

**Diplomarbeit**

**Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA):**

**Therapieverlauf unter Adalimumab**

Eine retrospektive Datenanalyse

eingereicht von

**Hönck Karina**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

**Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

**OÄ<sup>in</sup> Dr. Andrea Skrabl-Baumgartner**

**OÄ<sup>in</sup> Dr. Beate Langner - Wegscheider**

**Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl**

**OA Dr. Jörg Jahnel**

Graz, 27. Jänner 2016

### *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, 27.Jänner 2016*

*Karina Hönck eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Verfassen dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Danken möchte ich in erster Linie Frau OÄ<sup>in</sup>Dr. Skrabl-Baumgartner und Herrn OA Dr. Janel für die Bereitstellung des Themas und die geduldige und sehr gute Betreuung. Insbesondere für die fachliche und organisatorische Hilfe sowie die zahlreichen Tipps zur Erstellung dieser Diplomarbeit. Weiters danke ich OÄ<sup>in</sup>Dr. Langer-Wegscheider für die tolle Zusammenarbeit und ihre hilfreichen Ratschläge. Ebenso Univ.-Prof. Dr. Gallistl für die Übernahme der Zweitbetreuung und Evelyn Zöhrer MSc für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich während der gesamten Studienzeit und beim Verfassen dieser Arbeit liebevoll unterstützten und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Herzlichen Dank auch an meinen Bruder Christoph, der immer ein offenes Ohr für Fragen und Anliegen seiner kleinen Schwester hatte.

Auch meinen Freunden und Studienkollegen danke ich für die motivierenden Worte, lustigen Abende und den emotionalen Rückhalt während meines Studiums.

Ich möchte diese Arbeit meinen Großeltern widmen, die den Abschluss meines Studiums leider nicht mehr miterleben konnten. Vielen lieben Dank, dass ihr immer an mich geglaubt und mich unterstützt habt.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Bei einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) tritt eine Uveitis in etwa 10% der Fälle auf. Diese ophthalmologische JIA-Mitbeteiligung kann zu schweren Komplikationen wie Sehinderung bis zur Erblindung führen. Im Falle eines Therapieversagens unter Standardtherapie kann Adalimumab (ADA), ein humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF- $\alpha$ , im Off-Label-Use eingesetzt werden. Ziel dieser Diplomarbeit ist die Evaluierung des Therapieansprechens auf ADA.

**Methoden:** In der retrospektiven Datenanalyse wurden PatientInnen mit JIA-assoziiertem Uveitis während der ADA-Therapie über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten beobachtet. Zur Beurteilung der Entzündung wurden augenärztliche Befunde 12 und sechs Monate vor, zu ADA-Beginn und zwei Wochen, drei, sechs, 12 und 24 Monate unter der Therapie hinsichtlich Vorderkammer-Zellzahl und Visus evaluiert, sowie der Steroidbedarf erhoben und verglichen.

**Ergebnisse:** 14 PatientInnen (27 betroffene Augen) wurden in einem Zeitraum von 2003 bis 2015 in die Studie eingeschlossen (m:w = 0:14, Positivität für antinukleäre Antikörper 92,8%, HLA-B27-Positivität 42,8%). Das mittlere Alter betrug bei Diagnosestellung der Arthritis 3,9 Jahre, bei Diagnosestellung der Uveitis 5,4 Jahre. 11 von 14 Patientinnen (78,6%) zeigten ein primäres Therapieansprechen auf ADA. Eine der 11 Patientinnen (7,1%) zeigte nach sieben Monaten ein sekundäres Therapieversagen. Von den verbleibenden drei Patientinnen zeigte eine Patientin auch unter Fortführung der Therapie über sechs Monate kein Therapieansprechen. Die anderen zwei Patientinnen mussten die Therapie aufgrund einer allergischen Reaktion nach der zweiten Verabreichung beenden und konnten somit hinsichtlich eines Therapieansprechens nicht evaluiert werden. Zehn der 11 Patientinnen (90,9%) mit primärem Therapieansprechen zeigten bis zum Ende der Beobachtung anhaltende Remission. Drei dieser zehn Patientinnen beendeten aufgrund anhaltender Remission die Therapie vor Ende des Beobachtungszeitraums von 24 Monaten. Keine dieser zehn Patientinnen zeigte eine Verschlechterung unter ADA-Therapie. Bei neun der zehn Responderinnen konnte die lokale Steroidtherapie reduziert werden, bei einem Drittel davon konnte sie vollständig abgesetzt werden. Acht der zehn Patientinnen konnten die systemische Steroidtherapie absetzen. Die Verträglichkeit der ADA-Therapie war insgesamt gut.

Bei 2 Patientinnen musste die Therapie vorzeitig wegen allergischer Reaktion abgesetzt werden.

**Diskussion:**ADA war in unserer Studie effektiv und gut verträglich. Bei einem Großteil der PatientInnen konnte die Steroidbegleitmedikation abgesetzt werden.

## Abstract

**Objectives:** Uveitis occurs in approximately 10% of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). This ophthalmological JIA manifestation can result in severe visual impairment and visual loss. In case of refractory to conventional immunosuppressive therapy Adalimumab (ADA), a humanized monoclonal antibody against TNF-alpha, is used to treat uveitis. The objective of this study was to assess the long time efficacy of ADA in the treatment of JIA associated uveitis in our cohort.

**Methods:** This retrospective analysis observed patients with JIA associated uveitis under ADA treatment over a period of 24 months. The outcome measures included control of inflammation and corticosteroid-sparing potential. Anterior chamber cells and visual acuity were evaluated at time of beginning ADA treatment and two weeks, three, six, 12 and 24 months thereafter under ADA treatment. Results were compared to those evaluated 12 and six months prior to ADA treatment. The need of corticosteroids was evaluated at the same time intervals and compared.

**Results:** A total of 14 patients (with 27 affected eyes) were included in this study (m:f = 0:14, positivity of antinuclear antibody 92.5%, HLA-B27 positivity 42.5%). The mean age at diagnosis of arthritis was 3.9 years. The mean age at diagnosis of uveitis was 5.4 years. Primary response to ADA was observed in 11 of 14 (78.6%) patients. One of them showed a second loss of response after seven months. One patient showed no response to ADA treatment over a period of six months. The remaining two patients experienced allergic reactions after the second administration and can therefore not be evaluated concerning the efficacy. Sustained remission was observed in ten of the 11 patients (90.9%) during follow-up. In three of the ten patients ADA therapy was discontinued before 24 months, because of remission. Worsening was reported in none of these ten patients during ADA-therapy. Local steroids could be reduced in nine of ten patients. One third of these patients could discontinue local steroids during ADA-therapy. Systemic steroids were discontinued in eight of ten patients during ADA-therapy. ADA was generally well tolerated. Treatment-related side effects leading to discontinuation of ADA in two patients were local allergic reactions

**Conclusion:**Our data show that ADA was effective and well tolerated in treating patients with JIA associated severe uveitis. Concomitant steroid medication could be discontinued in the majority of our patients.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xii
Abbildungsverzeichnis.....	xiii
1 Einleitung.....	14
1.1 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA).....	14
1.1.1 Definition.....	14
1.1.2 Differentialdiagnosen.....	14
1.1.3 Epidemiologie.....	15
1.1.4 Klassifikation und Nomenklatur.....	15
1.1.5 Subtypen nach ILAR-Klassifikation.....	17
1.1.5.1 Systemische Arthritis.....	17
1.1.5.2 Oligoarthritis.....	17
1.1.5.3 Rheumafaktor-positive Polyarthritits.....	17
1.1.5.4 Rheumafaktor-negative Polyarthritits.....	18
1.1.5.5 Enthesitis assoziierte Arthritis.....	18
1.1.5.6 Psoriasisarthritis.....	18
1.1.5.7 Undifferenzierte Arthritis.....	19
1.1.6 Ätiologie und Pathogenese.....	19
1.1.7 Therapie.....	20
1.1.7.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).....	20
1.1.7.2 Glukokortikoide.....	21
1.1.7.3 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs).....	21
1.1.7.3.1 Methotrexat (MTX).....	21
1.1.7.3.2 Leflunomid, Sulfasalazin, Azathioprin.....	22
1.1.7.4 Biologicals.....	23
1.1.7.4.1 TNF- $\alpha$ -Inhibitoren.....	23
1.1.7.4.1.1 Etanercept (ETA).....	23
1.1.7.4.1.2 Infliximab.....	23
1.1.7.4.1.3 Adalimumab (ADA).....	24
1.1.7.4.1.3.1 Wirkungsweise.....	24

1.1.7.4.1.3.2	Dosierung .....	24
1.1.7.4.1.3.3	Anwendung in der Pädiatrie .....	24
1.1.7.4.1.3.4	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen .....	25
1.1.7.4.1.3.5	Anti-ADA-AK (AAAK).....	26
1.1.7.4.2	IL-1-Inhibitoren .....	27
1.1.7.4.2.1	Anakinra.....	27
1.1.7.4.3	IL-6-Rezeptor-AK.....	27
1.1.7.4.3.1	Tocilizumab.....	27
1.1.7.5	Kostimulationsantagonisten .....	28
1.1.7.5.1	Abatacept .....	28
1.1.7.6	Behandlungsschemata.....	28
1.2	Uveitis .....	30
1.2.1	Allgemeines .....	30
1.2.2	Uveitis bei JIA .....	32
1.2.2.1	Häufigkeit .....	32
1.2.2.2	Klassifikation .....	33
1.2.2.3	Ätiologie und Pathogenese .....	34
1.2.2.4	Klinik, Komplikationen, Prognose.....	35
1.2.2.5	Diagnostik .....	37
1.2.2.6	Therapie.....	39
1.2.2.6.1	Stufe I .....	39
1.2.2.6.2	Stufe II .....	40
1.2.2.6.3	Stufe III .....	41
1.2.2.6.4	Zusätzliche Therapiemaßnahmen .....	42
1.2.2.7	ADA bei JIA-assoziiertes Uveitis.....	42
2	Material und Methoden .....	43
2.1	Studienziel.....	43
2.2	Literaturrecherche .....	43
2.3	Studiendesign und Datenerhebung.....	43
2.4	Parameter .....	46
2.4.1	Hauptzielgröße .....	46
2.4.2	Nebenzielgrößen .....	46
2.4.2.1	Schübe.....	47
2.4.2.2	Visus .....	47

2.4.2.3	Therapieansprechen und -verlauf .....	47
2.4.2.4	Co-Medikation .....	48
2.5	Datenverarbeitung – Statistik .....	48
2.5	Datenschutz .....	48
2.6	Ethikantrag .....	48
3	Ergebnisse .....	49
3.1	PatientInnenkollektiv .....	49
3.2	Allgemeine Daten .....	51
3.3	Serummarker .....	51
3.4	Entzündungsaktivität .....	51
3.5	Schübe .....	52
3.6	Visus .....	52
3.7	Therapieansprechen und -verlauf .....	52
3.8	Co-Medikation .....	53
3.8.1	Lokaltherapie .....	53
3.8.2	Systemische Therapie .....	54
3.9	Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen .....	55
4	Diskussion .....	56

## Glossar und Abkürzungen

AAAK.....	Anti-Adalimumab-Antikörper
ACR.....	American College of Rheumatology
ADA.....	Adalimumab
AK .....	Antikörper
ANA.....	Antinukleäre Antikörper
ARED .....	Age-related Eye Disease
AWMF .....	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftl. Medizin. Fachgesellschaften
AZA .....	Azathioprin
BiKeR.....	Register für Biologika in der Kinderrheumatologie
BSG.....	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CED.....	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
COX .....	Cyclooxygenase
CRP.....	C-reaktives Protein
DMARD.....	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
ETDRS .....	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
ELAM .....	Endothelial-leukocyte adhesion molecule
EM.....	Erstmanifestation
ESR.....	Erythrozytensedimentationsrate
EULAR .....	European League Against Rheumatism
HLA .....	Human leukocyte antigen
HTLV .....	Humanes T-lymphotropes Virus
ICAM .....	Intercellular adhesion molecule
Ig .....	Immunglobulin
IL .....	Interleukin
ILAR.....	International League of Associations for Rheumatology
IOP.....	Intraokulärer Druck
JCA .....	Juvenile chronische Arthritis
JIA.....	Juvenile idiopathische Arthritis
JRA .....	Juvenile rheumatoide Arthritis
KG.....	Körpergewicht
LFA.....	Leukozytenfunktionsantigen
LOR.....	Loss of Response

MMF .....	Mycophenolat Mofetil
MTX.....	Methotrexat
NOMID .....	Neonatal onset multisystem inflammatory disease
NSAR .....	Nichtsteroidale Antirheumatika
OCT.....	Optische Kohärenztomographie
POHS .....	Presumed ocular Histoplasmosis-Syndrom
RA .....	Rheumatoide Arthritis
RF .....	Rheumafaktor
SUN.....	Standardization of Uveitis Nomenclature
TBC .....	Tuberkulose
TINU.....	Tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis
TNF .....	Tumornekrosefaktor
VCAM.....	Vascular cell adhesion molecule
VK .....	Vorderkammer
VK-ZZ.....	Vorderkammerzellzahl
VLA .....	Very late antigene

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Differentialdiagnosen der JIA.(4) .....	14
Tabelle 1.2 ACR - EULAR - ILAR.....	16
Tabelle 1.3 Subtypen, Häufigkeit, Alter, Geschlecht .....	16
Tabelle 1.4 Ursachen der Uveiti .....	31
Tabelle 1.5 Uveitis-Inzidenz, ANA, HLA-B27.....	33
Tabelle 1.6 Uveitisklassifikation nach SUN .....	34
Tabelle 1.7 Uveitis-Entzündungsgrad nach SUN .....	34
Tabelle 1.8 JIA-Subtyp, Symptomatik und Verlauf der Uveitis .....	35
Tabelle 1.9 Screeningintervalle bei JIA .....	37
Tabelle 2.1 Ausschlusskriterien.....	44
Tabelle 2.2 Nebenparameter.....	46
Tabelle 3.1 Alter bei EM, JIA-Subtyp, Serummarker .....	51
Tabelle 3.2 Visusveränderung unter ADA-Therapie .....	52
Tabelle 3.3 Therapieansprechen unter ADA-Therapie .....	53
Tabelle 3.4 Steroidmedikation vor bzw. unter ADA-Therapie .....	54
Tabelle 3.5 Systemische Medikation vor bzw. unter ADA-Therapie .....	54
Tabelle 3.6 Unerwünschte Wirkungen unter ADA-Therapie.....	55

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.1 Behandlungsschema Oligoarthritis .....	28
Abbildung 1.2 Behandlungsschema Polyarthritits .....	29
Abbildung 1.3 Behandlungsschema systemische Arthritis .....	29
Abbildung 1.4 Therapie-Schema Uveitis - Stufe I.....	40
Abbildung 1.5 Therapie-Schema Uveitis - Stufe II.....	41
Abbildung 1.6 Therapie-Schema Uveitis - Stufe III.....	42

# 1 Einleitung

## 1.1 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

### 1.1.1 Definition

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bezeichnet kein einzelnes Krankheitsbild sondern wird als Überbegriff für mehrere heterogene rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter angewandt. Sie ist definiert als Entzündung einer oder mehrerer Gelenke unklarer Ursache mit einer Krankheitsdauer von mindestens sechs Wochen. Das erstmalige Auftreten liegt vor dem 16. Lebensjahr. Andere Ursachen der Arthritis (siehe Kapitel 1.1.2 „Differentialdiagnosen“) müssen ausgeschlossen sein(1-3).

### 1.1.2 Differentialdiagnosen

Bei der JIA handelt es sich um eine rein klinische Diagnose, welche explizit durch den Ausschluss aller anderen möglichen Ursachen definiert ist. Aufgrund dessen wurden die möglichen Differentialdiagnosen, die zu einem ähnlichen Krankheitsbild wie dem der JIA führen, in Tabelle 1.1 zusammengefasst(3).

#### **Differentialdiagnosen der JIA**

---

Septische Arthritis  
Postinfektiöse / reaktive Arthritis  
Systemischer Lupus erythematodes  
Akute lymphoblastische Leukämie  
Trauma  
Gelenkshypermobilität  
Fibromyalgie  
Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS)  
Osteomyelitis  
Knochentumoren  
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)  
Purpura Schönlein-Henoch oder andere Vaskulitiden  
Rheumatoide Arthritis

---

**Tabelle 1.1 Differentialdiagnosen der JIA.(4)**

### **1.1.3 Epidemiologie**

Die JIA ist die häufigste chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter(1). Sie tritt weltweit mit stark unterschiedlichen Häufigkeiten auf. In Europa und Nordamerika ist sie häufiger als in Asien. Innerhalb Europas zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle. In Europa liegt die Inzidenz bei zehn pro 100 000 Kinder unter 16 Jahren und Jahr. Die Prävalenz bei 100 pro 100 000(5, 6). Der Altersgipfel bei Erstmanifestation und auch das Geschlechterverhältnis unterscheiden sich je nach JIA-Subtyp (siehe Tabelle 1.3). In den westeuropäischen Ländern ist die Oligoarthritis der häufigste Subtyp, in Ländern wie Costa Rica, Indien, Neuseeland und Südafrika kommt hingegen die Polyarthritis am meisten vor (3). In der Gesamtheit sind jedoch mehr Mädchen als Jungen von der JIA betroffen(7).

