

Diplomarbeit

**Adalimumab bei juveniler idiopathischer Arthritis
(JIA) und Uveitis**
Die Rolle von Anti-Adalimumab Antikörper

eingereicht von

Martin Finsterbusch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Dr.ⁱⁿ med. univ. Andrea Skrabl-Baumgartner

Dr. med. univ. Jörg Jahnel

Univ. Prof. Dr. med. univ. Wolfgang Muntean

Graz, 21.12.2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.12.2014

Martin Finsterbusch

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich für die hervorragende Unterstützung und Betreuung meiner Diplomarbeit bei Frau OA Dr. Andrea Skrabl-Baumgartner und Herrn OA Dr. Jörg Jahnel herzlich bedanken. Sie sind mir mit großer Geduld sowie mit Rat und Tat zur Seite gestanden und haben mich immer wieder motiviert. Durch die wöchentlichen Besprechungen und die Präsentation meiner Arbeit wurde ich um viele interessante Erfahrungen bereichert, die ich nicht missen möchte.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Erwa und Frau Fernandez de Retana vom Klinischen Institut für Medizinische & Chemische Labordiagnostik für die Durchführung der Messungen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mir mein Studium ermöglicht und mich immer unterstützt haben. Bei meiner Frau Christina möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mir im Laufe meines Studiums immer seelische und moralische Stütze war und mir auch in schwierigen Momenten die nötige Kraft gab.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinem Sohn Leopold, der kurz vor Vollendung selbiger das Licht der Welt erblickte.

Meinen Freunden und Studienkollegen möchte ich dafür danken, dass sie mich auf dem Weg durch meine schöne Studienzeit begleiteten.

Schlussendlich möchte ich mich noch bei all jenen bedanken, die zur Fertigstellung dieser Diplomarbeit beigetragen haben, hier jedoch nicht namentlich genannt wurden.

Zusammenfassung

Einleitung: Bei der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) und der häufig damit assoziierten Uveitis kommt Adalimumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen Tumornekrosefaktor- α (TNF α), als moderne Therapieoption erfolgreich zum Einsatz. Nach anfänglich gutem Therapieansprechen verliert dieser Wirkstoff bei einigen PatientInnen jedoch seine Wirkung. Dieser Wirkverlust, der auch Loss of response (LOR) genannt werden kann, könnte in Zusammenhang mit der Bildung von Antikörper gegen das Medikament stehen. Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Fragestellung, wie häufig Anti-Adalimumab Antikörper (AAA) unter Adalimumabtherapie bei JIA-PatientInnen auftreten und ob diese mit einem Wirkverlust korrelieren.

Methoden: In der retrospektiven Datenanalyse wurde über einen Zeitraum von April 2011 bis Mai 2013 Seren von JIA PatientInnen unter Adalimumabtherapie auf das Vorhandensein von AAA analysiert. Als Negativ-Kontrollen wurden PatientInnen mit JIA ohne Adalimumabtherapie rekrutiert. Die Serumproben wurden ein- oder mehrmalig im Rahmen der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen abgenommen. Die Messung der freien Antikörper wurde mittels eines ELISA-Kits durchgeführt und die Ergebnisse schließlich mit den klinischen Daten korreliert.

Ergebnisse: Die Studienpopulation setzte sich aus 21 PatientInnen unter Adalimumabtherapie (w:m = 18:3) und der Kontrollgruppe mit 4 PatientInnen ohne Adalimumabtherapie (w:m = 2:2) zusammen. 5 von 21 (23,8%) der mit Adalimumab behandelten PatientInnen wurden positiv auf AAA getestet. Bei 4 (80%) der 5 PatientInnen mit nachweisbaren freien AAA trat ein LOR auf. Bei einer (6,3%) der 16 PatientInnen ohne AAA trat ein LOR auf, die übrigen befanden sich in Remission. In der Kontrollgruppe wurden keine AAA nachgewiesen.

Diskussion: PatientInnen mit JIA unter Adalimumabtherapie können Antikörper gegen diesen Wirkstoff entwickeln, die mittels ELISA-Kit nachweisbar sind. Bei 80% der PatientInnen mit nachgewiesenen AAA wurde ein LOR festgestellt. Auf längere Sicht ist es durchaus vorstellbar, dass die Antikörpermessung eine sinnvolle Maßnahme ist, um die Therapie mit Adalimumab zu überwachen.

Abstract

Objectives: Adalimumab, a human monoclonal antibody against tumor necrosis factor (TNF) α , is a good therapeutic option in juvenile idiopathic arthritis (JIA) and associated uveitis. In some cases there can be observed a loss of response (LOR) to adalimumab after a primarily good response. One explanation for the LOR might due to a formation of antibodies to adalimumab. The aim of our study was to detect unbound anti-adalimumab antibodies (AAA) in serum of adolescents with JIA and/or uveitis under adalimumab and correlate this data with the clinical conditions.

Methods: In this retrospective data analysis from April 2011 to May 2013 we analyzed serum of patients with JIA and/or uveitis undergoing adalimumab therapy. The control group was recruited from JIA patients who were adalimumab naive. Serum samples for AAA measurement were taken as a part of routine check-ups. The unbound AAA concentrations were determined using an ELISA kit (Immundiagnostik) and measurements correlated with clinical data.

Results: The study population consisted of 21 patients (female:male = 18:3) and control of 4 patients (female:male = 2:2). 5 of 21 (23.8%) were tested positive due to AAA. 4 (80%) of 5 patients with AAA suffered a LOR. One (6.3%) of the 16 patients without AAA exhibited a LOR, the other ones were clinically in remission. There were no AAA detected in the control group.

Conclusion: Patients with JIA with or without uveitis under adalimumab therapy can develop AAA, which are able to be detected with an ELISA kit. 80% of our patients with detected AAA suffered a LOR; therefore it is thinkable that the measurement of AAA is an option of monitoring the therapy with adalimumab. There are interesting options for the future such as new ELISA kits which are able to measure both bound and unbound AAA and may give a more detailed result.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	viii
1 Einleitung	1
1.1 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA).....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Verlaufsformen	4
1.1.3 Therapie.....	5
1.2 Uveitis	11
1.2.1 Allgemein	11
1.2.2 Uveitis und Adalimumab	15
1.3 Ansprechen auf TNF α Blocker bei JIA	16
1.3.1 Anti-Adalimumab Antikörper (AAA).....	17
2 Material und Methoden.....	18
2.1 Studiendesign.....	18
2.1.1 Studiendauer	18
2.1.2 PatientInnen Screening und Rekrutierung	18
2.1.3 Ethikvotum.....	18
2.1.4 Antikörperbestimmung	18
2.1.5 Korrelation der Ergebnisse mit den klinischen Daten	19
2.2 Messung der Antikörper	20
2.2.1 Durchführung der Messung	20
3 Ergebnisse	22
3.1 PatientInnen Charakterisierung.....	22
3.2 Erkrankungen der untersuchten PatientInnen	24
3.2.1 Ergebnisse der Messungen	24
3.2.2 MTX-Therapie der PatientInnen.....	25
3.3 Antikörper bei PatientInnen mit JIA	26
3.3.1 Patientin 1.....	26
3.3.2 Patientin 2.....	26

3.3.3	Patient 3.....	27
3.4	Antikörper bei PatientInnen mit JIA und Uveitis.....	29
3.4.1	Patientin 4.....	29
3.4.2	Patientin 5.....	29
3.5	Patienten ohne AAA.....	31
3.5.1	Patientin 6.....	31
4	Diskussion.....	32
5	Literaturverzeichnis.....	35
	Anhang -Projektplan.....	41

Glossar und Abkürzungen

AAA	Anti-Adalimumab Antikörper
ADAM	A Disintegrin and Metalloproteinase
ANA	antinukleäre Antikörper
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
COX	Cyclooxygenase
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
ELISA	Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay
HAHA	Human-Anti-Human-Antibodies
HLA	human leukocyte antigen
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
INF	Interferon
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
LOR	Loss of Response
MHC	major histocompatibility complex
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
RA	rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RIA	Radioimmunoassay
TACE	TNF α Converting Enzyme
TNF	Tumornekrosefaktor

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit, Erstmanifestation und Geschlechterverhältnis der ILAR-Kategorien der JIA (1)	1
Tabelle 2: Uveitis Inzidenz, Daten der Kerndokumentation 2002 (22).....	11
Tabelle 3: Uveitisklassifikation nach der Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group (23).....	12
Tabelle 4: Empfohlene Screenintervalle für PatientInnen mit JIA (26).....	14
Tabelle 5: 6 Kernkriterien der JIA(20).....	16
Tabelle 6: PatientInnengruppen	23
Tabelle 7: Detaillierte Auflistung der PatientInnen	25
Abbildung 1: Ergebnis der Antikörpermessung	25

1 Einleitung

1.1 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

1.1.1 Definition

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist ein Überbegriff, der eine heterogene Gruppe von Arthritiden unklarer Genese beschreibt. Es handelt sich um eine Zusammenfassung aller Arthritiden, die vor dem 16. Lebensjahr auftreten, über sechs Wochen persistieren und von unbekannter Genese sind. Die Pathogenese der Erkrankung ist nicht eindeutig geklärt, sie scheint jedoch sowohl mit genetischen, als auch mit Umwelteinflüssen assoziiert zu sein (siehe 1.1.1.2). Die „International League of Associations for Rheumatology“ (ILAR) hat die europäische und nordamerikanische Nomenklatur vereinheitlicht. Es wurden sieben Subtypen definiert, die auf den Symptomen der ersten sechs Monate basieren (siehe Tabelle 1) (1, 2).

