Grad der Funktionseinschränkung ist ein wesentlicher Einflussfaktor für die subjektiv erreichte Lebensqualität (122,170,176). In Abhängigkeit vom untersuchten Kollektiv berichteten 36% bis 58% (5,6,9,44,46,137,142) der JIA Patienten von Funktionseinschränkungen in Alltag. Das Vorliegen und der Grad von Funktionseinschränkungen wird maßgeblich von der Krankheitsaktivität (9) und den JIA Kategorien (6,142) determiniert, weniger von der Krankheitsdauer (9). Die Funktionsfähigkeit ist neben der Lebensqualität ein wichtiger vom Patient berichteter Outcome Parameter zur Messung des Behandlungserfolges. In der Kinderkerndokumentation (2000 bis 2015) kann man eine stetige Zunahme des Anteiles der Patienten ohne Funktionseinschränkungen beobachten. Dieser Trend wird begleitet von der immer früheren und intensiveren Therapie mit csDMARDs und bDMARDs in diesem Patientenkollektiv.

Mit Blick auf die potentiell lange Exposition der schwerer betroffenen JIA Patienten mit csDMARDs und bDMARDs, rücken die fatalen Outcomes einer malignen Erkrankung und die Mortalität in den Fokus. Die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von malignen Erkrankungen und einer DMARD Therapie gibt, ist bisher nicht befriedigend beantwortet.

Die Beurteilung des Malignomrisikos bei JIA Patienten gestaltet sich aus mehreren Gründen schwierig. Maligne Erkrankungen treten im Kindes- und Jugendalter äußerst selten auf. Im Jahr 2016 wurden 2.056 Krebserkrankungen unter 12.900.000 Kindern und Jugendlichen (Inzidenz von 16 Fällen pro 100.000) im deutschen Kinderkrebsregister gemeldet. Maligne Erkrankungen können sich mit einer Latenzzeit auch Jahre nach Exposition mit einer Substanz entwickeln. Weiterhin kommt erschwerend hinzu, dass die betreffenden Patienten oft auch mit mehreren immunsupprimierenden Substanzen im Krankheitsverlauf exponiert waren und die entsprechende Zuordnung zur Substanz schwierig wird. Es besteht auch die Hypothese, dass eine langanhaltend hohe Krankheitsaktivität das Entstehen von Malignomen begünstigt, wie schon bei erwachsenen Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis gezeigt wurde (177). Jedoch verändert sich die Krankheitsaktivität in Abhängigkeit von der Therapie über die Zeit. In der Zwischenzeit scheint allgemein akzeptiert, dass das erhöhte Malignomrisiko partiell durch die JIA Erkrankung erklärt werden kann (68,111,178–180). JIA Patienten tragen ein 3-fach erhöhtes Malignomrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (68,111,178). Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand scheint die Therapie mit MTX, Etanercept und Adalimumab dieses Risiko nur marginal zu erhöhen (68,111,178–180). Für die anderen zugelassenen biologischen Substanzen existieren bisher nur Einzelfallberichte oder Registerstudien mit sehr kleinen Ereigniszahlen. Abschließend kann man konstatieren, dass die langfristige Beobachtung der JIA Patienten in Registern wie BiKeR und JuMBO eine wichtige Aufgabe der Kinder und Jugendrheumatologie ist, um die Sicherheit der eingesetzten Substanzen im Hinblick auf das

Auftreten von Erkrankungen mit einer langen Latenzzeit, wie z.B. malignen Erkrankungen, beurteilen zu können.

Die Mortalität bei JIA-Patienten ist in den letzten 30 Jahren deutlich zurückgegangen. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die Mortalitätsrate bei Patienten mit einer JIA erhöht (131,181). Die geschätzte Letalität bei Kindern und Jugendlichen mit einer JIA lag bei 4% vor 1980. Die Rate war für Patienten mit einer sJIA mit 14% nochmal deutlich darüber (182). Schwere Infektionen und die Entwicklung einer Amyloidose waren die häufigsten Todesursachen. Eine Analyse des britischen JIA Biologikaregisters (183) zeigte einen Rückgang der Mortalität bei JIA auf 0,4% für das Jahr 2016. Patienten mit einer systemischen Arthritis zeigten einen noch deutlicheren Rückgang auf 2,6%. Eine vergleichbare Mortalität (0,2%) konnten wir mit bisher 6 dokumentierten Todesfällen in den Registern BiKeR und JuMBO sehen. Es ist aber zu beachten, dass die berichtete Letalität aus dem britischen und deutschen Biologika Registern nicht auf das gesamte JIA Spektrum übertragen werden kann, da in den Registern tendenziell die schwer betroffenen JIA-Patienten beobachtet werden. Man kann daher davon ausgehen, dass die Mortalität unter allen JIA-Patienten unter 0,2% liegt.