### **1.1.4 Klassifikation und Nomenklatur**

Erstmalig wurde 1977 ein System für die Klassifizierung der JIA entwickelt (8). In Europa erfolgte die Klassifikation nach den Kriterien der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) und die Erkrankungsgruppe wurde als „juvenile chronische Arthritis“ (JCA) bezeichnet. In Nordamerika hingegen erfolgte die Klassifikation nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der Terminus „juvenile rheumatoide Arthritis“ (JRA) wurde verwendet. Um den internationalen wissenschaftlichen Austausch zu erleichtern, erfolgte 1994 der Vorschlag für die einheitliche Definition und Klassifikation. Die ILAR-Klassifikation (International League of Associations for Rheumatology) hat sich international durchgesetzt und wurde bereits mehrmals überarbeitet(9). Die grundlegenden Unterschiede der Klassifikationen wurden in Tabelle 1.2 gegenübergestellt.

Klassifikation nach	American College of Rheumatology	European League Against Rheumatism	International League of Associations for Rheumatology
<b>Terminus</b>	Juvenile rheumatoide Arthritis	Juvenile chronische Arthritis	Juvenile idiopathische Arthritis
<b>Erkrankungsbeginn</b>	< 16 Jahre	< 16 Jahre	< 16 Jahre
<b>Mindestdauer d. Gelenkentzündung</b>	6 Wochen	3 Monate	6 Wochen
<b>Zahl definierter Subtypen</b>	3	3	7
<b>Ausschluss</b>	Juvenile ankylosierende Spondylitis, juvenile Psoriasisarthritis, Arthritis bei entzündlicher Darmerkrankung	Seropositive Polyarthritis	
<b>Quelle</b>	Brewer et al. 1977(8)	Wood 1978(6)	Fink et al. 1995(10)

**Tabelle 1.2 ACR - EULAR - ILAR.** Nomenklatur und Klassifikation im Vergleich(5).

In der vorliegenden Arbeit wird Bezug auf die neueste überarbeitete Klassifikation aus dem Jahr 2001 genommen(9). Hier wird die JIA nach einer Erkrankungsdauer von sechs Monaten in sieben Subtypen unterteilt(5). Eine Zusammenfassung der Subtypen sowie deren individuelle Häufigkeit, Altersgipfel und Geschlechterverteilung sind in Tabelle 1.3 dargestellt.

Subtyp	Häufigkeit (%)	Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	♀: ♂
Systemische Arthritis	4-17	während der Kindheit	♀=♂
Oligoarthritis	27-56	frühe Kindheit (2-4)	♀>>>♂
RF-positive Polyarthritis	2-7	späte Kindheit oder Adoleszenz	♀>>♂
RF-negative Polyarthritis	11-28	2-phasig: 2-4 und 6-12	♀>>♂
Enthesitis-assoz. Arthritis	3-11	späte Kindheit oder Adoleszenz	♀<<♂
Psoriasisarthritis	2-11	2-phasig: 2-4 und 9-11	♀>♂
Undifferenzierte Arthritis	11-21	-	-

**Tabelle 1.3 Subtypen nach ILAR-Klassifikation, Häufigkeit, Alter bei Erstmanifestation, Geschlechterverhältnis.** RF: Rheumafaktor.(3)

## **1.1.5 Subtypen nach ILAR-Klassifikation**

### **1.1.5.1 Systemische Arthritis**

Die systemische Form der JIA wird auch als Morbus Still bezeichnet. Sie ist charakterisiert durch das Auftreten von hohem re- bzw. intermittierendem Fieber ( $>39^{\circ}$  Celsius) über zwei Wochen (mindestens drei Tage durchgehend), Arthritis in mindestens einem Gelenk und zumindest einem der folgenden Symptome: Exanthem, generalisierte Lymphadenopathie, Hepato- oder Splenomegalie oder Serositis. Die Arthritis kann oligo- oder polyartikulär auftreten. Sie kann in den ersten Tagen, manchmal auch erst nach Wochen bis Monaten, gelegentlich auch Jahre später, auftreten (2, 9, 11).

### **1.1.5.2 Oligoarthritis**

Die Oligoarthritis ist der häufigste Subtyp der JIA. Es sind überwiegend Mädchen betroffen. In 60-80% sind antinukleäre Antikörper (ANA) nachweisbar. Eine Augenbeteiligung im Sinne einer Uveitis tritt in bis zu 30% auf (2). Bleibt es sechs Monate nach Erkrankungsbeginn beim Befall von maximal vier Gelenken, spricht man von einer persistierenden Oligoarthritis, sind mehr als vier Gelenke betroffen, bezeichnet man sie als extended bzw. erweiterte Form (9, 11). In fast 50% der Fälle ist zuerst das Kniegelenk betroffen, es können aber auch alle weiteren Gelenke wie Sprung-, Hand- und Ellenbogengelenk, Halswirbelsäule, Kiefer-, Finger- und Zehengelenke befallen sein (2).

### **1.1.5.3 Rheumafaktor-positive Polyarthritis**

Die Rheumafaktor (RF)-positive Polyarthritis beginnt meist in der Pubertät und entspricht der chronischen Polyarthritis des Erwachsenen (2). Definiert ist sie als Entzündung von mindestens fünf Gelenken innerhalb der ersten sechs Monate und dem Vorhandensein von Ig (Immunglobulin) M-RF. Diese müssen im Abstand von mindestens drei Monaten positiv nachgewiesen werden (9, 11). 30-40% der Patientinnen sind ANA-positiv (2). Typischerweise präsentiert sich diese Form mit dem symmetrischen Befall der kleinen Hand- und Fußgelenke (3). Im Vergleich zu den anderen Subtypen kommt es häufiger zum Auftreten von subkutanen Knoten. Die Gefahr einer progredienten Gelenkschädigung ist groß (2).

#### **1.1.5.4 Rheumafaktor-negative Polyarthrit**

Die RF-negative Polyarthrit ist definiert durch den Befall von mindestens fünf Gelenken in den ersten sechs Monaten und dem Fehlen von RF(9, 11). Sie ist der wahrscheinlich am schwierigsten zu diagnostizierende Subtyp der JIA, da sie sich sehr heterogen präsentiert(12). Die Symptomatik kann sich schleichend oder rasch entwickeln, es können sowohl die kleinen als auch die großen Gelenke betroffen sein. Zusätzlich kommt es häufig zum Auftreten von Schleimbeutel- und Sehnenscheidenentzündungen(2). Ähnlich zum Subtyp der Oligoarthrit zeigt sich auch hier ein frühes Erstmanifestationsalter, eine Dominanz des weiblichen Geschlechts, eine gehäufte ANA-Positivität und ein erhöhtes Uveitis-Risiko(3).

#### **1.1.5.5 Enthesitis assoziierte Arthrit**

Die Enthesitis assoziierte Arthrit bezeichnet das Auftreten einer Arthrit und Enthesitis oder einer Arthrit oder Enthesitis mit mindestens zwei der folgenden Symptome: Druckschmerz über dem Iliosakralgelenk oder entzündlicher Rückenschmerz im lumbosakralen Übergang, HLA-(human leukocyte antigen-)B27-Positivität, Jungen mit Erstmanifestation nach dem sechsten Lebensjahr, akute(symptomatische)Uveitisanterior oder Erkrankung eines erstgradigen Verwandten mit einer HLA-B27-assoziierten Erkrankung (ankylosierende Spondylitis, Sakroiliitis, chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) oder akute Uveitis anterior)(9, 11). Bevorzugt betroffen sind ANA-positive, männliche Patienten ab einem Alter von sechs Jahren. Häufigster Manifestationsort ist die Insertionsstelle der Achillessehne am Calcaneus(3).

#### **1.1.5.6 Psoriasisarthrit**

Laut ILAR-Klassifikation ist die Psoriasisarthrit definiert als Arthrit und Psoriasis oder Arthrit mit mindestens zwei der folgenden Kriterien: Daktylitis, Onycholyse oder Tüpfelnägel oder Psoriasis eines erstgradigen Verwandten(9, 11). Bis zu 49% der PatientInnen weisen eine Daktylitis auf. Diese ist definiert als gleichzeitiges Vorhandensein einer Schwellung eines kleinen Gelenkes an Fingern oder Zehen mit einer periartikulären diffusen Verdickung. Diese ist im besonderen Maß pathognomonisch für diesen Subtyp. Die Psoriasisarthrit hat zwei Altersgipfel: einen im Vorschulalter, einen weiteren um das zehnte Lebensjahr. Mädchen sind etwas

häufiger betroffen. Die Verlaufsform ist meist die einer asymmetrischen Oligoarthritiden. Auch Verläufe analog der Enthesitis assoziierten Arthritis mit Sakroiliitis und Insertionstendopathien sind möglich; häufig mit dem Nachweis von ANA und dem Auftreten einer Iridozyklitis (2). Psoriasiforme Hautveränderungen können vor, aber auch nach der Gelenksmanifestation auftreten.

#### **1.1.5.7 Undifferenzierte Arthritis**

Diesem Subtyp werden alle chronischen Arthritiden zugerechnet, die entweder keinem oder mehr als einem der anderen Subtypen zugeordnet werden können(9, 11).

#### **1.1.6 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ursache der JIA ist bisher ungeklärt. Studien zeigen, dass sowohl genetische als auch umweltabhängige Faktoren Einfluss auf die Krankheitsentstehung und den -verlauf haben. Die typischen Symptome am Bewegungsapparat sind vor allem auf die entzündlichen Veränderungen der Synovia, des Gelenkknorpels und der Knochen zurückzuführen(3). Histopathologisch allen JIA-Subtypen gemein ist das Vorhandensein von Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und dendritischen Zellen in der Synovialmembran der betroffenen Gelenke(13). Die proinflammatorischen Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- $\alpha$ , Interleukin(IL)-1, IL-6 und Interferon verursachen durch ihre erhöhte Aktivität eine chronische Gewebsentzündung, welche bei fortschreitendem Verlauf in Gewebs- und Gelenkdestruktion mündet(7, 14, 15). Trotz zahlreicher Studien konnte bisher kein Gendefekt im Zusammenhang mit JIA eindeutig identifiziert werden (16). Es scheint jedoch eine Assoziation mit bestimmten JIA-Subtypen und dem Vorhandensein von HLA zu geben. Beispielsweise steht der Nachweis von HLA-B27 in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Enthesitis assoziierten Arthritis. Die oligoartikuläre Arthritis ist positiv assoziiert mit HLA DRB1\*01, DRB1\*08, DRB1\*11, DRB1\*13, DPB1\*02 und DQB1\*04. Weiters wird auch die protektive Funktion von HLA DRB1\*04 und DRB1\*07 im Bezug auf die Oligoarthritiden vermutet. Die Polyarthritiden mit negativem RF steht in Zusammenhang mit DRB1\*08 und DPB1\*03, mit positivem RF hingegen mit DRB1\*04, DQA1\*03 und DQB1\*03. Es gibt Studien

die zeigen, dass die systemische Form der JIA vor allem mit HLA DRB1\*04 und die Psoriasisarthritis mit HLA DRB1\*01 und DQA1\*0101 assoziiert sind(17).

### **1.1.7 Therapie**

Um möglichen Komplikationen vorzubeugen und Folgeschäden weitestgehend zu minimieren, ist neben einer frühzeitigen Diagnosestellung vor allem eine entzündungslimitierende Therapie anzustreben. Derzeit steht keine kausale Therapie zur Behandlung der JIA zur Verfügung. Einen wesentlichen Grundpfeiler im multimodalen Therapiekonzept stellt die Pharmakotherapie dar. Ziel ist eine schnelle Eindämmung der Entzündung, eine gute Schmerzkontrolle, das Verhindern von Gelenksdestruktionen und daraus folgenden Bewegungseinschränkungen. Weitere Ziele sind der Erhalt der Sehkraft, die Protektion innerer Organe und in weiterer Folge die störungsfreie psychosoziale Entwicklung der betroffenen Kinder und Jugendlichen. Laut aktueller „Therapieleitlinie der Juvenilen idiopathischen Arthritis“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) stehen dazu folgende Substanzklassen zur Verfügung:

#### **1.1.7.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)**

Begonnen wird die medikamentöse Therapie zumeist mit dem Einsatz von NSAR (3). Diese wirken über die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) 1 und/oder 2. Je nach Substanz unterscheiden sie sich in ihrer antiphlogistischen, antipyretischen und analgetischen Wirkung. Die Schmerzhemmung und Fiebersenkung setzt meist sehr schnell ein, die entzündungshemmende Wirkung erst nach zwei bis drei Wochen (2). Die Wirksamkeit für Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin und Meloxicam ist belegt. Der Nutzen von Celecoxib wurde in einer randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie bestätigt(18). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Appetitlosigkeit sind häufig. Ebenso wurde das Auftreten von zentralnervösen Störungen wie z.B. Konzentrationsstörungen und Kopfschmerzen, selten interstitielle Nephritis und Pseudoporphyrie beobachtet. Grundsätzlich werden NSAR von Kindern und Jugendlichen gut vertragen und deshalb als First-Line-Therapie angewandt(1, 19).

### **1.1.7.2 Glukokortikoide**

Glukokortikoide können sowohl als intraartikuläre Injektion als auch systemisch verabreicht werden. Intraartikuläre Injektionen von kristalloiden Depot-Steroiden wie beispielsweise Triamcinolonhexacetonid, können fakultativ als initiale Therapie eingesetzt werden. Die Injektion mehrerer Gelenke zum gleichen Zeitpunkt ist einer konsekutiven Injektion zu verschiedenen Zeitpunkten vorzuziehen(20). Nebenwirkungen, vor allem Fettgewebsnekrosen, treten in etwa bei 1-3% der Injektionen auf. Eine Gelenksentzündung aufgrund unsteriler Punktionsdurchführung tritt bei Einhaltung der entsprechenden Hygienemaßnahmen in den seltensten Fällen auf. Durch die bewiesene Abnahme der lokalen Entzündungsaktivität, der Schmerzen und der Schwellung sowie der Verbesserung der Beweglichkeit, stellt diese Therapie eine hochwirksame und komplikationsarme Behandlungsoption dar. Die systemische Verabreichung von Glukokortikoiden wird, aufgrund des schnellen Wirkungseintritts, vor allem in der hochaktiven Erkrankungsphase eingesetzt. Eine gute Wirksamkeit zeigt sich in der Behandlung der systemischen JIA, der seropositiven Polyarthrit und bei assoziierten Erkrankungen anderer Organe, wie beispielsweise der Vaskulitis oder der Uveitis(19). Aufgrund des weitreichenden und schwerwiegenden Nebenwirkungsprofils sollten Steroide jedoch nur so niedrig dosiert und so kurz wie möglich angewandt werden. Komplikationen der Langzeitbehandlung sind neben dem Cushing-Syndrom, die Wachstumshemmung, die Entstehung einer Osteoporose und eine Infektionsgefährdung. Arterielle Hypertonie, Myopathien, Verhaltens- und Wesensveränderungen, diabetische Stoffwechsellage, Thromboseneigung, Magen-Darm-Ulzera, gastrointestinale Blutungen, Katarakt, Glaukom, Gewebsatrophie und Steroid-Akne sind ebenfalls möglich(3, 19).

### **1.1.7.3 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs)**

#### **1.1.7.3.1 Methotrexat (MTX)**

Das Immunmodulans MTX ist ein Folsäureantagonist. Es wird erfolgreich als Zweitlinientherapie nach dem Einsatz von NSAR und Steroiden angewandt (3). Eine Indikation besteht bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR und/oder intraartikulärer Steroidapplikationen, hohem Steroidbedarf und/oder hoher Krankheitsaktivität. Ein Wirkungseintritt kann bis zu drei Monate benötigen. Die Verab-

reichung wird parenteral oder oral in einer wöchentlichen Einzeldosis von 10-15 mg/m<sup>2</sup> empfohlen(19). Es wird von Kindern und Jugendlichen relativ gut toleriert und die Wirksamkeit konnte in mehreren unabhängigen Studien belegt werden (21-23). Da es neben den relativ harmlosen gastrointestinalen Nebenwirkungen auch zur Erhöhung der Leberwerte und zur Zytopenie durch Knochenmarksdepression kommen kann, sind regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen unter Therapie notwendig. Weiters ist auf eine sichere Kontrazeption bei Jugendlichen im gebärfähigen Alter zu achten (24). Ab wann MTX nach erfolgreicher Remission wieder ausgeschlichen werden kann, ist derzeit noch nicht einheitlich geklärt. Empfohlen wird jedoch ein krankheitsfreies Intervall von mindestens sechs Monaten(15).