Subtyp	Häufigkeit	Erstmanifestation	Geschlechterverhältnis
1 Systemische Arthritis (Mb. Still)	4-17%	während der Kindheit	F=M
2 Oligoarthritis	27-56%	frühe Kindheit; Peak bei 2-4 Jahren	F>>>M
3 Rheumafaktor positive Polyarthritis	2-7%	späte Kindheit oder Adoleszenz	F>>M
4 Rheumafaktor negative Polyarthritis	11-28%	2-phasiger Verlauf: 1.Peak: 2-4 Jahre; 2. Peak: 6-12 Jahre	F>>M
5 Enthesitis assoziierte Arthritis	3-11%	späte Kindheit oder Adoleszenz	M>>F
6 Psoriasisarthritis	2-11%	2-phasiger Verlauf: 1.Peak: 2-4 Jahre; 2. Peak: 9-11 Jahre	F>M
7 undifferenzierte Arthritis	11-21%	---	---

Tabelle 1: Häufigkeit, Erstmanifestation und Geschlechterverhältnis der ILAR-Kategorien der JIA (1)

1.1.1.1 Epidemiologie

Die JIA ist die häufigste chronisch-rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. In Studien aus Industrieländern variiert die Prävalenz zwischen 16 und 150 pro 100.000 Einwohner. In den westeuropäischen Ländern ist die Oligoarthritis der häufigste Subtyp, wohingegen in Ländern wie Costa Rica, Indien, Neuseeland und Südafrika die Polyarthritis gehäuft vorkommt (1).

1.1.1.2 Risikofaktoren und Pathogenese

Die genaue Ursache und Pathogenese der JIA sind nach wie vor unklar. Aufgrund der Heterogenität der Subtypen variieren die klinischen und laborchemischen Daten stark. Es wurden verschiedene Risikofaktoren ermittelt, zu denen vor allem genetische Faktoren und Umweltfaktoren, wie Zigarettenrauch, virale Infekte oder der sozioökonomische Status zählen (3, 4).

Es konnte ein Zusammenhang von human leukocyte antigen (HLA)-Polymorphismen und der JIA Subtypen hergestellt werden. Man unterscheidet innerhalb des HLA-Komplexes Gene, die für die Klasse 1 (HLA A, B, C) und die Klasse 2 (HLA-DR, DP und DQ) kodieren. Einzelne Assoziationen zwischen spezifischen HLA-Allelen und verschiedenen JIA Subtypen wurden gefunden. So weist die Oligoarthritis beispielsweise eine starke Verknüpfung zu den Allelen HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*11 (DR5), HLA-DRB1*08 (DR8), HLA-DRB1*13(DR6) und HLA-DPB*2 auf. Auch andere Gene scheinen in der Pathogenese der JIA eine Rolle zu spielen. Erhöhte Synovial- und Serumspiegel von Tumornekrosefaktor (TNF) α und anderen inflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) und Interferon-gamma (INF- γ), deuten darauf hin, dass eine abnormale Expression der Gene für die Produktion und Regulation dieser Enzyme vorliegen könnte (5, 6).

1.1.1.2.1 Die Rolle von TNF α

Das Gen, welches TNF α codiert, befindet sich am kurzen Arm von Chromosom 6 im major histocompatibility complex (MHC). TNF α wird als membrangebundenes, 26 kDa Molekül produziert, von dem es als aktives, lösliches, 17 kDa TNF α Mole-

kül enzymatisch abgespalten wird. Bei dem involvierten Enzym handelt es sich um eine ADAM (A Disintegrin and Metalloproteinase)-Metalloprotease mit dem Namen TNF α Converting Enzyme (TACE) (7).

TNF α ist in mehreren biologischen Prozessen wirksam, wie Gewebsumbau, Änderungen der epithelialen Zellpermeabilität, Aktivierung von Makrophagen, Rekrutierung von Entzündungszellen, Beeinflussung von systemischen und lokalen Entzündungsreaktionen und Verstärkung von anderen proinflammatorischen Zytokinwirkungen. In einer Akutsituation bewirkt die lokale Produktion von TNF α eine Steigerung der Expression von Adhäsionsmolekülen am vaskulären Endothel, um eine Einwanderung von Immunzellen, wie Makrophagen und neutrophile Granulozyten, in das geschädigte oder infizierte Gewebe zu ermöglichen. In weiterer Folge werden Phagozyten durch TNF α aktiviert, um das geschädigte Gewebe zu entfernen (6).

In der Mehrheit der Synovialgewebeproben der JIA PatientInnen ist TNF α in dichten Zellaggregaten und in Zellen um diese Aggregate zu finden. Die Stärke der Expression von TNF α korreliert mit dem Grad der entzündlichen Infiltration der Synovia. Starke Expression von TNF α ist mit einer weiten Verbreitung von TNF α -Rezeptoren in einer Vielzahl von Geweben verbunden. Beispielsweise zeigten spezifische Färbungen mit Antikörpern von p55 und p75 TNF α -Rezeptoren, dass Zellen unterschiedlicher Morphologie TNF α -Rezeptoren an ihrer Oberfläche exprimieren. Eine größere Anzahl an positiven Zellen wurde in Gebieten von zellulären Aggregaten beobachtet, die an synovialen Venolen angrenzen. Die größte Färbeintensität zeigten die auskleidenden Endothelzellen der synovialen Blutgefäße. Die Serumwerte von löslichen Formen von p55 und p75 TNF α -Rezeptoren sind bei der Mehrheit der PatientInnen mit Mb. Still, bei den PatientInnen mit Oligo- oder Polyarthritis jedoch nur vereinzelt erhöht. In vitro konnte gezeigt werden, dass sich aktivierte Lymphozyten, aus dem peripheren Blut von Kindern mit JIA, an vaskuläre Endothelzellen anheften, die mit TNF α aktiviert wurden. Dies lässt vermuten, dass in vivo die Extravasation und Akkumulation solcher Zellen im Entzündungsgebiet veranlasst wird. Weiters deutet dies darauf hin, dass einer der entzündungsmediierenden Mechanismen von TNF α , die Entzündungszellen dazu veranlasst, von der peripheren Zirkulation in die Synovia zu wandern. Das An-

sprechen auf eine Therapie mit TNF α -Blockern ist von der Verlaufsform abhängig. Vor allem bei der systemischen Form kann es, wie bei autoinflammatorischen Erkrankungen, vorkommen, dass eine gegen IL-1 oder IL-6 gerichtete Therapie besser anspricht (8-11).

1.1.2 Verlaufsformen

1.1.2.1 Oligoarthritis

Die Oligoarthritis ist eine Arthritis unklarer Genese, mit Entzündungen von ein bis maximal vier Gelenken in den ersten sechs Monaten nach Krankheitsbeginn. Es werden zwei Subkategorien unterschieden: die persistierende Oligoarthritis, mit höchstens vier betroffenen Gelenken im weiteren Krankheitsverlauf und die erweiterte Form der (extended) Oligoarthritis, bei der kumulativ fünf oder mehr Gelenke im weiteren Verlauf betroffen sind (1, 2).

1.1.2.2 Rheumafaktor negative (RF-) Polyarthritis

Die RF-negative Polyarthritis ist definiert als Arthritis, die fünf oder mehr Gelenke während der ersten sechs Monate der Erkrankung befällt, bei Immunglobulin-M Rheumafaktor (IgM RF)-Negativität. Das Entzündungsgeschehen betrifft, oft symmetrisch, verschiedene große und kleine Gelenke. Die auffälligsten Symptome sind Schmerz, Bewegungseinschränkung und Morgensteifigkeit (1, 2).

1.1.2.3 Rheumafaktor positive (RF+) Polyarthritis

Dieser Subtyp entspricht der rheumatoiden Arthritis (RA), welche im Erwachsenenalter auftritt. Es müssen fünf oder mehr Gelenke während der ersten sechs Erkrankungsmonate betroffen sein und mindestens zwei Tests für RF positiv sein. Die RF+ Polyarthritis tritt vorwiegend bei Mädchen im Jugendalter auf und befällt in erster Linie die kleinen Gelenke der Hände und Füße, sowie die metacarpophalangealen, proximalen interphalangeal und metatarsophalangealen Gelenke. Rheumaknoten können im Bereich der Extensoren am Ellenbogen auftreten (1, 2).

1.1.2.4 Systemische Arthritis (Mb. Still)

Die systemische JIA ist charakterisiert durch einen Symptomkomplex, bestehend aus remittierendem Fieber (mind. 2 Wochen), Arthritis und einem weiteren der folgenden Symptome: Exanthem, Lymphadenopathie, Hepato/Splenomegalie oder Serositis. Bei Krankheitsbeginn kann jedes Gelenk betroffen sein. Die Krankheit verläuft oligo- oder polyartikulär und das Entzündungsgeschehen tendiert dazu, mit der Zeit stärker zu werden (12).

1.1.2.5 Enthesitis assoziierte Arthritis

Diese Form der JIA ist durch eine Kombination von Arthritis und Enthesitis, also einer schmerzhaften Entzündung einer Sehnen-, Bänder-, Gelenkscapsel- oder Faszienvbindung zum Knochen, beschrieben. Typischerweise sind vier oder weniger Gelenke betroffen, meist an den unteren Extremitäten, hier vor allem am Ansatz der Tendo calcaneus. Die Erkrankung kann jedoch auch einen polyartikulären Verlauf nehmen (1, 2).