Das Studiendesign einer doppelt-verblindeten randomisierten klinischen Studie gilt als der Goldstandard in der klinischen Forschung (1), unter anderem zum Nachweis der Wirksamkeit eines Medikamentes, zur Findung einer optimalen Dosis oder zum Testen der besten Kombinationstherapie. Die doppelt-verblindete randomisierte Zuteilung zu den Experimentalgruppen sichert bei optimaler Durchführung einen unverzerrten Schätzer für den Therapieeffekt (184). Sehr oft bestimmen restriktive Ein- und Ausschlusskriterien das Design eines RCT. Diese sollen den Nachweis des möglichst reinen Therapieeffektes unter Ausschluss von systematischen Fehlern und konfundierenden Variablen sichern. Unter diesem Aspekt leidet die externe Validität eines RCT, aber dessen interne Validität ist hoch. Die Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus einem RCT auf die breite Routineversorgung ist daher durchaus kritisch zu sehen. Am konkreten Beispiel der rheumatoiden Arthritis (85) zeigte sich, dass vorrangig ältere und multimorbide Patienten, Patienten mit einer geringeren Krankheitsaktivität oder starken Funktionseinschränkungen die Ein- und Ausschlusskriterien der RCT verfehlten. In der Kinder- und Jugendrheumatologie existiert bisher keine solche Untersuchung. Man kann aber davon ausgehen, dass die Situation sich ähnlich gestaltet. Eine weitere Limitation bei der Bewertung der Verträglichkeit der getesteten Substanzen ist die relativ kurze Nachbeobachtungsdauer in einem RCT. Die valide Bewertung der Verträglichkeit hinsichtlich selten auftretender Ereignisse oder von Ereignissen mit einer mittleren bis langen Latenzzeit scheint vor diesem Hintergrund sehr fraglich und ist erst nach einer breiten und längeren klinischen Anwendung möglich (185). Diese Lücke füllen die Kohortenstudien. Kohortenstudien sind Beobachtungsstudien an einem oft breit definierten Patientengut, die per definitionem keine vom Studiendesign gesteuerte Intervention vorsehen.

Die Firmen der pharmazeutischen Industrie wurden mit Inkrafttreten der 16. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) im Jahr 2012 verpflichtet, nichtinterventionelle Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsprüfungen (Phase IV) vorzulegen, um Erkenntnisse bei der Anwendung neu



zugelassener oder registrierter Substanzen in der Routineversorgung zu sammeln. Für die Kinder- und Jugendrheumatologie in Deutschland existiert eine solche Kohortenstudie bereits seit dem Jahr 2001. Mit der Zulassung von Etanercept zur Behandlung von polyartikulären Verläufen der JIA wurde das Biologika Register BiKeR (92) etabliert. Die langfristige Beobachtung im Erwachsenenalter der in BiKeR eingeschlossenen Patienten sichert das Follow-up Register JuMBO (9,55). Beide Register stellen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der in der Kinder- und Jugendrheumatologie eingesetzten DMARD, insbesondere der bDMARD, in der Routineversorgung der JIA-Patienten zur Verfügung.

Kohortenstudien bergen mitunter Fallstricke bei der Auswertung und Interpretation der gesammelten Daten. Systematische Fehler können in jeder Studienphase auftreten und diese reduzieren die interne Validität einer Kohortenstudie. Der Attritionbias und das Confounding spielen neben vielen weiteren verzerrenden Faktoren bei der Auswertung der Biologika Register eine prominente Rolle. Ein Bias beschreibt eine systematische Verzerrung der Studienergebnisse, dessen Ursachen im Studiendesign, in der Datenerhebung, oder auch bei der Publikation der Studienergebnisse zu finden sind. In der Konsequenz führt ein Bias zum Berichten falscher Ergebnisse (86). Im Gegensatz zum Bias beschreibt das Confounding das Wirksamwerden von Störfaktoren, die das Ergebnis einer Studie beeinflussen. Prinzipiell sind die berichteten Studienergebnisse bei Vorliegen von konfundierenden Parametern korrekt, führen allerdings zu falschen Schlüssen (86).

In randomisierten klinischen Studien und Kohortenstudien werden die Studienteilnehmer über einen definierten Studienzeitraum prospektiv nachuntersucht. Eine besondere Herausforderung beim Durchführen prospektiver Studien stellt die Nachuntersuchung aller Studienteilnehmer zu jedem Untersuchungszeitpunkt dar. Eine hohe Rate an Studienabbruchern, bezeichnet als Attrition- bzw. Selektionsbias, kann die Ergebnisse einer Studie verzerren. Ein potentieller Selektionsbias kann in den Biologika Registern BiKeR und JuMBO an zwei Stellen im Studiendesign auftreten. Es ist wichtig, die dokumentierenden Zentren und Studienteilnehmer durch ein gut organisiertes Studienmonitoring zu motivieren, dass der Patient die Studie nicht vorzeitig verlässt. Das ist vor allem eine Herausforderung bei Patienten mit einem positiven Verlauf der JIA, da diese unter Umständen den Kinderreumatologen oder Erwachsenenreumatologen nicht mehr regelmäßig oder gar nicht mehr konsultieren (107,109). Der zweite kritische Zeitpunkt im Studienverlauf ist der Übergang von der Adoleszenz in das junge Erwachsenenalter bzw. der Transfer der Patienten vom BiKeR in das JuMBO Register. Diese Lebensphase beinhaltet zahlreiche Herausforderungen für die betroffenen Patienten, unter anderem der Einstieg in das Berufsleben und der damit verbundenen Ablösung vom Elternhaus oder auch das Vorliegen entwicklungstypischer Probleme (186). Circa 13% der jungen Erwachsenen lehnten eine Weiterdokumentation in JuMBO ab (109), wobei auch persönliche Gründe eine entscheidende Rolle spielten (109). Insgesamt beobachtet man eine höhere Teilnahmebereitschaft unter schwerer betroffenen und mit Biologika behandelten JIA Patienten (109). Dieses systematische Ausscheiden der Studienpatienten in BiKeR und JuMBO und der daraus resultierenden Gefahr verzerrter Studienergebnisse sollte in der statistischen Analyse Beachtung finden. Mit der