#### **1.1.7.3.2 Leflunomid, Sulfasalazin, Azathioprin**

Das Immunsuppressivum Leflunomid führt zur Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase und reduziert dadurch die T-Lymphozytenaktivierung und -proliferation. Leflunomid zeigte sich im Vergleich zu MTX als weniger wirksam(25). Sulfasalazin wirkt entzündungshemmend, immunsuppressiv und antibakteriell und kann vor allem bei oligoartikulärer und polyartikulärer JIA gute Behandlungserfolge vorweisen. Es handelt sich hierbei um ein sogenanntes Prodrug, welches sich erst im Kolon durch das Enzym Azoreduktase in Sulfapyridin und den eigentlich wirksamen Metaboliten 5-Aminosylycylsäure spaltet(15). Das Purinanalogon Azathioprin (AZA) wirkt als Antimetabolit. Es wird im Körper zu 6-Mercaptopurin und Methylnitroimidazol verstoffwechselt und hemmt einerseits die Purinnukleotidsynthese und wird andererseits anstelle von Purinnukleotiden in die DNA und RNA eingebaut. Eine durchgeführte Studie konnte nur eine geringe Krankheitsremission erzielen (26). Aufgrund des relativ schwerwiegenden Nebenwirkungsprofils und der geringeren Wirksamkeit dieser Präparate werden sie erst eingesetzt, wenn eine Anwendung bzw. Wirksamkeit von MTX oder Eterncept (ETA) nicht möglich ist(19).

#### **1.1.7.4 Biologicals**

Wird ein ausreichender Therapieerfolg mit den oben genannten Wirkstoffen nicht erzielt oder besteht eine Unverträglichkeit, stellen sogenannte Biologika die nächste Therapieoption dar (1). Diese haben die Behandlung der JIA revolutioniert.

##### **1.1.7.4.1 TNF- $\alpha$ -Inhibitoren**

Der Angriffspunkt der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren besteht in der Blockierung des proinflammatorischen Zytokins TNF- $\alpha$ , welches bei der JIA in hoher Konzentration in der Synovialflüssigkeit vorkommt.

###### **1.1.7.4.1.1 Etanercept (ETA)**

Dieser TNF- $\alpha$ -Hemmer ist ein gentechnisch hergestelltes Protein, welches aus der Fusion von zwei identischen Ketten des rekombinanten extrazellulären TNF-Rezeptors p75 und der fc-Domäne des humanen IgG1 besteht. ETA wirkt nicht nur über die Inaktivierung von TNF- $\alpha$  sondern hemmt auch das Lymphotoxin  $\alpha$ (27). Es ist zugelassen für PatientInnen im Alter von zwei bis 17 Jahren, die an Polyarthritis (RF+ und RF-), Psoriasis-Arthritis oder erweiterter Oligoarthritis leiden und die unzureichend auf MTX angesprochen haben oder MTX nicht vertragen. Weiters für Kinder und Jugendliche im gleichen Alter mit Enthesitis-bezogener Arthritis, die unzureichend auf eine Standardbehandlung angesprochen haben oder diese nicht vertragen (28).

###### **1.1.7.4.1.2 Infliximab**

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper (AK), welcher aus einer humanen IgG1 C Region und einer murinen V Region besteht. Die Wirkung erfolgt durch Blockierung von TNF- $\alpha$ (29). Es ist derzeit nicht für die Behandlung der JIA zugelassen, jedoch für PatientInnen zwischen sechs und 17 Jahren mit schwerem aktivem Morbus Crohn oder mit schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Bei Erwachsenen wird Infliximab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA), sowie der ankylosierenden Spondylitis, Psoriasis-Arthritis und Psoriasis eingesetzt(30). Derzeit laufen kontrollierte Studien zum Einsatz von Infliximab bei JIA. Als Kombinationstherapie mit MTX konnte eine positive Wirkung auf die Gelenkentzündung beo-

bachtet werden(31-33). Im Off-Label-Use kann es bei Nichtansprechen auf ETA und bei PatientInnen mit therapierefraktärer Uveitis angewendet werden(34).

#### **1.1.7.4.1.3 Adalimumab (ADA)**

##### 1.1.7.4.1.3.1 Wirkungsweise

ADA ist ein rekombinanter voll-humanisierter monoklonaler AK. Durch Bindung an TNF kommt es, durch Blockierung der Interaktion zwischen zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren, zur Neutralisierung der biologischen Funktion. Zusätzlich verändert sich die Konzentration der Adhäsionsmoleküle ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1, welche für die Leukozytenmigration verantwortlich sind. Pharmakodynamisch zeigt sich bei PatientInnen mit RA eine rasche Abnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (insbesondere des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und IL-6. Die für die Knorpelzerstörung und Gewebsumwandlung verantwortlichen Matrixmetalloproteinasen MMP-1 und MMP-3 zeigen ebenfalls eine verringerte Serumkonzentration (35).

##### 1.1.7.4.1.3.2 Dosierung

Die empfohlene Dosis von ADA ist bei Kindern von der Körperoberfläche abhängig. Bei PatientInnen im Alter von zwei bis 12 Jahren entspricht die empfohlene Dosis 24mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Die Maximaldosis für Kinder bis vier Jahren beträgt 20mg, zwischen vier und 12 Jahren 40mg. Ab einem Alter von 13 Jahren wird generell eine Dosis von 40mg, unabhängig von der Körperoberfläche, empfohlen. Die Verabreichung erfolgt alle zwei Wochen subkutan. Ein Therapieansprechen ist innerhalb der ersten 12 Wochen zu erwarten, andernfalls sollte das Therapiekonzept überdacht werden (35).

##### 1.1.7.4.1.3.3 Anwendung in der Pädiatrie

ADA ist derzeit zur Behandlung von Kindern mit polyartikulärer JIA als Kombinationspräparat mit MTX für PatientInnen ab einem Alter von zwei Jahren zugelassen, welche nur unzureichend auf MTX angesprochen haben. Bei Unverträglichkeit von MTX kann ADA auch als Monotherapie angewendet werden. Für Kinder unter zwei Jahren gibt es derzeit keine repräsentativen Studien. Weiters wird der TNF- $\alpha$ -

Blocker zur Behandlung von Enthesitis assoziierter Arthritis bei PatientInnen ab einem Alter von sechs Jahren, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen bzw. eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben, empfohlen. Ebenfalls kann ADA ab einem Alter von sechs Jahren zur Behandlung von Morbus Crohn verwendet werden, wenn die PatientInnen unzureichend auf die konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben bzw. eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber einer solchen Therapie besteht. Die Sicherheit und Wirksamkeit zur Anwendung von ADA bei JIA wurde in zwei Hauptstudien evaluiert. Eine multizentrische, randomisierte doppelblinde Parallel-Gruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer JIA im Alter von vier bis 17 Jahren zeigte eine signifikante Besserung der Symptomatik sowie eine Verlängerung des entzündungsfreien Intervalls im Vergleich zu Placebo. Bei 40% der PatientInnen unter ADA kam es zum Wiederaufflammen der Arthritis im Vergleich zu 69% bei Placebo. Weiters konnte ein besseres Ansprechen bei Kombinationstherapie mit MTX im Vergleich zur ADA-Monotherapie nachgewiesen werden. In einer weiteren offenen multizentrischen Studie an 32 Kindern im Alter von zwei bis vier Jahren bzw. ab einem Alter von vier Jahren mit einem Körpergewicht (KG) unter 15kg mit aktiver polyartikulärer JIA, konnte eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bestätigt werden. Zusätzlich konnte eine Wirkungsdauer von mehr als 24 Wochen nachgewiesen werden. Für die Enthesitis assoziierte Arthritis konnte im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden Studie an 46 Kindern zwischen sechs und 17 Jahren eine, jedoch nicht-signifikante, Verbesserung der Gelenksbeschwerden sowie eine Verringerung der betroffenen Gelenksanzahl im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden (35).

#### 1.1.7.4.1.3.4 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen

Die möglichen Nebenwirkungen bei der pädiatrischen Anwendung von ADA unterscheiden sich nicht wesentlich von denen beim Erwachsenen (36). Zu den häufigsten zählen allergische Lokalreaktionen an der Injektionsstelle. Schwerwiegende Infektionen sind mit einer Inzidenz von 14 pro 100 PatientInnen-Jahren selten (37). Häufiger, vor allem im Vergleich zu anderen Therapien, kommt es zum Auftreten von bakteriellen Infektionen (38). Das mögliche Auftreten einer Herpes

Zoster Infektion wurde bisher nur in Studien mit Erwachsenen RA PatientInnen untersucht. Hier zeigte sich die Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern als Risikofaktor (39). Die Auswertung des JIA-Biologikaregister-Projektes (BiKeR) mit 189 JIA-PatientInnen über 435,7 PatientInnen-Jahredokumentierte ein Auftreten von 222 Nebenwirkungen bei 48 PatientInnen. Am häufigsten kam es zu Infekten, selten jedoch zu schweren. 17 PatientInnen entwickelten unter Therapie eine Uveitis, eine PatientIn Diabetes Mellitus und drei PatientInnen Psoriasis. Opportunistische Infektionen inklusive Tuberkulose, Demyelinisierungen, Malignome und Todesfälle konnten nicht beobachtet werden. Eine weitere auf den Daten des BiKeR basierende Langzeitstudie mit 320 PatientInnen unter ADA zeigte ebenfalls ein vermehrtes Auftreten von Infektionen im Vergleich zu PatientInnen unter MTX-Monotherapie (40). In der STRIVE-Langzeitstudie mit 459 JIA-PatientInnen unter ADA-Therapie könnten 142 Fälle mit Nebenwirkungen und 30 mit schweren Nebenwirkungen beobachtet werden. Infektionen traten mit einem Anteil von 17,4% auf. In 2,6% wurden schwere Infekte beobachtet. Es traten keine Todesfälle, Malignome oder opportunistische Infektionen auf (37, 41). In der Arzneimittelbeilage von ADA wird zusätzlich auf die Möglichkeit lebensbedrohlicher Infektionen einschließlich Sepsis, Reaktivierung von HBV-Infektionen sowie dem Auftreten von hämatologischen, neurologischen und Autoimmunreaktionen wie Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentraler und peripherer Demyelinisierung, Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und dem Steven-Johnson-Syndrom hingewiesen. Ebenso wie bei Tuberkulose konnte aber bisher keines dieser Krankheitsbilder im direkten Zusammenhang bei JIA-PatientInnen unter ADA-Therapie beobachtet werden. Das Risiko von malignen Erkrankungen wie Leukämien und Lymphomen steigt unter Therapie mit Biologika. Über ein gehäuftes Auftreten unter ADA konnte jedoch nicht berichtet werden (35, 37).

#### 1.1.7.4.1.3.5 Anti-ADA-AK(AAAK)

Obwohl der Großteil der mit ADA behandelten PatientInnen ein zufriedenstellendes und rasches Therapieansprechen zeigt, zeigt sich bei einem Teil der PatientInnen keine Besserung der Entzündung. Andere reagieren wiederum mit einem Verlust der therapeutischen Wirkung nach initial gutem Ansprechen (42). Zurückgeführt wird dies zum Teil auf die Bildung von körpereigenen AK gegen das verabreichte Biologikum. Dies konnte für Infliximab nachgewiesen werden (43, 44).

Auch unter Therapie mit ADA konnte das Auftreten von AAK beschrieben werden. Insbesondere ist dies unter Monotherapie gehäuft zu beobachten. Dieser Zusammenhang ist derzeit Anlass für zahlreiche Forschungsaktivitäten (45-49).

#### **1.1.7.4.2 IL-1-Inhibitoren**

Das proinflammatorische Zytokin IL-1 wird bei PatientInnen mit JIA in erhöhter Konzentration von Monozyten und Makrophagen sezerniert. Es aktiviert die antigenpräsentierenden Zellen und CD4+ Lymphozyten und stimuliert die Lymphozytendifferenzierung. Weiters führt es zu einer erhöhten Produktion von Prostaglandin E<sub>2</sub>, Kollagenasen und neutralisierenden Proteinasen(50). Derzeit wird nur Anakinra zur Behandlung der JIA eingesetzt. Canakinumab und Rilonacept sind nicht zugelassen(19).

##### **1.1.7.4.2.1 Anakinra**

Anakinra ist ein humaner IL1-Rezeptorantagonist dessen Wirkung über die kompetitive Bindung an den IL1-Rezeptor und die daraus resultierende Blockierung des endogenen IL1-Signalweges erfolgt(51). Eine ausreichende Wirksamkeit bei polyartikulärer JIA konnte in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie nicht nachgewiesen werden(52). Eine weitere Studie bestätigte jedoch die Effektivität von Anakinra bei einem Teil der Kinder und Jugendlichen mit systemischer JIA(53).

#### **1.1.7.4.3 IL-6-Rezeptor-AK**

IL-6 ist ebenfalls ein proinflammatorisches Zytokin, welches durch Stimulation von IL-1 und TNF- $\alpha$  von mononukleären Zellen, Gefäßendothelzellen und Fibroblasten ausgeschüttet wird(50). Es stimuliert das Wachstum der B-Zellen, die Osteoklasten-Aktivität und die Bildung von Akut-Phase-Proteinen in den Hepatozyten(54).

##### **1.1.7.4.3.1 Tocilizumab**

Tocilizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler AK, welcher den IL-6-Signalweg durch Bindung an den IL-6-Rezeptor blockiert(51). Die Wirksamkeit

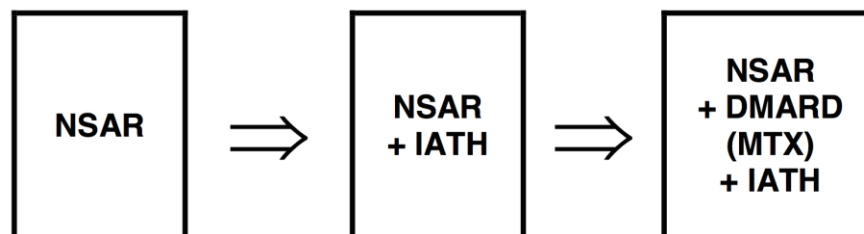
bei der systemischen JIA ist bei japanischen Kindern und Jugendlichen in einer randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen (55).Tocilizumab ist für Kinder ab zwei Jahren zur Behandlung der systemischen JIA und der juvenile idiopathische Polyarthritits zugelassen(56).

### 1.1.7.5 Kostimulationsantagonisten

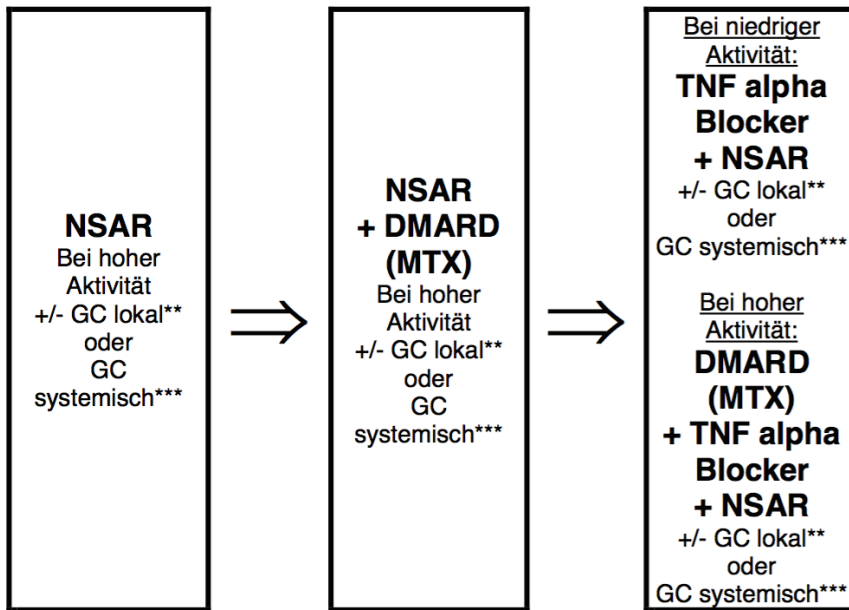
#### 1.1.7.5.1 *Abatacept*

Abatacept ist ein rekombinantes lösliches Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) und dem IgG1-Fc-Fragment(19). Es wirkt über die Unterdrückung der T-Zell-Aktivierung durch Bindung an die Signalmoleküle CD80 und CD86(57).Die Wirksamkeit von Abatacept bei Kindern mit polyartikulärer therapierefraktärer JIA konnte in einer Studie nachgewiesen werden(58).