1.1.2.6 Psoriasisarthritis

Dieser Subtyp ist charakterisiert als Arthritis mit Psoriasis oder als Arthritis mit mindestens zwei der folgenden Symptomen: Daktylitis, Tüpfelnägel/Onicholyse oder Verwandte ersten Grades mit Psoriasis. Die Arthritis, bei der oft große Gelenke symmetrisch befallen sind, kann der Psoriasis um einige Jahre vorangehen (1, 2).

1.1.2.7 Undifferenzierte Arthritis

Diese Kategorie repräsentiert keine eigene klinische Subgruppe. Sie umfasst alle Patienten mit Arthritis, welche keiner oder mehr als einer Kategorie zugeordnet werden können (1, 2).

1.1.3 Therapie

Die Therapie zielt darauf ab, die Entzündung zu unterdrücken, um die normale Gelenkfunktion zu erhalten und Deformitäten zu verhindern, sowie normales

Wachstum und Entwicklung zu fördern. Da es sich bei JIA um eine chronische Erkrankung handelt, sind die PatientInnen sowohl durch die anhaltende Entzündung, als auch den potentiellen Nebeneffekten der Langzeitmedikation gefährdet. Diese gilt es so weit als möglich zu reduzieren. Die medikamentöse Behandlung basiert auf einer Stufentherapie im Sinne eines „Step up“ Vorgehens. Das bedeutet, dass die Therapie stufenweise intensiviert wird, bis die Wirkung der Medikation ausreichend ist (13, 14).

1.1.3.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Die NSAR bilden die Grundlage der Therapie (first-line) der JIA zur symptomatischen Behandlung von Gelenkschmerzen und Gelenksversteifungen. Sie verhindern die Produktion von proinflammatorischem Prostaglandin durch die Hemmung der Cyclooxygenase (COX) im Arachidonsäremetabolismus. Prinzipiell werden NSAR von Kindern gut vertragen. Häufige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Appetitverlust, ausgelöst durch Gastritis und Duodenitis, schwere gastrointestinale Nebenwirkungen treten jedoch selten auf. Des Weiteren können Pseudoporphyrie, vor allem bei Naproxengabe, Nierenfunktionsstörungen und Leberenzymerrhöhung auftreten. Deshalb sollte bei Langzeitbehandlungen eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenparameter, sowie des Hämoglobins erfolgen. Häufig verwendete NSAR in der Behandlung der JIA sind Naproxen und Indomethacin. Kein NSAR ist den anderen bezüglich der Wirkung klar überlegen und die kombinierte Gabe von verschiedenen NSAR ist nicht empfohlen (4, 13-15).

1.1.3.2 Kortikosteroide

Die systemische orale oder parenterale Therapie mit Kortikosteroiden ist eine wirksame Behandlungsmöglichkeit bei PatientInnen mit JIA. Oral verabreichte Kortikosteroide wie Prednison, Prednisolon oder Dexamethason kommen vor allem bei systemischer JIA in Verbindung mit Fieber und Serositis zum Einsatz. Diese Therapieform wird auch bei schweren Verläufen der Polyarthritits angewandt, um die Zeit bis zum Wirkungseintritt der anderen Medikation zu überbrücken. Bei Oligoarthritits mit persistierender Entzündung von einem oder mehreren Gelenken trotz NSAR-Therapie werden intraartikuläre Glucocorticoidinjektionen als Mittel der

Wahl eingesetzt. Diese sollte zur Verhinderung von Beinlängendifferenz, Muskelatrophie oder Gelenkskontrakturen frühzeitig erfolgen. Sie bieten den Vorteil einer schnell wirksamen und effektiven lokalen Therapie. Das Nebenwirkungsprofil ist günstig. Bei Bedarf kann ein Gelenk bis zu drei Mal pro Jahr infiltriert werden. Als Therapeutikum wird das langwirkende Triamcinolonhexacetonid bevorzugt (4, 13, 14).

1.1.3.3 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs)

1.1.3.3.1 Methotrexat (MTX)

MTX wird als second-line Medikament eingesetzt, wenn die Gabe von NSAR und/oder Glukokortikoiden nicht zum gewünschten Ergebnis führt. Niedrig dosiertes, wöchentlich verabreichtes MTX wurde über 25 Jahre lang als effektives DMARD bei vielen PatientInnen mit JIA angewandt. Durch die gut geprüfte Wirkung und Verträglichkeit gilt MTX als „Gold-Standard“ an dem alle anderen DMARDs und Biologicals (siehe 1.1.3.4) gemessen werden. Es kann sowohl oral, als auch subcutan verabreicht werden. Dosierte wird es mit 10-20mg/m² einmal wöchentlich. Der vollständige Therapieeffekt tritt nach sechs bis zwölf Wochen ein. Wann MTX nach Remissionseintritt ausgeschlichen werden kann, ist noch nicht vollständig geklärt. Eine mindestens über 6 Monate dauernde Inaktivität sollte zuvor bestehen. Die Gabe sollte stets in Kombination mit Folsäure erfolgen, da dadurch Nebenwirkungen minimiert werden. MTX wird von den PatientInnen allgemein gut vertragen, es können jedoch Nebenwirkungen wie Übelkeit, orale Ulzera, Müdigkeit, Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall oder selten Alopezie auftreten. Auch ein Anstieg der Leberenzyme ist möglich und erfordert das vorübergehende Pausieren des Medikaments. Regelmäßige klinische und laborchemische Untersuchungen sind unter der Therapie von MTX erforderlich (4, 13, 16, 17).

1.1.3.3.2 Sulfasalazin

Mit Sulfasalazin werden vor allem bei oligoartikulärer und polyartikulärer JIA gute Ergebnisse erzielt. Bei bis zu 30% der Therapierten treten Nebenwirkungen auf, welche jedoch reversibel sind. Es werden vor allem gastrointestinale Nebenwir-

kungen, Leberfunktionsstörungen, Leukopenie und Agranulozytose beobachtet. Aufgrund dessen sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbilds und der Leberenzyme erfolgen (4).

1.1.3.4 Biologicals

Bei vielen PatientInnen persistiert die Erkrankung trotz Behandlung mit NSAR, Glucocorticoiden und DMARDs. Für diese stehen Biologicals zur Verfügung. Diese genetisch hergestellten Therapeutika sind in der Lage, spezifische Mediatoren der Entzündungsantwort gezielt zu blockieren. Die zurzeit verwendeten Biologicals umfassen zum Beispiel die anti-TNF α Therapeutika, Medikamente die gegen IL-1 und IL-6 gerichtet sind, sowie Inhibitoren der T-Zell Costimulation (18, 19).

1.1.3.4.1 TNF α -Antagonisten

TNF α ist ein potentes proinflammatorisches Zytokin, welches im Rahmen einer JIA in erhöhter Konzentration in Serum und Synovialflüssigkeit nachweisbar ist. Vor der Verabreichung von TNF α -Antagonisten muss eine latente Tuberkulose ausgeschlossen werden, während der laufenden Therapie sollten sowohl das Blutbild, als auch die Leberparameter regelmäßig kontrolliert werden (15, 19).

1.1.3.4.1.1 Etanercept

Etanercept ist ein künstlich hergestelltes, lösliches, vollhumanisiertes Fusionsprotein, bestehend aus dem extrazellulären TNF α -Rezeptor und der Fc Domäne des IgG1. Es bindet sowohl TNF α , als auch Lymphotoxin α und inhibiert deren Aktivität. Etanercept wird subkutan verabreicht und die Dosis beträgt 0,4mg/kg/Dosis (Maximaldosis 25 mg) bei zweimaliger Gabe in der Woche, bei einmaliger Gabe pro Woche beträgt die Dosis 0,8mg/kg. Es können Nebenwirkungen, wie lokale Reizungen an der Injektionsstelle, Infektionen des oberen Respirationstrakts und Kopfschmerzen auftreten. Von schweren bakteriellen Infekten und Hospitalisierungen wurde selten berichtet. Die kombinierte Gabe mit MTX ist sinnvoll (4, 18, 19).

1.1.3.4.1.2 Adalimumab

Adalimumab ist ein humanisierter, monoklonaler IgG anti-TNF α Antikörper, welcher schon länger zur Bekämpfung von Schwellung, Gelenksdestruktion und Schmerz im Bereich der RA im Erwachsenenalter eingesetzt wird. In der Pädiatrie wurde das Medikament erstmals 2008 in den USA zugelassen. Der Antikörper hat gute Bindungseigenschaften und aufgrund seiner humanisierten Struktur eine geringe immunogene Wirkung. Die Wirksamkeit bei JIA wurde in einer Studie mit 171 PatientInnen mit polyartikulärem Verlauf gezeigt. Die jede zweite Woche subkutan verabreichte Dosis betrug 24mg/m² (Maximaldosis 40mg). Es konnte gezeigt werden, dass Adalimumab sowohl mit, als auch ohne MTX Gabe zu einer Verbesserung der Symptomatik führte, wobei das Ansprechverhalten bei der Kombinationsgabe am besten war (13, 18, 20).

1.1.3.4.2 IL-1 Antagonisten

IL-1 ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches von Makrophagen, Monozyten und Fibroblasten synthetisiert wird. Es aktiviert antigenpräsentierende Zellen und CD4+ Lymphozyten, fördert die Lymphozyten Differenzierung und triggert die Produktion von proinflammatorischen Prostaglandinen und Zytokinen, wie IL-6 und TNF α . Diese Effekte können durch den Einsatz von IL-1 Rezeptorantagonisten vermindert werden, indem diese den IL-1 Rezeptor binden, ohne eine Zellaktivierung zu induzieren (17, 18).