Mehrfachersetzung fehlender Werte (multiple imputation) (187–190), dem Likelihood-Ansatz mit gemischten linearen Modellen (191,192) oder der Modellierung des Selektionsprozesses durch gewichtete Analysen (IPW, inverse probability weights) (193) stehen gut untersuchte und akzeptierte statistische Methoden zu Verfügung. Gute Erfahrungen konnten wir mit dem Einsatz gemischter linearer Modelle in unseren Arbeiten (54,68,122) bei der Analyse longitudinaler Daten machen.

Die Wirksamkeit von Etanercept (56–58), Adalimumab (73) oder Tocilizumab (102) in Kombination mit MTX oder als Monotherapie wurde bei polyartikulärer JIA erfolgreich in randomisierten klinischen Studien nachgewiesen. Jedoch fehlt es bisher an sogenannten Head-to-Head Vergleichen, d.h. der Vergleich der Wirksamkeit zwischen den einzelnen Substanzen. In der Kinder- und Jugendrheumatologie existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine RCT zum direkten Vergleich der Wirksamkeit der bDMARD. Aktuell befindet sich auch keine solche Studie in der Planungsphase. Einzelne Head-to-Head Vergleichsstudien wurden bisher in der Erwachsenenrheumatologie (194) durchgeführt. Eine Möglichkeit des direkten Vergleiches der einzelnen Wirkprinzipien bei der Behandlung der JIA können die Daten der Biologikaregister bieten, aber dieser Vergleich wartet mit methodischen Herausforderungen auf. Ein besonderes Augenmerk muss bei diesen Vergleichen auf den auftretenden Indikationsbias bzw. dem sogenannten Confounding by indication gelegt werden. Die Ursache ist in der reinen Beobachtung der Patienten im Register zu finden. Die Entscheidung über die Therapie bzw. Gabe des Wirkstoffes wird nicht wie bei einem RCT zufällig vorgenommen, sondern obliegt dem behandelnden Kinderrheumatologen und dessen Einschätzung der aktuellen Krankheitsaktivität und dem bisherigen Krankheits- und Therapieverlauf. In der Konsequenz führt die nichtrandomisierte Zuteilung der Patienten in einer Kohortenstudie zu einer Ungleichverteilung der beobachteten und der nicht beobachteten Patientenmerkmale zwischen den Behandlungsgruppen. Der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit kann daher nicht ausschließlich auf den Therapieeffekt zurück geführt werden, sondern kann auf systematischen Unterschieden zwischen den Gruppen beruhen (87). Das Beispiel des Vergleiches der im BiKeR Register mit Etanercept und Tocilizumab behandelten Polyarthritispatienten zeigte (115), dass sich beide Kohorten in ihren klinischen Merkmalen unterschieden. Der beachtenswerteste Unterschied war, dass 96% der Patienten Etanercept als erstes bDMARD nach MTX Therapieversagen erhielten und Tocilizumab in nur 19% der Fälle, d.h. Tocilizumab wurde überwiegend bei Patienten nach mindestens einem bDMARD Versagen eingesetzt. Bedingt durch dieses Verschreibungsverhalten waren die Patienten in der Tocilizumab Kohorte circa 3 Jahre länger erkrankt (115). Daher würde der Vergleich der mit Etanercept und Tocilizumab behandelten Patienten in BiKeR hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit tendenziell Tocilizumab benachteiligen, da diese Patienten länger und etwas schwerer erkrankt waren. Daher war eine Adjustierung für den Indikationsbias in der statistischen Analyse erforderlich (87). Eine Möglichkeit bietet die Adjustierung des statistischen Vergleiches zwischen den Behandlungsgruppen mittels Regressionsverfahren. In den letzten Jahren hat sich die Alternative der Erstellung eines näherungsweise experimentellen Designs über Propensity Score Methoden (195,196) etabliert. Die Therapieentscheidung des Kinderrheumatologen wird mittels eines logistischen Regressionsmodells modelliert unter Berücksichtigung von Merkmalen, welche potentiell

zur Therapieentscheidung geführt haben. In der nachfolgenden statistischen Analyse werden Patienten mit ähnlicher Therapiewahrscheinlichkeit aber unterschiedlicher Behandlung miteinander verglichen. Auf dieser Grundlage konnten wir im BiKeR Register den ersten Head-to-Head Vergleich bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen Etanercept, Adalimumab und Tocilizumab durchführen (115). In der unadjustierten Analyse existierten signifikante Unterschiede hinsichtlich des Erreichens einer Remission zwischen den drei Substanzen. Diese waren nicht mehr existent nach der Propensity-Score-Adjustierung der Analyse (115). Der ursprünglich beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte auf die unterschiedliche Verteilung der Patientenmerkmale innerhalb der Gruppen zurückgeführt werden.