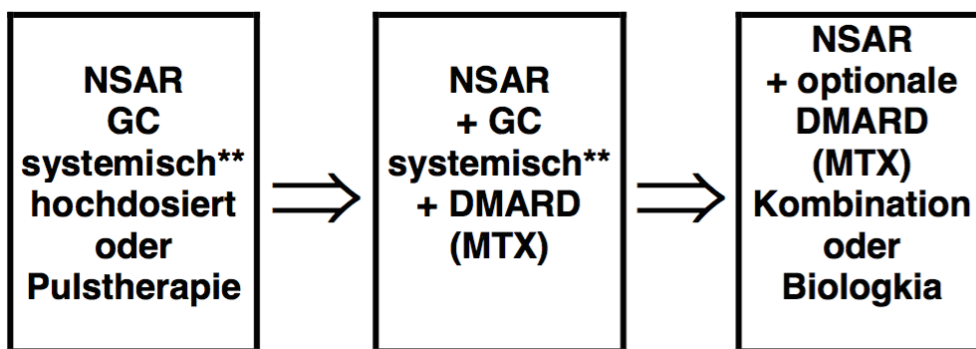
### 1.1.7.6 Behandlungsschemata



**Abbildung 1.1 Behandlungsschema Oligoarthritis.** NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, IATH: intraartikuläre Steroidtherapie, DMARD:Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug,MTX: Methotrexat(19)



**Abbildung 1.2** Behandlungsschema Polyarthritis. NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; GC: Glukokortikoide; \*\*lokal bevorzugt bei Eskalation; \*\*\*systemisch so niedrig wie möglich; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (19)



**Abbildung 1.3** Behandlungsschema systemische Arthritis. NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; GC: Glukokortikoide; \*\*systemisch hochdosiert bei Puls oder systemisch bei Arthritis; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (19)

## **1.2 Uveitis**

### **1.2.1 Allgemeines**

Die Uveitis im Kindesalter ist selten. Bis zu 10% aller Uveitiden manifestieren sich vor dem 16. Lebensjahr (59). Als Uveitis wird die entzündliche Veränderung der mittleren Schicht des Auges bezeichnet. Anatomisch wird sie in Iris, Ziliarkörper und Chorioidea unterteilt. Jeder dieser Abschnitte, aber auch angrenzende Strukturen wie Retina, Glaskörper, Sklera, Papille, Trabekelwerk oder der Nervus opticus, können isoliert oder in Kombination von Entzündungen betroffen sein. Je nachdem welche uvealen Strukturen von der Entzündung betroffen sind, können verschiedene funktionelle Störungen des Auges auftreten. In den meisten Fällen sind sie isoliert betroffen, seltener die gesamte Uvea. Eine Entzündung der Iris nennt man Iritis, die des Ziliarkörpers Zyklitis. Sind beide betroffen, spricht man von einer Iridozyklitis. Eine Chorioretinitis bzw. Retinochorioiditis tritt auf, wenn die Netzhaut und die Chorioidea entzündet sind, also eine Retinitis mit einer Chorioiditis gemeinsam auftritt. Eine Uveitis kann mit vielfältigen Erkrankungen assoziiert sein (siehe Tabelle 1.4) und bedarf einer genauen Ursachenabklärung. Sie kann isoliert, aber auch in Assoziation mit infektiösen und nichtinfektiösen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, auftreten (5). Neben infektiösen Ursachen stehen vor allem Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang mit ihrem Auftreten. Differentialdiagnostisch sollten auch sogenannte Maskierungssyndrome in Betracht gezogen werden. Hierbei können maligne aber auch nichtmaligne Ursachen, wie Melanome, Lymphome, Retinoblastome, intraokuläre Metastasen, paraneoplastische Syndrome oder Traumen, die Symptome einer Uveitis vortäuschen (5, 60, 61).

Autoimmune Ursachen ohne Systemerkrankung	Autoimmune Ursachen mit Systemerkrankung	Infektiöse Ursachen
<i>anteriore Uveitis</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA-B27 positiv akut, isoliert</li> <li>• Idiopathisch HLA-B27 negativ</li> <li>• Fuchs-Uveitis Syndrom</li> <li>• Posmer-Schlossman-Syndrom</li> <li>• Linsen-assoziiert</li> <li>• Sympathische Ophthalmopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA-B27 positiv akut (bei ankylosierender Spondylitis reaktiver Arthritis, CED, undifferenzierter Spondyloarthropathie, JIA)</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Morbus Behçet</li> <li>• Kawasaki-Vaskulitis</li> <li>• TINU</li> <li>• Multiple Sklerose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakteriell: Lyme-Borreliose, Lues</li> <li>• Viral: HSV, VZV, EBV CMV, HIV, HTLV-1</li> <li>• Parasitär: Onchozerkose</li> <li>• Endophthalmitis (bakteriell, mykotisch)</li> </ul>
<i>intermediäre Uveitis</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuchs-Uveitis Syndrom</li> <li>• Morbus Coats</li> <li>• Pars planitis</li> <li>• Primäre periphere retinale Vaskulitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple Sklerose</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• CED</li> <li>• Systemische Vaskulitis</li> <li>• Wegener-Granulomatose</li> <li>• Kollagenosen</li> <li>• JIA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakteriell: Borreliose, TBC, Lues, Toxoplasmose, Toxocariasis, Morbus Whipple</li> <li>• Viral: HSV, VZV</li> <li>• Mykotisch: v.a. Candidiasis</li> </ul>
<i>posteriore Uveitis</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre retinale Vaskulitis</li> <li>• Morbus Eales</li> <li>• Akute multifokale plakoide Pigmentepitheliopathie</li> <li>• Isolierte Retinitis</li> <li>• Birdshot-Chorioretinopathie</li> <li>• Multifokale Chorioretinitis</li> <li>• Serpiginöse Chorioretinopathie</li> <li>• POHS</li> <li>• Multifokale innere Chorioiditis</li> <li>• Sympathische Ophthalmopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Multiple Sklerose</li> <li>• Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom</li> <li>• Morbus Behçet</li> <li>• CED</li> <li>• Systemische Vaskulitis</li> <li>• Wegener-Granulomatose</li> <li>• Kollagenosen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parasitär: Toxoplasmose, Onchozerkose, Gardia lamblia</li> <li>• Bakteriell: TBC, Lues, Leptospirose, Brucellose, Toxocariasis, Rickettsiose, Morbus Whipple</li> <li>• Viral: CMV, EBV, HSV, VZV, Masern, FSME</li> <li>• Mykotisch: okuläre Histoplasmose, Candidiasis, Coccidiomykose, Aspergiliose, Kryptokokkose</li> <li>• Endophthalmitis (infolge hämatogener Streuung bes. bei Candidiasis)</li> </ul>

**Tabelle 1.4 Ursachen der Uveitis im Kindes- und Jugendalter.** HTLV: humanes T-lymphotropes Virus. TBC: Tuberkulose. TINU: tubulointerstitionelles Nephritis- und Uveitis-Syndrom. POHS: presumed ocular Histoplasmosis-Syndrom(60)

## 1.2.2 Uveitis bei JIA

### 1.2.2.1 Häufigkeit

Die häufigste mit einer Uveitis assoziierte Grunderkrankung im Kindes- und Jugendalter ist die JIA. Mit einer Prävalenz von 0,1% ist sie die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen (62, 63). Die Häufigkeit der Uveitis wird in der Literatur mit 4-24% angegeben. Eine Metaanalyse von Publikationen zwischen 1980 und 2004 ergab eine kumulative Inzidenz von 8,3%(59, 64). Die Uveitis kann sich vor, zeitgleich oder erst Jahre nach dem Gelenksbefall manifestieren. Bei etwa 50% der PatientInnen tritt sie gleichzeitig oder in den ersten sechs Monaten nach Diagnose der Arthritis auf, bei 90% innerhalb von vier Jahren, extrem selten nach dem siebten Jahr nach Erstmanifestation der Arthritis. Bei 3-10% ist die Uveitis die Erstmanifestation der Erkrankung (65, 66). Eine 2002 in Deutschland durchgeführte Studie von Heiligenhaus et al. zeigte eine Augenmitbeteiligung von 12% in einer untersuchten Studienpopulation von 3271 Kindern mit JIA(67). Die Häufigkeit einer Augenbeteiligung im Sinne einer Uveitis anterior ist assoziiert mit dem weiblichen Geschlecht, einer frühen Erkrankungsmanifestation, dem oligoartikulären Subtyp und dem Vorhandensein von ANA (64, 65, 68).Metaanalysen konnten ein vermehrtes Auftreten der Augenmitbeteiligung bei Mädchen mit Oligoarthritis sowie bei Jungen mit ankylosierender Spondylitis nachweisen. Je nach JIA-Subtyp ist die Auftrittswahrscheinlichkeit einer Augenmitbeteiligung unterschiedlich (siehe Tabelle 1.5).Gehäuft ist sie bei zusätzlich vorhandener ANA-Positivität anzutreffen(61). Diese Kinder entwickeln weitaus häufiger eine Augenmitbeteiligung als Patienten bei denen der ANA-Titer negativ ist. Bei 70-80% der JIA-PatientInnen mit Uveitis sind ANA nachweisbar. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine ANA-Positivität bei JIA-Erkrankten ohne Augenentzündung bei lediglich 30-42%. Die Höhe des Titers korreliert jedoch nicht mit der Schwere der Uveitis (64-66). Das Vorhandensein von ANA in Abhängigkeit der einzelnen JIA-Subtypen ist in Tabelle 1.5. dargestellt.Bei drei Viertel aller betroffenen Kinder tritt die Uveitis an beiden Augen gleichzeitig auf oder entwickelt binnen weniger Monate einen bilateralen Befall(69). Besteht eine unilaterale Erkrankungsdauer von mindestens einem halben Jahr kommt, es nur in sehr seltenen Fällen in weitere Folge zu einer Mitbeteiligung des zweiten Auges. Kinder die eine JIA-assozierte Uveitis entwickeln, erkranken im Durchschnitt im vierten bis fünften

Lebensjahr, wo hingegen die übrigen JIA-PatientInnen meist erst mit sechs und sieben Jahren die ersten Arthritiszeichen zeigen(70).

JIA-Subtyp	Inzidenz (%)	ANA bzw. HLA-B27-Nachweis
Polyarthritis RF –	4	ANA (30%)
RF+	2	-
Systemische Arthritis	1	-
Oligoarthritis - extended	25	ANA (70-90%)
- persistierend	16	
Psoriasisarthritis	10	ANA (60-70%) (bei früher EM) ANA (10%) (bei EM ab Schulalter)
Enthesitisassozierte Arthritis	7	HLA-B27
Sonstige	11	-

**Tabelle 1.5 Uveitis-Inzidenz, ANA, HLA-B27.** Kumulative Uveitis-Inzidenz nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 5,6 Jahren (67). Nachweis der supportiven Labormarker ANA und HLA-B27. EM: Erstmanifestation.(71)

### 1.2.2.2 Klassifikation

Die Uveitis wird nach Vorschlag der Arbeitsgruppe zur Standardisierung der Uveitisnomenklatur(SUN),in Abhängigkeit des anatomischen Entzündungsschwerpunktes, in eine anteriore, intermediäre und posteriore Uveitis unterteilt. Zusätzlich sind die Dauer der Erkrankung, die Verlaufsform und die Symptomatik von Bedeutung(72).Die detaillierte Klassifikation der einzelnen Uveitisformen ist in Tabelle 1.6 dargestellt.

Uveitis-Typ	primärer Entzündungsort	schließt mit ein:
Anterior	Vorderkammer	Iritis Iridozyklitis Anteriore Zyklitis
Intermediär	Glaskörper	Pars planitis Posteriore Zyklitis Hyalitis
Posterior	Netzhaut oder Aderhaut	Fokale, multifokale oder diffuse Chorioiditis Retinochorioiditis Retinitis Neuroretinitis
Panuveitis	Vorderkammer und Glaskörper und Netzhaut oder Aderhaut	
<b>Dauer</b>	- limitiert:	≤ 3 Monate
	- persistierend:	> 3 Monate

<b>Symptomatik</b>	- symptomatisch: Schmerzen, Druckgefühl, Tränenfluss, Photophobie, Rötung - asymptomatisch: keine typischen Beschwerden
<b>Verlauf</b>	- akut: Schübe mit abruptem Beginn und limitierter Dauer - rezidivierend: wiederholte Schübe mit entzündungsfreien Intervallen von $\geq 3$ Monaten - chronisch: persistierende Uveitis mit Schüben $< 3$ Monate nach Therapieunterbrechung

**Tabelle 1.6 Uveitisklassifikation nach der Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group (72)**

Der Schweregrad der Uveitis anterior, also einer Entzündung von Iris und Ziliarkörper, wird anhand der Vorderkammerzellzahl (VK-ZZ) und der Ausprägung des Tyndall-Effekts angegeben (siehe Tabelle 1.7). Zusätzliche Kriterien sind die Anzahl der betroffenen Augen, aufgetretene Komplikationen und prognoseverschlechternde Faktoren (72). Letztere werden in Kapitel 1.2.2.4 vollständig angeführt.

Grad	VK-Zellen pro Feld	Tyndall-Effekt
0	$< 1$	keiner
0,5+	1-5	nd
1+	6-15	gerade sichtbar
2+	16-25	gut sichtbar (Iris und Linsendetails klar)
3+	26-50	ausgeprägt (Iris und Linsendetails verschwommen)
4+	$> 50$	massiv (Fibrin oder plastisches Kammerwasser)

**Tabelle 1.7 Uveitis-Entzündungsgrad nach SUN.** VK-Zellen pro Feld: Spaltlampe 1mmx1mm. VK: Vorderkammer, nd: nicht definiert. (72)

### 1.2.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der Uveitis bei JIA ist noch weitgehend unbekannt. Aus histologischen Untersuchungen ist bekannt, dass es sich um eine nicht-granulomatöse Entzündung mit Infiltrationen, die überwiegend aus Plasmazellen und plasmazytischen Lymphozyten bestehen, handelt. Die fokalen Zellaggregate von B-Zellen sind großteils CD20+. In erster Linie konnten polyklonale IgG- $\kappa$ -B-Zellen aber auch weniger häufige IgM-B-Zellen, sowie in anderen Untersuchungen IgM-Plasmazellen, nachgewiesen werden (5, 73). Auch genetische Faktoren scheinen mit dem Auftreten der Uveitis assoziiert zu sein. Derzeit wird ein Zusammenhang mit HLA-DRB1\*11- und -13-Locus angenommen (74, 75). Auch das Geschlecht spielt als indirekter Risikofaktor eine Rolle. Mädchen sind mit 75-80% weitaus häufiger von einer Uveitis betroffen als männliche Erkrankte. Dennoch kann dies nicht

als eigenständiger Risikofaktor herangezogen werden, da generell mehr Mädchen von der JIA betroffen sind als Jungen (64-66).

#### 1.2.2.4 Klinik, Komplikationen, Prognose

Die Uveitis bei JIA zeigt zwei charakteristische Verlaufsformen mit völlig unterschiedlicher Symptomatik (Tabelle 1.8). Die akute Iridozyklitis mit Rötung, Tränen des Auges, Lichtscheue, Schmerzen und Sehverschlechterung wird vor allem bei der HLA-B27-assoziierten Enthesitis assoziierten Arthritis beobachtet. Diese PatientInnen zeigen eine hoch akute, meist unilaterale, schmerzhaft, konjunktivale und ziliäre Entzündung. Folgeschäden sind in der Regel selten. Die weitaus häufigere Verlaufsform ist eine chronisch rezidivierende meist asymptomatische Entzündung. Die Betroffenen sind nicht selten nahezu beschwerdefrei und werden erst sehr spät oder gar nicht auffällig. Bei 85% bleibt die Erkrankung von den betroffenen Kindern und deren Eltern unbemerkt. Diese stille Verlaufsform ist typisch für die JIA-assoziierte Uveitis anterior und ein wichtiger Grund bei Systemerkrankungen ein regelmäßiges ophthalmologisches Screening durchzuführen (64-66).

JIA-Subtyp	Symptomatik und Verlauf
RF-negative Polyarthrit	asymptomatisch, chronisch oder rezidivierend, anteriore Uveitis
RF-positive Polyarthrit	kein typischer Verlauf
Systemische Arthritis	kein typischer Verlauf
Oligoarthrit	asymptomatisch, chronisch oder rezidivierend, anteriore Uveitis
Psoriasisarthrit	asymptomatisch, chronisch oder rezidivierend oder akut oder rezidivierend symptomatisch, anteriore Uveitis
Enthesitisassoziierte Arthritis	symptomatisch, rezidivierend, anteriore Uveitis
Sonstige Arthritis	asymptomatisch oder symptomatisch, akut oder rezidivierend

**Tabelle 1.8 JIA-Subtyp, Symptomatik und Verlauf der Uveitis.** Entzündlich-rheumatische Erkrankungen mit ihrem typischen Krankheitsverlauf, der Symptomatik und der anatomischen Form der Uveitis.(5)

Die JIA-assoziierte Uveitis ist typischerweise mit dem Auftreten von Komplikationen behaftet. Bei 30-50% der Betroffenen bestehen diese bereits bei Erstdiagnose der Uveitis (76). Die Katarakt zählt mit bis zu 80% zu den häufigsten Komplikationen im Kindesalter. Es handelt sich um eine Linsentrübung, die durch chroni-

sche Entzündungen auftritt. Bandkeratopathien, Einlagerungen von Kalkkristallen in die Hornhaut, treten in 70% bei PatientInnen mit anteriorer Uveitis auf. Ebenso häufig mit bis zu 75% werden Synechien, Verklebungen von Iris und Linse, beobachtet. In bis zu 37% kann sich ein Glaukom, eine Schädigung des Nervus opticus, entwickeln. Diese Sehnervenfaserschädigung aufgrund eines erhöhten Augeninnendrucks zählt zu den schwersten Komplikationen. Eine weitere, bisweilen oft unterschätzte Komplikation, ist das zystoide Makulaödem bzw. die Makulaatrophie mit einer Häufigkeit von bis zu 8% (77). Schwere Entzündungsschübe können desweiteren zu Glaskörpertrübungen mit Visusverminderung führen (5).

In Studien konnten mehrere Parameter herausgearbeitet werden, die insbesondere zu Langzeitkomplikationen und einem schlechten Visusverlauf führen. Dazu zählen: ein schlechter initialer Visus ( $<0,3$ ), eine hohe Entzündungsaktivität der Uveitis bei Erstdiagnose, das erstmalige Auftreten der Uveitis vor der Arthritis, ein Intervall zwischen Arthritis- und Uveitiserstmanifestation von weniger als sechs Monaten, ein früher Erkrankungsbeginn, eine lange Uveitisdauer, ein bilateraler Befall, das Auftreten einer Katarakt, eines Makulaödems, einer dichten Glaskörpertrübung, einer okulären Hypotonie (Augeninnendruck (IOP)  $\leq 6$  mmHg) oder eines Glaukoms (IOP-Anstieg  $> 10$  mmHg im Vergleich zu Ausgangswerten, IOP  $\geq 30$  mmHg, glaukotypische Gesichtsfelddefekte und/oder Optikopathie) (6, 64-66, 68, 76, 78-89). Besonders kritisch für eine Visusminderung scheint ein langandauernder Entzündungsverlauf, auch mit niedrigen Entzündungswerten, zu sein (71). Ebenfalls ist eine späte Diagnose sowie ein asymptomatischer Verlauf mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden (5). Der Zusammenhang mit dem Auftreten der Uveitis beim männlichen Geschlecht sowie die Assoziation mit bestehenden ANA-Titern wird derzeit diskutiert (5, 73). Analysen von Serummarkern zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter Erythrozytensedimentationsrate (ESR) bzw. BSG bei Arthritisbeginn und dem erhöhten Risiko eine Uveitis zu entwickeln. Eine ähnliche Tendenz wird für das CRP vermutet. Dies konnte aber bisher noch nicht signifikant nachgewiesen werden (90).

Bei chronischen Verläufen sind Folgeschäden häufig. Frühere Studien zeigen eine Erblindungsrate von bis zu 30%. Durch entsprechende Früherkennung, Diagnostik und adäquate Therapie konnte eine deutliche Senkung dieses Wertes auf derzeit 5% erzielt werden (64, 82, 91). Obwohl sich die Visusprognose durch adäquates

Screening und dem Einsatz von potenten Medikamenten deutlich gebessert hat, zeigt eine neue Studie, dass die Uveitis bei 50% der JIA-PatientInnen im Erwachsenenalter persistiert (77). Diesbezüglich sollte auch die Erwachsenenmedizin für das Thema JIA-assoziierte Uveitis zunehmend sensibilisiert werden. Eine Erkrankung welche eine Visusminderung, in manchen Fällen sogar einen vollständigen Visusverlust zur Folge hat, führt neben den direkten krankheitsassoziierten Komplikationen auch zu verminderter Lebensqualität und enormen Einschränkungen im psycho-sozialen Bereich. Umso wichtiger ist eine Früherkennung mittels Screening und regelmäßige Kontrollen unter bestmöglicher Therapie um irreparable Schäden zu verhindern oder zumindest zu minimieren.

### 1.2.2.5 Diagnostik

Entsprechend dem vom Kinderrheumatologen, anhand klinischer Befunde und erhobener Laborwerte erhobenem Risiko für eine assoziierte Uveitis, erfolgt die Zuweisung der Patientin bzw. des Patienten bei Arthritismanifestation zur regelmäßigen Screeninguntersuchung an den Augenarzt. Das individuelle Screeningintervall ist neben dem JIA-Subtyp auch vom Alter bei Arthritiserstmanifestation, der Arthritisdauer sowie dem Vorhandensein von ANA abhängig (Tabelle 1.9.). Vorrangiges Ziel der augenärztlichen Untersuchung ist der Nachweis bzw. Ausschluss einer Uveitis, sowie die Erhebung von möglichen Komplikationen (5, 66, 92).

JIA-Subtyp	ANA	Alter bei JIA-EM (in Jahren)	JIA-Dauer (in Jahren)	Screeningintervall (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
EAA	n.a.	n.a.	n.a.	12
RF+PA, Sys A	n.a.	n.a.	n.a.	12
PatientInnen mit Uveitis	n.a.	n.a.	n.a.	entspr. Verlauf

**Tabelle 1.9 Screeningintervalle bei JIA.** Empfohlene ophtalmologische Screeningintervalle bei Kindern mit JIA. OA: Oligoarthritis, RF-PA: Rheumafaktor-negative Polyarthritis, RF+PA: Rheumafaktor-positive Polyarthritis, PsA: Psoriasisarthritis, AA: andere Arthritis, EAA: Enthesitisassoziierte Arthritis, Sys A: systemische Arthritis. n.a.: nicht angegeben (5)

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen obligaten und ergänzenden Untersuchungen. Sie sollten kindgerecht und der Lesefähigkeit entsprechend gestaltet werden. Um typische entzündliche Veränderungen feststellen zu können, wird die Spaltlampe eingesetzt. Die Schwere einer vorhandenen Entzündung wird mittels Zellzahl in der Vorderkammer (VK-ZZ) und im Glaskörper definiert. Zusätzlich dient die Spaltlampe zum Erkennen möglicherweise bereits bestehender Komplikationen wie Synechien, Bandkeratopathien, Katarakt oder Trübungen des Glaskörpers. Die zusätzliche Verabreichung eines Mydriatikums kann notwendig sein. Eine Ophthalmoskopie dient der Beurteilung von Papille, Makula, Aderhaut, Netzhaut und Gefäßen. Mittels Tonometrie wird der Augeninnendruck gemessen. Verwendete Methoden sind die Applanationstonometrie nach Goldmann oder die pneumatische Tonometrie. Wichtig und wegweisend sind ebenso eine ausführliche und zielgerichtete Anamnese sowie eine regelmäßige Visusbestimmung. Je nach Befundkonstellation können weitere Untersuchungen notwendig sein. Bei Verdacht auf ein Makulaödem oder Gefäßverletzungen sollte eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt werden. Auch eine optische Kohärenztomographie (OCT) kann die Beurteilung der Makula und des Nervus opticus erleichtern. Trübungen und Blutungen des Glaskörpers, Netzhautablösungen oder intraokuläre Raumforderungen können mit Hilfe des Ultraschalls diagnostiziert werden. Seltener kommen elektrophysiologische Untersuchungen, wie Elektrookulogramm oder Elektroretinogramm zum Einsatz. Je nach Compliance des Kindes ist manchmal eine Kurznarkose zur Durchführung einzelner Untersuchungen notwendig. Neben den entzündungsbedingten Komplikationen können diese auch therapiebedingt sein. Eine einseitige Gabe von Mydriatika kann eine Amblyopie begünstigen. Lokale und systemische Kortikosteroide erhöhen den Augeninnendruck und können zu einer Katarakt führen. Phosphathaltige Augentropfen fördern Bandkeratopathien. Chloroquin bzw. Hydrochloroquin können Retinopathien verursachen. Bei bereits vorhandenen Komplikationen sind, zwischen den fachärztlichen Augenuntersuchungen, auch Selbsttests durch die Eltern ratsam. Dabei kommt der sogenannte Taschenlampentest zum Einsatz. Hierbei wird mindestens einmal wöchentlich ein kurzwirksames Mydriatikum verabreicht. Durch Beleuchten des Auges mit einer Taschenlampe können neu aufgetretene Synechien erkannt werden(5, 71, 93).

### **1.2.2.6 Therapie**

Bei infektiös verursachter Uveitis kann eine kausale Therapie angestrebt werden. Dies ist bei autoimmuner Genese, sowohl mit als auch ohne zugrundeliegender Systemerkrankung, nicht möglich. Hier kann lediglich versucht werden, durch eine symptomatische Therapie die Entzündungsaktivität zu vermindern und Rezidiven und etwaigen Folgeschäden vorzubeugen. Eine zusätzliche Therapie der systemischen Grunderkrankung sollte ebenso erfolgen. Aktuell wird in der „Interdisziplinären Leitlinie zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“ der AWMF ein dreistufiges Therapiekonzept empfohlen(71). Die Therapie muss den individuellen Verlauf der Uveitis, die Arthritisaktivität und bereits aufgetretene Komplikationen berücksichtigen. Primäres Ziel der interdisziplinären Therapie ist der Visuserhalt sowie die Verhinderung visusmindernder Komplikationen(5). Bereits eine geringe Entzündungsaktivität führt durch den chronischen intraokularen Reizzustand zu Folgeschäden. Deshalb sollte eine komplette Zellfreiheit in der Vorderkammer angestrebt werden(94).

#### **1.2.2.6.1 Stufe I**

Die Behandlung einer akuten Entzündung sollte zu Beginn mit einer lokalen Steroidtherapie erfolgen. Diese soll frühestmöglich, in relativ hoher Dosis und so kurz wie möglich durchgeführt werden. Ziel ist eine Zellfreiheit in der Vorderkammer. Tagsüber wird die Anwendung von Augentropfen, nachts einer Augensalbe empfohlen. Höher potente Wirkstoffe wie Prednisolonacetat 1% oder Dexamethason 0,1% sind dabei besser wirksam als niedrigpotente. Es soll eine maximale Anwendungsdauer von sechs Wochen nicht überschritten werden. Die Gabe von NSAR als Lokalthherapie, wie auch systemisch, wurde derzeit nur bei Erwachsenen getestet und zeigt keinen eindeutigen Benefit im Vergleich zu topischen Steroiden. Sie kann deshalb nur sehr eingeschränkt, jedoch aber bei schwerer aktiver Uveitis mit drohender Visusminderung, als Begleittherapie empfohlen werden. Eine systemische Kortikosteroidgabe sollte bei prognostisch schlechten Faktoren, drohendem Visusverlust oder wenn der hintere Augenabschnitt betroffen ist, bereits zu Beginn der Therapie zu lokalen Steroiden ergänzend verabreicht werden (94). Man unterscheidet eine orale Verabreichung von zumeist Prednisolon in einer Dosierung von 1-2mg/kg KG im Gegensatz zur intravenösen Injektion von Methylprednisolon über drei Tage (Dosierung 20-30 mg/kg KG) als Steroid-Stoßtherapie. Die

möglichen Nebenwirkungen sind ähnlich der Steroid-Therapie bei JIA und bereits in Kapitel 1.1.7.2 angeführt. Schwerwiegend sind vor allem Wachstumsstörungen und die Möglichkeit einer sekundären Kataraktentwicklung. Letztere ist dosisabhängig und konnte bei niedrig dosierter Therapie auf 22%, verglichen mit 100% bei Hochdosistherapie, gesenkt werden. Ohne systemische Kortisontherapie entwickeln lediglich 13% der JIA-PatientInnen eine Linsentrübung(95). Um Nebenwirkungen wie diese zu verhindern, sollte die Therapie eine Dauer von drei Monaten nicht überschreiten. Zusätzlich soll die Dosis bei oraler Gabe schnellstmöglich reduziert bzw. die Latenz zwischen den Intervallen bei Stoßtherapie ausgedehnt werden. Bei chronischer und chronisch-rezidivierender Uveitis ist initial eine lokale Hochdosis-Therapie mit Prednisolonacetat 1% erforderlich. In weitere Folge kann auf ein niedriger potentes und nebenwirkungsärmeres Präparat zurückgegriffen werden. Oft ist eine langfristige bis hin zu mehrjähriger Anwendung notwendig. Hier ist ebenfalls eine möglichst niedrige Dosierung, je nach individueller Entzündungsaktivität, anzustreben(71).

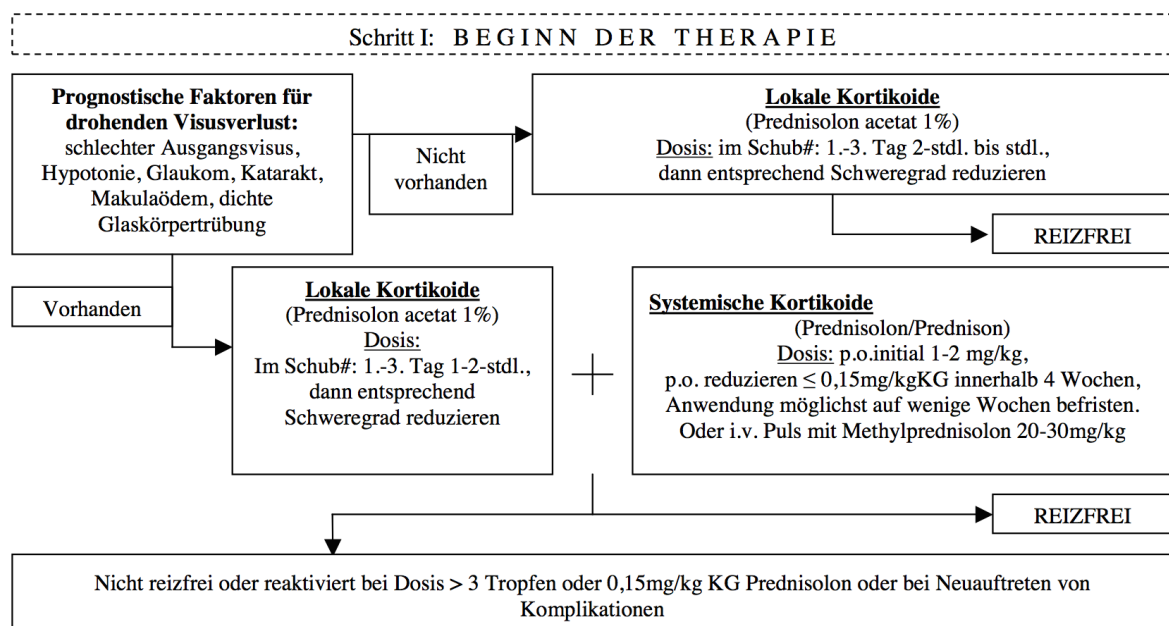


Abbildung 1.4 Therapie-Schema Uveitis - Stufe I. (71)

### 1.2.2.6.2 Stufe II

Sollte eine Reizfreiheit mit Maßnahmen der Stufe I innerhalb von drei Monaten nicht möglich sein, wird die Steroidtherapie intensiviert und mit der Gabe von Basistherapeutika begonnen. Erste Wahl ist derzeit MTX in einer Dosis von 10-15mg/m<sup>2</sup>/Woche. Nebenwirkungen und Wirkungsprofil wurden bereits in Kapitel

1.1.7.3.1 erwähnt. Auch AZA ist zur Behandlung der JIA-assoziierten Uveitis empfohlen. Für Cyclosporin A liegen nur wenige Studien zur Wirksamkeit vor. Aufgrund dessen wird es nur eingeschränkt als Kombinationspräparat bei Therapieversagen von MTX oder AZA eingesetzt. Der Stellenwert von Mycophenolat Mofetil (MMF) in der Uveitis-Therapie ist trotz erfolgreichem Einsatz noch nicht geklärt. Mit Sulfalazin konnten in Studien Erfolge erzielt werden, dennoch wird die therapeutische Potenz als gering eingestuft(71).

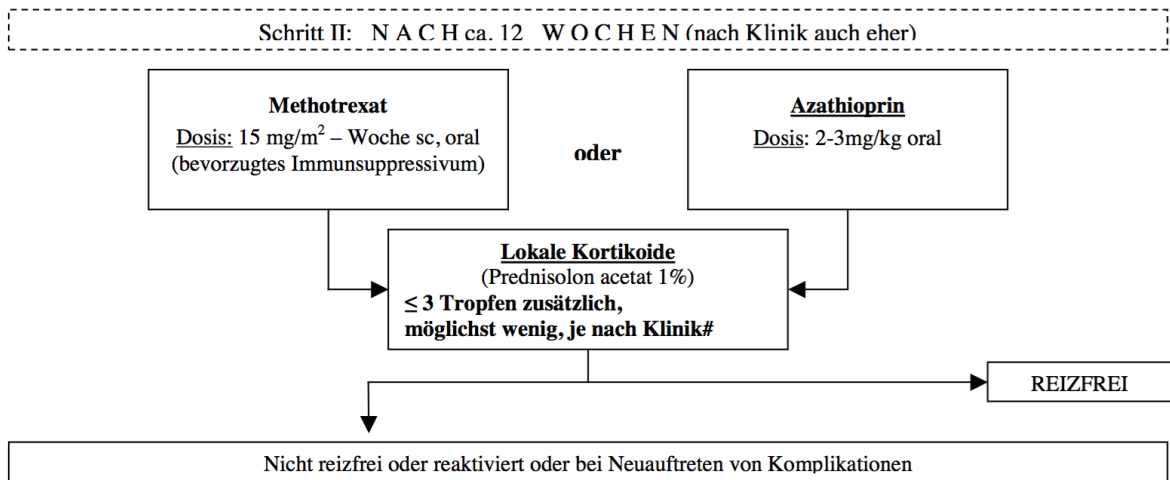


Abbildung 1.5 Therapie-Schema Uveitis - Stufe II. (71)

### 1.2.2.6.3 Stufe III

Stufe III der Uveitis-Therapie beinhaltet die zusätzliche Verabreichung von Biologika. Diese erfolgt, wenn nach weiteren drei Monaten unter Stufe II-Therapie keine Reizfreiheit erzielt werden konnte, es zur Reaktivierung der Entzündung oder dem Neuauftreten von entzündlichen Uveitis-Komplikationen kommt. Für Infliximab und ADA konnte eine gute Wirksamkeit gezeigt werden. Sie sind deshalb Medikamente erster Wahl. ETA ist im Vergleich weniger wirksam. Unter ETA kam es zum Auftreten von Uveitis-Schüben(71).

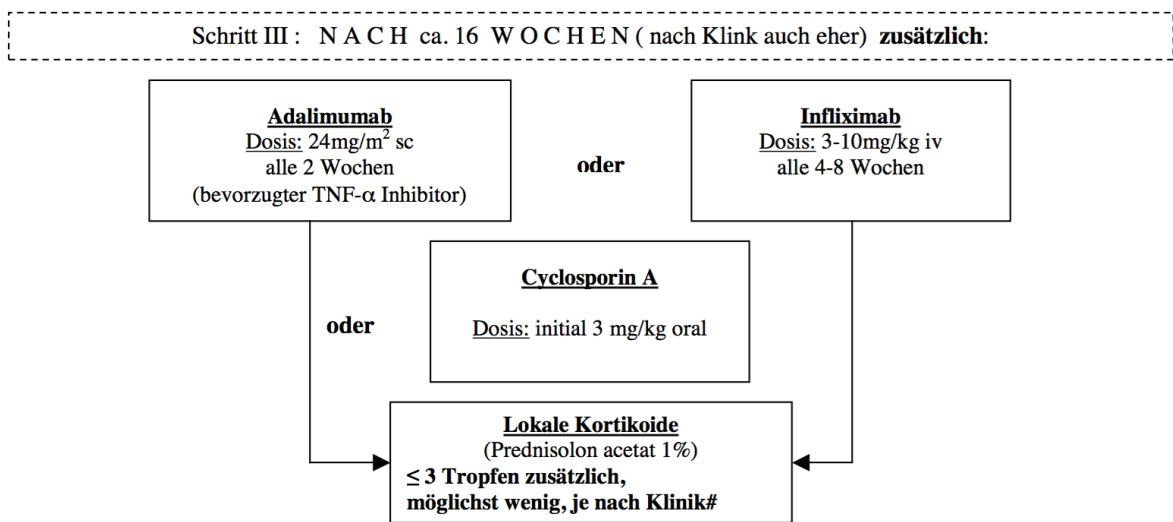


Abbildung 1.6 Therapie-Schema Uveitis - Stufe III. (71)

#### 1.2.2.6.4 **Zusätzliche Therapiemaßnahmen**

Bei unzureichendem Ansprechen auf orale und topische Steroide kann eine intraokuläre Steroidinjektion in Betracht gezogen werden. Es wird meist eine subkonjunktivale oder parabulbäre Injektion mit Methylprednisolon oder Dexamethason in einer Dosis von 2-4mg durchgeführt. Positiv ist vor allem die Minimierung von systemischen Nebenwirkungen. Es kann aber trotzdem zum Auftreten von Komplikationen wie Kataraktentwicklung und Augeninnendrucksteigerung kommen. Außerdem ist oft eine Kurznarkose notwendig. Vor allem bei JIA-assoziiierter Uveitis ist eine Steroidinjektion erst nach Ausschöpfen des dreistufigen Therapiekonzepts empfohlen(71).

#### 1.2.2.7 **ADA bei JIA-assoziiierter Uveitis**

Derzeit erfolgt der Einsatz von ADA bei therapierefraktären JIA-assoziierten Uveitiden als Off-Label-Use. Die Wirksamkeit konnte in einigen Studien gezeigt werden(96-98). Der Beobachtungszeitraum der meisten Studien beschränkte sich auf einen kurzen Zeitraum von maximal 12 Monaten. Ziel dieser Diplomarbeit ist die Überprüfung der Wirksamkeit von ADA über einen längeren Zeitraum.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienziel**

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurde die Wirksamkeit von ADA bei Uveitis evaluiert. Es sollte geklärt werden, wie PatientInnen mit JIA-assoziiierter Uveitis auf die Therapie mit ADA ansprechen, wie sich die Entzündung im weiteren Langzeitverlauf entwickelt und ob Begleitmedikamente reduziert werden können.

### **2.2 Literaturrecherche**

Die Literatursuche zum Thema „JIA-assoziierte Uveitis und Adalimumab“ erfolgte mit Hilfe von PubMed. Als direkte Suchbegriffe wurden „idiopathic juvenile arthritis“, „uveitis“, „adalimumab“, „anti-tnf-alpha-antibodies“ sowohl verknüpft als auch einzeln verwendet. Zusätzlich wurde mit den Begriffen „Arthritis, Juvenile Idiopathic“, „Arthritis, Juvenile Rheumatoid“, „Uveitis“, „Uveitis, Anterior“ und „Antibodies, Monoclonal, Humanized“ aus der Mesh-Datenbank gesucht.

### **2.3 Studiendesign und Datenerhebung**

Es handelte sich um eine retrospektive, monozentrische Studie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz an der Spezialambulanz für Pädiatrische Rheumatologie in enger Zusammenarbeit mit der Universitäts-Augenklinik des LKH-Universitätsklinikum Graz (OÄ<sup>in</sup> Dr. Langner-Wegscheider). Für die PatientInnenrekrutierung wurden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) alle PatientInnen der pädiatrischen Rheumaambulanz im Zeitraum von Mai 2003 bis Mai 2015 durchsucht und die Kriterien-erfüllenden Personen in die Studie eingeschlossen.

#### Einschlusskriterien:

- Höchstalter von 18 Jahren
- diagnostizierte JIA nach ILAR-Kriterien (9)
- diagnostizierte refraktäre Uveitis nach SUN-Kriterien (72)
- Therapie mit ADA

### Ausschlusskriterien:

- PatientInnen, bei denen die refraktäre Uveitis nicht eindeutig mit einer JIA assoziiert ist (siehe Kriterien Tabelle 2.1)
- Uveitis mit anderer Genese (u.a. im Rahmen von Neoplasien und Infektionskrankheiten, Details siehe Tabelle 2.1)

PatientInnen mit

<b>Uveitis anderer Genese</b>	Juvenile ankylosierende Spondylitis Reaktive Arthritis CED Sarkoidose Blau-Syndrom Morbus Behçet Systemische Vaskulitiden Kollagenosen Lyme-Arthritis Chronisch-infantile neuro-cutaneo-artikuläre Arthritis Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)
<b>Neoplasien/Malignomen</b>	Retinoblastom Medulloepitheliom Maligne Lymphome Mb. Coats Juveniles Xanthogranulom u.Ä.
<b>Infektionskrankheiten</b>	Tuberkulose Borreliose Lues HSV VZV CMV Toxoplasmose HIV

**Tabelle 2.1 Ausschlusskriterien** – CED: chron. entzündl. Darmerkrankungen, NOMID: neonatal onset multisystem inflammatory disease, HSV: Herpes simplex Virus, VZV: Varicella Zoster Virus, CMV: Cytomegalie Virus, HIV: humaner Immundefizienz-Virus

Die Krankengeschichten der Studien-PatientInnen wurden gesammelt und evaluiert, um die für diese Studien erforderlichen Informationen (siehe Kapitel 2.4) zu erhalten. Die Extraktion der Daten erfolgte elektronisch aus dem krankhausinternen Informationssystem „medocs“ sowie manuell aus den Ambulanzkarten der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde bzw. der Spezialambulanz Uveitis der Universitäts-Augenklinik des LKH-Universitätsklinikum Graz. Relevant waren bei der Datenerhebung alle Befunde innerhalb von 12 Monaten vor der ersten

ADA-Verabreichung bis 24 Monate danach. Bestenfalls ergab sich dadurch ein Beobachtungszeitraum von insgesamt 36 Monaten. Kam es zum vorzeitigen Abbruch der ADA-Therapie wurde auch die Datensammlung nicht fortgeführt.

Zur allgemeinen PatientInnencharakteristik wurden die in Tabelle 2.2 dargestellten Daten erhoben. In Bezug auf die Arthritis wurden das Alter bei Erstmanifestation, der Gelenksstatus und aufgetretene Komplikationen dokumentiert. Hinsichtlich der Uveitis wurden ebenfalls das Alter bei Erstmanifestation, das Auftreten von Rezidiven vor und unter ADA-Therapie sowie etwaige Komplikationen erhoben.

Hinsichtlich Medikamenten wurde der lokale sowie systemische Steroidbedarf sowohl in den 12 Monaten vor ADA-Beginn sowie in den 24 Monaten unter ADA-Therapie evaluiert. Ebenso die immunsuppressive Zusatzmedikation und Vorbehandlung mit Biologika.

Zur Beurteilung der Uveitis wurden die Entzündungsaktivität am Auge (VK-ZZ), der Visus und die notwendige Lokalthherapie am Auge zu definierten Zeitpunkten herangezogen. Die ophthalmologischen Kontrollen erfolgten 12 und sechs Monate vor Beginn der ADA-Gabe, zeitnah zur ersten Verabreichung des Medikamentes sowie zwei Wochen, drei, sechs, 12 und 24 Monate unter der Therapie. Mit Hilfe dieser Parameter konnten der Entzündungsverlauf, die Sehveränderung und der Steroidbedarf vor und unter ADA-Therapie ermittelt und verglichen werden.

Die ADA-Dosierung erfolgte bei Kindern unter 13 Jahren abhängig von der Körperoberfläche ( $24 \text{ mg/m}^2$ ) bis zu einem Dosismaximum von 40 mg subcutan alle zwei Wochen. PatientInnen über dem 13. Lebensjahr erhielten ADA in der Standard-Dosis von 40 mg subcutan alle zwei Wochen.

Die Rekrutierung ergab eine Fallzahl von 14 PatientInnen. Da zwei PatientInnen bereits zu Therapiebeginn eine allergische Reaktion auf ADA erlitten wurde die Behandlung frühzeitig abgebrochen. Aufgrund einer zeitnahen Therapieumstellung auf Infliximab, konnten die Werte dieser PatientInnen für die weitere Auswertung

von Entzündungsaktivität, Schubfrequenz, Visus und Steroidbedarf nicht herangezogen werden.

## 2.4 Parameter

### 2.4.1 Hauptzielgröße

Zur Beurteilung der Entzündung am Augewurde der Uveitis-Gradals Hauptzielgröße festgelegt. Dieser entspricht laut SUN-Kriterien (72) der VK-ZZ. Die Höhe der VK-ZZ gibt die Aktivität der Entzündung wieder. Die Einteilung der Schwere zwischen null und vier entspricht dem Graduierungs-Schema der Uveitis anterior nach SUN (72). Eine Verschlechterung wurde als Erhöhung der VK-ZZ um zwei Stufen bzw. von +3 auf +4 definiert. Als Verbesserung bezeichnet man die Reduzierung der VK-ZZ bzw. das Erreichen der Stufe null.

### 2.4.2 Nebenzielgrößen

Um den Therapieverlauf beurteilen zu können, wurden die in Tabelle 2.2 angeführten Nebenparameter herangezogen.

<b>Nebenzielgrößen</b>	
<b>Allgemein</b>	Geschlecht
	Geburtsdatum
<b>Serummarker</b>	ANA
	HLA-B27-Antigen
	RF
<b>JIA-spezifisch</b>	Alter bei Erstmanifestation
	JIA-Subtyp nach ILAR-Klassifikation
	Gelenksstatus
<b>Uveitis-spezifisch</b>	Alter bei Erstmanifestation
	Anzahl der betroffenen Augen
	Häufigkeit der Rezidive (Schübe)
	VK-ZZ
	Visus
<b>Therapie-spezifisch</b>	Therapie der JIA
	Therapie der Uveitis
	Unerwünschte Wirkungen bzw. Komplikationen von ADA

Tabelle 2.2 Nebenparameter

### 2.4.2.1 Schübe

Die Anzahl der Schübe wurde über den gesamten Studien-Zeitraum gezählt. Ein Schub wurde entsprechend der SUN-Kriterien als Erhöhung der VK-ZZ um zwei Stufen definiert(72). Die Schubanzahl errechnete sich, abhängig von der Verabreichungsdauer, aus den Schüben in den 12 Monaten vor Therapiebeginn, im Vergleich zur Anzahl der Schübe unter Therapie bis zum letzten Einnahmetag. Aufgrund von nicht lückenlos reproduzierbaren ophthalmologischen Verlaufsdaten musste eine Patientin von der Schubberechnung ausgeschlossen werden.

### 2.4.2.2 Visus

Die Erhebung des Visus erfolgte mit Hilfe des ETDRS- (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-)Protokolls unter Berücksichtigung der Empfehlung der AREDS- (Age-Related Eye Disease Study-) Forschungsgruppe(99). Eine Sehveränderung wurde definiert als Erhöhung bzw. Erniedrigung des Visus um zwei Stufen. Für die Berechnung des Visus konnten nur 11 der 14 PatientInnen herangezogen werden. Neben zwei Patientinnen mit allergischer Reaktion, schied eine aufgrund einer Visus-verbessernden Augenoperation während des Beobachtungszeitraums aus der Berechnung aus.

### 2.4.2.3 Therapieansprechen und -verlauf

Zur Ermittlung der Entzündungsaktivität im Verlauf wurde die VK-ZZ zu sieben unterschiedlichen Zeitpunkten vor bzw. unter Therapie mit ADA ermittelt. Wichtige Definitionen in diesem Zusammenhang sind:

- **Primäre Response** (pR): bezeichnet ein primäres Therapieansprechen unter ADA-Therapie mit Reduzierung der VK-ZZ um mindestens zwei Stufen oder das Erreichen der Stufe null innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn
- **Primäre Non-Response** (pNR): bezeichnet ein primäres Nichtansprechen der ADA-Therapie mit gleichbleibender oder steigender VK-ZZ oder Auftreten schwerwiegender ophthalmologischer Komplikationen innerhalb der ersten zwei Wochen

- **Loss of Response (LOR):** bezeichnet ein sekundäres Therapieversagen mit Anstieg der VK-ZZ um zwei Stufen, das zum Absetzen von ADA führte

#### **2.4.2.4 Co-Medikation**

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurde die Notwendigkeit von Steroiden vor bzw. unter ADA-Therapie ermittelt. Evaluiert wurden die Anwendungsart (lokal / systemisch), die Verabreichungshäufigkeit und die Dosis der Steroide in den letzten 12 Monaten vor Therapiebeginn und während der Einnahme von ADA. Ebenso wurden die zusätzlich zum Cortison verabreichten Immunsuppressiva und Vorbehandlungen mit Biologika dokumentiert.

### **2.5 Datenverarbeitung – Statistik**

Die Berechnung der statistischen Daten wurde mit Hilfe des Programmes Microsoft Exceldurchgeführt. Die Daten wurden aus Übersichtsgründen und zur Weiterverarbeitung in mehreren miteinander verknüpften Tabellen gespeichert. Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichungen ( $s$ ) sowie Maxima ( $x_{\max}$ ) und Minima ( $x_{\min}$ ) berechnet. Weiters wurde zur Überprüfung auf Signifikanz ein t-Test nach Student mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Excel-Tabellen und einem Flowchart.

### **2.5 Datenschutz**

Zur Weiterverarbeitung der Daten wurden alle Datensätze der PatientInnen pseudonymisiert und in einer Excel-Tabelle zur Weiterverarbeitung gespeichert. Eine Zugriffsbeschränkung erfolgte durch Absicherung des Speichermediums mit Passwortschutz. Die Zuordnung der PatientInnendaten ist nur studienintern mittels eindeutiger PatientInnen-ID, jedoch keinesfalls für Dritte, möglich.

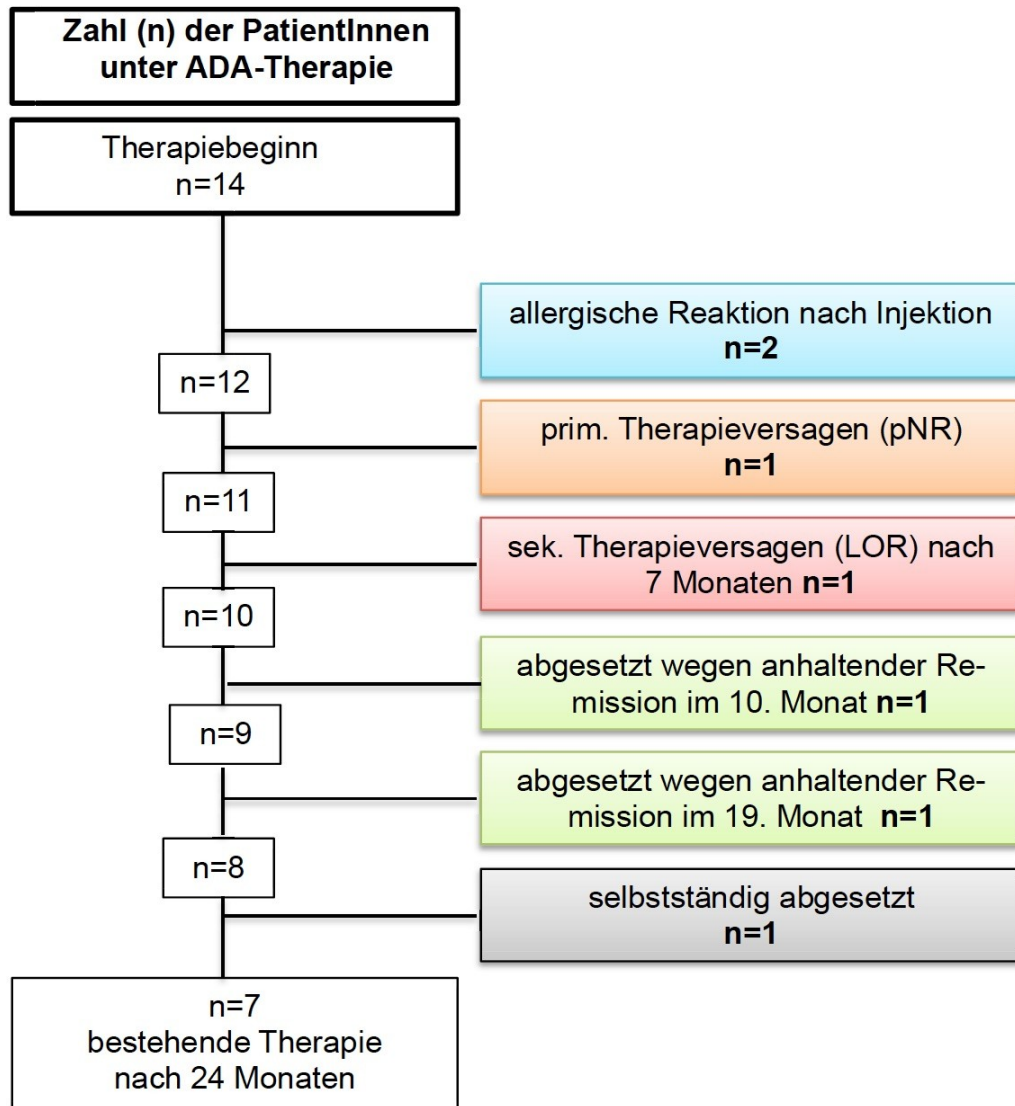
### **2.6 Ethikantrag**

Es wurde ein Ethikantrag gestellt und von der Ethikkommission positiv bewertet (EK-Nummer 27-423 ex 14/15).

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 PatientInnenkollektiv**

Ziel dieser Arbeit war eine Langzeitbeobachtung des Uveitis-Verlaufs unter ADA. Zu Beginn konnten 14 PatientInnen mit JIA nach der ILAR-Klassifikation (10) und einer aktiven standardtherapierefraktären Uveitis in die Studie eingeschlossen werden. 11 der 14 PatientInnen zeigten ein primäres Therapieansprechen. Zwei der drei übrigen PatientInnen mussten die Therapie aufgrund einer lokalen allergischen Reaktion nach der zweiten Verabreichung beenden und konnten somit hinsichtlich eines Therapieansprechens nicht evaluiert werden. Die dritte Patientin zeigte ein primäres Therapieversagen. Eine der 11 PatientInnen schied nach sieben Monaten wegen sekundärem Therapieversagen aus der Studie aus. Eine weitere Patientin setzte die Therapie trotz gutem Ansprechen selbstständig im Laufe der Studie ab. Ebenso konnten zwei weitere PatientInnen die ADA-Therapie aufgrund exzellenter Therapieerfolge bereits frühzeitig beenden. Schlussendlich verblieben sieben PatientInnen, die über den geplanten Zeitraum von 24 Monaten beobachtet werden konnten.



**Abbildung 3.1 Flow-Chart** - Fallzahlverlauf während des Therapiezeitraums von 24 Monaten. pNR: primäre Non-Response; LOR: Loss of Response. Definitionen in Kapitel 2.4.2.3

### 3.2 Allgemeine Daten

Das Geschlechterverhältnis war m:w = 0:14. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Erstmanifestation lag bei  $3,9 \pm 3,6$  Jahren. Bei der jüngsten Patientin manifestierte sich die JIA bereits im Alter von einem Jahr, bei der ältesten mit 15. Nach ILAR-Klassifikation hatten 13 der 14 Patientinnen einen JIA-Subtyp der Oligoarthritis, eine Patientin eine Psoriasisarthritis. Die ersten Zeichen der Uveitis wurden im Durchschnitt mit  $5,4 \pm 3,2$  Jahren beobachtet. Die jüngste Patientin war bei Diagnosestellung zwei, die älteste 14 Jahre alt (Tabelle 3.1). Bei 13 der 14 Patientinnen trat die Uveitis bilateral auf.

	Patientenzahl (%)	$\bar{x}(\pm s)$	$(x_{\min} - x_{\max})$
<b>Alter bei EM</b>			
JIA		3,9( $\pm 3,6$ )	(1-15)
Uveitis		5,4 ( $\pm 3,2$ )	(2-14)
<b>JIA-Subtyp</b>			
Oligoarthritis	13 (92,8)		
Psoriasisarthritis	1 (7,2)		
<b>Positive Serummarker</b>			
ANA	13 (92,8)		
HLA-B27	8 (42,8)		
RF	0 <sup>#</sup>		

**Tabelle 3.1** Alter bei EM, JIA-Subtyp nach ILAR-Klassifikation, Serummarker. Alter in Jahren.  
<sup>#</sup> n=13 RF bei einer Patientin nicht bestimmt.

### 3.3 Serummarker

Die Analyse der Serummarker zeigte eine ANA-Positivität bei 92,8%. HLA-B27 konnte bei 42,8% der Patientinnen nachgewiesen werden. Der RF war bei allen untersuchten Patientinnen negativ. Bei einer Patientin wurde er nicht bestimmt (Tabelle 3.1).

### 3.4 Entzündungsaktivität

Unter ADA-Verabreichung kam es bei acht der 12 untersuchten Patientinnen zu keinem Anstieg der VK-ZZ während des untersuchten Zeitraums. Eine Patientin zeigte eine konstante Erhöhung der VK-ZZ über sechs Monate auch während der Verabreichung von ADA als Zeichen eines primären Nichtansprechens. Eine Pati-

entin zeigte einen Anstieg der VK-ZZ nach sieben Monaten im Sinne eines sekundären Therapieversagens. Bei zwei Patientinnen stieg die VK-ZZ im 24. Monat unter Therapie an.

### 3.5 Schübe

Die Schubanzahl konnte bei 11 der 14 Patientinnen ausgewertet werden. Eine Patientin litt vor Therapiebeginn an einer chronisch aktiven Entzündung, wodurch eine exakte Schubfrequenz nicht ermittelt werden konnte. Die Entzündung konnte unter ADA-Therapie vollkommen eingedämmt werden. Bei 9 von 11 Patientinnen nahm die Anzahl der Schübe unter 24-monatiger ADA-Therapie im Vergleich zu 12 Monaten ohne Therapie ab. Bei den übrigen zwei Patientinnen blieb die Schubanzahl gleich. Vergleicht man die kumulative Anzahl der Schübe in den 12 Monaten vor Therapiebeginn, mit der Anzahl nach 24 Monaten Therapie, ergibt sich im Mittel ein Verhältnis von  $2,3 \pm 1,2$  zu  $0,9 \pm 1,1$ . Der durchgeführte t-Test ergab einen signifikanten Unterschied mit  $p=0,0067$  und  $\alpha=0,05$ .

### 3.6 Visus

Eine Veränderung der Sehschärfe konnte bei insgesamt sechs von 11 Patientinnen beobachtet werden. Zu einer Verbesserung kam es bei vier Patientinnen, eine Verminderung des Visus erlitten zwei. Die Visusverschlechterung trat bei beiden betroffenen Patientinnen erst im 24. Monat des Beobachtungszeitraumes ein (Tabelle 3.2).

Visus	Verbesserung	Verschlechterung	idem
Patientenzahl (%)	4(36,4)	2(18,2)	5(45,5)

**Tabelle 3.2 Visusveränderung unter ADA-Therapie.** Gesamtfallzahl n = 11. Verbesserung bzw. Verschlechterung entspricht einer Erhöhung bzw. Erniedrigung des Visus um zwei Stufen.

### 3.7 Therapieansprechen und -verlauf

Von den insgesamt 14 Patientinnen unter ADA zeigten 11 ein primäres Therapieansprechen (pR). Eine davon entwickelte im weiteren Verlauf ein sekundäres Therapieversagen (LOR) im siebten Monat. Von den übrigen drei PatientInnen sprach eine nicht adäquat auf die ADA-Therapie an (pNR). Bei ihr blieb die Entzündungsaktivität auch unter sechsmonatiger ADA-Therapie chronisch erhöht. Die zwei an-

deren entwickelten eine allergische Reaktion, welche zum Absetzen des Medikamentes führte. Sieben der 11 Patientinnen mit pRführten die Therapie in den beobachteten 24 Monaten erfolgreich fort. Zwei beendeten die Therapie aufgrund vollständiger Remission bereits im 10. bzw. 19. Monat. Eine Patientin brach die Therapie, obwohl sie unter ADA vollkommen entzündungs- und beschwerdefrei war, selbstständig auf Wunsch der Erziehungsberechtigten nach 11 Monaten ab (Tabelle 3.3).

<b>Therapieansprechen</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>	<b>Beendigungsmonat</b>
Primäre Non-Response	1 (7,1)	
Primäre Response	11 (78,6)	
LOR	1 (7,1)	7
Therapieabbruch < 24 Monate:		
vollständige Remission	2 (14,3)	10;19
selbstständiges Absetzen	1 (7,1)	11
allergische Reaktion	2 (14,3)	nach 2. Injektion

**Tabelle 3.3 Therapieansprechen unter ADA-Therapie.** LOR: Loss of Response; Gesamtfallzahl n=14.

### **3.8 Co-Medikation**

#### **3.8.1 Lokalthherapie**

Vor Therapiebeginn mit ADA benötigten 11 der 12 Patientinnen zusätzlich lokale Steroide. Unter ADA konnte die Steroidtherapie bei 81,81% (n=9) der Patientinnen reduziert werden (siehe Tabelle 3.4). Ein Drittel dieser Patientinnen konnte unter ADA vollkommen auf lokale Steroide verzichten. Zwei der 12 Patientinnen benötigten über den gesamten Zeitraum von 24 Monaten trotz ADA eine zusätzliche lokale Steroidverabreichung. Eine Patientin konnte die lokalen Steroide erst nach sechs Monaten vollkommen absetzen. Während des Therapiezeitraums zeigte eine Patientin minimale entzündliche Aktivität im sechsten und 12. Monat und erhielt für diesen Zeitraum eine dosisreduzierte Steroidtherapie. Ebenso verhielt es sich bei zwei weiteren Patientinnen mit leichter Aktivität im sechsten bzw. 12. Monat. Zwei Patientinnen benötigten nach 24 Monaten wieder eine zusätzliche Lokalthherapie.

### 3.8.2 Systemische Therapie

Innerhalb der letzten 12 Monate vor ADA-Therapie erhielten 11 der 12 Patientinnen eine systemische Steroidtherapie. Mit Beginn der ADA-Therapie und nach korrektem Ausschleichen der Cortison-Therapie konnte bei acht der 12 Patientinnen vollkommen auf die systemische Gabe von Steroiden verzichtet werden (siehe Tabelle 3.4 und Tabelle 3.5). Von den übrigen vier Patientinnen entwickelte eine im weiteren Verlauf einen LOR, eine weitere benötigte die systemische Steroidgabe erst nach Absetzen von MTX.

Steroide	Patientenanzahl (%)	
	vor ADA-Therapie	unter ADA-Therapie
Lokal	11(91,7)	2(16,7)
Systemisch	11 (91,7)	4(33,3)

**Tabelle 3.4 Steroidmedikation vor bzw. unter ADA-Therapie.** Gesamtfallzahl n=12.

Zu Beginn der Studie hatten alle 12 Patientinnen bereits eine immunsuppressive Therapie. Zehn Patientinnen erhielten MTX, drei AZA und eine MMF. Vorbehandlung mit Biologicals (ETA) erhielt eine Patientin (siehe Tabelle 3.5).

Pat.-Nr.	Medikamente	
	vor ADA	unter ADA
1	S, MTX, AZA	MTX
2	S, AZA	
3	S, MTX	MTX
4	MTX, ETA	S MTX
5	S, MTX	S, MTX
6	S, MTX	S, MTX
7	S, MTX	S, MTX
8	S, MTX	MTX
9	S, MTX	S, MTX
10	S, MTX	S, MTX
11	S, MMF	S, AZA, MMF
12	S, MTX, AZA	MTX

**Tabelle 3.5 Systemische Medikation vor bzw. unter ADA-Therapie.** S: systemische Steroide, MTX: Methotrexat, AZA: Azathioprin, ETA: Etanercept, MMF: Mycophenolat Mofetil.

### **3.9 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen**

Unter ADA-Therapie kam es bei zwei Patientinnen zum gehäuften Auftreten von Infekten der oberen Atemwege. Diese entwickelten ebenso rezidivierende Entzündungen des Mittelohres. Eine Patientin zeigte bei der erstmaligen Injektion eine lokale Rötung mit Schmerzen an der Einstichstelle. Bei zwei Patientinnen führte das Auftreten einer allergischen Reaktion (lokale Urtikaria, Dyspnoe, verstärkte Arthralgien, Rötung, Schwellung und Überwärmung an der Injektionsstelle) zum Absetzen nach der zweiten Verabreichung (Tabelle 3.6).

<b>Unerwünschte Wirkung</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>
Schmerzhafte Lokalreaktion	1 (7,1)
Rezidivierende Infekte der oberen Atemwege	2 (14,3)
Rezidivierende Otitis media	2 (14,3)
Allergische Reaktion nach Injektion	2 (14,3)

**Tabelle 3.6 Unerwünschte Wirkungen unter ADA-Therapie.** Gesamtfallzahl n=14.

## 4 Diskussion

ADA ist derzeit als Drittlinientherapie zur Behandlung der JIA bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren zugelassen (35). Im Zuge der Therapie konnte in mehreren Studien ein positiver Effekt auf die JIA-assoziierte Uveitis beobachtet werden(96-98). Aus diesem Grund wurde ADA, trotz nicht vorhandener Zulassung für diese Krankheitsentität, in den letzten Jahren vermehrt im Off-Label-Use zur Behandlung der JIA-assoziierten Uveitis eingesetzt. Mit Hilfe dieser retrospektiven Datenanalyse sollte das Therapieansprechen bei PatientInnen mit JIA-assoziiierter Uveitis unter ADA evaluiert werden.

Im Unterschied zu bisher veröffentlichten Studien beobachteten wir den Therapieverlauf über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten. Somit konnten auch das Langzeitansprechen und die mögliche Entwicklung bzw. Häufigkeit eines sekundären LOR unter Langzeittherapie evaluiert werden. In unserem PatientInnenkollektiv wurde ein **primäres Therapieansprechen** von 78,6% beobachtet. Das Ergebnis ist mit anderen Studien vergleichbar(96-98). Drei Patientinnen konnten aufgrund des exzellenten Therapieansprechens mit vollkommener Reizfreiheit an beiden Augen die Therapie mit ADA bereits frühzeitig beenden. Eine Patientin zeigte bereits zu Therapiebeginn keinerlei Ansprechen auf die Therapie. Grund dafür könnte die lange Latenzzeit von 20 Monaten zwischen Erstmanifestation der Uveitis und Therapiebeginn mit ADA sein.

Um die **Aktivität und Schwere der Entzündung** beurteilen zu können, wurde, in Anlehnung an die SUN-Kriterien (72), die VK-ZZ als Hauptzielgröße definiert. 66,6% der Patientinnen blieben unter ADA-Therapie über 24 Monate reizfrei. Zwei Patientinnen entwickelten erst im 24. Monat eine Erhöhung der Entzündungsparameter. Dies könnte auf einen beginnenden LOR mit AAK-Bildung hindeuten. Bei den übrigen Patientinnen konnten zwischenzeitlich minimale Erhöhungen der VK-ZZ registriert werden. Diese konnten aber mit Verabreichung von zusätzlichen Therapeutika, wie lokalen oder systemischen Steroiden, in den meisten Fällen rasch behandelt werden. Lediglich eine Patientin zeigte auch unter ADA-Therapie eine durchgehende entzündliche Aktivität am Auge, was für ein primäres Therapieversagen spricht.

Die Häufigkeit der **Schübe** konnte unter Therapie bei 81,8% der Patientinnen verringert werden. Bei den übrigen Patientinnen war die Schubanzahl vor und während ADA-Therapie gleichbleibend. Eine Patientin zeigte vor ADA-Beginn eine chronisch aktive Entzündung, weswegen eine Berechnung der Schubanzahl hier nicht möglich war. Die Entzündung konnte unter ADA-Therapie vollkommen eingedämmt werden. Vergleicht man die Summe der Schübe 12 Monate vor ADA-Beginn mit der Summe der Schübe während der gesamten Therapiedauer, lässt sich eine signifikante Reduzierung nachweisen.

Unbehandelt kann eine Uveitis zu schweren Augenschäden bis hin zum Visusverlust führen. Obwohl sich der **Visus** nicht als optimaler Verlaufspareter der Uveitis eignet, wurde er in unserer Studie als zusätzlicher Marker für die Augenschädigung herangezogen. 36,4% der PatientInnen zeigte eine Verbesserung der Sehschärfe unter Therapie. Da sich die Uveitis bei JIA sehr häufig in ihrer asymptomatischen Verlaufsform ohne Entzündungszeichen am Auge präsentiert, wird sie oft sehr spät diagnostiziert. Durch die verspätete Diagnose und dadurch auch verzögert einsetzende Behandlung können bleibende Sehschäden häufig nicht verhindert werden. Umso wichtiger ist es, bereits von Beginn an, eine adäquate Visuserhaltende Therapie einzuleiten. Zudem konnte beobachtet werden, dass auch nach Sistieren der Gelenksmanifestation im Erwachsenenalter, die Uveitis bei 50% der PatientInnen bestehen bleibt (77).

Auch die Verabreichung von **Steroiden** konnte unter der Therapie mit ADA verringert werden. Lokale Steroide konnten bei 83,3% der Patientinnen reduziert werden. Ein Drittel dieser Patientinnen zeigte sogar unter vollkommener Steroidabstizienz keinerlei Entzündungsaktivität am Auge. Die zwei Patientinnen mit steigender VK-ZZ im 24. Monat benötigten ab diesem Zeitpunkt auch wieder eine zusätzliche Lokalthherapie zur Eindämmung der Entzündung. Auf die systemische Verabreichung von Glukokortikoiden konnte bei 66,7% der Patientinnen verzichtet werden. In Anbetracht der Häufigkeit steroidbedingter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung schwerer JIA-assoziiierter Uveitiden sowohl am Auge als auch systemisch, ist gerade dieser steroidsparende Effekt von großer Bedeutung. Studien zeigen, dass bereits die Reduktion der lokalen Steroid-Dosis auf unter drei Tropfen das Nebenwirkungsrisiko deutlich verringert(100).

Zu Beginn der Studie erhielten alle Patientinnen eine **immunsuppressive Begleitmedikation**. Mit der kombinierten Verabreichung von ADA gemeinsam mit einem Immunsuppressivum, in den meisten Fällen MTX, erwartet man sich neben dem synergistischen Effekt auch eine Verringerung der Immunogenität. Unter Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern bilden manche PatientInnen AK gegen das verabreichte Medikament, welche die Wirksamkeit herabsetzen können. Dies wurde für Infliximab bereits nachgewiesen. Die Bedeutung von AAK und ihre Auswirkung auf die Therapieerfolge unter ADA sind derzeit Thema intensiver Studien. Positive Einflüsse einer begleitenden Immunsuppression zur ADA-Therapie konnten in diesem Zusammenhang bereits gezeigt werden (45-49). Eine Patientin entwickelte im Laufe dieser Studie ein sekundäres Therapieversagen. Da dieses erst nach sieben Monaten auftrat, könnten AAK die Ursache sein.

Von der JIA-assoziierten Uveitis sind mit 75-80% überwiegend Mädchen betroffen. Auch im Fall dieser Studie bestand das untersuchte Kollektiv vollständig aus weiblichen Patientinnen. Der Einfluss der weiblichen Dominanz in **Studienpopulationen** wurde bereits mehrfach diskutiert. Derzeit geht man davon aus, dass durch die überwiegende Anzahl an Mädchen keine negativen Auswirkungen auf die Aussagekraft der Studien entstehen, da dies der natürlichen Geschlechterverteilung der Grunderkrankung entspricht.

Erwartungsgemäß konnte ebenso eine vermehrte **ANA-** sowie **HLA-B27- Positivität** bei unseren Uveitis-Patientinnen gefunden werden. Der häufigste assoziierte **JIA-Subtyp** war mit 92,8% die Oligoarthritis, was ebenfalls im Verein mit der aktuellen Literatur steht (64-66).

### **Zusammenfassung:**

In Übereinstimmung mit bisherigen Studienergebnissen zeigen unsere Daten, dass ein Großteil der JIA-PatientInnen mit Standardtherapie-refraktärer Uveitis von einer ADA-Therapie profitiert. Sowohl die Anzahl und Schwere der Entzündung, wie auch der Steroidbedarf sanken unter ADA-Therapie signifikant. Bei insgesamt guter Verträglichkeit musste die Therapie bei zwei Patientinnen wegen allergischer Reaktionen abgesetzt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Boros C, Whitehead B. Juvenile idiopathic arthritis. *Aust Fam Physician*. 2010;39(9):630-636.
2. Manger B, Schmidt KL, Häfner R. Checkliste XXL Rheumatologie. Stuttgart: Thieme; 2005.
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 (369):767-78
4. Royal Australian College of General Practitioners JIA Working Group. Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. Royal Australian College of General Practitioners, 2009. pp. 1-39
5. Wagner N, Dannecker D. Pädiatrische Rheumatologie. Berlin: Springer; 2014
6. Wood PHN. Special meeting on nomenclature and classification of arthritis in children. The care of Rheumatic Children. In: Munthe E, ed. Basel: EULAR Publishers; 1978. p. 47-50.
7. Huang JL. New Advances in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Chang Gung Med J* 2012;35(1):1-14.
8. Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum* 1977;20:195–199.
9. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol*. 2004(31):390-2.
10. Fink et al. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol*. 1995;22(8):1566-9.
11. Petty RE. Growing pains: the ILAR classification of juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol*. 2001(28):927-8.
12. Zeidler H, Michel B. Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen Berlin: Springer; 2008.
13. Grom AA, Hirsch R. T-cell and T-cell receptor abnormalities in the immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000(12):420-4.
14. Scardapane A, Breda L, Lucantoni M, Chiarelli F. TNF- $\alpha$  Polymorphisms in Juvenile Idiopathic Arthritis: Which Potential Clinical Implications? *J. Rheumatol*. 2012:16.

15. Gowdie PJ. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin of North Am.* 2012; 59:301-327.
16. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010 49(3):411-25.
17. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6:11.
18. Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, Lovell DJ, Giannini EH, Robbins JL, West CR, Steidle G, Krishnaswami S, Bloom BJ . A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009(36):174-182.
19. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Aktualisierte, interdisziplinäre S 2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (2. Auflage). 10/2011.
20. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2009(28):749-56.
21. Gianinni EH, Brewer EJ, Kuzmina N et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA–USSR double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1992(326):1043–49.
22. Ravelli A, Martini A. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. *J Rheumatol.* 2000(27):1830–33.
23. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V et al. A randomized trial of parenteral methotrexate in intermediate versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed standard dose. *Arthritis Rheum* 2004(50):2191–201.
24. Cèspedes-Cruz A, Gutjèrrez- Suárez R, Pistorio A et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008(67):309-14.
25. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005(352):1655-66.
26. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis. A single center double blind comparative study. *J Rheumatol* 1986(13):118-23.
27. Danila MI, Hughes LB, Bridges, SL. Pharmacogenetics of etanercept in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics.* 2008;9(8):1011–5.
28. European Medicines Agency. Enbrel - Etanercept 2014.EMA/398383/2014
29. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007(65):205–11.
30. European Medicines Agency. Remicade - Infliximab 2012.EMA/76495/2012

31. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 70(9):1605-12.
32. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005(52):548-53.
33. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007(56):3096-106.
34. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Makanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology*. 2004(111):352-6.35. Agency EM. Humira - Adalimumab2014.
35. European Medicines Agency. Remicade - Adalimumab 2014.EMA/65420/2013
36. Krieckaert C, Jamnitski A, Nurmohamed M et al. Comparison of long-term clinical outcome with Etanercept treatment and adalimumab treatment of rheumatoid arthritis with respect to immunogenicity. *Arthritis Rheum*. 2012:3850-5.
37. Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(7):1111-26.
38. Beukelman T, Xie F, Chen L, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2773-80.
39. Strangfeld A, Listing J, Herzer P et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301(7):737-44.
40. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, Minden K. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr 29.
41. Horneff G, Ruperto N, Wallace C et al. Long term safety and effectiveness of Adalimumab in children with moderately to severely active polyarticular or polyarticular course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:61-2.
42. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2167-79.
43. Kosmac M, Avčin T, Toplak N, Simonini G, Cimaz R, Curin Šerbec V. Exploring the binding sites of anti-infliximab antibodies in pediatric patients with rheumatic diseases treated with infliximab. *Pediatr Res*. 2011(69):243-8.

44. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.
45. Skrabl-Baumgartner A, Erwa W, Muntean W, Jahnel J. Anti-adalimumab antibodies in juvenile idiopathic arthritis: frequent association with loss of response. *Scand J Rheumatol*. 2015(00):1-4.
46. 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):810–20.
47. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013(72):1947-55.
48. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010(38):82-9.
49. 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. *Ann Rheum Dis*. 2007(66):921-6.
50. Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatrics* 2011;170(2):157–67.
51. Ruth NM PM. Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2012(4(2)):99-110.
52. Ilowite N, Porras O, Reiff A et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009;28(2):129-37.
53. Lequerrè T, Quartier P, Rosellini D et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):302-8.
54. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol* 1998(25):203–7.
55. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo- controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998-1006.
56. European Medicines Agency. Roactemra - Tocilizumab 2014. EMA/502328/2014
57. European Medicines Agency. Orencia - Abatacept 2015.EMA/388482/201

58. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008(372):383-91.
59. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(3):180-91.
60. Kampik A, Grehn F. *Augenärztliche Differenzialdiagnose*. Stuttgart: Thieme; 2008.
61. Augustin AJ. *Augenheilkunde*. Berlin: Springer; 1997.
62. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics*. 1996(98):84–90.
63. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *The Journal of Rheumatology* 2002(29):520-30.
64. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006(244):281–90.
65. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology*. 2001;108:2071–5.
66. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. 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;46:1015–9.
67. Heiligenhaus A, Niewerth M, Mingels A et al. . Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2005 Dec;222:993-1001.
68. Cabral DA, Petty RE, Malleson PN et al. Visual prognosis in children with chronic anterior uveitis and arthritis. *J Rheumatol*. 1994(21):2370-5.
69. Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in Nordic countries. A population based study with special reference to validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol*. 2003;22:75-82.
70. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(6):92-100.
71. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und entzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis . 12/2011.

72. Jabs DA, Nussenblatt R, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;140(3):509-16.
73. Kalinina Ayuso V, Makhotkina N, van Tent-Hoeve M, de Groot-Mijnes JD, Wulffraat NM, Rothova A, de Boer JH. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown. *Surv Ophthalmol*. 2014 Sep-Oct;59(5):517-31.
74. Angeles-Han ST, McCracken C, Pichavant Met al. HLA associations in a matched cohort of juvenile idiopathic arthritis children with and without uveitis. *Arthritis Rheumatol*. 2014(66):160–1.
75. Zeggini E, PeckhamJ, Donn R et al. Association of HLA- DRB1\*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:972–4.
76. Chia A, Lee V, Graham EM, Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):757–62.
77. De Boer J, Steijaert A et al. Development of macular edema and impact on visual acuity in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):67-73.
78. Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):840-6.
79. Petty RE, Smith J, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol*. 2003(135):879-84.
80. Mingels A, Hudde T, Heinz C et al. Vision threatening complications in uveitis in childhood. *Ophthalmologe*. 2005(105):477-84.
81. Minden K, Mingels A, Niewerth M et al. Juvenile idiopathische Arthritis und Uveitis: Epidemiologie einschließlich der Daten aus der Kerndokumentation. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2007(224):469-72.
82. Kotaniemi K, Aho K, Kotaniemi A. Uveitis as a cause of visual loss in arthritides and comparable conditions. *J Rheumatol*. 2001 Feb;28(2):309-12.
83. Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol*. 1990;34(4):253-67.
84. Kanski JJ. Anterior uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(10):1794-7.
85. Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications. *Am J Ophthalmol*. 2009(147):667-78.

86. Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. *Am J Ophthalmol* 2003(135):676–80.
87. Edelsten C, Lee V, Bentley CR, Kanski JJ, Graham EM. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *BR J Ophthalmol*. 2002(86):51-6.
88. De Beur J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *BR J Ophthalmol*. 2003;87(7):879-84.
89. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA et al. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology*. 1997(104):236-44.
90. Pelegrín L, Casaroli-Marano R, Antón J et al. Predictive Value of Selected Biomarkers, Polymorphisms, and Clinical Features for Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(3):208-12.
91. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1544–51.
92. Saurenmann RK, Levon AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):647–57.
93. Hudde T, Neudorf U, Heiligenhaus A, Ness T, Zierhut M, Pleyer U. Diagnostik bei Uveitis im Kindesalter: Welche Tests bei welcher Uveitis? *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007 Jun;224(6):494-9.
94. Heiligenhaus A, Mingels A, Neudorf U, Ganser G. Juvenile idiopathische Arthritis und Uveitis: antientzündliche Therapie. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2003 Nov;220(11):738-53.
95. Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology*. 1987;94(10):1242-8.
96. Biester S, Deuter C, Michels H et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(3):319-24.
97. Magli A et al. Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(6):1601-6.
98. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJA, Lehman. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr*. 2006;149(4):572-5.
99. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no.1. *Control Clin Trials*. 1999;20(6):573-600.

100. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1436-41.

## **Anhang–Projektplan**

<b>Januar 2015:</b>	Kontaktaufnahme mit OA Dr. Jahnel und OÄ <sup>in</sup> Dr. Skrabl-Baumgartner
<b>Februar 2015:</b>	Literaturrecherche, Festlegung des Themas und erstellen des Konzeptformulars
<b>März -April 2015:</b>	Datenerhebung an der pädiatrischen Rheumaambulanz
<b>Mai 2015:</b>	Datenerhebung an der Augenklinik, Präsentation der ersten Ergebnisse auf der Mariatroster Forschungsklausurtagung 2015
<b>Juni 2015:</b>	Verarbeitung und statistische Auswertung der Daten
<b>Juli – September 2015:</b>	Literaturrecherche und verfassen von Einleitung, Material und Methoden
<b>September – November 2015:</b>	Korrektur der schriftlichen Inhalte gemeinsam mit OÄ <sup>in</sup> Dr. Skrabl-Baumgartner, verfassen der Diskussion, vervollständigen der schriftlichen Arbeit (Abstract, Danksagung, etc.)
<b>November - Dezember 2015:</b>	Korrektur der übrigen Kapitel gemeinsam mit OA Dr. Jahnel
<b>Jänner2016:</b>	Endgültige Korrektur mit OÄ <sup>in</sup> Dr. Skrabl-Baumgartner, OÄ <sup>in</sup> Dr. Langner-Wegscheider und OA Dr. Jahnel