1.1.3.4.2.1 Anakinra

Anakinra ist ein vollhumanisierter IL-1 Rezeptorantagonist, der den IL Signalweg blockiert. Es ist ein kurzwirksames Medikament und muss deshalb täglich subkutan appliziert werden. Die Dosierung beträgt 1-2mg/kg/Tag bei einer Maximaldosis von 100mg/Dosis. Beobachtete Nebenwirkungen sind lokale Reizungen an der Injektionsstelle, schwere Infektionen, Neutropenie, Übelkeit, Diarrhö, Herzstillstand, grippeähnliche Symptome und Bildung von Anti-Anakinra Antikörper (18).

1.1.3.4.3 Abatacept

Dieser Wirkstoff ist ein rekombinantes Fusionsprotein. Es ist zusammengesetzt aus dem Fc-Teil des humanen IgG und dem extrazellulären Anteil des zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens 4. Abatacept verhindert die Aktivierung von T-Zellen durch die Hemmung der Produktion von Costimulatoren. In weiterer Folge werden dadurch die Aktivierung von B-Lymphozyten und Makrophagen, sowie die Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen vermindert. Die intravenös verabreichte Dosis von Abatacept beträgt 10mg/kg KG und wird alle vier Wochen verabreicht. Die Maximaldosis beträgt 1000mg. Kopfschmerz, Übelkeit, Diarrhö, Infektionen des oberen Respirationstrakts, sowie Infusionsreaktionen zählen zu den häufigen Nebenwirkungen (13, 18, 19).

1.1.3.4.4 Tocilizumab

IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches aufgrund von Stimulation durch IL-1 und TNF α von Monozyten, Gefäßendothelzellen und Fibroblasten gebildet wird. Es stimuliert das Wachstum von B-Zellen, aktiviert Osteoklasten und fördert die Synthese von Akut-Phase-Proteinen in der Leber. Tocilizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der in der Lage ist, IL-6 Rezeptoren zu binden und damit den IL-6 Signalweg zu blockieren. Die intravenös zu verabreichende Dosis beträgt 8-12mg/kg/Dosis und muss alle zwei Wochen appliziert werden. Als Nebenwirkungen konnten Infekte des oberen Respirationstrakts, Nasopharyngitis, Bronchitis, Gastroenteritis und anaphylaktische Reaktionen beobachtet werden (4, 18).

1.2 Uveitis

1.2.1 Allgemein

Die Uvea besteht aus einer Pigmentepithelschicht und einer Gefäßschicht, sie wird in Iris, Ziliarkörper und Choroidea unterteilt. Eine Entzündung von Strukturen der Uvea kann funktionelle Beeinträchtigungen bis zur Erblindung des betroffenen Auges nach sich ziehen. Da die Uveitis häufig ohne wahrnehmbare Symptome verläuft, sind regelmäßige Screeninguntersuchungen mittels Spaltlampe notwendig.

Die Häufigkeit einer Begleituveitis im Rahmen einer JIA variiert je nach Subtyp (siehe Tabelle 2) und tritt bei Oligoarthritis am Häufigsten auf, gefolgt von Psoriasisarthritis (4, 21, 22). In einer Studie aus Deutschland wird berichtet, dass 12 % der erfassten 3271 JIA-PatientInnen eine Augenbeteiligung hatten, 4% erlitten Folgeschäden am Auge (22). Das mittlere Manifestationsalter der PatientInnen mit Uveitis betrug in dieser Studie 5,2 Jahre und war damit deutlich jünger als bei den JIA-PatientInnen ohne Augenbeteiligung. Mädchen und ANA positive PatientInnen waren häufiger betroffen.

JIA Subtyp	Augenbeteiligung
RF- Polyarthritis	4%
Rf+ Polyarthritis	2%
Systemische Arthritis	1%
Oligoarthritis	16%
Oligoarthritis extended	25%
Psoriasisarthritis	10%
Enthesitis-assoziierte Arthritis	7%
Sonstige Arthritis	11%

Tabelle 2: Uveitis Inzidenz, Daten der Kerndokumentation 2002 (22)

1.2.1.1 Klassifikation

Die Uveitis wird nach den Empfehlungen der International Uveitis Study Group klassifiziert. Die Einteilung erfolgt nach anatomischen Kriterien, sowie der Dauer der Erkrankung, der Symptomatik und dem Erkrankungsverlauf.

Typ	Primäres Entzündungsgebiet	Umfasst
Anteriore Uveitits	Vorderkammer	Iritis Iridozyklitis Anteriore Zyklitis
Intermediäre Uveitis	Glaskörper	Pars planitis Posteriore Zyklitis Hyalitis
Posteriore Uveitis	Retina oder Choroidea	Chorioiditis Chorioretinitis Retinitis Neuroretinitis
Panuveitis	Vorderkammer, Glaskörper und Retina oder Choroidea	
Dauer	<ul style="list-style-type: none"> • Limitiert: ≤ 3 Monate • Persistierend: > 3 Monate 	
Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisch: Schmerzen, Druckgefühl, Tränenträufeln, Lichtscheu, äußerlich gerötetes Auge • Asymptomatisch: ohne typische Beschwerden, äußerlich weißes Auge 	
Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> • Akut: Schübe mit abruptem Beginn und limitierter Dauer • Rezidivierend: wiederholte Schübe mit entzündungsfreien Intervallen von ≥ 3 Monaten • Chronisch: persistierende Uveitis mit Schüben < 3 Monaten nach Therapieunterbrechung 	

Tabelle 3: Uveitisklassifikation nach der Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group (23)

1.2.1.2 Klinische Symptome

Eine Uveitis kann sich vor, gleichzeitig oder nach dem Beginn der Arthritis manifestieren. Meist handelt es sich um eine anteriore Uveitis ohne klinische Symptome. Eine akute HLA-B27 positive Iridozyklitis ist durch Symptome wie Rötung der Konjunktiva, Tränenfluss, Lichtscheue, Schmerz und schlechtes Sehen gekennzeichnet. Im Rahmen des chronischen Verlaufs der Uveitits können sich rasch visusmindernde Komplikationen wie Bandkeratopathien, Synechien oder eine Rubrosis iridis bilden. Die Ausbildung von Katarakten ist die häufigste Komplikation. Das Sehvermögen kann zusätzlich durch Glaskörpertrübungen stark reduziert werden. Schwerwiegende Komplikationen der Netzhautmitte sind Makulaödem, Makulaatrophie und Makulapucker. Neovaskularisationen können aufgrund von entzündlichen Gefäßverschlüssen entstehen. Typisch sind weiters entzündliche Papillenödeme mit oder ohne Neuritis, sowie traktive, exsudative oder rhegmatogene Netzhautablösungen. Eine weitere schwere Komplikation im Rahmen einer Uveitis stellt das Glaukom dar. Wenn die Kammerwasserproduktion im Rahmen einer Zyklitis zum Erliegen kommt, kann dies zu einer okulären Hypotonie führen. Eine Phtisis mit Erblindung kann die Folge einer Atrophie oder traktilen Membran an der Glaskörperbasis sein (24).

1.2.1.3 Diagnostik

Die Frequenz der Spaltlampenkontrollen hängt vom Subtyp der JIA, dem Alter der PatientIn bei Erstmanifestation und serologischen Markern wie antinukleäre Antikörper (ANA) und HLA B27 ab. Der am Häufigsten mit Uveitis assoziierte serologische Marker sind ANA. Diese werden zur Bestimmung der Häufigkeit der augenärztlichen Kontrolluntersuchungen herangezogen (siehe Tabelle 4). Da bei vielen, an Uveitis erkrankten PatientInnen, das betroffene Auge äußerlich unauffällig erscheint, ist die regelmäßige augenärztliche Untersuchung mittels Spaltlampe von großer Bedeutung. Typische Veränderungen sind Synechien, Bandkeratopathien, Katarakt oder Glaskörpertrübungen. Choroidea und Retina werden mittels Ophthalmoskopie, erhöhter oder erniedrigter Augeninnendruck mittels Tonometrie untersucht. Regelmäßige Sehschulkontrollen sind wichtig, da Amblyopien häufig auftreten (24, 25).

JIA Subtyp	ANA	Alter bei JIA Beginn (in Jahren)	JIA Dauer (in Jahren)	Empfohlene Screenintervalle (in Monaten)
OA, RF-PA, PsA, AA	+	≤6	≤4	3
OA, RF-PA, PsA, AA	+	≤6	>4	6
OA, RF-PA, PsA, AA	+	≤6	≥7	12
OA, RF-PA, PsA, AA	+	>6	≤2	6
OA, RF-PA, PsA, AA	+	>6	>2	12
OA, RF-PA, PsA, AA	-	≤6	≤4	6
OA, RF-PA, PsA, AA	-	≤6	>4	12
OA, RF-PA, PsA, AA	-	>6	n.a.	12
ERA	n.a.	n.a.	n.a.	12
RF+PA, Sys A	n.a.	n.a.	n.a.	12
Patienten mit Uveitis	n.a.	n.a.	n.a.	Entsprechend dem Uveitisverlauf

Sys A: systemische Arthritis; OA: Oligoarthritis; RF-PA: seronegative Polyarthritis; RF+PA: seropositive Polyarthritis; ERA: Enthesitis assoziierte Arthritis; PsA: Psoriasisarthritis; AA: andere Arthritis; n.a.: nicht anwendbar

Tabelle 4: Empfohlene Screenintervalle für PatientInnen mit JIA (26)

1.2.1.4 Therapie

1.2.1.4.1 Lokale Therapie

Das Therapievorgehen der Uveitis richtet sich nach der Lokalisation und Schwere der Entzündung sowie dem Vorhandensein von Komplikationen. Die anteriore Uveitis wird mit topischen Glucocorticoiden, wie Prednisolon, und pupillenerweiternden Tropfen, wie Scopolamin und Cyclopentolat, behandelt. Die topische Anwendung von Medikamenten ist bei einer hinter der Linse stattfindenden Uveitis nicht sinnvoll. Hier kommen periokuläre oder seltener intraokuläre Glucocorticoidinjektionen zur Anwendung (24, 27).