Beobachtungsstudien tragen einen wichtigen Teil zum Erkenntnisgewinn in der Medizin bei. Nicht alle Fragestellungen können mit einer randomisierten klinischen Studie auf Grund ethischer Bedenken und Machbarkeitsgründen bearbeitet werden (197). Die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie sollten auf Grund der vielfältigen Möglichkeiten des Auftretens von verzerrenden Faktoren und konfundierenden Variablen stets mit Vorsicht interpretiert und kritisch hinterfragt werden.

## 4. Zusammenfassung

Die juvenile idiopathische Arthritis ist eine chronische Erkrankung mit Beginn im Kindes- und Jugendalter. Bei mehr als 50% der Patienten persistiert die JIA bis in das Erwachsenenalter. Vor diesem Hintergrund sind die Kontrolle der Entzündung der Gelenke bzw. der Krankheitsaktivität, das Erreichen einer Remission, Verhinderung von Gelenkschäden und langfristiger Behinderungen, sowie das Erreichen der bestmöglichen Lebensqualität die wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung der JIA. Die Krankheitslast der JIA hat sich in den letzten Jahren deutlich verringert. Die Versorgungssituation der Patienten, ein schnellerer Zugang zu spezialisierten multidisziplinären Behandlungszentren, der Einzug von konsentierten Therapieempfehlungen und deren Umsetzung in der Routineversorgung, sowie der breite Einsatz von konventionellen DMARDs und die Einführung der Biologika in der Behandlung der JIA haben einen entscheidenden Anteil an dieser Entwicklung. Das Therapieziel einer inaktiven Erkrankung wird heutzutage bei bis zu 75% der Patienten erreicht, wobei die Raten zwischen den Studien stark variieren, abhängig von der Definition der inaktiven Erkrankung, der Kohorte, der Erkrankungsdauer und dem Beobachtungszeitraum. Das Erreichen einer optimalen Lebensqualität für den Patienten gewinnt neben anderen vom Patienten berichteten Parametern als Therapieziel zunehmend an Bedeutung, da die JIA alle Bereiche des Lebens des Kindes und seiner Familie beeinflusst. Bisherige Studien zeigen weiterhin im Mittel eine signifikant niedrigere Lebensqualität der JIA Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es gibt aber auch Hinweise, dass Patienten mit einer inaktiven JIA in ihrer Lebensqualität das Niveau einer gesunden Kontrollkohorte erreichen können. Daten aus dem Biologika Register JuMBO zeigten, dass sich die Lebensqualität der Patienten seit der Einführung der biologischen Medikamente kontinuierlich verbesserte. Der Grad der Funktionseinschränkung ist ein wesentlicher Einflussfaktor für die subjektiv erreichte Lebensqualität. In der Kinderkerndokumentation (2000 bis 2015) kann man eine stetige Zunahme des Anteiles der Patienten ohne Funktionseinschränkungen beobachten. Dieser Trend wird begleitet von der immer früheren und intensiveren Therapie mit csDMARDs und bDMARDs in diesem Patientenkollektiv.

Mit dem Blick auf die potentiell lange Exposition der schwerer betroffenen JIA Patienten mit csDMARDs und bDMARDs rückt die Therapiesicherheit und damit vor allem auch die fatalen Outcomes einer malignen Erkrankung oder die Mortalität in den Blick. Der derzeitige Kenntnisstand bezüglich des Zusammenhanges zwischen dem Auftreten von malignen Erkrankungen und einer DMARD Therapie lässt keinen endgültigen Schluss zu. Die Beurteilung des Malignomrisikos bei JIA Patienten gestaltet sich aus mehreren Gründen als schwierig. Gründe sind das seltene Auftreten maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, die möglicherweise lange Latenzzeit nach Exposition bis zum Auftritt und das Zuordnungsproblem bei Exposition mit mehreren immunsupprimierenden Substanzen im Krankheitsverlauf. Allgemein akzeptiert ist das 3-fach erhöhte Malignomrisiko bei JIA Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Die Therapie mit MTX, Etanercept und Adalimumab scheint das Malignomrisiko nur marginal zu erhöhen. Die Mortalität bei JIA-Patienten ist in den letzten 30 Jahren deutlich zurückgegangen. Im Vergleich zur

Allgemeinbevölkerung ist die Mortalitätsrate bei Patienten mit einer JIA aber weiterhin erhöht. Die geschätzte Letalität bei Kindern und Jugendlichen mit einer JIA lag bei 4% vor 1980 und 0,4% im Jahr 2016. Die langfristige Beobachtung der JIA Patienten in Registern wie BiKeR und JuMBO ist eine wichtige Aufgabe der Kinder und Jugendrheumatologie, um die Sicherheit der eingesetzten Substanzen im Hinblick auf das Auftreten von seltenen Erkrankungen und Erkrankungen mit einer langen Latenzzeit beurteilen zu können.

## 5. Literatur

1. Haas JP. Chronische muskuloskelettale Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009;157:647–654.
2. Huppertz H-I. Gelenkschmerzen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 146:5–11.
3. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. 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.
4. Vikat A, Rimpelä M, Salminen JJ, Rimpelä A, Savolainen A, Virtanen SM. Neck or shoulder pain and low back pain in Finnish adolescents. *Scand J Public Health* 2000;28:164–173.
5. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2392–2401.
6. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989–1999.
7. Oen K, Reed M, Malleson PN, Cabral DA, Petty RE, Rosenberg AM, et al. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:832–840.
8. Klein A, Horneff G. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:3049–3060.
9. Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1407–1415.
10. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008;58:15–25.
11. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:616–626.
12. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *J Rheumatol* 1996;23:1968–1974.
13. Zink A, Minden K, List SM. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2010;Heft 49:3–38.
14. Zink A, Albrecht K. [How frequent are musculoskeletal diseases in Germany?]. *Z Rheumatol* 2016;75:346–353.
15. Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, et al. 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.
16. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006;33:1377–1381.
17. Martínez Mengual L, Fernández Menéndez JM, Solís Sánchez G, Fernández Díaz M, Fernández González N, Málaga Guerrero S. [Epidemiological study of juvenile idiopathic arthritis in the last sixteen years in Asturias (Spain)]. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:24–30.

18. Pruunsild C, Uibo K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. *Scand J Rheumatol* 2007;36:7–13.
19. Savolainen E, Kaipainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30:2460–2468.
20. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:575–591.
21. Schalm S, Minden K, Niewerth M. Rheumatologie. In: *Transitionsmedizin*. 1st ed. Schattauer; 2016:264.
22. Minden K. Classification and epidemiology of Juvenile idiopathic arthritis. In: *Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier; 2015:826–832.
23. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002–2003. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:499–507.
24. Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975–92: cycles in incidence. *J Rheumatol* 1995;22:745–750.
25. Uziel Y, Pomeranz A, Brik R, Navon P, Mukamel M, Press J, et al. Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis in Israel. *J Rheumatol* 1999;26:1187–1189.
26. Niehues T, Feyen O, Teliëps T. [Concepts on the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol* 2008;67:111–116, 118–120.
27. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999;42:2261–2268.
28. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum* 2007;56:1974–1984.
29. Feldman BM, Birdi N, Boone JE, Dent PB, Duffy CM, Ellsworth JE, et al. Seasonal onset of systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996;129:513–518.
30. Lindsley CB. Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:838–839.
31. Straub RH, Dhabhar FS, Bijlsma JWJ, Cutolo M. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:16–26.
32. Henoeh MJ, Batson JW, Baum J. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1978;21:229–233.
33. Jaakkola JJK, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol* 2005;34:664–671.
34. Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, Lefkowitz EJ, Cui X, Genin A, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:486.
35. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6:e280.

36. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1:56–66.
37. Horton DB, Scott FI, Haynes K, Putt ME, Rose CD, Lewis JD, et al. Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Pediatrics* 2015;136:e333-343.
38. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–392.
39. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991–1994.
40. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, Tassi S, Brisca G, Carta S, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505–1515.
41. Hollenbach JA, Thompson SD, Bugawan TL, Ryan M, Sudman M, Marion M, et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis Rheum* 2010;62:1781–1791.
42. Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:437–443.
43. Barth S, Haas J-P, Schlichtiger J, Molz J, Bisdorff B, Michels H, et al. Long-Term Health-Related Quality of Life in German Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Comparison to German General Population. *PLoS ONE* 2016;11:e0153267.
44. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014.
45. Selvaag AM, Kirkhus E, Törnqvist L, Lilleby V, Aulie HA, Flatø B. Radiographic damage in hands and wrists of patients with juvenile idiopathic arthritis after 29 years of disease duration. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:20.
46. Anink J, Prince FHM, Dijkstra M, Otten MH, Twilt M, Cate R ten, et al. Long-term quality of life and functional outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: a longitudinal follow-up study in the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1964–1969.
47. Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2809–2818.
48. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767–778.
49. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2012;142:176–193.
50. Cimaz R, Marino A, Martini A. How I treat juvenile idiopathic arthritis: A state of the art review. *Autoimmun Rev* 2017.
51. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:465–482.



52. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013;65:2499–2512.
53. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:361–376.
54. Klotsche J, Raab A, Niewerth M, Sengler C, Ganser G, Kallinich T, et al. Outcome and Trends in Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the German National Pediatric Rheumatologic Database, 2000–2013. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2016;68:3023–3034.
55. Minden K, Klotsche J, Niewerth M, Horneff G, Zink A. [Biologics register JuMBO. Long-term safety of biologic therapy of juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol* 2013;72:339–346.
56. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218–226.
57. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin S-L, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496–1504.
58. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763–769.
59. Horneff G. Evidenz-basierte Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 2008;9:326–336.
60. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1043–1049.
61. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1854–1860.
62. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, Oliveira SKF de, Falcini F, et al. 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.
63. Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, Dijkhuizen EHP van, Armbrust W, Hoppenreijns EPA, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum* 2011;63:2007–2013.
64. Ravelli A, Gerloni V, Corona F, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, et al. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:181–183.
65. Meer A van der, 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.
66. Dijkhuizen EHP van, Bulatović Čalasan M, Pluijm SMF, Rotte MCFJ de, Vastert SJ, Kamphuis S, et al. Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:5.