1.2.1.4.2 Systemische Therapie

Ungenügendes Ansprechen, Abhängigkeit von lokalen Steroiden oder zusätzliches Auftreten von Komplikationen macht den Einsatz systemisch wirksamer Medikamente notwendig. Zu Beginn werden systemische Steroide entweder per os (Prednisolon: 1-2mg/kg) oder i.v. (Methylprednisolon: 10-20mg/kg über 3 Tage) verabreicht. In der Regel kommen dann immunmodulatorische Therapien zum Einsatz.

Das Ziel dieser Therapie ist die rasche Limitierung des entzündlichen Geschehens. Anzuführen sind hier MTX, Azathioprin, Mycophenolat und Calcineurin-Inhibitoren, wie Cyclosporin und Tacrolimus, und Alkylantien, wie Cyclophosphamid (23, 24, 28-31).

1.2.2 Uveitis und Adalimumab

Auch für Adalimumab ist die Datenlage noch limitiert. In einem kleinen Rahmen wurde eine Besserung der Uveitis bei Kindern mit Arthritis nach Adalimumabgabe beobachtet. Weiters wurde festgestellt, dass Adalimumab in der Therapie der Uveitis wirksamer als Infliximab ist (32). Es gibt zwei verschiedene Dosierungsempfehlungen für Kinder > 4 Jahre, basierend auf der Körperoberfläche oder dem Gewicht:

Nach der Körperoberfläche:	24 mg/m ² jede 2. Woche (32)
Nach Gewicht:	<30 kg: 20 mg jede 2. Woche
	>30 kg 40 mg jede 2. Woche (33, 34)

1.3 Ansprechen auf TNF α Blocker bei JIA

TNF α blockenden Antikörper wie Infliximab und Adalimumab werden bei einer Vielzahl an entzündlichen Erkrankungen wie der RA, ankylosierenden Spondylitis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) oder auch der JIA eingesetzt. Das Outcome diverser Erkrankungen konnte mit diesen Medikamenten erheblich verbessert werden, jedoch sprechen PatientInnen unterschiedlich auf diese Wirkstoffe an. Um das Ansprechen zu messen, wird der ACR Pedi response angewandt. Der ACR Pedi 30 response ist definiert als Verbesserung von 30% oder mehr in mindestens drei der sechs Kernkriterien für JIA (siehe Tabelle 5) und eine Verschlechterung von 30% oder mehr in nicht mehr als einem dieser Kriterien.

Kernkriterien	Messgrößen
1. Umfassende Beurteilung des Untersuchers der Aktivität der Erkrankung	100mm visuelle Analogskala 0: keine Aktivität, 100: höchste Aktivität
2. Beurteilung des Wohlbefindens durch PatientIn oder Eltern	100mm visuelle Analogskala 0: sehr gut, 100: sehr schlecht
3. Zahl der Gelenke mit aktiver Arthritis	Schwellung die nicht durch Deformität verursacht wird oder Gelenk mit Einschränkung der passiven Beweglichkeit begleitet mit Schmerz oder Druckschmerz
4. Zahl der Gelenke mit Einschränkung der passiven Beweglichkeit	
5. Physikalische Funktion	Disability Index of the Childhood Health Assessment Questionnaire
6. Entzündungsparameter	CRP

Tabelle 5: 6 Kernkriterien der JIA(20)

Es werden auch die ACR Pedi level 50, 70, 90 und 100 differenziert. Sie sind definiert als Verbesserung von 50 % oder mehr, 70% oder mehr, 90% oder mehr und 100% in mindestens drei der sechs Kernkriterien für JIA mit einer Verschlechterung von 30% oder mehr in höchstens einem Kriterium (20, 35-37).

Bei einer Therapie mit TNF α Blockern kann man verschiedene Ansprechverhalten differenzieren. Nicht alle PatientInnen sprechen gut auf das Medikament an und manche entwickeln im Lauf der Zeit therapielimitierende Nebenwirkungen. Wenn PatientInnen, nach der ACR Pediratric response, initial auf die Therapie mit TNF α Blocker ansprechen, die Wirkung jedoch nach einiger Zeit abnimmt und das Medikament abgesetzt werden muss, haben wir dies für unsere Studie als Loss of response (LOR) definiert (38).

1.3.1 Anti-Adalimumab Antikörper (AAA)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern stellt ein potentielles Risiko bei der Therapie mit TNF α Antikörpern da. Diese können einerseits zu allergischen Reaktionen, andererseits zu einem Wirkverlust der Therapeutika führen (39). Da Adalimumab ein vollständig humanisierter Antikörper ist, treten seltener Probleme mit neutralisierenden Antikörpern auf, als vergleichsweise mit Infliximab. Trotzdem gibt es Berichte über die Bildung von Human-Anti-Human-Antibodies (HAHA) (40). Das Auftreten dieser HAHA ist mit einem geringerem klinischen Ansprechen und einem niedrigeren oder fehlenden Talspiegel assoziiert. Niedrige Serumkonzentrationen von Adalimumab und Nichtansprechen der Adalimumabtherapie stehen in Zusammenhang mit der Bildung von HAHA. Da PatientInnen mit begleitender MTX Therapie ein geringeres Risiko zur Bildung von HAHA haben, ist eine Kombinationstherapie sinnvoll (41, 42).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studiendauer

Die Sammlung der Daten erfolgte von April 2011 bis Mai 2013, somit beträgt die Dauer der Studie 24 Monate.

2.1.2 PatientInnen Screening und Rekrutierung

Für die Studie wurden weibliche und männliche JIA PatientInnen mit oder ohne Uveitis unter Adalimumabtherapie gescreent und eingeschlossen. Es wurden hauptsächlich PatientInnen der Ambulanz für pädiatrische Rheumatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz rekrutiert, eine weitere Patientin ist in einem externen Krankenhaus in Behandlung. Für die Kontrollgruppe wurden PatientInnen mit JIA rekrutiert, die eine Therapie mit Biologika, jedoch kein Adalimumab erhalten.

2.1.3 Ethikvotum

Es wurde ein Ethikantrag gestellt und von der Ethikkommission positiv bewertet (EK-Nummer 27-120 ex 14/15).

2.1.4 Antikörperbestimmung

Die Sammlung der Proben fand im Rahmen der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen und Blutabnahmen in der Ambulanz für pädiatrische Rheumatologie statt. Die Messung der AAA erfolgte in Kooperation mit dem Klinischen Institut für Medizinische & Chemische Labordiagnostik unter Mithilfe von Prof. Erwa und Frau Fernandez de Retana. Zur Messung der freien AAA wurde ein Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA)-Kit der Firma Immundiagnostik verwendet.

2.1.5 Korrelation der Ergebnisse mit den klinischen Daten

Die Ergebnisse der Antikörpermessungen wurden schlussendlich mit den klinischen Daten korreliert. Die Ermittlung dieser erfolgte mittels der Ambulanzblätter und des EDV Systems MEDOCS des LKH Graz.

2.2 Messung der Antikörper

Für die Messung der freien anti-TNF α Antikörper wurde ein ELISA-Kit, der Firma Immundiagnostik verwendet. Dieser dient zum Nachweis und der Bestimmung von freien anti-TNF α Therapieantikörper in EDTA-Plasma und Serum. Die freien Antikörper der Probe binden an den auf der Platte fixierten Therapieantikörper. Der gebundene anti-Therapieantikörper wird, nach einem Waschschrift, mittels Zugabe eines Peroxidase-Konjugats (POD-Therapieantikörper) detektiert. Tetramethylbenzidin (TMB) wird als Peroxidasesubstrat angewandt, bis die Enzymreaktion durch Säurezugabe gestoppt wird. Es erfolgt ein Farbumschlag von blau auf gelb. Die Intensität der Farbe wird photometrisch bei 450 nm gemessen und ist dem Gehalt der freien Therapieantikörper direkt proportional. Die Auswertung erfolgt über dem Cut-off-Wert von $>0,1$.

2.2.1 Durchführung der Messung

Zur Vorbereitung wurde das vorschriftsgemäß bei -20°C gelagerte Serum mit dem Verdünnungspuffer im Verhältnis 1:10 verdünnt - für den Test wurden 100 μl der Verdünnung verwendet. Die vorbeschichtete Mikrotiterplatte wurde vor der Verwendung 5-mal mit je 250 μl Waschpuffer gewaschen und nach dem letzten Waschgang auf Saugpapier ausgeschlagen. Die Bestimmungen in der Mikrotiterplatte waren in Doppelwerten durchzuführen.

2.2.1.1 Pipettierschema

1. 100 μl Negativprobe, Positivprobe (Kontrollen) und vorbereitete Proben werden in die Vertiefungen pipettiert.
2. Die Proben über 16-20 Stunden bei $2-8^{\circ}\text{C}$ unter Schütteln inkubieren.
3. Den Inhalt der Platte verwerfen und 5 mal mit je 250 μl Waschpuffer reinigen. Nach dem letzten Waschvorgang die Mikrotiterplatte auf Saugpapier ausschlagen.
4. Pro Vertiefung 100 μl Konjugat (Peroxidase-markierte Therapieantikörper) pipettieren.
5. Bei Raumtemperatur eine Stunde inkubieren.

6. Den Inhalt der Mikrotiterplatte abermals verwerfen und 5 mal mit je 250 μ l Waschpuffer spülen und anschließend auf Saugpapier ausschlagen.
7. Pro Vertiefung 100 μ l TMB (Tetramethylbenzidin) Substrat pipettieren.
8. Für 18-20 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubieren.
9. 50 μ l Stopplösung zufügen und kurz mischen.
10. Die Extinktion sofort im Mikroplattenphotometer mit einer Messwellenlänge von 450 nm messen.

Der Cut off ist die zweifache optische Dichte der Negativ-Kontrolle und entspricht $>0,1$. Alle Ergebnisse darüber werden herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 PatientInnen Charakterisierung

Es wurden insgesamt 25 Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen. Diese wurden in 4 Gruppen eingeteilt: eine Gruppe mit JIA PatientInnen, eine Gruppe mit JIA PatientInnen die zusätzlich an einer Uveitis leiden, eine Gruppe mit Uveitis PatientInnen die keine Gelenksmanifestation aufweisen und die bereits erwähnte Kontrollgruppe (siehe oben).

8 PatientInnen leiden an einer JIA, 10 PatientInnen an einer JIA in Kombination mit Uveitis, 3 PatientInnen an Uveitis und die Kontrollgruppe besteht aus 4 PatientInnen. Die Gruppe mit JIA PatientInnen besteht aus 7 (87,5%) weiblichen und einem (12,5%) männlichen Patienten, das Durchschnittsalter beträgt 16,3 Jahre ($\pm 4,1$). Die Gruppe mit JIA und Uveitis PatientInnen besteht aus 10 PatientInnen, davon sind 9 weiblich (90%) und einer männlich (10%), mit einem Durchschnittsalter von 10,8 Jahren ($\pm 4,7$). Die Gruppe mit Uveitis PatientInnen setzt sich aus 2 (66,7%) weiblichen und einem (33,3%) männlichen Patienten zusammen, das Durchschnittsalter beträgt 14,0 Jahre ($\pm 1,7$). Die Kontrollgruppe besteht aus 4 PatientInnen, 2 (50%) sind weiblichen und 2 männlichen (50%) Geschlechts, mit einem Durchschnittsalter von 13,0 Jahren ($\pm 3,6$).

Die Aufteilung der PatientInnen in die einzelnen Gruppen ist gleichmäßig, nur die Gruppe der Uveitis PatientInnen ohne Gelenksmanifestation ist mit drei Patienten bedeutend kleiner. Die Geschlechts- und Altersverteilung entspricht in etwa der natürlichen Verteilung der Subtypen.

	JIA	JIA + Uveitis	Uveitis	Kontroll-Gruppe
(a) PatientInnen				
Anzahl (n=25)	8	10	3	4
Geschlecht (weibl. / männl.)	7 / 1	9 / 1	2 / 1	2 / 2
Alter (Jahre)	16,3 ± 4,1	10,8 ± 4,7	14,0 ± 1,7	13,0 ± 3,6
(b) Subtypen				
1. Systemische Arthritis	1			
2. Oligoarthritis		8		4
3. RF+ Polyarthritis	1			
4. RF- Polyarthritis	4			
5. Enthesitis assoz. Arthritis				
6. Psoriasisarthritis	2	1		
7. JIA (nicht definiert)		1		
Uveitis		10	3	2

Tabelle 6: PatientInnengruppen

3.2 Erkrankungen der untersuchten PatientInnen

In der Gruppe der JIA PatientInnen ist die RF- Polyarthritits mit 4 Fällen (50%) die vorherrschende Erkrankungsform, gefolgt von der Psoriasisarthritis mit 2 (25%) erkrankten PatientInnen. Weiters ist eine Patientin (12,5%) an systemischer Arthritis, sowie eine Patientin (12,5%) an RF+ Polyarthritits erkrankt.

Von den PatientInnen der Gruppe mit JIA und Uveitits leiden 8 (80%) an einer Oligoarthritis, ein (10%) Patient an einer Psoriasisarthritis und eine (10%) Patientin an einer undifferenzierten JIA. Sämtliche PatientInnen dieser Gruppe leiden zusätzlich an einer Uveitits.

In der dritten Gruppe leiden sämtliche PatientInnen an einer Uveitits, ohne Gelenksmanifestation.

Die Kontrollgruppe setzt sich aus 4 PatientInnen zusammen, die allesamt (100%) an einer Oligoarthritis leiden. Zwei dieser PatientInnen weisen außerdem eine Uveitits auf.

3.2.1 Ergebnisse der Messungen

Bei den insgesamt 58 Messungen der freien AAA konnten 7 positive Werte bei 5 PatientInnen beobachtet werden. In der ersten Gruppe mit JIA PatientInnen hatten 3 von 8 PatientInnen einen positiven Wert, das entspricht 37,5%. Bei der Gruppe mit PatientInnen mit JIA in Kombination mit Uveitits, konnte bei 2 von 10 (also bei 20%) Antikörper nachgewiesen werden. Die Messungen der Gruppe mit UveitispatientInnen waren negativ. In der Kontrollgruppe wurden, erwartungsgemäß, keine positiven Messergebnisse festgestellt (siehe Abbildung 1).

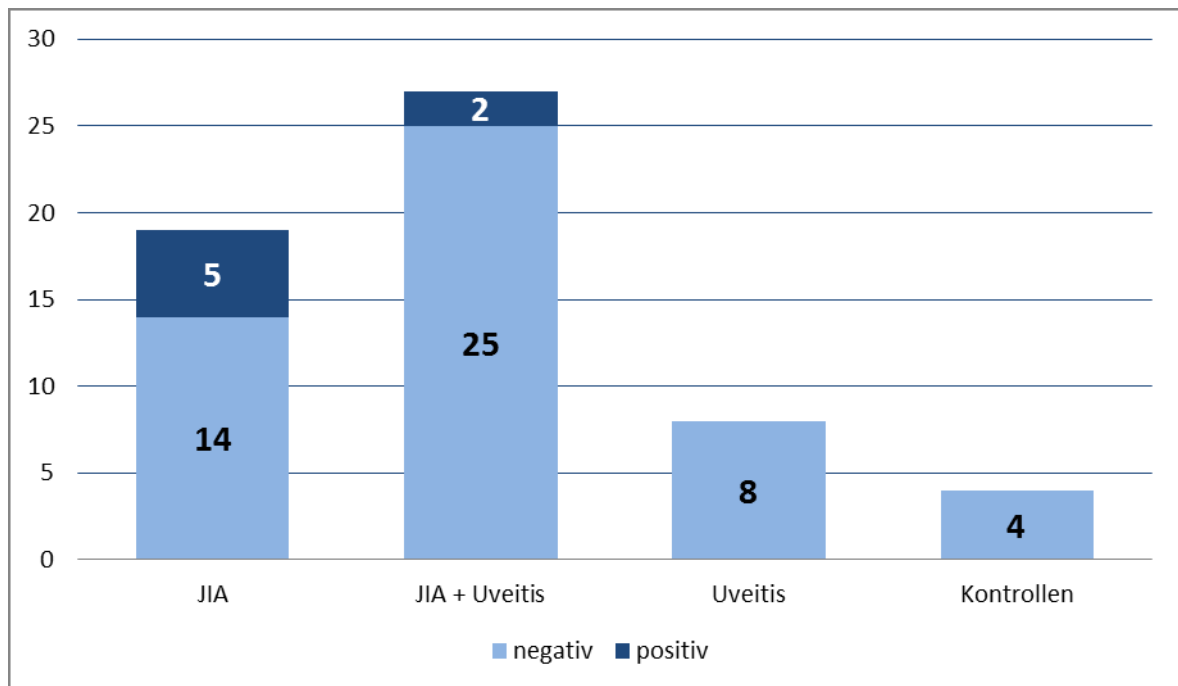


Abbildung 1: Ergebnis der Antikörpermessung

3.2.2 MTX-Therapie der PatientInnen

Von den 21 PatientInnen unter Adalimumabtherapie erhielten 16 zusätzlich MTX als Basistherapie. Von diesen erlitten 2 (12,5%) einen LOR. Bei 5 PatientInnen (23,8%) wurde MTX während der Studie nicht verabreicht. Von diesen PatientInnen erlitten 3 (60%) einen Wirkverlust (siehe Tabelle 7).

	AAA pos.	AAA neg.
Responder	1	15
Non-Responder	4	1
MTX	2	14
kein MTX	3	2

Tabelle 7: Detaillierte Auflistung der PatientInnen

3.3 Antikörper bei PatientInnen mit JIA

In der aus 8 PatientInnen bestehenden Gruppe konnte bei 3 von 8 (37,5%) PatientInnen Antikörper nachgewiesen werden.

3.3.1 Patientin 1

Die im Februar 1995 geborene Patientin leidet an einer RF- Polyarthrititis. Sie ist sowohl ANA, HLA B27 als auch Anti-CCP negativ. Die Diagnosestellung der JIA erfolgte im April 2009.

Seit Mai 2009 erfolgte die Therapie mit MTX und bei ungenügender Wirksamkeit die zusätzliche Therapie mit Adalimumab ab August 2009. Es zeigte sich ein rasches Therapieansprechen mit anhaltender Remission bis April 2011. Ein Ausschleichversuch mit Streckung des Verabreichungsintervalls von jeder zweiten, auf jede dritte Woche führte nach 6 Monaten zu subklinischen Erkrankungszeichen, weswegen die Gabe von Adalimumab wieder auf das übliche Intervall umgestellt wurde. Es zeigte sich ein neuerliches Therapieansprechen. Bei der nächsten Kontrolluntersuchung konnten keine Beschwerden eruiert werden.

Die erste Messung der AAA erfolgte im Juli 2011, drei Monate nach der Intervallstreckung und zeigte einen positiven Wert von 0,150. Zum Zeitpunkt der auftretenden Beschwerden im Oktober 2011, wurde die zweite Messung durchgeführt, die mit einem Wert von 0,741 auch positiv ausfiel. Die dritte Messung wurde im Jänner des darauffolgenden Jahres durchgeführt und zeigte einen Wert von 0,145. Die abschließende Messung im Jänner 2013 zeigte einen negativen Wert $<0,1$.

3.3.2 Patientin 2

Die im Oktober 1994 geborene Patientin leidet an RF+ Polyarthrititis. ANA und Anti-CCP Antikörper waren negativ. Die Diagnosestellung erfolgte im April 2001.

Im Mai 2001 erfolgte die Einleitung einer immunmodulatorische Therapie mit MTX, die jedoch im Februar 2004 wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden musste.

Daraufhin wurde im September 2004 eine Antizytokin-Therapie mit Etanercept begonnen, die bis 2007 fortgesetzt und bei Wirkungslosigkeit beendet wurde. Ab Oktober 2010 erhielt sie wieder MTX als Basistherapeutikum und es wurde mit der Gabe von Adalimumab begonnen. Das Medikament wurde im November 2011 eigenmächtig abgesetzt, da die Patientin zuvor eine Verschlechterung und starke Schmerzen beim Spritzen von Adalimumab erlitt. Daraufhin konnte eine deutliche Entzündungsaktivität im Bereich beider Knie- und Hüftgelenke beobachtet werden, die durch synovitische Schwellung, Bewegungseinschränkung und Schmerzen charakterisiert war.

Die Messung der Antikörper erfolgte einen Monat vor dem Absetzen von Adalimumab im Oktober 2011 und zeigte einen positiven Wert von 0,248.

3.3.3 Patient 3

Dieser im August 2003 geborene Patient leidet an einer Psoriasisarthritis, die im April 2009 diagnostiziert wurde. Sie äußerte sich zuerst als Gonarthrit mit Ölflecken und Tüpfelnägel. In weiterer Folge entwickelte er eine ausgeprägte Plaque-Psoriasis. Es besteht eine ANA Positivität.

Ab August 2009 erhielt er mehrfach Steroidinjektionen in beide Kniegelenke, ab Mai 2010 MTX per os. Die Darreichungsform von MTX wurde aufgrund von ablehnenden Verhaltens mehrfach geändert. Es erfolgte eine Kombinationstherapie mit Etanercept und MTX, bis MTX im November 2012 wegen zunehmender Aversion abgesetzt werden musste. Es folgte ein Erkrankungsschub, mit Verschlechterung der psoriatischen Hautsymptome mit Wechsel der Antizytokintherapie auf Adalimumab als Monotherapie ab Jänner 2013. Da sich im März ein Erkrankungsschub zeigte, bei dem es zu einer Schwellung im Kniegelenk und einer Verschlechterung der Hautsituation und Nägel kam, wurde MTX neuerlich in die Therapie integriert. Da es auch unter dieser Kombinationstherapie zu keiner Verbesserung kam, wurde Adalimumab im Juni 2013 auf Etanercept rückumgestellt.

Die erste Messung der AAA wurde im April 2013 im Rahmen des akuten Schubes durchgeführt und fiel negativ aus. Einen Monat später fand die zweite Messung statt, welche mit einem Wert von 2,3 positiv ausfiel.

3.4 Antikörper bei PatientInnen mit JIA und Uveitis

In dieser Gruppe von 10 PatientInnen, wurde bei 2 PatientInnen positive Werte (20%) ermittelt. Zwei von 30 (6,7%) Werten waren positiv.

3.4.1 Patientin 4

Diese im Mai 1993 geborene Patientin stammt aus einem auswärtigen Spital und leidet seit dem Kleinkindesalter an einer Oligoarthritis in Kombination mit einer Iridozyklitis. Die Patientin ist ANA positiv.

Wegen einer Hornhauttrübung wurde im Jahr 2008 eine Operation an der Cornea durchgeführt. Aufgrund der chronischen Iridozyklitis bei sich verschlechterndem Visus und persistierender Arthritis wurde im Oktober 2010 mit der Gabe von Adalimumab begonnen. Bezüglich der Iridozyklitis wurde nicht der erwartete Erfolg erzielt, die Arthritis konnte jedoch gut behandelt werden. Im März 2012 wurde Adalimumab wegen neuerlicher Verschlechterung der Aktivität abgesetzt.

Die Messung der Antikörper erbrachte nachweisbare freie Antikörper mit einem Wert von 2,720.

3.4.2 Patientin 5

Diese Patientin wurde im Februar 2005 geboren und erkrankte im 16. Lebensmonat an einer Oligoarthritis. Sie war HLA B27 negativ. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine schwere beidseitige Iridozyklitis.

Ab August 2006 erhielt die Patientin MTX, danach eine zusätzliche Therapie mit Azathioprin. Bei ungenügendem Therapieansprechen erfolgte im Mai 2009 die Einleitung der Antizytokintherapie mit Adalimumab. Nach initial gutem Therapieansprechen, sowohl von Seiten der Gelenke, als auch der Uveitis, zeigte sich 4 Monate später eine therapierefraktäre Uveitis, die im Jänner 2010 zum Absetzen der Therapie führte. In weiterer Folge erhielt die Patientin Infliximab von Jänner bis Juli 2010 und Abatacept von August 2010 bis Mai 2011. Aufgrund der vorange-

gangenen Therapieversagen musste sie vitrektomiert beziehungsweise lensektomiert wurde. Adalimumab wurde, bei einer Basismedikation mit MTX, insgesamt zweimal eingesetzt, zuerst von Mai 2009 bis Jänner 2010, dann von Mai 2011 bis Jänner 2012. Es musste beide Male aufgrund eines Wirkverlustes abgesetzt werden. Bei fehlenden therapeutischen Optionen wurde Adalimumab ein zweites Mal eingesetzt und regelmäßig Messungen auf AAA durchgeführt.

Bis zum Zeitpunkt des Wirkverlusts waren keine Antikörper nachzuweisen. Bei einer Messung sechs Monate nach Absetzen von Adalimumab, im Juli 2012, konnten bei einem Wert von 2,511 Antikörper nachgewiesen werden.

3.5 Patienten ohne AAA

Von den 16 PatientInnen ohne AAA befinden sich 15 in Remission. Lediglich eine Patientin (6,25%) erlitt einen LOR.

3.5.1 Patientin 6

Diese im September 2006 geborene Patientin erkrankte in ihrem 15. Lebensmonat an einer RF- Polyarthritits. Im Jänner 2010, 2 Jahre nach Diagnosestellung, manifestierte sich eine beidseitige Iridozyklitis. Es besteht eine ANA Positivität.

Im Jänner 2008 wurde die Therapie mit MTX eingeleitet. Adalimumab wurde ab Oktober 2011 zusätzlich verabreicht, da eine Schwellung des Knies und eine Verschlechterung der Symptomatik der Augen auftraten. Nach zunächst guter Wirksamkeit musste Adalimumab im Mai 2012 wegen neuerlichem Auftreten der Augenbeschwerden abgesetzt werden. Es wurde durch Infliximab ersetzt, dieses wurde in weiterer Folge, wegen einer anaphylaktischen Reaktion, im Dezember 2012 durch Golimumab ausgetauscht.

Die Messung der freien AAA im Jänner 2012 zeigte einen negativen Wert von $<0,1$.

4 Diskussion

TNF α spielt eine zentrale Rolle im Entzündungsprozess, weswegen sich die Hemmung des Zytokins mit Hilfe von Adalimumab - ein vollhumanisierter, monoklonaler IgG anti-TNF α Antikörper - als eine effektive Therapieoption bei inflammatorischen Erkrankungen wie JIA oder CED herausstellte.

Das Ansprechen auf Adalimumab ist unterschiedlich, prinzipiell kann man 3 PatientInnen-Gruppen unterscheiden: die erste Gruppe spricht gut auf das Medikament an, man kann diese als „initiale Responder“ bezeichnen. Wenn die Wirkung von Beginn an gering ist oder ausbleibt, bezeichnet man diese PatientInnen als „primäre Non-Responder“. Von „sekundären Non-Respondern“ spricht man, wenn das Medikament anfänglich eine gute Wirkung zeigt, die Wirkung jedoch nach einiger Zeit schwindet. Die Ursachen, weswegen es zum sekundären Wirkverlust, dem LOR kommt, sind bisher nicht völlig geklärt. Eine Rolle könnte die Antikörperbildung gegen Adalimumab spielen. Bisherige Berichte über AAA zeigen auf, dass das Auftreten von AAA nicht zwangsläufig einen Wirkverlust der Therapie bewirkt (6, 38, 42, 43).

Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, wie viele PatientInnen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde mit JIA und/oder Uveitis unter Adalimumab-Therapie einen sekundären Wirkverlust von Adalimumab zeigten, bei wie vielen PatientInnen AAA im Serum messbar waren und ob das Auftreten von AAA mit dem Wirkverlust korrelierte.

Um diese Messungen durchzuführen stehen 2 Verfahren zur Auswahl: der Radioimmunoassay (RIA) und das Verfahren mittels ELISA. Der RIA hat im Vergleich eine höhere Spezifität und ist weniger anfällig auf den Einfluss der Therapieantikörper als der ELISA. Ein Nachteil liegt jedoch in der Verwendung von radioaktiven Antigenen, welche die breite Anwendung limitieren (44). Unsere Messungen erfolgten mittels ELISA-Kit, welcher nur „freie, ungebundene“ AAA nachweist, das heißt nur Antikörper, die nicht an Adalimumab gebunden sind. Theoretisch könnte bei einer Messung direkt nach Verabreichung von Adalimumab der Großteil der

AAA in gebundener Form vorliegen, wobei eine Talspiegel-Messung vor Verabreichen des Wirkstoffes wünschenswert wäre. Diesbezüglich sind Messungen des Wirkstoffspiegels im Serum anzustreben. Anhand dieser Zusatzinformation kann die Wertigkeit der AAA-Werte verbessert werden. In Zukunft werden mit Hilfe von verbesserten ELISA-Kits auch gebundene AAA nachgewiesen werden können, wodurch eine verbesserte Aussagekraft erwartet wird. Ein Nachteil der von uns verwendeten ELISA-Methode ist, dass, um kosteneffizient arbeiten zu können, zumindest 24 Proben auf einmal analysiert werden müssen, um die Mikrotiterplatte optimal ausnutzen zu können. Dies kann bei wenigen mit Adalimumab behandelten PatientInnen zu Wartezeiten bis zum Erhalt der Ergebnisse führen.

Unsere ermittelten Daten zeigen, dass bei 5 von 21 PatientInnen, also bei 23,8%, ein LOR auftrat. In vier (80%) Fällen ging dieser LOR mit messbaren AAA einher. Bei einer Patientin konnte ein Wirkverlust festgestellt werden, ohne nachweisbare AAA. Von den 16 PatientInnen in Remission konnte nur bei einem (6,3%) Fall AAA nachgewiesen werden - diese wurden im Rahmen eines Ausschleichversuchs gemessen und sanken nach Rückumstellung auf das ursprüngliche Therapieschema wieder unter die Nachweisgrenze. Diese Daten zeigen, dass das Auftreten von AAA im Zusammenhang mit einem Wirkverlust stehen kann. Unsere Daten lassen vermuten, dass die Messung der AAA eine Rolle in der Therapieüberwachung darstellen könnte, um einen drohenden Wirkverlust vorzeitig zu erkennen und entgegenzuwirken. Zusätzlich sollte künftig auch der Serumspiegel von Adalimumab parallel zu den AAA gemessen werden, damit man einen zusätzlichen, indirekten Hinweis auf das Vorliegen von AAA vorliegen hat. Um diese Hypothesen zu bestätigen, werden prospektive und größere Studien notwendig sein.

Bezüglich der Co-Medikation mit MTX ist zu erwähnen, dass 23,8% der Studienpopulation kein MTX als Begleittherapie erhielten. Von diesen PatientInnen erlitten 3, das entspricht 60% einen LOR. Im Gegensatz dazu konnte bei 16 PatientInnen mit MTX-Begleittherapie lediglich 2 Mal (12,5%) ein LOR beobachtet werden. Dies bestätigt schon bestehende Ergebnisse wie etwa Lovell et al. gezeigt haben (20).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Auftreten von Antikörpern gegen Adalimumab ein häufiges Ereignis darstellt. PatientInnen mit einer immunsup-

pressiven Begleitmedikation haben seltener nachweisbare Antikörper als PatientInnen ohne Begleitmedikation. Weiters konnte eine Assoziation zwischen dem Nachweis von AAA und einem Wirkverlust gezeigt werden. Somit ist davon auszugehen, dass diese Beobachtung trotz der kleinen PatientInnenzahl von klinischer Relevanz sein könnte. Mit einer zusätzlichen Messung der Medikamentenspiegel könnte diese Annahme unterstützt werden, was in weiterer Folge hilfreich in der Betreuung von JIA-PatientInnen unter Biologikatherapie wäre.

5 Literaturverzeichnis

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-78.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. *J Rheumatol*. 2004 (31):390-3.
3. Wagner N DG. Risikofaktoren für eine JIA. *Pädiatrische Rheumatologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 181-.
4. Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric clinics of North America*. 2012 Apr;59(2):301-27. PubMed PMID: 22560572.
5. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*. 2008;6:11. PubMed PMID: 18644131. Pubmed Central PMCID: 2515830.
6. Scardapane A, Breda L, Lucantoni M, Chiarelli F. TNF-alpha Polymorphisms in Juvenile Idiopathic Arthritis: Which Potential Clinical Implications? *International journal of rheumatology*. 2012;2012:756291. PubMed PMID: 23133455. Pubmed Central PMCID: 3485518.
7. Elahi MM, Asotra K, Matata BM, Mastana SS. Tumor necrosis factor alpha - 308 gene locus promoter polymorphism: an analysis of association with health and disease. *Biochimica et biophysica acta*. 2009 Mar;1792(3):163-72. PubMed PMID: 19708125.
8. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta,

and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis and Rheumatism*. 1996;39(10):1703-10.

9. Muzaffer MA, Dayer JM, Feldman BM, Pruzanski W, Roux-Lombard P, Schneider R, et al. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(5):1071-8.

10. Oen K, Danell G, Stewart S, Wilkins J, Tazumi K, Jacobson K. Adhesion of peripheral blood lymphocytes of children with arthritis to human umbilical vein endothelial cells. *Clinical and experimental immunology*. 1994;95(3):415-23.

11. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *The Journal of experimental medicine*. 2005;201(9):1479-86.

12. Cimaz R, Von Scheven A, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13582.

13. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis - an update on pharmacotherapy. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2011;69(3):264-76.

14. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(13):1671-84.

15. Boros C, Whitehead B. Juvenile idiopathic arthritis. *Australian family physician*. 2010 Sep;39(9):630-6. PubMed PMID: 20877765.

16. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1997;40(12):2226-34.

17. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65(3):205-11. PubMed PMID: 17922671.
18. Ruth NM, Passo MH. Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease.* 2012;4(2):99-110.
19. Huang JL. New advances in juvenile idiopathic arthritis. *Chang Gung medical journal.* 2012 Jan-Feb;35(1):1-14. PubMed PMID: 22483423.
20. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine.* 2008;359(8):810-20.
21. 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. *The Journal of rheumatology.* 2004;31(2):390-2.
22. Heiligenhaus A, Niewerth M, Mingels A, Ganser G, Thon A, Pleyer U, et al. [Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 2005 Dec;222(12):993-1001. PubMed PMID: 16418970. Epidemiologische Daten zur Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis aus einer bundesweiten padiatrischen und ophthalmologischen Datenerhebung (Uveitis-Modul der Kerndokumentation).
23. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature Working G. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *American Journal of Ophthalmology.* 2005;140(3):509-16.

24. Wagner N, Dannecker G. Pädiatrische Rheumatologie. 2., überarb. Aufl. ed. Berlin: Springer Medizin; 2013. xiii, 564 pages p.
25. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on R, Section on O. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics. 2006 May;117(5):1843-5. PubMed PMID: 16651348.
26. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K, German Uveitis in Childhood Study G. 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. 2007 Jun;46(6):1015-9. PubMed PMID: 17403710.
27. Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: a rheumatologic perspective. Arthritis and Rheumatism. 2002;46(2):309-18.
28. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. American Journal of Ophthalmology. 2009;148(4):500-9.e2.
29. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, Pujari SS, Kacmaz RO, Levy-Clarke GA, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. American Journal of Ophthalmology. 2010;149(3):423-32.e1-2.
30. Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. The Journal of rheumatology. 2005;32(2):362-5.
31. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. The British journal of ophthalmology. 1998;82(7):737-42.
32. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-

label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis care & research*. 2011;63(4):612-8.

33. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *The British journal of ophthalmology*. 2007;91(3):319-24.

34. Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(3):339-44.

35. van Schouwenburg PA, van de Stadt LA, de Jong RN, van Buren EE, Kruithof S, de Groot E, et al. Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):104-9. PubMed PMID: 22759910.

36. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics*. 2008 Feb;117(2):244-79. PubMed PMID: 18155297.

37. Drug MB. The Next Generation of Monitoring Biologic Drug and Anti-Drug Antibody Levels. 2012.

38. van Vollenhoven RF. Switching between biological agents. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004 Sep-Oct;22(5 Suppl 35):S115-21. PubMed PMID: 15552524.

39. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(7):921-6.

40. Bartelds GM, Wolbink GJ, Stapel S, Aarden L, Lems WF, Dijkmans BA, et al. High levels of human anti-human antibodies to adalimumab in a patient not

responding to adalimumab treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(9):1249-50.

41. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305(14):1460-8.

42. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1739-45. PubMed PMID: 19019895.

43. Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clinical rheumatology*. 2012;31(12):1713-21.

44. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. *Current opinion in immunology*. 2008 Aug;20(4):431-5. PubMed PMID: 18619538.

Anhang -Projektplan

Juni 2012	Kontaktaufnahme mit OA Dr. Jahnel Themenauswahl Konzepterstellung Beginn der wöchentlichen Meetings
Juli 2012	Beginn der Literaturrecherche Auswertung der ersten Labordaten
Oktober 2012	Fertigstellung der Einleitung
November 2012	Erstellung der Auswertungstabelle Beginn der PatientInnenanamnesen
Mai 2013	Auswertung weiterer Laborergebnisse Material und Methoden
Juni 2013	Präsentation der Diplomarbeit im Rahmen der „Mariat- roster Forschungsklausurtagung 2013“
März 2014	Ergebnisse Diskussion
Oktober-Dezember 2014	Korrekturen