67. Cellucci T, Guzman J, Petty RE, Batthish M, Benseler SM, Ellsworth JE, et al. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. *J Rheumatol* 2016;43:1773–1776.
68. Klotsche J, Niewerth M, Haas J-P, Huppertz H-I, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2016;75:855–861.
69. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2013.
70. Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Kümmerle-Deschner J, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:916–919.
71. Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kümmerle-Deschner J, Tzaribacev N, et al. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R230.
72. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517–524.
73. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810–820.
74. Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:713–724.
75. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, Tzaribachev N, Kingsbury DJ, Foeldvari I, et al. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745974/>. Accessed October 8, 2018.
76. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum* 2012;64:2366–2374.
77. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, et al. Defining Criteria for Disease Activity States in Nonsystemic Juvenile Idiopathic Arthritis Based on a Three-Variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Arthritis Care & Research* 2014;66:1703–1709.
78. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:658–666.
79. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290–2294.
80. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al. Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. *J Rheumatol* 2014;41:1163–1170.
81. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2092–2102.

82. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202–1209.
83. Foeldvari I, Ruperto N, Dressler F, Häfner R, Küster RM, Michels H, et al. The German version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S71-75.
84. Varni JW, Burwinkle TM, Lane MM. Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice: an appraisal and precept for future research and application. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:34.
85. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:3399–3407.
86. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
87. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:597–603.
88. Beukelman T, Anink J, Berntson L, Duffy C, Ellis JA, Glerup M, et al. A survey of national and multi-national registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:31.
89. Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Föll D, Heiligenhaus A, et al. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. *RMD Open* 2015;1:e000074.
90. Minden K, Niewerth M, Ganser G, Foeldvari I, Thon A, Zink A. Die Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher. *Kinder und Jugendmedizin* 2006;6:312–317.
91. Minden K, Niewerth M, Listing J, Zink A, German Study Group of Pediatric Rheumatologists. Health care provision in pediatric rheumatology in Germany--national rheumatologic database. *J Rheumatol* 2002;29:622–628.
92. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638–1644.
93. Lainka E, Bielak M, Hilger V, Basu O, Neudorf U, Wittkowski H, et al. Translational research network and patient registry for auto-inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:237–242.
94. Kearsley-Fleet L, McErlane F, Foster HE, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, et al. Effectiveness and safety of TNF inhibitors in adults with juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open* 2016;2:e000273.
95. Otten MH, Prince FHM, Armbrust W, Cate R ten, Hoppenreijns EPAH, Twilt M, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2011;306:2340–2347.
96. Otten MH, Prince FHM, Anink J, Ten Cate R, Hoppenreijns EPAH, Armbrust W, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis* 2013;72:721–727.
97. Minden K, Niewerth M. Rheumakranke Kinder und Jugendliche. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2012;160:237–243.

98. Schenck S, Niewerth M, Sengler C, Trauzeddel R, Thon A, Minden K, et al. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015;44:288–295.
99. Tappeiner C, Klotsche J, Schenck S, Niewerth M, Minden K, Heiligenhaus A. Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:936–944.
100. Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M, Heiligenhaus A, Minden K, Klotsche J. Impact of Antiinflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:46–54.
101. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396–2406.
102. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385–2395.
103. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2017.
104. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:53–61.
105. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Hinueber U von, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403–3412.
106. Richter A, Meißner Y, Strangfeld A, Zink A. Primary and secondary patient data in contrast: the use of observational studies like RABBIT. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:S79–S86.
107. Luque Ramos A, Hoffmann F, Albrecht K, Klotsche J, Zink A, Minden K. Transition to adult rheumatology care is necessary to maintain DMARD therapy in young people with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017.
108. Minden K, Niewerth M, Müther S. [Berlin transition program: from adolescents to adults in rheumatology treatment]. *Z Rheumatol* 2014;73:526–531.
109. Niewerth M, Minden K, Klotsche J, Horneff G. [Therapy of juvenile idiopathic arthritis in early adulthood with biologics: transition from pediatric to adult care]. *Z Rheumatol* 2014;73:532–540.
110. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:230–236.
111. Horneff G, Klein A, Oommen PT, Hospach A, Foeldvari I, Feddersen I, et al. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2016.
112. Becker I, Horneff G. Risk of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients associated with TNF-inhibitors and disease activity in the German BIKER registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016.
113. Barthel D, Ganser G, Kuester R-M, Onken N, Minden K, Girschick HJ, et al. Inflammatory Bowel Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Biologics. *J Rheumatol* 2015;42:2160–2165.

114. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1529–1535.
115. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz H-I, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther* 2016;18:272.
116. Windschall D, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept and adalimumab in children aged 2 to 4 years with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2016;35:2925–2931.
117. Windschall D, Müller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:61–69.
118. Windschall D, Müller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. *Rheumatol Int* 2015;35:613–618.
119. Albarouni M, Becker I, Horneff G. Predictors of response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:35.
120. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014;66:2580–2589.
121. Geikowski T, Becker I, Horneff G, German BIKER Registry Collaborative Study Group. Predictors of response to etanercept in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1245–1249.
122. Klotsche J, Minden K, Thon A, Ganser G, Urban A, Horneff G. Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:253–262.
123. 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.
124. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, Adams B, Myers LK, Wallace C, et al. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J Rheumatol* 2003;30:394–400.
125. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K, German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1015–1019.
126. Kotaniemi K, Aho K, Kotaniemi A. Uveitis as a cause of visual loss in arthritides and comparable conditions. *J Rheumatol* 2001;28:309–312.
127. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:2031–2034.
128. Boone MI, Moore TL, Cruz OA. Screening for uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;35:41–43.
129. Lee DH, Daud U, Wipfl J, Pepmueller PH, Davitt BV, Moore TL. The decreasing prevalence of uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis: do NSAIDs play a role? *J Clin Rheumatol* 2003;9:151–155.

130. Papadopoulou C, Kostik M, Böhm M, Nieto-Gonzalez JC, Gonzalez-Fernandez MI, Pistorio A, et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2013;163:879–884.
131. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, Worley SE, Tang AS, Roettcher PA, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum* 2010;62:599–608.
132. Ramanan AV, Rosenblum ND, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R. Favorable outcome in patients with renal involvement complicating macrophage activation syndrome in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2068–2070.
133. Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:245–271.
134. Benedetti F de. Inflammatory cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis – Basic science for the clinician. *Pediatric Rheumatology Online Journal* 2005;3:122–136.
135. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421–426.
136. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SEA, Davidson JE, Foster HE, et al. 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.
137. Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, Petersson IF, Forsblad-D’elia H. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol* 2013;40:715–724.
138. Svantesson H, Akesson A, Eberhardt K, Elborgh R. Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset. A follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1983;12:139–144.
139. Wulffraat NM, Brinkman D, Ferster A, Opperman J, Cate R ten, Wedderburn L, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis. *Bone Marrow Transplant* 2003;32 Suppl 1:S61-64.
140. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5 Suppl 1:4–104.
141. Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, Forsblad-d’Elia H. A 5-year prospective population-based study of juvenile chronic arthritis: onset, disease process, and outcome. *Scand J Rheumatol* 2012;41:379–382.
142. Flatø B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol* 2003;30:386–393.
143. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1428–1435.
144. Solari N, Viola S, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Vitale R, Ruperto N, et al. Assessing current outcomes of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study in a tertiary center sample. *Arthritis Rheum* 2008;59:1571–1579.
145. Nicod N, Giusti V, Besse C, Tappy L. Metabolic adaptations to dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. *Obes Res* 2003;11:625–631.

146. Caetano MC, Sarni ROS, Terreri MTL, Ortiz TT, Pinheiro M, Souza FIS de, et al. Excess of adiposity in female children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2012;31:967–971.
147. Lien G, Selvaag AM, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaar D, et al. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:833–840.
148. Kurth B-M, Schaffrath Rosario A. [The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50:736–743.
149. Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002;46:714–725.
150. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology* 2001;108:2071–2075.
151. Lerman MA, Burnham JM, Chang PY, Daniel E, Foster CS, Hennessy S, et al. Response of pediatric uveitis to tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *J Rheumatol* 2013;40:1394–1403.
152. Shoop-Worrall SJW, Verstappen SMM, Baidam E, Chieng A, Davidson J, Foster H, et al. How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis? The importance of definition. *Ann Rheum Dis* 2017.
153. Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014;66:1405–1413.
154. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:13.
155. Lurati A, Salmaso A, Gerloni V, Gattinara M, Fantini F. Accuracy of Wallace criteria for clinical remission in juvenile idiopathic arthritis: a cohort study of 761 consecutive cases. *J Rheumatol* 2009;36:1532–1535.
156. Guzman J, Oen K, Huber AM, Watanabe Duffy K, Boire G, Shiff N, et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1092–1098.
157. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther* 2011;33:679–707.
158. Klotsche J, Ganser G, Foeldvari I, Huppertz H, Kuester RM, Thon A, et al. The Time Spent in Inactive Disease before MTX Withdrawal Is Relevant with Regard to the Recurrence of Active Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67.
159. Peitz J, Becker I, Horneff G. What Might Be the Factors for Staying in Remission in Jia? Data from the German Biker Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:607–607.
160. Postępski J, Kobusińska K, Olesińska E, Osińska V, Opoka-Winiarska V. Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. *Rheumatol Int* 2013;33:2657–2660.
161. Baszys K, Garbutt J, Toib D, Mao J, King A, White A, et al. Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: a twelve-year experience. *Arthritis Rheum* 2011;63:3163–3168.

162. Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I, Scoccimarro E, Giani T, Taddio A, et al. Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: Clinical and laboratory correlates of remission duration. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017.
163. Chang CY, Meyer RML, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:658–666.
164. Broughton T, Armon K. Defining juvenile idiopathic arthritis remission and optimum time for disease-modifying anti-rheumatic drug withdrawal: why we need a consensus. *Paediatr Drugs* 2012;14:7–12.
165. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:1266–1273.
166. Foell D, Frosch M, Schulze zur Wiesch A, Vogl T, Sorg C, Roth J. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? *Ann Rheum Dis* 2004;63:206–208.
167. Magni-Manzoni S, Scirè CA, Ravelli A, Klersy C, Rossi S, Muratore V, et al. Ultrasound-detected synovial abnormalities are frequent in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis, but do not predict a flare of synovitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:223–228.
168. Magni-Manzoni S. Ultrasound in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2016;14:33.
169. Beck MC, Glimm A-M, Ohrndorf S, Minden K, Trauzeddel R, Werner SG, et al. Fluorescence optical imaging in pediatric patients with inflammatory and non-inflammatory joint diseases: a comparative study with ultrasonography. *Arthritis Res Ther* 2017;19:233.
170. Haverman L, Grootenhuys MA, Berg JM van den, Veenendaal M van, Dolman KM, Swart JF, et al. Predictors of health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: results from a Web-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:694–703.
171. Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum* 2003;48:767–775.
172. Tollisen A, Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Aasland A, Lerdal A, et al. Physical Functioning, Pain and Health-Related Quality of Life in Adults with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal 30-Year Follow-Up Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017.
173. Prince FHM, Geerdink LM, Borsboom GJJM, Twilt M, Rossum MAJ van, Hoppenreijns EPAH, et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:138–142.
174. Ruperto N, Lovell DJ, Li T, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1542–1551.
175. Ringold S, Wallace CA, Rivara FP. Health-related quality of life, physical function, fatigue, and disease activity in children with established polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:1330–1336.
176. Seid M. Predictors of health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:652.
177. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692–701.



178. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012;64:1263–1271.
179. Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum* 2010;62:3776–3782.
180. Ruperto N, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 2013.
181. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:28–34.
182. Stoeber E. Prognosis in juvenile chronic arthritis. Follow-up of 433 chronic rheumatic children. *Eur J Pediatr* 1981;135:225–228.
183. Davies R, Southwood T, Kearsley-Fleet L, Lunt M, Baildam E, Beresford MW, et al. Mortality rates are increased in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2016.
184. Hartman E, Grieve R, Ramsahai R, Sekhon JS. From sample average treatment effect to population average treatment effect on the treated: combining experimental with observational studies to estimate population treatment effects. *J R Stat Soc A* 2015;178:757–778.
185. Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis Res Ther* 2006;8:111.
186. Minden K, Schalm S. [Transition from pediatric to adult rheumatological care]. *Z Rheumatol* 2016;75:635–645.
187. Schafer JL, Graham JW. Missing data: Our view of the state of the art. *Psychological Methods* 2002;7:147–177.
188. Donders ART, Heijden GJMG van der, Stijnen T, Moons KGM. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol* 2006;59:1087–1091.
189. Acock AC. Working with missing values. *Journal Of Marriage And The Family* 2005;67:1012–1028.
190. Buuren S van, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med* 1999;18:681–694.
191. Breslow N, Clayton D. Approximate Inference in Generalized Linear Mixed Models. *Journal of the American Statistical Association* 1993;8:9–25.
192. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986;73:13–22.
193. Hernán MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:578–586.
194. Fleischmann R, Landewé R, Smolen JS. Review of head-to-head study designs in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:279–285.
195. Little RJ, Yau LHY. Statistical techniques for analyzing data from prevention trials: Treatment of no-shows using Rubin's causal model. *Psychological Methods* 1998;3:147–159.
196. Little RJ, Rubin DB. Causal Effects in Clinical and epidemiological studies via potential outcomes: concepts and analytical approaches. *Annual Review of Public Health* 2000;21:121–145.

197. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215–1218.

## 6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf dem Weg der Erstellung dieser Arbeit gefördert und unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich Frau Prof. Dr. Kirsten Minden für ihre uneingeschränkte und stetige Unterstützung und Motivation beim Erstellen dieser Arbeit, für das entgegengebrachte Vertrauen und die Möglichkeit mich frei zu entfalten, herzlich danken. Besonderer Dank gilt auch Martina Niewerth (MPH), die mit ihrer großen Erfahrung und ihrer unermüdlichen Arbeit in und für unsere Arbeitsgruppe einen wesentlichen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat. Bei Fragen zu klinischen Aspekten und Zusammenhängen konnte ich mich jederzeit auf Dr. med. Claudia Sengler verlassen.

Außerdem fühle ich mich zu großem Dank allen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe „Kinder- und Jugendrheumatologie“ am Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin verpflichtet. Ihr täglich großer und stetiger Einsatz bei der Pflege unserer Kohorten sowie der Datenaufbereitung stellt eine wesentliche Grundlage dieser Arbeit. Des Weiteren bedanke ich mich bei Prof. Dr. Gerd Horneff für die konstruktive Zusammenarbeit in den letzten Jahren.

Mein herzlichster Dank gilt Frau Prof. Dr. Angela Zink, Leiterin des Programmbereichs Epidemiologie am Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin und Herrn Prof. Dr. Stefan Willich, Direktor des Institutes für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie an der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Ihre Unterstützung war maßgeblich für das Zustandekommen dieser Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei allen Kooperationspartnern für die gute und konstruktive Zusammenarbeit bedanken. Schließlich möchte ich noch Herrn Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen und Herrn Prof. Dr. Jürgen Rehm danken. Ihnen verdanke ich das Erlernen der Grundlagen der Epidemiologie und die Motivation, den eingeschlagenen Weg fortzuführen.

Abschließend gilt mein besonderer Dank meiner Frau Nicole, Enie und Noel für ihre Unterstützung in den Lebensbereichen außerhalb der Wissenschaft.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift