

Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung bei
Juveniler Idiopathischer Arthritis
unter Etanercepttherapie

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

Maren Halbig geb. Waßer
aus Engelskirchen

2009

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Professor Dr. U. Bode
2. Gutachter: Herr Professor Dr. P. Brossart

Tag der Mündlichen Prüfung: 10. September 2009

Aus der Kinderklinik der Universität Bonn
Direktor Herr Professor Dr. med. M. J. Lentze
in Kooperation mit der Asklepios Klinik St. Augustin
Direktor Herr Professor Dr. med. G. Horneff

Meinen Eltern gewidmet für die allzeit erfolgte Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN.....	7
1. EINLEITUNG.....	8
1.1. Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA).....	8
1.2. Klassifikation der JIA.....	10
1.3. Behandlung der JIA.....	14
1.4. Neue Therapiemöglichkeiten: Biologicals.....	17
1.5. Fragestellung	20
2. MATERIAL UND METHODEN.....	22
2.1. Patienten.....	22
2.2. Messmethode: Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).....	24
2.3. Bisherige Untersuchungen zur Etanercepttherapie.....	28
2.4. Statistische Auswertungsmethoden.....	29
3. ERGEBNISSE.....	33
3.1. Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung vor Etanercepttherapie.....	33
3.1.1. Körperlicher Funktionsstatus.....	33
3.1.2. Einfluss klinischer Parameter auf die körperliche Beeinträchtigung.....	34
3.1.3. Verrichtung alltäglicher Dinge.....	41
3.2. Körperliche Beeinträchtigung unter Etanercepttherapie.....	42
3.2.1. Entwicklung der körperlichen Funktionen.....	42
3.2.2. Verrichtung alltäglicher Dinge.....	45
3.2.3. Einfluss der unter 3.1.2. untersuchten Parameter auf die körperliche Beeinträchtigung	48
3.3. Therapieerfolge gemessen an vollständigem Rückgang der klinischen Symptome und Ped-ACR-Score.....	53
3.4. Entwicklung des CHAQ bei Kindern, die ihre Therapie beenden.....	56

4. DISKUSSION.....	58
4.1. Körperlicher Funktionsstatus vor Etanercepttherapie.....	58
4.2. Körperliche Funktionen und Durchführbarkeit alltäglicher Dinge unter Therapie.....	63
4.3. Therapiebeurteilung nach Ped-ACR-Kriterien und Rückgang der klinischen Symptome	68
4.4. Entwicklung der körperlichen Funktionen vor Therapiebeendigung.....	70
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	71
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	73
7. DANKSAGUNG.....	81
8. LEBENS LAUF.....	82

Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
ANA	antinukleäre Antikörper
BSG	Blutkörperchen Senkungsgeschwindigkeit
CCP	cyclisches citrulliniertes Peptid
CHQ	child health questionnaire
CRP	C-reaktives Protein
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
DMARD	disease modifying antirheumatic drugs
EULAR	European League Against Rheumatism
GLM	generalized linear model
HAQ	health assessment questionnaire
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	human leucocyte antigens
IL	Interleukin
Ig	Immunglobulin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JAFAR	Juvenile Arthritis Functional Assessment Report
JCA	Juvenile Chronische Arthritis
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
JRA	Juvenile Rheumatoide Arthritis
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
seroneg.	seronegativ
seropos.	seropositiv
SD	Standarddeviation
SJIA	systemische juvenile idiopathische Arthritis
sTNF	soluble Tumornekrosefaktor
TNF	Tumornekrosefaktor
TOFT	Turner Observed Functional Test
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus

1. Einleitung

„There is a disease, occurring in children, and beginning before the second dentition, which is characterised clinically by elastic fusiform enlargement of joints without bony change, and also by enlargement of glands and spleen. ... Under the head of Rheumatoid Arthritis in children, at least three conditions have been confused which are both clinically and pathologically distinct, ...“ (Still, 1897)

In diesem Zitat beschreibt George Still 1897 die systemische Verlaufsform der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (JIA). Die JIA ist mit einer jährlichen Inzidenz von 5-18:100.000 und einer Prävalenz von 30-150:100.000 die häufigste systemische Autoimmunerkrankung im Kindesalter (Gäre, 1999).

1.1. Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA)

Die JIA umfasst eine heterogene Gruppe verschiedener entzündlicher Erkrankungen des Bewegungsapparates von mindestens sechs Wochen Dauer und einem Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 16. Lebensjahr (Petty et al., 1998). Betroffen sind sowohl die großen als auch die kleinen Gelenke bis hin zur systemischen Ausprägung (Still-Syndrom) mit einer Manifestation an verschiedenen Organen (Pleura, Perikard) und intermittierend hohem Fieber.

Ursache und Pathogenese der JIA sind weitgehend unbekannt. Sicher ist eine genetische Prädisposition. Hier spielt vor allem der human leukozyte antigen (HLA)-Genkomplex, der auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6p21-p23 lokalisiert ist, eine Rolle (Murken und Cleve, 1996). Die unterschiedlichen Arten der JIA sind mit verschiedenen HLA-Typen assoziiert. Des Weiteren existieren Polymorphismen der Zytokin- und Zytokinrezeptorgene (Horneff, 2004). Beispielsweise scheint ein Polymorphismus des Tumornekrosefaktor (TNF)-238A-Allels mit der juvenilen Psoriasis-Arthritis einherzugehen (Schmeling et al., 2006). Neben genetischen Faktoren sind Geschlecht und Alter mit entscheidend für die Veranlagung zur JIA. Es sind alle Altersstufen betroffen, ein Erkrankungsbeginn vor dem ersten Lebensjahr ist selten, Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen (Minden, 2004).

Die JIA ist eine Autoimmunerkrankung. Hierbei verlaufen viele Prozesse, so werden z.B. Autoantikörper gegen Kollagene, antinukleäre Antikörper, Histone, T-Zellantigene und Rheumafaktoren gebildet und es findet eine zelluläre Autoreaktivität und T-zelluläre Reaktivität

gegen Hitzeschockproteine statt (Horneff, 2007).

Bei der Entzündungsreaktion der JIA findet sowohl eine zellvermittelte als auch eine antikörpervermittelte Überempfindlichkeitsreaktion statt. In der Synovia befinden sich CD4+ T-Helferzellen, Makrophagen und aktivierte B-Lymphozyten. Diese Zellen sezernieren verschiedene Zytokine (Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, TNF- α , Interferon- α), welche wiederum die Synovialzellen zur Bildung hydrolytischer Enzyme aktivieren und so zur Destruktion und weiteren Enzymsekretion führen (Türeci und Pfreundschuh, 2000). Hieraus resultieren lymphozytäre und plasmazelluläre synoviale Infiltrate mit aktivierten Zellen, die gemeinsam mit gewebständigen Zellen einen entzündlichen Pannus bilden können, der aufgrund von heraufregulierter Produktion von Kollagenasen und Metalloproteinasen am Knorpel haftet und in Knorpel und Knochen infiltrieren kann (Horneff, 2007).

Primär zeigt sich bei der JIA eine Gelenkentzündung. Diese ist gekennzeichnet durch Schwellung, Schmerzen, Rötung, Überwärmung und Bewegungseinschränkung. Bei Persistieren der Entzündung kommt es zu einer massiven Bewegungseinschränkung mit Gelenkversteifung und im schlimmsten Fall zu einer Zerstörung des Gelenkknorpels und einer Fehlstellung der Gelenke (Horneff, 2004). Neben artikulären Manifestationen gibt es eine Reihe extraartikulärer Manifestationen wie z.B. Rheumaknötchen, eine generelle oder lokale Wachstumsverzögerung und die Uveitis (Gahr, 1998).

Diagnostisch sollten in den ersten Erkrankungswochen andere Ursachen für eine Arthritis ausgeschlossen werden wie z.B. infektbedingte akute Arthritiden (alle Virusinfektionen, reaktive Arthritis nach gastrointestinalen und urogenitalen Infektionen, Lyme-Borreliose) und Gelenkentzündungen im Rahmen anderer chronisch entzündlicher Erkrankungen, zu denen die Kollagenosen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenose, Dermatomyositis, Sklerodermie), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, seltener Colitis ulzerosa) und Vaskulitiden zu zählen sind (Horneff, 2007).

Die Prognose der JIA ist bestimmt von verschiedenen Faktoren. Eine hohe BSG, eine ausgedehnte symmetrische Arthritis, ein positiver IgM Rheumafaktor, ein früher Krankheitsbeginn und weibliches Geschlecht sind Prädiktoren einer ungünstigen Prognose (Flato et al., 2003). Außerdem betrifft ein schwerer Krankheitsverlauf mit Gelenkdestruktion häufig Patienten mit Polyarthritiden, insbesondere bei systemischem Beginn und einem aktivem

systemischem Krankheitsverlauf (u.a. Fieber) nach sechs Monaten, Thrombozytose und eine Kontrolle der systemischen Krankheitszeichen mit Kortikosteroiden (Spiegel et al., 2000).

Die bisher vertretene Meinung, dass 75% der Patienten nach 20 Jahren geheilt sind oder eine geringe Krankheitsaktivität haben (Gahr, 1998), hat sich nicht bestätigt. Laut Ravelli (2003) tritt eine beachtliche Anzahl Patienten mit einer persistierenden Arthritis ins Erwachsenenalter ein. Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis haben den besten Gesundheitszustand und Patienten mit einer rheumafaktorpositiven Polyarthritis den schlechtesten; die Entwicklung bei einer systemischen Arthritis ist sehr variabel (Ravelli, 2003).

Minden et al. untersuchten 2002 den Langzeitverlauf der JIA. Hierbei hatte etwa die Hälfte der Patienten nach einer mittleren Krankheitsdauer von 16,5 Jahren eine aktive Arthritis oder andere körperliche Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes. Außerdem bewertete ein Drittel der Patienten sich selber als körperlich limitiert, weniger als zehn Prozent der Patienten war körperlich schwer behindert. Verglichen mit altersentsprechenden Bevölkerungsgruppen waren die Arbeitslosenzahlen niedriger und das Bildungsniveau höher (Minden et al., 2002).

Kinder mit Augenbefall zeigen trotz intensiver Therapie nach zehn Jahren eine chronische Schädigung (Gahr, 1998).

1.2. Klassifikation der JIA

Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) wird erst seit 1997 international einheitlich durch die von der ILAR (International League of Associations for Rheumatology) vorgeschlagenen Regeln klassifiziert. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es zwei andere Klassifizierungssysteme: Das der JCA (Juvenile Chronische Arthritis), ein 1977 von der EULAR (European League Against Rheumatism) vorgeschlagenes, und das der JRA (Juvenile Rheumatoide Arthritis), ein vom ACR (American College of Rheumatology) vorgeschlagenes System. Die beiden Klassifikationen unterscheiden sich unter anderem dadurch, dass die JCA eine Mindestdauer von drei Monaten und die JRA eine Mindestdauer von sechs Wochen hat. Außerdem schließt die JCA eine seropositive Polyarthritis aus, aber eine juvenile Spondyloarthritis ein. Bei der JRA ist dies umgekehrt.

Der in Durban von dem internationalen Komitee neu festgelegte Sammelbegriff „Juvenile Idiopathische Arthritis“ beschreibt eine Arthritis, die in der Kindheit (vor dem vollendeten 16. Lebensjahr) beginnt, mindestens sechs Wochen dauert und deren Ursache gegenwärtig nicht bekannt ist. Die JIA wird in sieben Kategorien eingeteilt und ersetzt die alten Bezeichnungen

Juvenile Chronische bzw. Rheumatoide Arthritis (Petty et al., 1998).

Eine Subklassifikation der JIA erfolgt nach Ablauf der ersten sechs Erkrankungsmonate. Bei nur einem betroffenen Gelenk handelt es sich um eine Monarthritis, bei zwei bis vier betroffenen Gelenken um eine Oligoarthritis und ab fünf Gelenken um eine Polyarthritis (Petty et al., 1998).

Systemische Arthritis (Still-Syndrom)

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA, Still-Syndrom) gilt von allen JIA-Subtypen als besonders problematisch hinsichtlich der Prognose und Behandlung, der Verlauf ist monophasisch, polyzyklisch oder persistierend (Horneff, 2007). Sie macht ca. 6% aller juvenilen chronischen Arthritiden aus und hat hinsichtlich des Krankheitsbeginns einen Altersgipfel bei zwei Jahren. Die auffälligsten Symptome sind oft hohes Fieber (über 40° C) über 2 Wochen, ein Exanthem und eine Arthritis. Außerdem treten fakultativ Serositis, Splenomegalie, Hepatomegalie und Lymphknotenschwellung auf. Labormedizinisch finden sich Anämie, hohe Leukozytose, hohes CRP, erhöhte BSG und Thrombozytose (Woo und Wedderburn, 1998).

Ein aktiver Krankheitsverlauf nach sechs Monaten (Fieber, Notwendigkeit zur Behandlung mit Kortikosteroiden, Thrombozytose) deutet auf eine schlechte Prognose der Krankheit hin (Spiegel et al., 2000).

Seronegative Polyarthritis

Bei einer Polyarthritis sind in den ersten sechs Monaten fünf oder mehr Gelenke betroffen. Bei der seronegativen Polyarthritis ist bei zwei Untersuchungen im Abstand von zumindest drei Monaten kein Rheumafaktor (RF) nachweisbar (Petty et al., 1998).

Dieser Subtyp der kindlichen Polyarthritis findet sich bei ca. 15% der Kinder mit einer JIA. Die Krankheit tritt in allen Altersgruppen auf, bei Mädchen etwas häufiger (Minden, 2004).

Seropositive Polyarthritis

An diesem Subtyp der JIA erkranken weniger als 2% aller Betroffenen (Minden, 2004). Klinisch entspricht die seropositive JIA der adulten rheumatoiden Arthritis (RA) und betrifft hauptsächlich das weibliche Geschlecht (91%) (Minden, 2004).

Die Erkrankung verläuft rasch progredient und befällt symmetrisch in erster Linie Hand- und Fingergelenke sowie Fußgelenke, seltener die Kniegelenke, die Ellenbogen- und Schultergelenke und nur manchmal die Hüftgelenke. Im Serum sind im Abstand von zumindest drei Monaten

wiederholt IgM-Rheumafaktoren und z.T. anti-CCP-Antikörper nachweisbar, die Entzündungsparameter sind erhöht und bei 20% der Patienten lassen sich antinukleäre Antikörper (ANA) feststellen (Horneff, 2007).

Persistierende und „extended“ Oligoarthritis

Von dieser Form der JIA ist etwa die Hälfte der an JIA erkrankten Patienten betroffen, zwei Drittel hiervon sind Mädchen (Minden, 2004). Der Altersgipfel der Erkrankung liegt bei drei Jahren. Der Verlauf ist häufig mono- oder oligoartikulär, wobei meistens asymmetrisch Hand-, Knie- und Sprunggelenke betroffen sind (Woo und Wedderburn, 1999). Bei einem Befall von mehr als vier Gelenken nach dem sechsten Erkrankungsmonat wird die Erkrankung als „extended“ Oligoarthritis bezeichnet (Petty, 1998). Verlauf und Prognose entsprechen denen einer seronegativen Polyarthritis. Die Oligoarthritis ist häufig mit einer Uveitis assoziiert. Das Vorhandensein von ANA erhöht das Risiko für eine Uveitis (Leak, 1992).

Enthesitis assoziierte Arthritis

Die Enthesitis assoziierte Arthritis tritt zu 65% bei Jungen auf und macht bei der JIA einen Anteil von 15% aus (Minden, 2004). Sie beginnt i.d.R. nach dem sechsten Lebensjahr, vorzugsweise an der unteren Extremität (Woo und Wedderburn, 1999). HLA-B27 ist bei der Enthesitis assoziierten Arthritis häufig. Komplizierend tritt eine akute anteriore Uveitis auf (Woo und Wedderburn, 1999).

Psoriasis und Arthritis

Die Psoriasisarthritis betrifft 8% der an JIA erkrankten Kinder (Minden, 2004). Die Diagnose kann entweder durch ein Vorhandensein von Arthritis und Psoriasis oder wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erkennbar sind gestellt werden: Psoriasis bei erstgradigen Verwandten, Daktylitis und Nagelbefall (Petty, 1998). Ausschlussfaktoren sind der Nachweis von Rheumafaktoren (wiederholt in Abständen von mehr als drei Monaten) oder der Nachweis einer systemischen Arthritis (Petty, 1998). Klassischerweise wird eine Entzündung an Fingern und Zehen begleitet von einer Polyarthritis, die große und kleine Gelenke betrifft (Woo und Wedderburn, 1999).

Subtypen		Gelenkbefall	Häufigkeit, Alter und Geschlecht	Labor	Extraartikuläre Manifestation	Ausschlussparameter für Subtypklassifikation
Typ 1	systemische Arthritis (Still-Syndrom)	jeder Gelenkbefall möglich	6%, beginnt oft vor dem 6. LJ, ♀=♂	CRP↑, BSG↑, Leukozytose, Thrombozytose	Fieberspitzen, Exanthem, Hepatomegalie, Splenomegalie, Lymphadenopathie, Perikarditis, Pleuritis, Vaskulitis, Minderwuchs	alle fieberhaften Infektionen, hereditäre Fiebersyndrome
Typ 2	seronegative Polyarthritis	symmetrisch, alle Gelenke, besonders Hand und Finger	13%, beginnt um das 8. LJ, ♂=♀	Rheumafaktoren negativ ¹	subfebrile Temperaturen, Tenosynovitis, Uveitis,	Rheumafaktoren ¹ , Psoriasis ² , systemische Arthritis
Typ 3	seropositive Polyarthritis	symmetrisch, alle Gelenke, besonders Hand und Finger	2%, beginnt nach dem 10. LJ, besonders ♀	Rheumafaktoren positiv ¹ , CRP↑, BSG↑	subfebrile Temperaturen, Tenosynovitis, Episkleritis, Vaskulitis, Rheumaknoten	Psoriasis ² , systemische Arthritis
Typ 4a	persistierende Oligoarthritis	asymmetrisch, Oligoarthritis der unteren Extremität (Sprung- und Kniegelenk)	45%, beginnt um das 5. LJ, ♀>♂	ANA häufig positiv	chronische Uveitis	Rheumafaktoren ¹ , Psoriasis ² , HLA-B27 positive Jungen > 6 Jahren, positive Familienanamnese für Psoriasis oder Spondylarthropathie, systemische Arthritis
Typ 4b	extended Oligoarthritis	nach 6 Monaten > 4 Gelenke, im Verlauf symmetrischer Befall, Einschluss von Kiefer- und Hüftgelenk möglich	8%, beginnt um das 5. LJ, ♀>♂	ANA häufig positiv	chronische Uveitis	wie Typ 4a
Typ 5	Enthesitis assoziierte Arthritis	Arthritis und/oder Enthesitis, i.d.R. Befall der unteren Extremitäten	15% beginnt ab dem 6. LJ. besonders ♂	HLA-B27 positiv (keine Diagnosevoraussetzung)	Enthesitis, akute anteriore Uveitis	Rheumafaktoren ¹ , Psoriasis ²
Typ 6	Psoriasis und Arthritis	jeder Gelenkbefall möglich, auch Finger/Zehen im Strahl, Daktylitis	7% ♀>♂	HLA-B27 positiv, ANA positiv	Psoriasis, chronische Uveitis	Rheumafaktoren ¹ , HLA-B27 positiv Jungen > 6 Jahren, systemische Arthritis
Typ 7	nicht klassifizierbar					keine

Tabelle 1: Subtypen der JIA (modifiziert, nach Horneff, 2007)

¹ Als Rheumafaktornachweis gilt ein positiver Befund in zwei Bestimmungen im Abstand von zumindest drei Monaten.

² Als vorliegend gilt eine Psoriasis beim Patienten oder bei einem erstgradig Verwandten bzw. ein Nagelbefall mit z.B. >2 Tüpfel an einem Nagel

1.3. Behandlung der JIA

Aufgrund der ungeklärten Ätiologie ist eine ursächliche Therapie der JIA zur Zeit nicht möglich (Weller und Hupertz, 2005).

Bei Oliveira et al. (2007) in einer Arbeit über die gesundheitsabhängige Lebensqualität wurde die körperliche Gesundheit am meisten durch das Ausmaß der funktionellen Einschränkung beeinträchtigt, wobei die Schmerzintensität den größten Einfluss auf psychosoziales Wohlfühlen hatte. Dies deutet darauf hin, dass die Verminderung der körperlichen Behinderung und die Schmerzkontrolle die wichtigsten therapeutischen Bestandteile der JIA-Intervention sind (Oliveira et al., 2007).

Ziel der Behandlung des kindlichen Rheumas ist das Erreichen von Schmerzfreiheit, Erlangen und Erhalt der normalen Gelenkbeweglichkeit und -funktion, Vorbeugung von Gelenkdeformitäten, Gelenkdestruktion und Behinderung, Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung der Invalidisierung (Horneff, 2004).

Die Therapie beruht auf drei Säulen: Aufklärung, Physiotherapie und Pharmakotherapie. Diese Bereiche werden interdisziplinär durch den Pädiater, den pädiatrischen Rheumatologen, Orthopäden, Ophthalmologen, Radiologen, Sozialarbeiter, Physio- und Ergotherapeuten abgedeckt (Weller und Hupertz, 2005).

Krankengymnastik und Ergotherapie haben das Ziel, die normale Gelenkfunktion zu erhalten und von Erkrankungsbeginn an Gelenkkontrakturen und Gelenkfehlstellungen zu bekämpfen. Außerdem können Hilfsmittel, wie z.B. Stiftverdickungen, Gehwagen und Halterungen im Badezimmer notwendig sein (Horneff, 2004).

Die medikamentöse Therapie wird derzeit nach einem auf die Subtypen abgestimmten Stufenkonzept durchgeführt. Es muss immer zwischen Symptomkontrolle und Vorbeugung einer Gelenkzerstörung unterschieden werden (Illowite, 2002). Bei milden Verläufen können nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) ausreichen, welche – wie auch die Kortikosteroide – eine effektive Schmerz- und Symptomkontrolle bewirken, aber keinen Effekt auf die Gelenkerosion haben (Illowite, 2002). Bei Patienten mit frühen Zeichen einer schlechten Krankheitsprognose (z.B. aktive symmetrische Arthritis nach sechs Monaten, polyartikulärer Krankheitsbeginn, weibliches Geschlecht, RF, andauernde Morgensteifigkeit, ANA und frühe Beteiligung der kleinen Gelenke) ist eine aggressivere Therapie und ein früher Therapiebeginn notwendig (Flato et al., 1998).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR stehen am Anfang der Pharmakotherapie der JIA. Sie wirken analgetisch, antiphlogistisch und teilweise antipyretisch. Das Wirkprofil der einzelnen Substanzen fällt unterschiedlich aus. Der Wirkmechanismus der NSAR besteht in der Hemmung der Cyclooxygenase und damit der Prostaglandinsynthese (Weller und Huppertz, 2005). Die meisten Nebenwirkungen sind gastrointestinale (Verdauungsstörungen, Magenschleimhautulzeration, Ulzera und Perforationen). Des Weiteren treten mit abnehmender Häufigkeit renale Nebenwirkungen und zentralnervöse Störungen auf (Horneff, 2004).

Die am häufigsten verwendeten NSAR bei der JIA sind Indometacin, Naproxen, Diclofenac und Ibuprofen (Horneff, 2007). Acetylsalicylsäure sollte aufgrund der geringen therapeutischen Breite und weiterer Probleme nicht eingesetzt werden (Weller und Huppertz, 2005).

Kortikosteroide

Kortikosteroide können lokal - entweder intraartikulär (Triamcinolonsalze) oder am Auge (Dexamethasontropfen oder Triamcinolon-Depot) - oder systemisch (Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon) verabreicht werden (Horneff, 2004). Bei der intraartikulären Gelenkinjektion mit Triamcinolone Hexatenoide beträgt der Anteil der Gelenke mit bleibender Remission laut einer Arbeit von Zulian et al. (2004) 80% nach einem Jahr und 60% nach 2 Jahren. Systemische Kortikosteroide sind in speziellen Situationen indiziert, wie bei schwerer rheumatischer Karditis, bei nicht auf Lokaltherapie ansprechender Uveitis und bei systemischer Arthritis (Weller und Huppertz, 2005).

Die Wirkung von Kortikosteroiden erfolgt genomisch über eine veränderte Transkription verschiedener Gene (Lipokortin, Zytokine) und in höheren Dosen auch nicht-genomisch über membrangebundene Wirkungen (Weller und Huppertz, 2005).

Gefürchtet sind vor allem die Ausbildung einer schweren cushingoiden Symptomatik mit Wachstums- und Knochenstoffwechselbeeinträchtigungen (Osteoporose).

Bereits bei Therapiebeginn sollte klar sein, dass und wie die Steroidtherapie beendet wird (Weller und Huppertz, 2005).

Langzeitantirheumatika

Langzeitantirheumatika bzw. Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) sind Pharmakotherapeutika, die die radiologisch nachweisbare Progression der JIA aufhalten. Flato et al. (1998) beschreiben in einer Arbeit über die Entwicklung und die prognostischen Faktoren der JIA, dass Patienten, die später mit einer DMARD-Therapie begonnen haben, eher dazu neigten, Gelenkerosionen oder eine Behinderung zu entwickeln als Patienten, die diese Therapie früher begonnen haben.

Bei nur drei DMARDs konnte eine effektive Kontrolle der Krankheitsaktivität in doppelblind, placebokontrollierten Studien mit JIA-Kindern nachgewiesen werden: Methotrexat, Sulfasalazin und Etanercept (Ilowite, 2002). Die Antimalariamittel Chloroquin und Hydroxychloroquin sind zur Therapie der JIA zugelassen, obwohl die Wirksamkeit gegenüber Placebo nicht nachgewiesen werden konnte (Brewer et al., 1986). Die Wirksamkeit von Sulfasalazin ist bei Patienten mit Oligo- und Polyartikulärer Arthritis trotz einer schlechten Toleranz bei einem Drittel der Patienten gut (van Rossum et al., 1998).

Bei den auch mit Immunsuppression einhergehenden Medikamenten muss beachtet werden, dass diese mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen, Komplikationen bei der Durchführung von Impfungen oder einem erhöhten onkogenen Risiko verknüpft sein können (Ilowite, 2002).

Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist das am häufigsten eingesetzte langsam wirkende Medikament (voller Wirkeintritt nach sechs Monaten) in der JIA-Behandlung (Weller und Huppertz, 2005). Als Folsäureantagonist hat MTX eine zumindest 100fach höhere Affinität zur Dihydrofolatreduktase als das natürliche Substrat. Hierdurch wird die Biosynthese von Adenin, Guanin und Thymin blockiert und die Adenosinkonzentration erhöht (Kremer, 1994). So wird die Sekretion von IL-1, IL-6, IL-8, TNF und anderen Zytokinen und die Monozytenexsudation in entzündliche Gewebe vermindert und die Granulozytenchemotaxis und Superoxidproduktion gehemmt (Horneff, 2004). MTX hat sich als Mittel der ersten Wahl bei Polyarthritiden etabliert und ist inzwischen zur Behandlung der JIA in Deutschland zugelassen. Mit einem Therapieerfolg ist bei 60-70% der Patienten zu rechnen. Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Gabe von MTX sind Übelkeit, Erbrechen, Ekelgefühl, Leukopenie, Transaminasenerhöhung und opportunistische Infektionen. Trotz Transaminasenerhöhung ist das hepatotoxische Potential gering (Weller und Huppertz, 2005).

Stammzelltransplantation

Die autologe Stammzelltransplantation zeigte nach einem medianen Untersuchungszeitraum von sieben Jahren bei 15 von 22 untersuchten Patienten aus einer Gruppe, die allen vorherigen Therapiemaßnahmen getrotzt hatte, eine komplette Remission oder eine ausgeprägte Verbesserung (Brinkmann et al., 2007). Da nur sehr wenige Erfahrungen vorliegen, muss der Einsatz jedoch wegen schwerer Komplikationen bis hin zu Todesfällen reiflich überdacht werden (Weller und Huppertz, 2005).

1.4. Neue Therapiemöglichkeiten: Biologicals

Bei an JIA erkrankten Kindern sind die Serumspiegel der Zytokine IL-1 und TNF- α erhöht (Muzaffer et al., 2002). Proinflammatorisch wirken die Zytokine TNF- α , IL-1 β und IL-6, antiinflammatorisch IL-10 und IL-1-Rezeptorantagonisten (Wilkinson et al., 2003). Die proinflammatorisch wirkenden Zytokine, besonders TNF- α und IL-1, sind die Angriffspunkte der Biologicals.

Durch Fortschritte in der molekularen Technologie wurden bestimmte Zellteile, Zelloberflächenmarkierungen und Zellprodukte, die mit der RA assoziierte immungesteuerte Entzündungsantworten unterstützen, identifiziert. Durch dieses erweiterte Verständnis der Immunprozesse bei der RA haben sich neue Therapiewege, deren Ziel die Immunantwort ist, ergeben (Forre et al., 2000).

Der Hauptmodulationsweg der Biologicals ist die Zytokinblockade. Diese wird durch monoklonale, neutralisierende Antikörper, durch rekombinante lösliche Zytokinrezeptoren und andere Zytokin-Bindungsproteine, so genannte Immunadhesine, erreicht (Wilkinson et al., 2003). So kann man durch einen gezielten Eingriff in die Signalkaskade der Entzündung das Zielantigen neutralisieren, an membranständigen Antigenen eine komplement- oder zellvermittelte Zytolyse hervorrufen, die Bindung des Antigens verhindern, durch kompetitive Hemmung der Zytokinrezeptorbindung die Signalkaskade unterdrücken, Rezeptoren bzw. Zytokine selber neutralisieren und Zell-Zell-Adhäsionen und Zell-Aktivierungen verhindern (Horneff, 2005).

Im Gegensatz zu anderen Medikamenten greifen Biologica aktiv in den Entzündungsprozess ein. In Tabelle 2 sind Biologica, die in verschiedenen Stufen der Erprobung sind, aufgelistet.

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkprinzip
Etanercept (Enbrel®)	TNF-Blockade
Infliximab (Remicade®)	TNF-Blockade
Adalimumab (Humira®)	TNF-Blockade
Anakira (Kineret®)	IL-1-Antagonist
Rilonacept	IL-1-Antagonist
Tocilizumab (MRA)	IL-6-Rezeptorblockade
Abatacept (Orencia®)	Hemmung der T-Zell-Aktivierung
Rituximab (MabThera®)	CD20 (B-Zell)-Antikörper

Tabelle 2: Biologicals, zu denen klinische Studien bei JIA Patienten existieren (Horneff, 2007)

Zur Zeit ist nur Etanercept für die Behandlung von Kindern ab einem Alter von vier Jahren in Deutschland geprüft. Die Medikamente Infliximab, Adalimumab und Abatacept sind für die Behandlung der JIA geprüft, aber noch nicht zur Therapie in Deutschland zugelassen (Horneff, 2005).

Etanercept

TNF- α ist ein von T-Zellen, Monozyten und Makrophagen gebildetes, aus drei identischen Untereinheiten bestehendes 17-kd-Protein, welches maßgeblich für das Ausmaß der synovialen Entzündung verantwortlich ist (Horneff, 2005). Die beiden TNF-Rezeptoren p55 und p75 treten beide in membrangebundener und in löslicher Form auf. Der lösliche TNF-Rezeptor (sTNFR) kann TNF-Aktivität neutralisieren (Cope et al., 1992). Während einer Entzündung könnte also ein Ungleichgewicht zwischen sTNFR und TNF- α vorliegen, welches den Entzündungsvorgang unterstützt (Forre et al., 2000). Eine sehr wirksame Möglichkeit, die RA zu behandeln, ist die TNF- α zu neutralisieren. TNF- α ist auch für die Rekrutierung und Aktivierung von T H17 Zellen von Bedeutung, die an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen beteiligt sind (Zaba et al., 2007).

Das Biological Etanercept wurde entwickelt, um eine therapeutische TNF-Blockade zu erreichen. Es ist ein dimeres Fusionsprotein, bestehend aus dem extrazellulären Teil des humanen p75 TNF-Rezeptors gebunden an den Fc-Teil von humanen IgG1 (Nam et al., 1993).

Ab einem Alter von vier Jahren ist Etanercept seit dem Jahr 2000 in Deutschland zugelassen zur

Behandlung der aktiven polyartikulären Verlaufsformen der JIA nach einem Versagen einer Methotrexat-Therapie oder bei Unverträglichkeit. Es wird zweimal wöchentlich subcutan verabreicht (Horneff, 2000).

Nur etwa die Hälfte der Patienten mit einer systemischen JIA sprachen auf eine Therapie mit Etanercept an, dagegen zeigten etwa 90% der Patienten mit einer nicht-systemischen JIA ein Ansprechen nach den ACR-Kriterien (Horneff, 2005).

Eine Hauptkomplikation der JIA ist die Uveitis. Während der Therapie mit Etanercept konnten sowohl ein Wiederauftreten als auch ein erstmaliges Auftreten der Uveitis verzeichnet werden. Statistisch hatte Etanercept keinen Einfluss auf die Stärke und die Häufigkeit der Uveitis (Schmeling und Horneff, 2005; Saurenmann et al., 2006).

Obwohl eine Häufung oder Verschlimmerung von Infektionskrankheiten bei der Therapie mit Etanercept zu befürchten ist, konnte dies in langzeit-kontrollierten Verläufen von Etanercept vs. Placebo nicht nachgewiesen werden (Illowite, 2002; Lovell et al., 2000; Lovell et al., 2006).

Kontraindikationen für die Behandlung mit Etanercept sind das Vorliegen oder Auftreten ernster lokalisierter oder allgemeiner, akuter oder chronischer Infektionen, insbesondere HIV, Hepatitis B oder C oder bösartiger Erkrankungen. Eine Vaccination mit Lebendimpfstoffen sollte vor, nicht während der Therapie erfolgen (Horneff, 2004).

Obwohl die Langzeitprognose der Biologicals bei Kindern, die im Vergleich zu Erwachsenen eine viel höhere Lebenserwartung und damit eine deutlich längere Realisationszeit besitzen, ungeklärt ist (Hupperts, 2005), sind die Biologicals eine neue, vielversprechende Therapieoption der JIA-Behandlung.

1.5. Fragestellung

Die Wirksamkeit der Therapie mit Etanercept ist in Studien nachgewiesen. In einer placebokontrollierten Studie wurden 69 an JIA erkrankte Patienten über drei Monate mit Etanercept behandelt. Die Patienten hatten eine signifikante Verbesserung der JIA (Lovell et al., 2000). Kietz et al. (2002) bestätigten diese Ergebnisse mit einer kleineren Patientengruppe ebenso wie Horneff et al. (2004), die 322 JIA-Patienten untersuchten.

Oliveira et al. (2007) evaluierten die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei 223 Patienten. An ihren Ergebnissen zeigte sich für Patienten mit JIA im Mittel eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität verglichen mit gesunden Kindern, in sowohl psychischer als auch körperlicher Hinsicht, wobei die körperliche Beeinträchtigung stärker war.

Kinder, die an Juveniler Idiopathischer Arthritis erkrankt sind, haben vor Therapiebeginn mit Etanercept Schmerzen und eine dauerhafte Einschränkung an wenigsten fünf Gelenken. Mit dieser, durch die JIA hervorgerufenen, körperlichen Funktionsbeeinträchtigung und deren Veränderung unter Etanercepttherapie beschäftigt sich die vorliegende Arbeit. Weiterhin soll das Ausmaß und die Art der Einschränkungen in alltäglichen Dingen wie Ankleiden, Körperpflege, Essen, Gehen, Aufstehen, Schreiben, Malen und Spielen untersucht werden.

Zur Bearbeitung des Themas werden folgende Fragen formuliert:

Wie betroffen sind die Kinder vor Beginn der Therapie?

Welchen Einfluss haben klinische Parameter wie Subtyp der JIA, Anzahl aktiver Gelenke, Laborparameter (ANA, HLA-B27), Entzündungsparameter (BSG, CRP), Alter bei Krankheitsbeginn, Dauer der Erkrankung bis zu Beginn der Etanercepttherapie, Geschlecht, Begleitmedikation (MTX, Kortikosteroide), Schmerz (gemessen mit einer visuellen Analogskala), globale Selbst- und Fremdbeurteilung (durch den Patienten, bzw. die Eltern, und den Arzt) anhand einer visuellen Analogskala, Dauer der Morgensteifigkeit und Anzahl benötigter Hilfsmittel auf die körperliche Funktionsbeeinträchtigung vor Therapiebeginn?

Bestehen krankheitsbedingte Einschränkungen bei der Verrichtung alltäglicher Dinge vor Therapie?

Wie entwickelt sich die Beeinträchtigung körperlicher Funktionen unter Etanercepttherapie?

Welchen zeitlichen Verlauf hat die Veränderung der körperlichen Funktionsbeeinträchtigung?

Besteht eine Kontinuität in der Veränderung?

Fällt den Patienten die Verrichtung alltäglicher Dinge unter Therapie leichter?

Welchen Einfluss haben die oben genannten klinischen Parameter auf die körperlichen Fähigkeiten unter Etanercepttherapie?

Welche Kinder profitieren von der Therapie?

Bestehen Therapieerfolge gemessen am vollständigen Rückgang der klinischen Symptome und Ped-ACR-Score? Haben die zu Therapiebeginn erhobenen klinischen Parameter einen Einfluss auf den vollständigen Rückgang der klinischen Symptome unter Therapie?

Wie verändern sich körperliche Fähigkeiten bei Patienten, die ihre Therapie vorzeitig beenden?

Inwieweit sind Unterschiede in der Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit unter Therapie bei Patienten, die die Therapie wegen Ineffektivität beendet haben und bei Patienten, die ihre Therapie aufgrund von Remission beendet haben feststellbar?

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Es wurden 474 Patienten (143 männlich, 331 weiblich) untersucht, der älteste Patient war zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung 26, der jüngste drei Jahre alt (Diagnosen siehe Tabelle 3). Die Krankheit begann bei allen Patienten bis zum vollendeten 16. Lebensjahr. Da der CHAQ vom Alter unabhängig ist (Pouchot et al., 2004), wurden auch Patienten in die Untersuchung miteinbezogen, die älter als 16 Jahre waren.

Diagnose	Anzahl (%) der JIA Patienten
Systemische Arthritis	77 (16,3%)
Seronegative Polyarthritis	137 (29,0%)
Seropositive Polyarthritis	55 (11,6%)
Persistierende Oligoarthritis	15 (3,2%)
Extended Oligoarthritis	74 (15,6%)
Enthesitis assoziierte Arthritis	50 (10,6%)
Psoriasisarthritis	31 (6,6%)
Unklassifizierte JIA	34 (7,2%)

Tabelle 3: Verteilung der JIA Diagnosen (Angabe fehlt bei einem Patienten).

Die Patientendaten wurden deutschlandweit von Kinderreumatologen zuerst zu Therapiebeginn und danach im Abstand von sechs Monaten erhoben und anonymisiert. Die Voraussetzung zur Therapie mit Etanercept ist ein vorheriges Versagen einer MTX-Therapie (Horneff, 2001).

Andere Basistherapeutika als MTX werden seltener verwendet. Bezüglich deren Effektivität und Zulassung bestehen Unterschiede zu MTX, deswegen wurde auf eine Auswertung verzichtet.

Die Kriterien ANA, HLA-B27, Alter bei Krankheitsbeginn, aktuelles Alter, Alter bei Therapiebeginn, zusätzliche Therapie mit Kortikosteroiden oder MTX und das Geschlecht wurden für alle Patienten dokumentiert.

Bei den jeweiligen Untersuchungen durch den Kinderreumatologen wurden folgende Parameter erhoben und zur Therapiebeurteilung verwendet:

- globale Beurteilung des Gesundheitszustands durch den Arzt (10cm VAS: 1=gut, 10=schlecht)
- globale Beurteilung des Gesundheitszustands durch den Patienten (bzw. bis zum 13.

Lebensjahr durch die Eltern) (10cm VAS: 1=gut, 10=schlecht)

- Schmerzbeurteilung durch die Eltern bzw. den Patienten (10cm VAS: 1=gut, 10=schlecht)
- funktionelle Beeinträchtigung des Kindes (CHAQ)
Der CHAQ ist der am weitesten verbreitete Fragebogen zur Erfassung des Einschränkungsgrades der körperlichen Funktion bei Kindern mit JIA. Er wurde in der hier vorliegenden Patientengruppe erhoben und wird deswegen in der Untersuchung verwendet. Es handelt sich um die bislang größte Fallzahl von prospektiv untersuchten JIA-Patienten, bei denen eine effektive Therapie durchgeführt wurde und der CHAQ bekannt ist.
- Anzahl aktiver Gelenke: Gelenke, die von aktiver Arthritis betroffen sind, definiert als geschwollen und/oder steif mit einem eingeschränkten Bewegungsumfang
- Entzündungsparameter: BSG und CRP
- Dauer der Morgensteifigkeit
- Anzahl benötigter Hilfsmittel

Aufgrund des Charakters der Datenakkumulierung wurden die Daten nicht zu allen Untersuchungszeitpunkten bei allen Patienten erhoben. Dadurch kam es zu fehlenden Patientendaten und teilweise zu abweichenden Patientenzahlen.

Um das Ausmaß der Verbesserung abzuschätzen, wurde der Ped-ACR-Score verwendet. Nach diesen Kriterien müssen die Kinder eine Verbesserung von mindestens 30% (Ped-ACR-30%), 50% (Ped-ACR-50%) oder 70% (Ped-ACR-70%) in mindestens drei der sechs folgenden Variablen haben: Anzahl eingeschränkter Gelenke, Anzahl aktiver Gelenke, Patienten-VAS, Arzt-VAS, CHAQ und BSG. Eine Verschlechterung von bis zu 30% darf in nicht mehr als einer Variablen auftreten (Giannini et al., 1997).

Der Zustand des vollständigen Rückgangs der klinischen Symptome wurde definiert als die Abwesenheit von Schmerz und Schwellung, Morgensteifigkeit <15 Minuten, BSG <25mm/h und CRP<5mg/l.

2.2. Messmethode: Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Der CHAQ ist eine etablierte Messmethode, um den Grad der durch die JIA oder eine andere kindlich-rheumatische Krankheit hervorgerufenen Behinderung zu beurteilen.

Es handelt sich beim CHAQ um eine Modifikation des health assesment questionnaire (HAQ), eines bei Erwachsenen verwendeten Fragebogens. Um den CHAQ zu entwickeln, wurden Fragen hinzugefügt, so dass für Kinder jeden Alters mindestens eine Frage relevant ist. Außerdem sollen nur die Schwierigkeiten bewertet werden, welche durch die Arthritis hervorgerufen werden, nicht solche, die durch Alters- und Entwicklungsunterschiede entstehen. Der CHAQ ist validiert für Kinder zwischen dem ersten und dem 19. Lebensjahr und enthält 30 Fragen, welche in acht Domänen des alltäglichen Lebens unterteilt sind: „Ankleiden/Körperpflege“, „Aufstehen“, „Essen“, „Gehen“, „Körperpflege“, „Reichweite“, „Greifen“ und „Tätigkeiten“. Eine Skala von 0 bis 3 beschreibt das Schwierigkeitsausmaß bei der Durchführung der Tätigkeiten (0=ohne Probleme, 1=einige Probleme, 2=große Probleme, 3=unmöglich). Ist eine Frage z.B. aufgrund des Alters nicht beantwortbar, kann die Rubrik „nicht anwendbar“ angekreuzt werden, diese Frage wird nicht in die Wertung einbezogen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung ältere Patienten (>19 Jahre) wurden in die Analyse einbezogen, da es keinen plausiblen Grund gibt, von 18 jährigen Patienten abweichende Ergebnisse zu erwarten. Wurde im zweiten Teil des CHAQ-Bogens das Benötigen von Hilfe durch eine andere Person oder die Verwendung von Hilfsmitteln angegeben, wird die Frage mit mindestens „zwei“ bewertet, wenn sie nicht schon mit „zwei“ oder „drei“ bewertet wurde. Die mit den meisten Punkten bewertete Frage einer Domäne bestimmt die endgültige Punktzahl der Domäne. Der CHAQ-Wert, welcher eine Aussage über das Ausmaß der körperlichen Funktionsbeeinträchtigung machen soll, wird berechnet, indem die Maxima der acht Domänen addiert und dann durch die Domänenzahl dividiert werden. Der hierbei entstehende Score liegt zwischen null und drei, wobei null keine Behinderung bedeutet und drei eine ausgeprägte Behinderung.

Außer den Fragen enthält der CHAQ zwei VAS: eine über das allgemeine Befinden und eine über den Schmerz.

Der CHAQ wurde entweder von den Eltern (Kind jünger als 13 Jahre) oder, falls das Kind älter als 13 Jahre war, vom Kind selbst ausgefüllt. Hierbei sollte sich die Bewertung der Fragen ausschließlich auf die Beschwerden der letzten Woche beziehen.

Ruperto et al. haben 2001 eine Studie zur kulturellen Adaption des CHAQ und des Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 Ländern veröffentlicht. Hierbei wurde der CHAQ von

unterschiedlichen Übersetzern durch Hin- und Rückübersetzungen in die jeweiligen Landessprachen überführt (Cross-cultural adaption, Phase I), danach wurde die Validität der unterschiedlichen CHAQ und CHQ geprüft (Phase II). Es wurden insgesamt 6644 Kinder untersucht, von denen 3235 an JIA erkrankt waren. Die 3409 gesunden Kinder dienten als Kontrollgruppe. In der Untersuchung hat sich herausgestellt, dass CHAQ und CHQ verlässliche und gültige Maßstäbe für die funktionelle, körperliche und psychosoziale Beurteilung von Kindern mit JIA sind und im klinischen Alltag gut angewendet werden können.

Ergänzend zu der Studie von Ruperto et al. wurden in den beteiligten Ländern Studien über die jeweiligen Adaptionprozesse des CHAQ und des CHQ durchgeführt. Foeldvari et al. publizierten 2001 den in Deutschland vorgenommenen Teil des Adaption- und Validierungsprozesses. Hierbei wurden 170 Kinder untersucht, 141 an JIA erkrankte Kinder und 29 gesunde Kinder. Sie bestätigten die Ergebnisse von Ruperto et al. hinsichtlich Reliabilität und Validität und fanden außerdem eine klare Unterscheidungsfähigkeit der beiden Fragebögen zwischen gesunden und an JIA erkrankten Kindern.

Ruperto et al. schlugen 1997 eine Kategorisierung des Ausmaßes der körperlichen Behinderung vor: CHAQ 0=keine Behinderung, CHAQ 0,1-0,5=milde Behinderung, CHAQ 0,6-1,5=moderate Behinderung, CHAQ >1,5=schwere Behinderung.

Von Tennant et al. wurde 2001 der CHAQ im Vergleich zu anderen Bewertungsmöglichkeiten des Gesundheitszustandes bei Kindern mit JIA untersucht. Hierbei stellte sich ein klarer Vorteil des CHAQ im Vergleich zu anderen Messmethoden, wie zum Beispiel dem JAFAR- oder dem TOFT-Test, heraus.

Die Unabhängigkeit des CHAQ vom Alter wurde von Pouchot et al. 2004 untersucht. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass der CHAQ für epidemiologische Untersuchungen und klinische Langzeitstudien geeignet ist und an JIA erkrankte Kinder verschiedenen Alters miteinander verglichen werden können.

Wie in den oben beschriebenen Untersuchungen ist die Wirksamkeit von Etanercept bewiesen und die Validität und Reliabilität der Messmethode CHAQ gesichert.

Kann Ihr Kind / kannst du:		OHNE Probleme	EINIGE Probleme	GROSSE Probleme	UN- MÖGLICH	nicht anwendbar
	ANKLEIDEN UND KÖRPERPFLEGE					
1	- sich/dich alleine anziehen, Schnürsenkel zumachen, Knöpfe schließen und öffnen?					
2	- sich/dir die Haare waschen?					
3	- die Socken ausziehen?					
4	- die Fingernägel schneiden?					
	AUFSTEHEN					
5	- von einem niedrigen Stuhl oder vom Boden aufstehen?					
6	- ins Bett oder aus dem Bett steigen oder in einem Kinderbett aufstehen?					
	ESSEN					
7	- Fleisch selbst schneiden?					
8	- eine Tasse oder Glas zum Mund führen?					
9	- eine neue Packung „Cornflakes“ öffnen?					
	GEHEN					
10	- im Freien auf ebenem Boden gehen?					
11	- fünf Stufen hinaufsteigen?					
	KÖRPERPFLEGE					
12	- den ganzen Körper waschen und abtrocknen?					
13	- baden (in die Wanne hinein bzw. aus der Wanne heraus steigen)?					
14	- sich/dich auf die Toilette bzw. den Nachttopf setzen und davon aufstehen?					
15	- Zähne putzen					
16	- Haare kämmen/bürsten?					
	REICHWEITE					
17	- einen schweren Gegenstand, z.B. ein großes Spiel oder Bücher, gerade über Kopfhöhe erreichen und herunter holen?					
18	- sich/dich bücken, um Kleidungsstücke oder ein Stück Papier vom Boden aufzuheben?					
19	- einen Pullover über den Kopf anziehen?					
20	- den Kopf drehen, um über die Schulter zurückzuschauen?					
	GREIFEN					
21	- mit Kugelschreiber oder Bleistift kritzeln oder schreiben?					
22	- Autotüren öffnen?					
23	- (z.B. Marmelade-) Gläser auf machen, die schon mal geöffnet waren?					
24	- Wasserhähne auf- und zudrehen?					
25	- eine Tür mit Drehknopf aufschieben?					
	TÄTIGKEITEN					
26	- Besorgungen machen und einkaufen?					
27	- einsteigen in ein Auto oder Spielauto oder Schulbus und aussteigen?					

Kann Ihr Kind / kannst du:		OHNE Probleme	EINIGE Probleme	GROSSE Probleme	UN- MÖGLICH	nicht anwendbar
28	- Fahrrad oder Dreirad fahren?					
29	- Hausarbeiten machen (z.B. Abspülen, Müll hinaus bringen, Staubsaugen, Gartenarbeit, Bett machen, Zimmer reinigen)?					
30	- rennen und spielen?					

Bitte kreuzen Sie alle Hilfsmittel/Hilfsgeräte an,
die Ihr Kind gewöhnlich für eine der nachfolgend genannten Tätigkeiten benutzt:

ANKLEIDEN UND KÖRPERPFLEGE / AUFSTEHEN / ESSEN / GEHEN			
<input type="checkbox"/>	Mein Kind benötigt für o.a. Tätigkeiten keine Hilfsmittel/-geräte		
<input type="checkbox"/>	Gehstock	<input type="checkbox"/>	Gehwagen
<input type="checkbox"/>	Gehstützen	<input type="checkbox"/>	Rollstuhl
<input type="checkbox"/>	Hilfe zum Anziehen (Knöpfhaken, Reißverschluss-Zieher, langer Schuhanzieher o.ä.)		
<input type="checkbox"/>	Bleistiftverdickung oder spezielle Schere oder Schreibgeräte		
<input type="checkbox"/>	Spezialstuhl oder Sitzerrhöhung		
<input type="checkbox"/>	andere Hilfsmittel (bitte angeben):		

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Ihr Kind
AUFGRUND SEINER ERKRANKUNG normalerweise die Hilfe einer anderen Person benötigt:

<input type="checkbox"/>	Mein Kind benötigt für oben angeführte Bereiche keine Hilfe
<input type="checkbox"/>	Ankleiden und Körperpflege
<input type="checkbox"/>	Aufstehen
<input type="checkbox"/>	Essen
<input type="checkbox"/>	Gehen

Bitte kreuzen Sie alle Hilfsmittel/Hilfsgeräte an,
die Ihr Kind gewöhnlich für eine der nachfolgenden Tätigkeiten benutzt:

KÖRPERPFLEGE / REICHWEITE / GREIFEN / TÄTIGKEITEN			
<input type="checkbox"/>	Mein Kind benötigt für o.a. Tätigkeiten keine Hilfsmittel/-geräte		
<input type="checkbox"/>	erhöhter Toilettensitz	<input type="checkbox"/>	Badewannensitz
<input type="checkbox"/>	Haltegriff an der Badewanne	<input type="checkbox"/>	Badegerät mit langem Griff (z.B. Bürste)
<input type="checkbox"/>	Griffverlängerung zum Erreichen von Gegenständen		
<input type="checkbox"/>	Schraubglasöffner (z.B. für schon einmal geöffnete Marmeladengläser)		

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Ihr Kind
AUFGRUND SEINER ERKRANKUNG normalerweise die Hilfe einer anderen Person benötigt:

<input type="checkbox"/>	Mein Kind benötigt für oben aufgeführte Bereiche keine Hilfe
<input type="checkbox"/>	Körperpflege (Hygiene)
<input type="checkbox"/>	Bewegungen des Alltagslebens
<input type="checkbox"/>	Greifen und Öffnen von Gegenständen
<input type="checkbox"/>	Besorgungen und häusliche Aufgaben

Tabelle 4: Childhood Health Assessment Questionnaire.

2.3. Bisherige Untersuchungen zur Etanercepttherapie

Zur Behandlung der JIA mit Etanercept wurden Studien veröffentlicht. Der CHAQ fand in Studien zu Etanercept als numerischer Wert als Teil der Ped-ACR-Kriterien Berücksichtigung. Zur Veränderung der einzelnen CHAQ-Domänen unter Etanercept-Therapie waren in der Literatur keine Angaben zu finden.

Die Effektivität von Etanercept bei der Behandlung der JIA wurde zuerst in einer Studie, die von Lovell et al. mit 69 Patienten im Alter von vier bis 17 Jahren durchgeführt wurde, gesichert. Alle Patienten der Studie waren an einer Polyarthrititis erkrankt und wurden in einer ersten offenen Studienphase (Ansprechen des Medikaments) und bei Erreichen des Ped ACR 30% in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudienphase (Effektivität des Medikaments) untersucht. An der offenen Studienphase haben 69 Patienten teilgenommen, an der randomisierten Doppelblindstudiephase 51. Die Therapie mit Etanercept erwirkte in der ersten offenen Phase eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands.

In der zweiten Phase erhielten die Patienten doppelblind entweder Placebo oder Etanercept. Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten eines Krankheitsschubs betrug bei Patienten unter Placebo 28 Tage, bei Patienten unter Etanercepttherapie mehr als 116 Tage. In der Gruppe der mit Placebo behandelten Patienten stiegen CRP und BSG von normalen zu erhöhten Werten an, außerdem verschlechterte sich die Anzahl aktiver Gelenke, die Dauer der Morgensteifigkeit und die globale Patienteneinschätzung.

Die Verträglichkeit wurde ebenso untersucht. In der offenen Studie waren Nebenwirkungen wie Reaktionen an der Injektionsstelle (39%), Infektionen der oberen Luftwege (35%), Kopfschmerzen (20%), Schnupfen (16%), Bauchschmerzen (16%), Erbrechen (14%), Pharyngitis (14%), Schwindel (12%), gastrointestinale Infektionen (12%) und Hautausschlag (10%) zu verzeichnen. In der kontrollierten Studienphase bestanden keine Unterschiede in Bezug auf Nebenwirkungen zwischen Patienten, welche Placebo erhalten haben, und denen, die mit Etanercept behandelt wurden (Lovell et al., 2000).

Die Studie von Lovell et al. wurde nach Beendigung der Doppelblindstudie mit 58 Patienten zunächst über einen Zeitraum von zwei Jahren und weiterhin über vier Jahren in einer „open-label“ Extensionsstudie fortgeführt. Nach vier Jahren umfasste die Studie noch 32 Patienten. Hierbei stellte sich heraus, dass die Anzahl der Nebenwirkungen im Zeitraum von vier Jahren nicht zunahm (0,13 pro Patientenjahr). Die nach einem Jahr erzielten Verbesserungen konnten

über den Zeitraum von vier Jahren beibehalten werden und 63% der Patienten hatten keine Gelenke mit eingeschränkter Beweglichkeit (Lovell et al., 2006).

Das in Deutschland seit 2001 prospektiv geführte Etanercept-Register bestätigt die Ergebnisse von Lovell et al. von 2000 bzw. 2006 an einem großen Patientengut. Hier zeigten laut Ped-ACR-Score nach sechs Monaten 82% der JIA-Patienten eine Verbesserung von 30%, 70% eine Verbesserung von 50% und 50% eine Verbesserung von 70% (Horneff et al., 2004).

2.4. Statistische Auswertungsmethoden

Bei den verwendeten Daten handelt es sich um Daten aus einem laufenden Register, welches in einer Microsoft Excel-Tabelle vorliegt. Die Auswertung wurde mit SPSS für Windows (Versionen 14.0 und 16.0) durchgeführt.

Als Verfahren der deskriptiven Statistik wurden bei kontinuierlichen Daten Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert und bei kategorialen Daten (prozentuale) Häufigkeiten verwendet. Statistische Tests beinhalteten den Korrelationstest nach Pearson, den Chi-Quadrat-Test, den Friedmann-Test, die univariante Varianzanalyse und eine Varianzanalyse mit der Prozedur „GLM Messwiederholung“ (GLM: generalized linear model). P-Werte $<0,05$ wurden als signifikant bezeichnet.

Beeinträchtigung vor Therapiebeginn

Zur Beurteilung, wie stark das Ausmaß der körperlichen Behinderung der Kinder vor Beginn der Therapie war, wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung und Häufigkeitsverteilungen des CHAQ berechnet. Es erfolgte eine Kategorisierung des Ausmaßes der körperlichen Beeinträchtigung in Analogie zu Ruperto et al. (1997).

Unter welchen Bedingungen die Kinder zu Therapiebeginn stärker bzw. weniger stark beeinträchtigt waren, wurde an den Parametern JIA-Subtyp, Anzahl aktiver Gelenke, Laborparameter (ANA, HLA-B27), Geschlecht, Entzündungsparameter (BSG, CRP), Alter bei Krankheitsbeginn, Dauer der Erkrankung bis zur Etanercepttherapie, Begleitmedikation (MTX, Kortikosteroide), Schmerzangabe, Selbst- und Fremdbeurteilung (Patient/Arzt) gemessen an einer VAS, Dauer der Morgensteifigkeit und Anzahl benötigter Hilfsmittel untersucht. Auch hierbei wurde die körperliche Beeinträchtigung am CHAQ gemessen. Das Ausmaß der Beeinträchtigung

in Abhängigkeit von den verschiedenen Variablen wurde mit deskriptiver Statistik (Mittelwert, Median, Standardabweichung und Häufigkeitsverteilungen der o.g. Parameter und des CHAQ) beschrieben. Zur Evaluation des Zusammenhangs zwischen den einzelnen Variablen und dem CHAQ wurde mit den Variablen aktive Gelenke, Entzündungsparameter (BSG, CRP), Alter bei Krankheitsbeginn, Erkrankungsdauer bis zum Beginn der Etanercepttherapie, Schmerzangabe, Selbst- und Fremdbeurteilung (Patient/Arzt) gemessen an einer VAS, Dauer der Morgensteifigkeit und Anzahl benötigter Hilfsmittel eine univariante Varianzanalyse durchgeführt. Außerdem wurde die Korrelation der Parameter mit dem CHAQ nach Pearson bestimmt. Ob eine Abhängigkeit zwischen den Variablen Laborparameter (ANA, HLA-B27), Geschlecht und Begleitmedikation (MTX, Kortikosteroide) und dem CHAQ besteht, wurde mit Chi-Quadrat-Tests untersucht. Die Altersverteilung der JIA-Subtypen wurde mit einer Kreuztabelle dargestellt.

Die Art der körperlichen Funktionsbeeinträchtigung bei der Verrichtung von alltäglichen Dingen wurde durch eine Untersuchung der prozentualen Häufigkeiten der CHAQ-Werte in den Domänen ermittelt.

Beeinträchtigung körperlicher Funktionen unter Therapie

Bei der hier verwendeten Datenquelle handelt es sich um ein laufendes Register, in welches stetig neue Patienten aufgenommen werden. Die Gruppe der noch behandelten Patienten verkleinert sich naturgemäß bei längerer Dauer der Beobachtung aufgrund eines Ausscheidens der Patienten z.B. bei Therapiebeendigung oder bei Abbruch der Dokumentation. Um eine ausreichend große Patientengruppe untersuchen zu können, wurde ein Untersuchungszeitraum von maximal 24 Monaten gewählt. In diesem Zeitraum waren vollständige Daten von 124 Kindern vorhanden.

Sowohl zur Beurteilung des CHAQ-Verlaufs in 24 Monaten als auch zur Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Parameter auf den CHAQ wurde eine Varianzanalyse mit der Prozedur „GLM-Messwiederholung“ durchgeführt. Hierbei wurde zum einen die Auswirkung des CHAQ über den Zeitverlauf von 24 Monaten und zum anderen die Wechselwirkung der Parameter zu Therapiebeginn mit dem CHAQ unter Therapie evaluiert.

Es wurde untersucht, ob die CHAQ-Werte von Patienten mit einem hohen CHAQ zu Therapiebeginn einen anderen Verlauf nehmen als CHAQ-Werte von Patienten mit einem niedrigen. Hierzu wurden die Patienten abhängig von ihrem CHAQ zu Therapiebeginn in Analogie zu Ruperto et al. (1997) in Gruppen eingeteilt: CHAQ=0: keine Behinderung, CHAQ=0,1-0,5: milde Behinderung, CHAQ=0,6-1,5: moderate Behinderung, CHAQ>1,5: schwere Behinderung. Die CHAQ-Werte der Gruppen wurden mit einem GLM mit Messwiederholung miteinander verglichen.

Zur Beurteilung, ob den Kindern unter Therapie die Verrichtung alltäglicher Dinge leichter fällt, wurden die CHAQ-Domänen untersucht. Da die Werte der CHAQ-Domänen Maxima der zugehörigen Fragen darstellen und deswegen nur die Werte 0, 1, 2 oder 3 annehmen können, musste ein für die Ordinalskala anwendbarer Test zur Auswertung benutzt werden. Die Domänen wurden mit einem nicht-parametrischen Tests zum Vergleich von Rängen bewertet (Friedmann-Test). Zur besseren Übersichtlichkeit wird in der vorliegenden Arbeit der Mittelwert dargestellt.

Außerdem wurde der Einfluss der zu Therapiebeginn bestimmten Parameter JIA-Subtyp, Entzündungsparameter (BSG, CRP), Anzahl aktiver Gelenke, Geschlecht, Begleitmedikation (MTX, Kortikosteroide), Selbst- und Fremdbeurteilung (Patient/Arzt) gemessen an einer VAS und Dauer der Morgensteifigkeit auf die Entwicklung der körperlichen Beeinträchtigung der Kinder unter Therapie untersucht. Hierzu wurden die zu Therapiebeginn bestimmten Werte der Parameter Anzahl aktiver Gelenke, Entzündungsparameter (BSG und CRP), globale Selbst- und Fremdbeurteilung sowie Morgensteifigkeit in Gruppen eingeteilt und die CHAQ-Werte der Gruppen unter Therapie miteinander mit einem GLM mit Messwiederholung verglichen. Am Beispiel der BSG war die Einteilung folgendermaßen: Die minimale BSG lag bei 2 mm/h, die maximale bei 160 mm/h. Damit die Gruppen etwa gleich viele Patienten enthalten, wurden vier Gruppen gebildet: 0-20 mm/h (Normalbereich), 21-40 mm/h, 41-60 mm/h und >60 mm/h.

Therapieerfolge gemessen an vollständigem Rückgang der klinischen Symptome und Ped-ACR-Score

Der Erfolg der Therapie mit Etanercept wurde mit dem Ped-ACR-Score und durch das Auftreten eines vollständigen Rückgangs der klinischen Symptome bewertet.

Es wurden die maximalen (max) (=die besten) und die letzten (last) Ped-ACR-Scores bestimmt.

In welchem Umfang und unter welchen Bedingungen ein vollständiger Rückgang der klinischen Symptome stattfand, wurde mit deskriptiver Statistik untersucht (Mittelwerte, prozentuale Häufigkeiten). Ob ein Zusammenhang zwischen den zu Therapiebeginn erhobenen Parametern (CHAQ, aktive Gelenke, Selbst- und Fremdbeurteilung (Patient/Arzt) gemessen an einer VAS, Dauer der Morgensteifigkeit, Entzündungsparameter (BSG, CRP) und Alter bei Krankheitsbeginn) und einem vollständigen Rückgang der klinischen Symptome besteht, wurde mit einer univariaten Varianzanalyse untersucht. Der Zusammenhang zwischen vollständigem Rückgang der klinischen Symptome und den Parametern Subtyp, Geschlecht, Begleitende Therapie mit MTX oder Kortikosteroiden, Laborparameter (ANA, HLA-B27) oder maximalem Ped-ACR-Score besteht, wurde mit Chi-Quadrat-Tests untersucht.

Körperliche Beeinträchtigung von Kindern, die ihre Therapie vorzeitig beenden

Die Veränderung der körperlichen Beeinträchtigung von Kindern, die ihre Therapie vorzeitig beendeten, wurde mit deskriptiver Statistik und einem GLM mit Messwiederholung untersucht. Um eine ausreichend große Patientengruppe untersuchen zu können wurde hier das Procedere „Last observation carried forward“ verwendet.

3. Ergebnisse

Die medizinischen und demographischen Charakteristika der 474 untersuchten Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt.

medizinische und demographische Kriterien	
Diagnose	
systemische Arthritis	16,3%
seronegative Polyarthritis	29,0%
seropositive Polyarthritis	11,6%
persistierende Oligoarthritis	3,2%
extended Oligoarthritis	15,6%
Enthesitis assoziierte Arthritis	10,6%
Psoriasisarthritis	6,6%
unklassifizierte JIA	7,2%
weibliche Patienten	68,8%
aktuelles Alter (01.06.2006), in Jahren, MW±SD	15,8± 4,7
Alter bei Krankheitsbeginn, in Jahren, MW±SD	6,6± 4,5
Erkrankungsdauer bis zu Beginn der Etanercepttherapie, in Jahren, MW±SD	5,2± 4,0
ANA positiv	37,4%
HLA-B27 positiv	20,8%
begleitende MTX-Therapie	80,2%
begleitende Kortikosteroidtherapie	64,9%

Tabelle 5: Medizinische Werte zu Therapiebeginn und demographische Daten.

3.1. Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung vor Etanercepttherapie

3.1.1. Körperlicher Funktionsstatus

Um die Beeinträchtigung der Patienten vor Therapiebeginn festzustellen, wurde der CHAQ von 429 Patienten ausgewertet. Der Mittelwert \pm SD des CHAQ aller Patienten betrug 0,94 (\pm 0,73, Median 0,75). Der Minimalwert war 0 (46 Patienten, 10,6%), der Maximalwert entsprach bei drei Patienten dem maximal möglichen Wert von 3 (0,7%). Das heißt, dass vor Therapiebeginn nur 10,6% der Patienten keine Beeinträchtigung zeigten, 28,4% eine milde Beeinträchtigung, 40,2% eine moderate Beeinträchtigung und 20,8% eine schwere Beeinträchtigung.

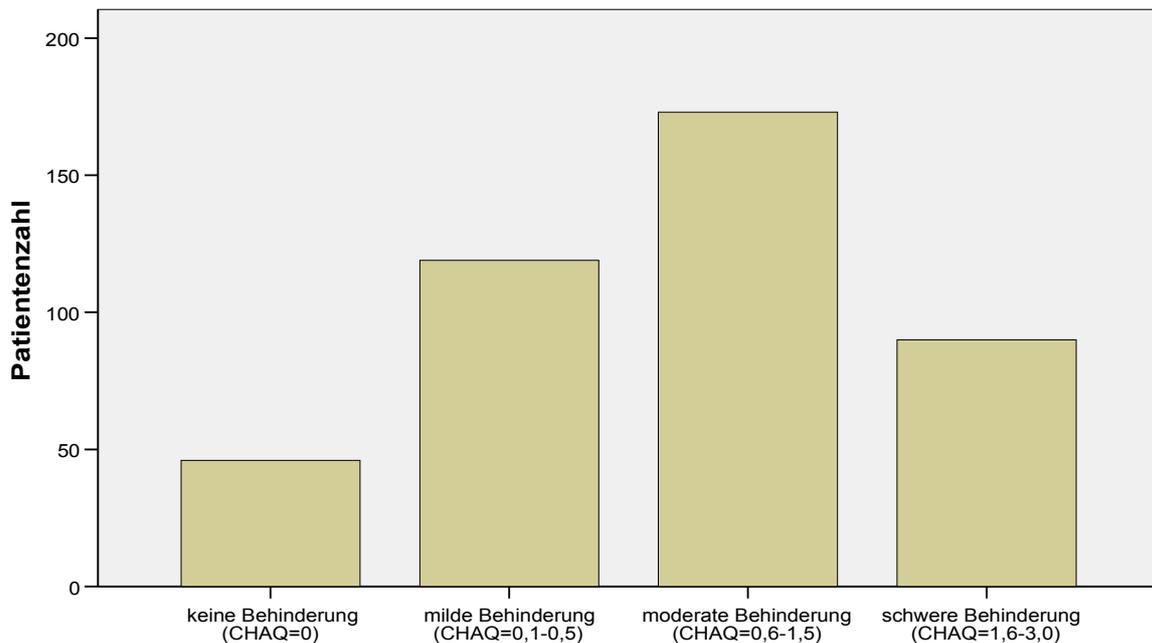


Abbildung 1: Verteilung des CHAQ zu Therapiebeginn (n=429). x-Achse: CHAQ (nach der von Ruperto et al. (1997) vorgeschlagenen Einteilung in Bereiche eingeteilt); y-Achse: Patientenzahl.

3.1.2. Einfluss klinischer Parameter auf die körperliche Beeinträchtigung

Das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung wurde unter den Aspekten JIA-Subtyp, Anzahl der aktiven Gelenke, Laborparameter (ANA, HLA-B27), Entzündungsparameter (BSG, CRP), Alter bei Krankheitsbeginn, Dauer der Erkrankung bis Etanercepttherapie, Geschlecht, Begleitmedikation (MTX, Kortikosteroide), Schmerzangabe, Selbst- und Fremdbeurteilung (Patient/Arzt) gemessen an einer VAS, Dauer der Morgensteifigkeit und Anzahl benötigter Hilfsmittel untersucht. Als Maßstab für die körperliche Beeinträchtigung wurde der CHAQ verwendet. In Tabelle 5 und 6 sind die medizinischen Werte zu Therapiebeginn aufgeführt.

medizinische Kriterien	
aktive Gelenke, MW±SD	9,8± 9,1
Schmerzangabe, 10cm VAS-Skala (0=gut, 100=schlecht), MW±SD	47,4± 29,4
Selbstbeurteilung (Patient), 10cm VAS (0=gut, 10=schlecht), MW±SD	5,7± 2,7
Fremdbeurteilung (Arzt), 10cm VAS (0=gut, 10=schlecht), MW±SD	6,5± 2,4
Morgensteifigkeit, MW±SD	43,5± 63,4
BSG, MW±SD	36,0± 28,1
CRP, MW±SD	34,0± 46,1
Hilfsmittelverwendung, MW±SD	2,2± 3,3

Tabelle 6: Medizinische Werte zu Therapiebeginn

Bei den Parametern Anzahl der aktiven Gelenke, Entzündungsparameter (BSG, CRP), Schmerzangabe, Selbst- und Fremdbeurteilung (VAS), Dauer der Morgensteifigkeit und Anzahl benötigter Hilfsmittel zeigte sich zu Therapiebeginn eine Korrelation zum CHAQ. Das Signifikanzniveau der Korrelation betrug für alle Parameter 0,01. Hohe Werte in diesen Parametern führen zu einer starken körperlichen Einschränkung. Im folgenden werden die einzelnen Parameter und deren Einfluss auf den CHAQ bei Therapiebeginn dargestellt.

Subtyp

Patienten mit einer systemischen Arthritis (CHAQ-MW: 1,13), mit einer Polyarthritits (CHAQ-MW: 1,0) und mit einer extended Oligoarthritits (CHAQ-MW: 0,81) waren zu Therapiebeginn im Vergleich zu Patienten mit anderen Diagnosen stärker betroffen (siehe Abbildung 2) Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritits (CHAQ-MW: 0,34) und einer Psoriasisarthritits (CHAQ-MW: 0,62) am wenigsten stark.

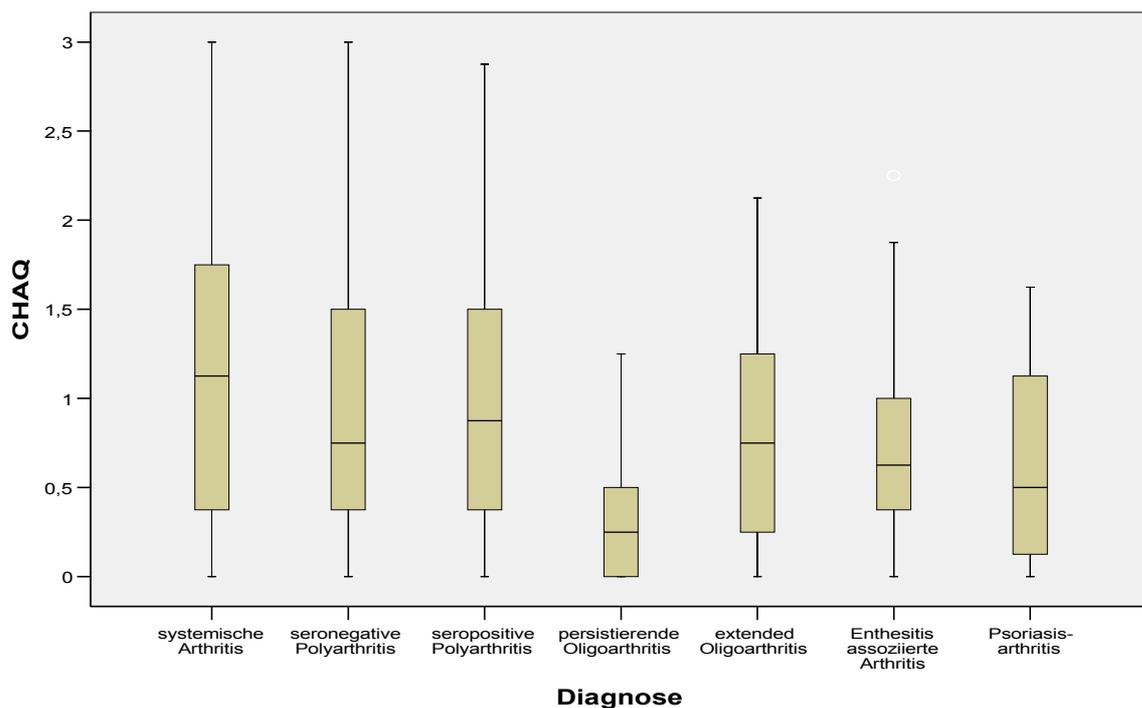


Abbildung 2.: Patienten sind, je nach Diagnose, zu Therapiebeginn unterschiedlich stark betroffen. y-Achse: CHAQ; x-Achse: Diagnose; Balken: 75%-Intervall; vertikale Linien: 95% Intervall; horizontale Linien im Balken: Median.

Anzahl aktiver Gelenke

31 Patienten (6,7%) hatten zu Therapiebeginn kein aktives Gelenk und ein Patient (0,2%) hatte 57 aktive Gelenke, welche geschwollen und/oder steif mit eingeschränktem Bewegungsumfang waren. Die meisten Patienten (58,7%) hatten acht oder weniger aktive Gelenke.

Zwischen der Anzahl aktiver Gelenke zu Therapiebeginn und dem CHAQ bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$). Der CHAQ war bei Patienten mit vielen aktiven Gelenken höher als bei denen mit wenigen aktiven Gelenken. Patienten mit weniger als drei aktiven Gelenken zu Therapiebeginn hatten einen CHAQ-Mittelwert von 0,65, Patienten mit mehr als 24 aktiven Gelenken einen CHAQ-Mittelwert von 1,36.

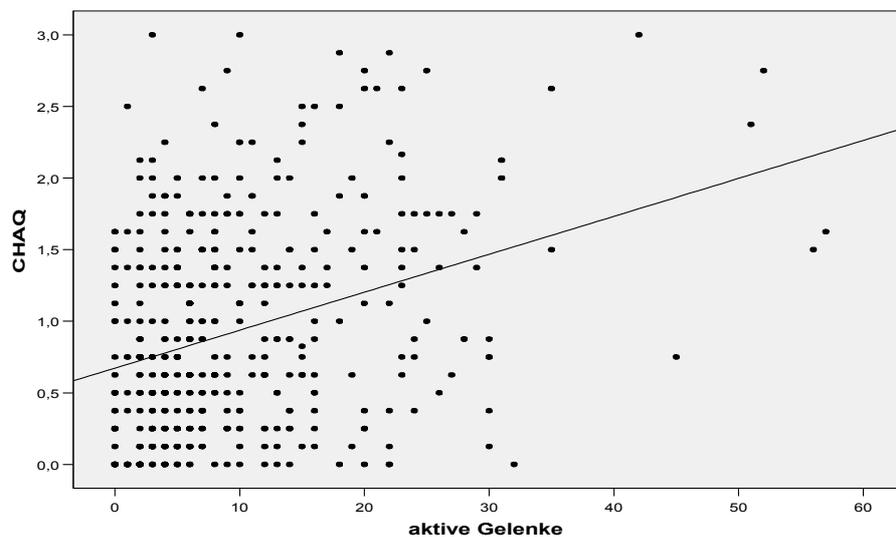


Abbildung 3.: Anzahl aktiver Gelenke zu Therapiebeginn und CHAQ. $p < 0,0001$; $r = 0,33$.

Laborparameter

Insbesondere bei Patienten mit Oligoarthritis, also bei einer Patientengruppe mit einer geringeren Beeinträchtigung der körperlichen Funktionen, finden sich ANA. Die Enthesitis assoziierte Arthritis wird durch HLA-B27 charakterisiert. Beide Parameter zusammen können häufig bei der Psoriasisarthritis auftreten.

Das Vorhandensein von ANA bzw. HLA-B27 zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des CHAQ ($p = 0,63$ bzw. $p = 0,59$).

Geschlecht

30,2% der Patienten waren männlich, 69,8% der Patienten weiblich. Der CHAQ zu Therapiebeginn war bei den beiden Geschlechtern nicht unterschiedlich (beide MW: 0,93).

Entzündungsparameter

Das Ausmaß der Entzündung korrelierte zu Therapiebeginn in hohem Maße mit dem CHAQ (Signifikanz für BSG und CRP: $p < 0,0001$). Der Mittelwert der BSG betrug zu Therapiebeginn 36,0 mm/h (CRP: 34 mg/dl), die Spannweite der Werte reichte von 2 mm/h bis 158 mm/h (CRP: 0 bis 360 mg/dl). Eine hohe BSG (CRP) geht mit einer starken funktionellen Beeinträchtigung (CHAQ) einher. Während die BSG bei Patienten mit einem CHAQ 0 einen Mittelwert von 25,5 mm/h (CRP: 22,3 mg/dl) hatte, hatte sie bei Patienten mit einem CHAQ >2 einen Mittelwert von 57,7 mm/h (CRP: 71,1 mg/dl).

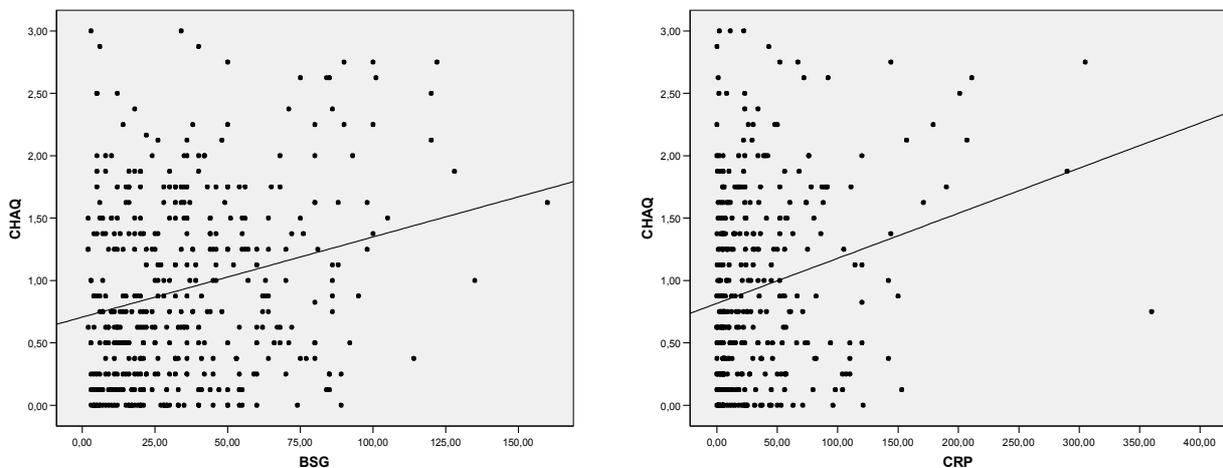


Abbildung 4 und 5: BSG bzw. CRP und CHAQ zu Therapiebeginn. $p < 0,0001$; $r = 0,24$ bzw. $r = 0,22$.

Alter bei Krankheitsbeginn

Die jüngsten Patienten waren zu Krankheitsbeginn jünger als 1 Jahr alt, die ältesten 16 Jahre (MW: 6,6 Jahre), die meisten Patienten waren bei Krankheitsbeginn jedoch jünger als vier Jahre (40,6%). Mit zunehmendem Alter hat die Häufigkeit einer Neuerkrankung an JIA abgenommen – nur 8% der Patienten waren zu Krankheitsbeginn älter als 14 Jahre.

Die JIA-Subtypen systemische Arthritis, seronegative Polyarthritis, persistierende- und extended Oligoarthritis hatten einen Beginn in der frühen Kindheit (88,7%; 85%; 61%; 86,6% der Erkrankungen begannen bis zum 7. Lebensjahr). Seropositive Polyarthritis und Enthesitis assoziierte Arthritis zeichneten sich durch einen späteren Krankheitsbeginn aus (55,8% und 47,9% der Patienten hatten einen Krankheitsbeginn ab dem 11. Lebensjahr) (siehe Tabelle 7).

Zwischen CHAQ zu Therapiebeginn und Alter bei Krankheitsbeginn bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,28$).

JIA Subtyp	Alter bei Krankheitsbeginn					Mittelwert \pm SD, Median
	≤ 4	5-7	8-10	11-13	> 14	
systemische Arthritis	47 62,7%	18 24%	5 6,7%	4 5,3%	1 1,3%	3,9 \pm 3,4 3,0
seronegative Polyarthritis	58 43,6%	27 20,3%	25 18,8%	18 13,5%	5 3,8%	6,1 \pm 4,0 6,0
seropositive Polyarthritis	4 7,7%	7 13,5%	12 23,1%	20 38,5%	9 17,3%	10,2 \pm 3,4 11,0
persistierende Oligoarthritis	8 53,3%	1 6,7%	3 20%	2 13,3%	1 6,7%	5,9 \pm 5,0 4,0
extended Oligoarthritis	53 72,6%	10 13,7%	4 5,5%	3 4,1%	3 4,1%	3,7 \pm 3,9 2,0
Enthesitis assoziierte Arthritis	1 2,1%	4 8,3%	20 41,7%	13 27,1%	10 20,8%	10,6 \pm 2,7 10,0
Psoriasisarthritis	9 29,0%	5 16,1%	8 25,8%	4 12,9%	5 16,1%	8,0 \pm 4,51 8,0
unklassifizierte JIA	6 18,2%	8 24%	9 27,3%	6 18,2%	4 12,1%	8,3 \pm 4,24 9,0
gesamt	186 40,4%	80 17%	86 18,7%	70 15,2%	38 8,3%	6,42 \pm 4,5 6,0

Tabelle 7: Alter bei Krankheitsbeginn und Diagnose, n=426.

Erkrankungsdauer bis zur Etanercepttherapie

Die Patienten waren zu Therapiebeginn mit Etanercept seit weniger als einem bis hin zu 24 Jahren an JIA erkrankt (MW: 5,2 Jahre).

Vor Therapiebeginn bestand keine ungünstige Auswirkung einer längeren Krankheitsdauer auf die Höhe des CHAQ (p=0,13). Das bedeutet, dass auch Kinder mit nur geringer Krankheitsdauer einen hohen Behinderungsgrad aufweisen können.

Begleitmedikation (MTX und Kortikosteroide)

Patienten, die gleichzeitig mit MTX bzw. mit Kortikosteroiden behandelt wurden, hatten zu Therapiebeginn etwas höhere Werte als Patienten, die diese Therapie nicht erhielten. Der Unterschied war nicht signifikant (MW: MTX-Therapie: 0,94; keine MTX-Therapie: 0,87; Kortikosteroid-Therapie: 0,98, keine Kortikosteroid-Therapie: 0,83).

Schmerz

12 Patienten (3,2%) gaben zu Therapiebeginn auf der Schmerzskala den Wert null (keine Schmerzen), 13 Patienten (3,5%) den maximal möglichen Wert 100 an. Der Mittelwert betrug 47,4. Die Intensität der Schmerzen zu Therapiebeginn korrelierte mit dem CHAQ (p<0,0001).

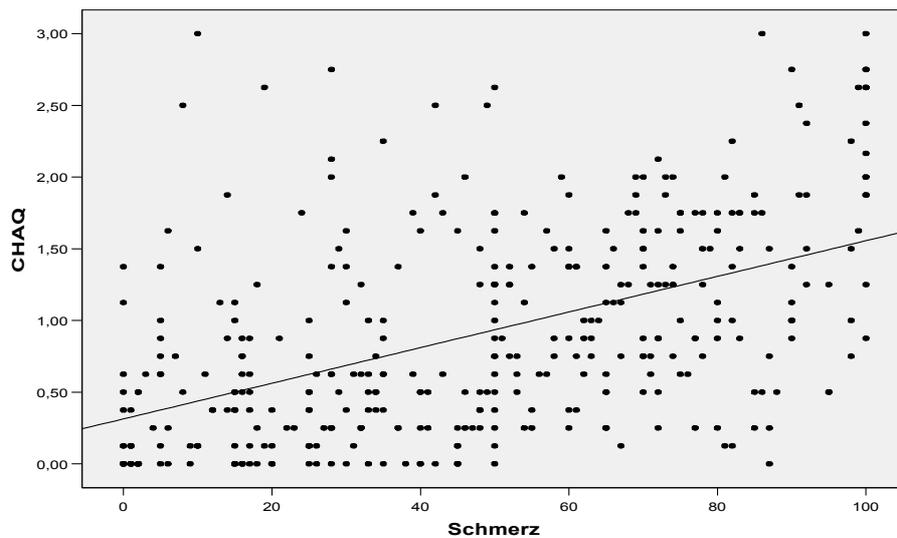


Abbildung 6: Schmerzangabe zu Therapiebeginn und CHAQ. $p < 0,0001$; $r = 0,5$.

Globale Beurteilung (VAS)

Zwei Patienten (bzw. deren Eltern) (0,4%) bewerteten ihr grundsätzliches Befinden in der Woche vor der Erhebung der VAS-Werte als sehr gut (VAS-Wert: 0), zehn Patienten (2,2%) beurteilten ihr Befinden als maximal schlecht (VAS-Wert: 10). Der Mittelwert der Bewertung betrug 5,67. Zwischen CHAQ-Wert und Patienten-VAS zu Therapiebeginn bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$). Patienten mit hohen VAS-Werten hatten eine große Einschränkung der körperlichen Funktionen (hohe CHAQ-Werte) (siehe Abbildung 7).

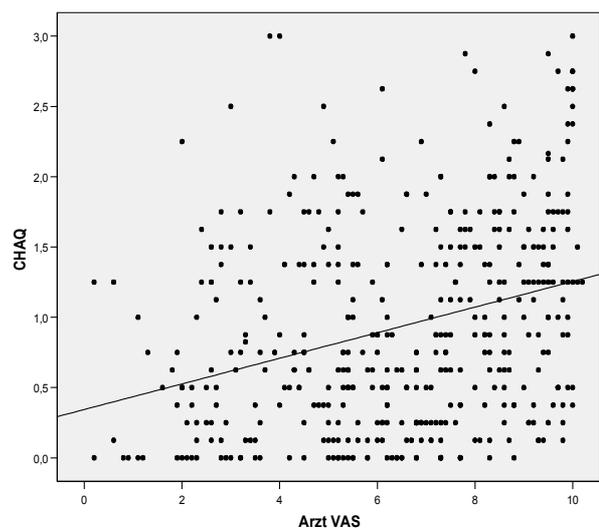
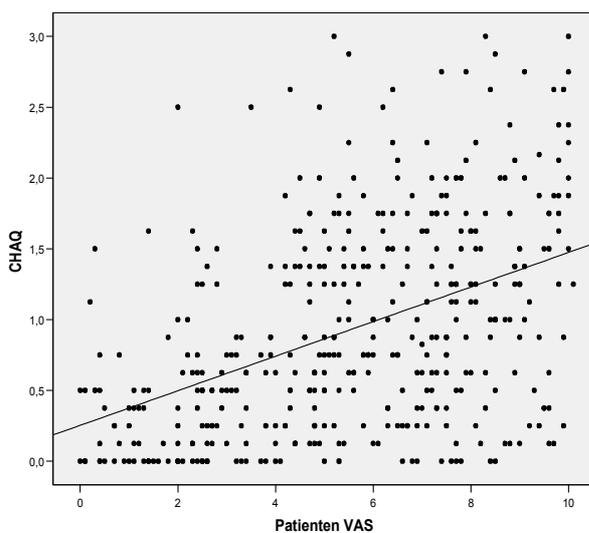


Abbildung 7 und 8: Globale Selbst- und Fremdbeurteilung zu Therapiebeginn (VAS) und CHAQ. $p < 0,0001$; $r = 0,44$ bzw. $r = 0,31$.

Die behandelnden Ärzte beurteilten ihre Patienten im Mittel mit dem Wert 6,53 auf der 10cm VAS-Skala. Der kleinste betrug 0,2 (zwei Patienten, 0,4%), der höchste 10 (15 Patienten, 3,2%). Beurteilte der Arzt das Patientenbefinden zu Therapiebeginn als „schlecht“, so ging dies mit einem hohen CHAQ-Wert einher, der Zusammenhang war signifikant ($p < 0,0001$).

Morgensteifigkeit

Die Morgensteifigkeit dauerte zu Therapiebeginn mindestens 0 Minuten (124 Patienten, 27,4%) und höchstens 360 Minuten (zwei Patienten, 0,4%), im Mittel 43,5 Minuten.

Bei 46,6% der Patienten dauerte die Morgensteifigkeit weniger als 15 Minuten an. Zwischen CHAQ zu Therapiebeginn und Morgensteifigkeit zu Therapiebeginn bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$). Mit zunehmender Dauer der Morgensteifigkeit nahm die körperliche Beeinträchtigung zu, der CHAQ stieg.

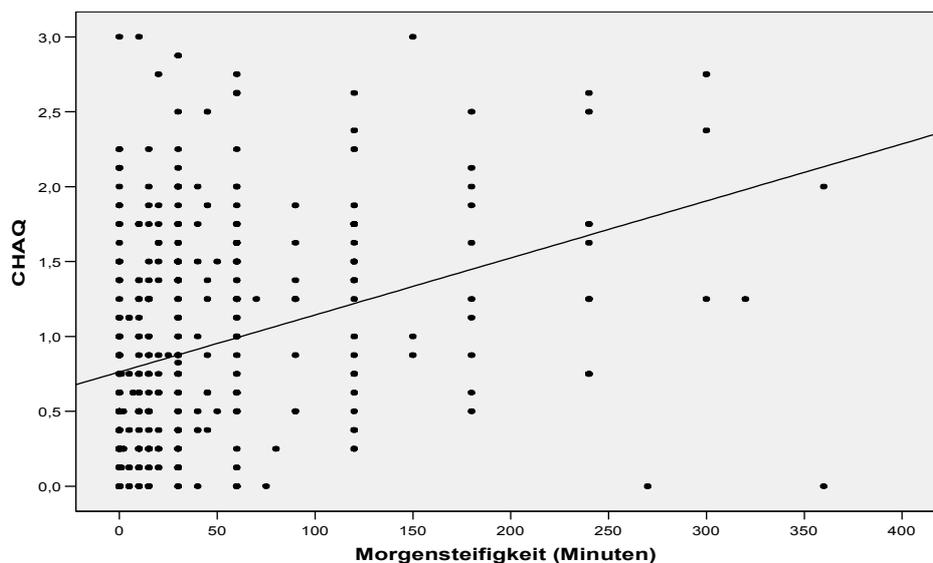


Abbildung 9: Morgensteifigkeit zu Therapiebeginn und CHAQ zu Therapiebeginn. $p < 0,0001$; $r = 0,33$.

Hilfsmittel

Die untersuchten Patienten verwendeten im Mittel zwei Hilfsmittel. 258 Patienten (54,3%) benötigten keine, drei Patienten (0,6%) 14 Hilfsmittel.

Patienten mit einer starken körperlichen Beeinträchtigung verwendeten eine größere Anzahl Hilfsmittel zu Therapiebeginn als Patienten mit einer geringeren körperlichen Beeinträchtigung ($p < 0,0001$).

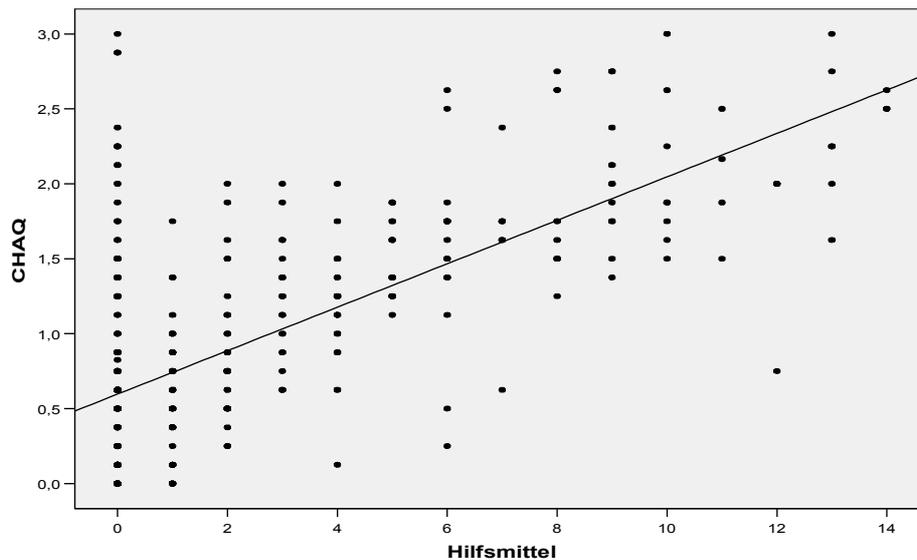


Abbildung 10: Anzahl benutzter Hilfsmittel und CHAQ zu Therapiebeginn. $p < 0,0001$; $r = 0,67$.

3.1.3. Verrichtung alltäglicher Dinge

Der CHAQ enthält 30 Fragen, welche nach Bereichen des Alltagslebens in acht Domänen unterteilt sind („Ankleiden/Körperpflege“, „Aufstehen“, „Essen“, „Gehen“, „Körperpflege“, „Reichweite“, „Greifen“ und „Tätigkeiten“). Um herauszufinden, wie stark die Kinder in diesen Domänen beeinträchtigt sind, wurden – wie auch bei der Berechnung des CHAQ – die Antworten mit der höchsten Punktzahl in einer Domäne als Punktzahl für diese gewertet.

Die Werte der einzelnen CHAQ-Domänen zu Therapiebeginn wurde bei 437 Patienten bzw. in den Domänen „Gehen“ und „Tätigkeiten“ bei 436 Patienten erhoben.

	CHAQ Ankleiden/ Körper- pflege	CHAQ Auf- stehen	CHAQ Essen	CHAQ Gehen	CHAQ Körper- pflege	CHAQ Reichweite	CHAQ Greifen	CHAQ Tätigkeiten
ohne Probleme (0)	36,8%	40,7%	55,8%	50,2%	43,7%	31,4%	43,2%	23,9%
einige Probleme (1)	27,7%	32,0%	25,2%	24,5%	25,2%	35,0%	16,7%	29,8%
große Probleme (2)	25,6%	23,8%	12,1%	22,5%	24,5%	25,4%	33,0%	32,1%
unmöglich (3)	9,8%	3,4%	6,9%	2,8%	6,6%	8,2%	7,1%	14,2%

Tabelle 8: Verteilung der Antworten in den Domänen des Fragebogens (Angaben in Prozent).

Die schattierten Bereiche verdeutlichen die besondere Beeinträchtigung in den Bereichen „Greifen“ und „Tätigkeiten“.

Zu Therapiebeginn hatten die meisten Kinder in den Domänen „Essen“ und „Gehen“ die geringsten Probleme, der Wert 0, „keine Probleme“, überwog bei 55,8% bzw. 50,2% der Patienten (MW: 0,75 bzw.0,8). Große Probleme bereiteten den Kindern „Tätigkeiten“ wie einkaufen, ins Auto ein- und aussteigen, Fahrrad oder Dreirad fahren, Hausarbeiten machen, rennen und spielen. In dieser Domäne hatten nur 23,9% der Kinder „keine Probleme“ (CHAQ 0), für 14,2% der Kinder waren diese Dinge „unmöglich“ durchzuführen (siehe Tabelle 8).

3.2. Körperliche Beeinträchtigung unter Etanercepttherapie

3.2.1. Entwicklung der körperlichen Funktionen

Zu Therapiebeginn wurden CHAQ-Werte von 430 Patienten ausgewertet. Es fehlten Daten von 51 Patienten (10,6%). Die Anzahl der Patientendaten nahm naturgemäß mit zunehmenden Untersuchungszeitpunkten ab, da ein Teil der Patienten noch nicht so lange behandelt wurde bzw. die Therapie beendet wurde (Abbruch oder Remission). Nach 30 Monaten waren Daten von 109 Patienten vorhanden und nach 48 Monaten Daten von 44 Patienten (9,15%). Um eine ausreichend große Patientengruppe zu haben, wurde der Untersuchungszeitraum auf 24 Monate begrenzt. Zu diesem Zeitpunkt waren CHAQ-Werte von 182 Patienten vorhanden, von denen die Werte von 124 Patienten verwendet werden konnten, da diese kontinuierlich erhoben wurden.

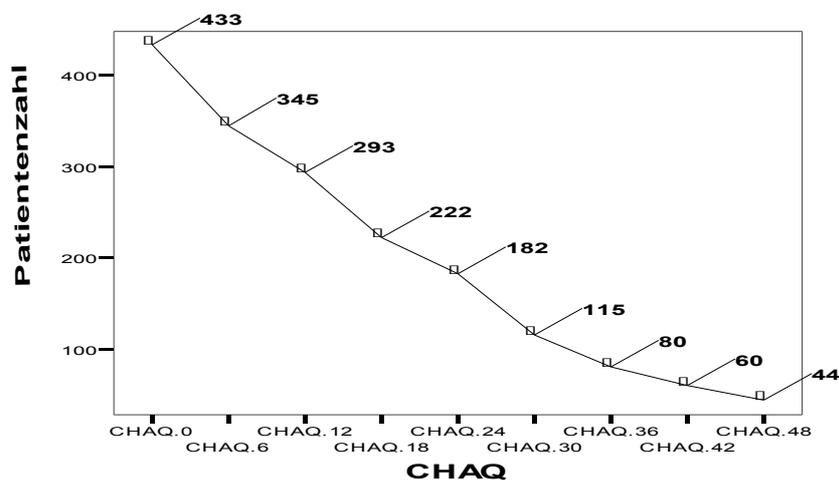


Abbildung 11: Patientenzahlen und Therapiedauer.

Der CHAQ-Mittelwert der untersuchten Patienten betrug zu Therapiebeginn 0,92. Bereits nach sechs Monaten verminderte sich der Mittelwert auf 0,39 und nach 18 Monaten war der niedrigste CHAQ (0,32) erreicht (siehe Abbildung 12). Der letzte gemessene CHAQ-Wert war 0,34 nach 24 Monaten. Der CHAQ verminderte sich unter Etanercepttherapie signifikant ($p < 0,0001$).

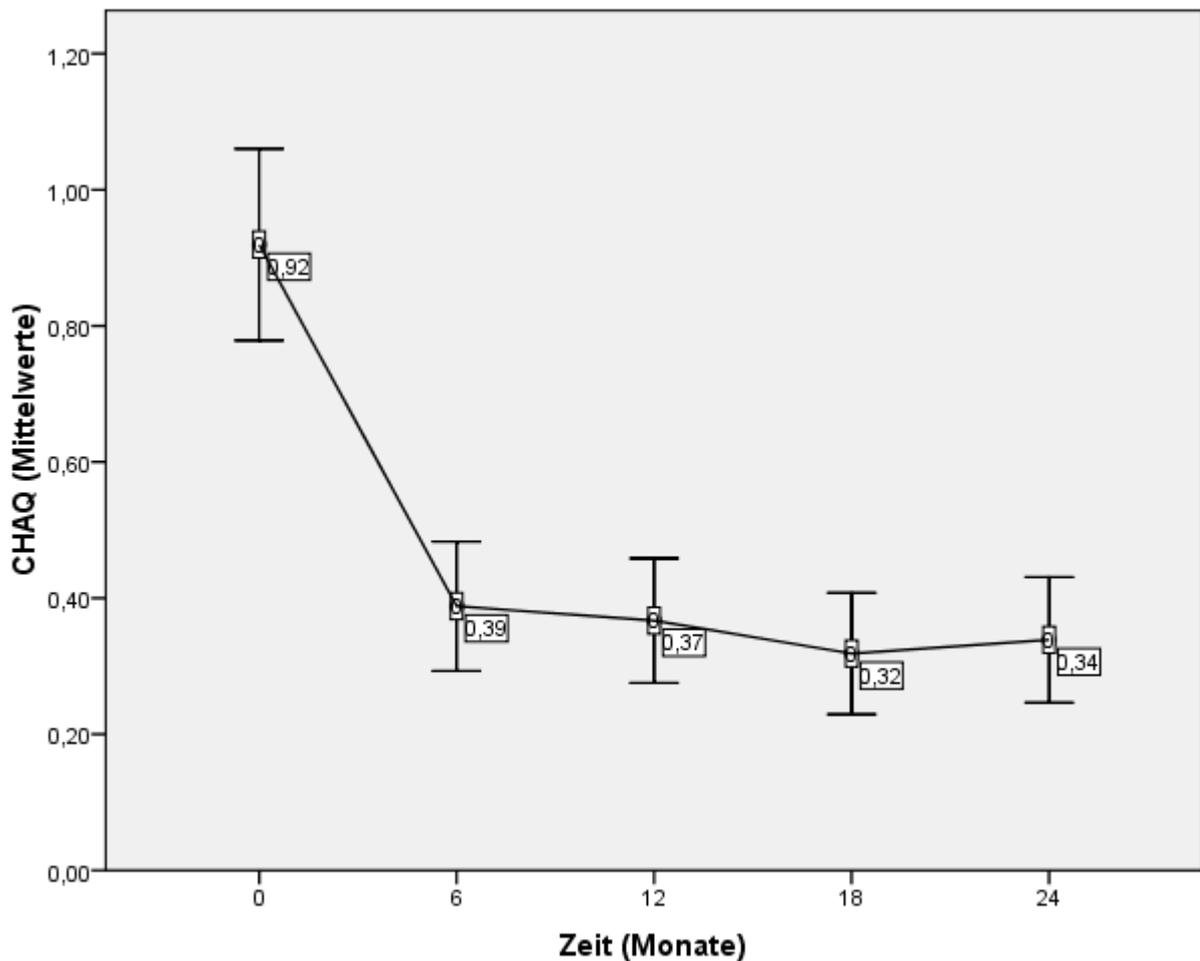


Abbildung 12: Beeinträchtigung körperlicher Funktionen über einen Zeitraum von 24 Monaten. Patienten eingeschlossen, deren Daten in dieser Zeit kontinuierlich erhoben wurden. (n=124); $p < 0,0001$.

Um herauszufinden, ob sich die CHAQ-Werte von Kindern, die zu Beginn der Therapie sehr stark beeinträchtigt waren, mehr verändern als die von Kindern, die weniger stark beeinträchtigt waren, wurden die Kinder nach dem von Ruperto et al. (1997) vorgeschlagenen Schema in Gruppen eingeteilt. Die Gruppeneinteilung richtete sich nach den Ausgangswerten des CHAQ. Die CHAQ-Werte in den einzelnen Gruppen waren signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$). Kinder, die zu Beginn eine schwere Behinderung hatten (CHAQ=1,6-3), zeigten die ausgeprägteste Verbesserung der körperlichen Funktionen (MW zu Therapiebeginn: 2,1; nach sechs Monaten: 0,84; nach zwölf Monaten: 0,8; nach 18 Monaten: 0,79; nach 24 Monaten: 0,78).

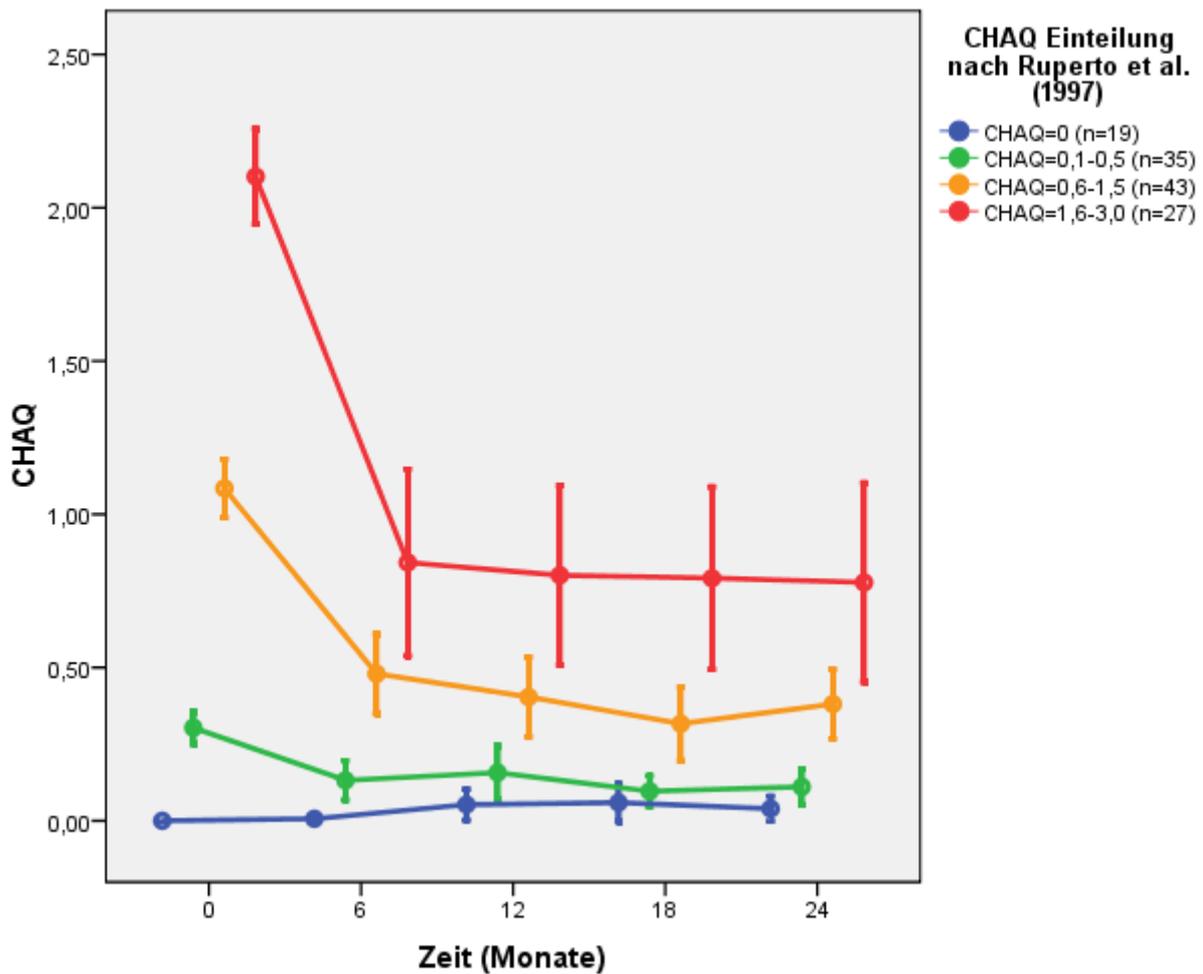


Abbildung 13: Verläufe des CHAQ über 24 Monate. Gruppeneinteilung je nach CHAQ zu Therapiebeginn (n=124); x-Achse: Untersuchungszeitpunkte; y-Achse: CHAQ-Werte.

Der CHAQ verbesserte sich bei allen Patienten unter Etanercepttherapie, die zu Therapiebeginn einen CHAQ $>0,125$ hatten. Patienten mit einem hohen CHAQ zu Therapiebeginn hatten naturgemäß eine deutlichere Verbesserung als solche mit einem niedrigen Ausgangswert. Allerdings stabilisiert sich der CHAQ auf ein höheres Niveau wenn der Ausgangs CHAQ höher war.

3.2.2. *Verrichtung alltäglicher Dinge*

Obwohl die Werte der CHAQ-Domänen einer Ordinalskala folgen, wurden in den Darstellungen Mittelwerte zur besseren Veranschaulichung gewählt. Die Signifikanz der Veränderung innerhalb der Domänen wurde mit dem bei der Auswertung von Daten einer Ordinalskala anwendbaren Friedman-Test berechnet. Der Verlauf wurde über den Zeitraum von 24 Monaten beobachtet, da in diesem Zeitraum die Patientenzahl (n=108, Aufstehen=107, Essen=106, Tätigkeiten=105) ausreichend hoch war. Im Friedman-Test verminderten sich die Werte aller Ränge. Die Signifikanz betrug in allen acht untersuchten Domänen $p < 0,0001$ für die Veränderung der Mittelwerte.

Die Domänen-Mittelwerte verminderten sich ebenfalls alle über den Zeitraum von 24 Monaten. Die größten Schwierigkeiten bereiteten den Patienten zu Therapiebeginn die Domänen „Ankleiden und Körperpflege“, „Reichweite“ und „Tätigkeiten“ (Mittelwerte: 1,12 / 1,05 / 1,44), die geringsten „Essen“ und „Gehen“ (Mittelwerte: 0,75 / 0,8) (siehe Abbildungen 14 und 15).

In den ersten sechs Monaten der Therapie verminderten sich die Mittelwerte am stärksten in den Domänen „Tätigkeiten“ (MW Therapiebeginn: 1,44 / MW nach sechs Monaten: 0,68) und „Ankleiden und Körperpflege“ (MW Therapiebeginn: 1,12 / MW nach sechs Monaten: 0,53). Diese Domänen waren zu Therapiebeginn am stärksten betroffen. Der Mittelwert der Domäne „Greifen“ verminderte sich in den ersten sechs Monaten am geringsten (MW Therapiebeginn: 0,91 / MW nach sechs Monaten: 0,62), verminderte sich aber in den darauf folgenden Monaten weiter, während die Werte in den anderen Domänen gleich blieben oder nur gering schwankten.

Die Domänen mit den höchsten Mittelwerten waren nach 24 Monaten die Domänen „Tätigkeiten“, „Reichweite“ und „Ankleiden und Körperpflege“ (MW: 0,61 / 0,51 / 0,44). Die Domänen „Essen“ und „Gehen“ bereiteten auch nach 24 Monaten den Kindern die wenigsten Schwierigkeiten (MW: 0,25 / 0,31) (siehe Abbildungen 14 und 15).

Auch wenn „Ankleiden und Körperpflege“ und die Durchführung von „Tätigkeiten“ den Kindern zu Therapiebeginn und während der Therapie am schwersten fielen, verbesserten sich diese beiden Domänen für die Kinder unter Therapie am stärksten. In der Domäne „Ankleiden und Körperpflege“ betrug der Mittelwert zu Therapiebeginn 1,12 und nach 24 Monaten 0,44 (Verbesserung von 0,68), in der Domäne „Tätigkeiten“ zu Therapiebeginn 1,44 und nach 24 Monaten 0,61 (Verbesserung: 0,83). Die Verringerung der Mittelwerte in allen anderen Domänen liegt zwischen 0,49 („Gehen“) und 0,54 („Reichweite“ und „Aufstehen“).

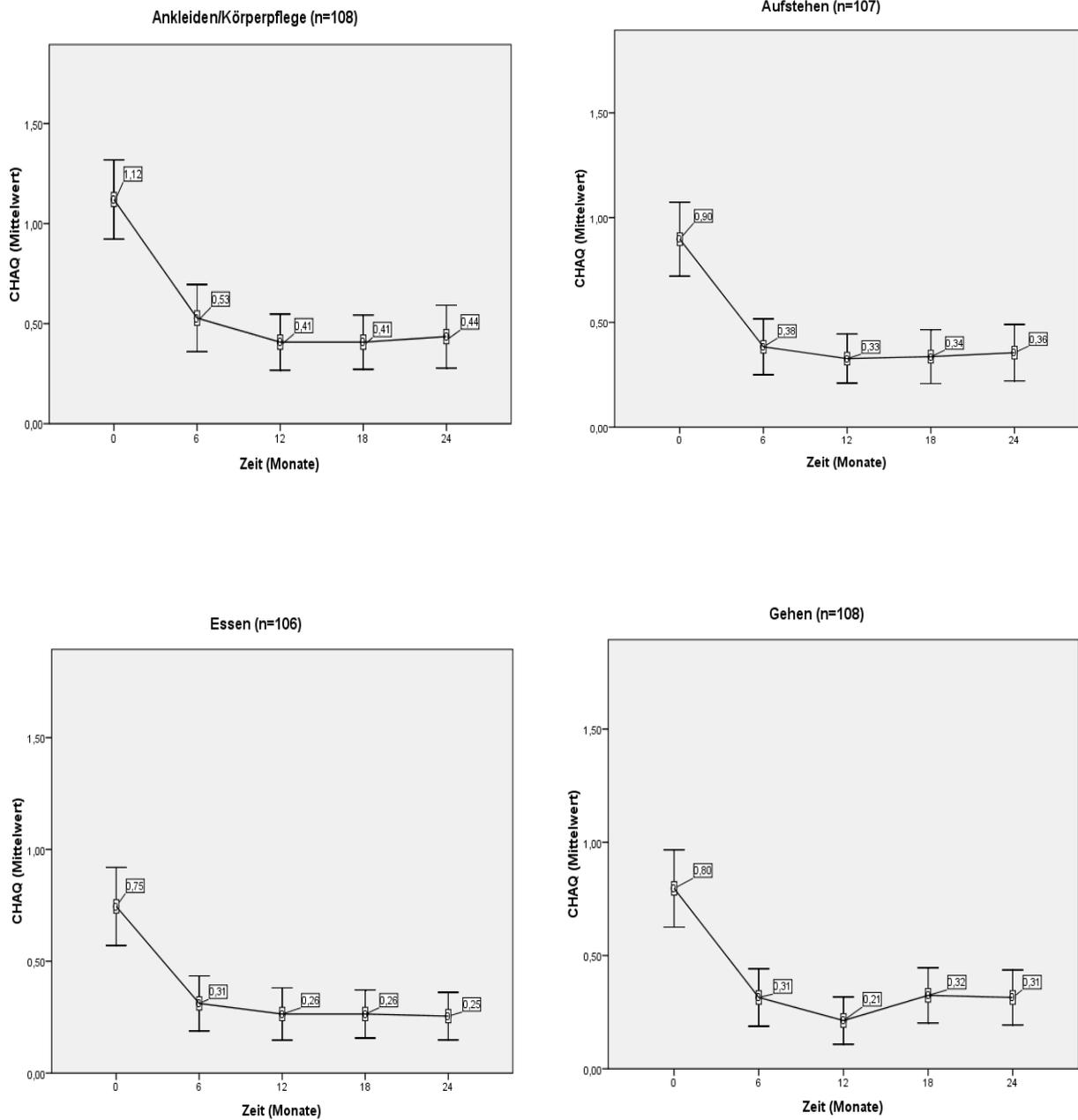


Abbildung 14: Mittelwerte der CHAQ-Domänen über einen Zeitverlauf von 24 Monaten unter Etanercepttherapie. x-Achse: Zeit (in Monaten); y-Achse: Werte der CHAQ-Domänen.

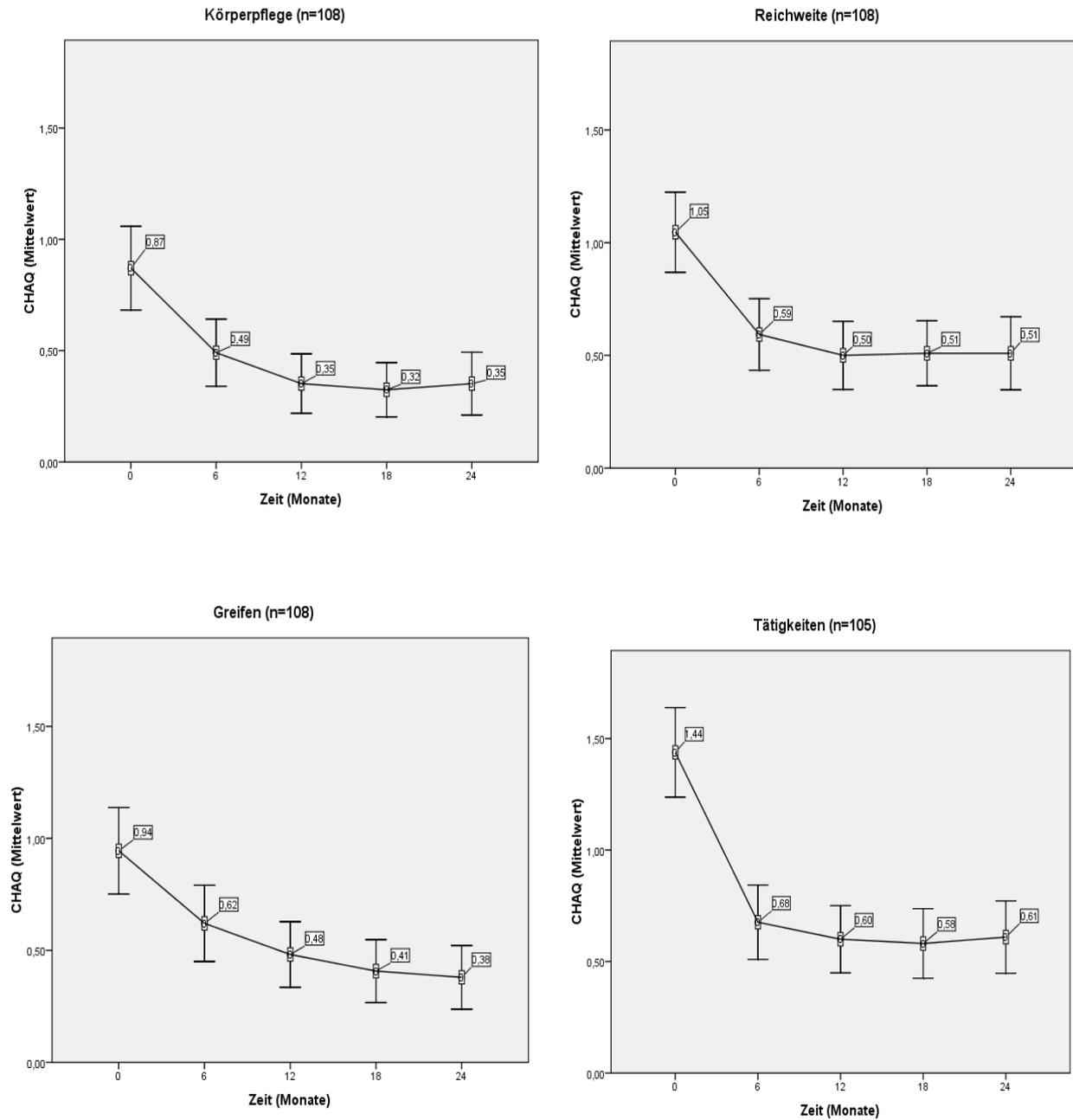


Abbildung 15: Mittelwerte der CHAQ-Domänen über einen Zeitverlauf von 24 Monaten unter Etanercepttherapie. x-Achse: Zeit (in Monaten); y-Achse: Werte der CHAQ-Domänen.

3.2.3. Einfluss der unter 3.1.2. untersuchten Parameter auf die körperliche Beeinträchtigung

Bei Untersuchung der CHAQ-Werte unter Berücksichtigung der unter 3.1.2. untersuchten Parameter zeigte sich eine signifikante Verminderung der CHAQ-Werte ($p < 0,0001$). Im folgenden werden die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern und den CHAQ-Verläufen dargestellt.

Diagnose

Bei unterschiedlichen JIA-Subtypen hatten die Patienten in den 24 Monaten der Untersuchung keine signifikant unterschiedlichen CHAQ-Werte (siehe Abbildung 16). Für alle Patienten verbesserte sich unter Therapie die Beeinträchtigung körperlicher Funktionen. Der Wert für den CHAQ verminderte sich, verblieb aber auf unterschiedlichen Niveaus – Patienten, die zu Therapiebeginn stärker betroffen waren, hatten weiterhin hohe CHAQ-Werte. Z.B. hatten Patienten mit einer seronegativen Polyarthrititis zu Therapiebeginn und unter Therapie die höchsten CHAQ-Werte, Patienten mit einer persistierenden Oligoarthrititis die niedrigsten. Nach sechs Monaten verminderten sich die CHAQ-Werte am stärksten bei Patienten mit systemischer Arthritis, extended Oligoarthrititis und Enthesitis assoziierter Arthritis. Die größte, der mit Etanercept zu behandelnden, JIA-Subgruppe (seronegative Polyarthrititis) hatte persistierende Einschränkungen.

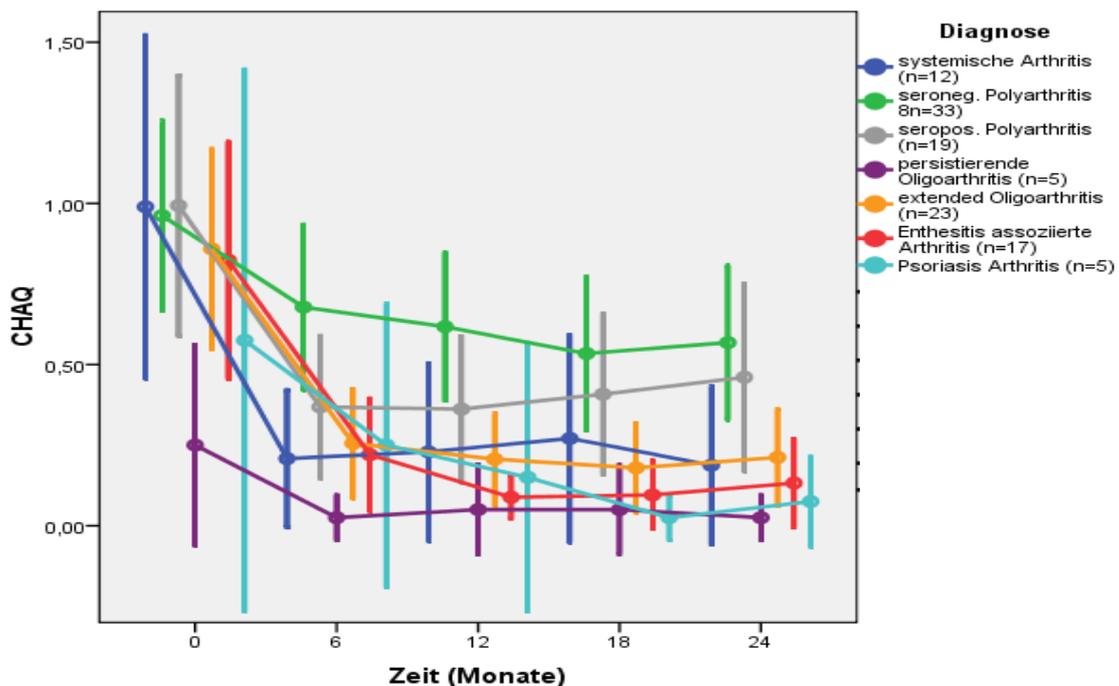


Abbildung 16: CHAQ-Werte in Abhängigkeit von der JIA-Diagnosen (n=114).

Entzündungsparameter

Um zu beurteilen, ob Patienten mit zu Therapiebeginn höheren CRP- (BSG-) Werten unter Therapie stärker beeinträchtigt waren als solche mit zu Therapiebeginn niedrigeren CRP- (BSG-) Werten, wurden die Patientendaten, abhängig von ihren CRP- (BSG-) Werten zu Therapiebeginn, in Gruppen eingeteilt.

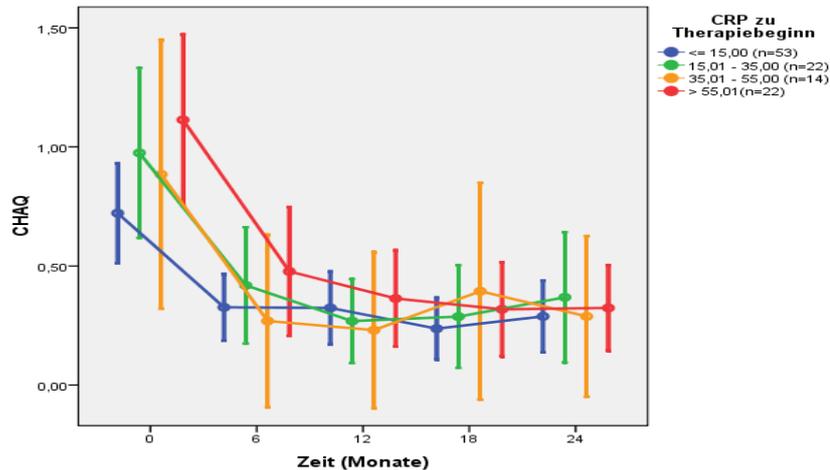


Abbildung 17: CHAQ-Werte in Abhängigkeit von unterschiedlichen CRP-Werten zu Therapiebeginn (n=111).

Die CHAQ-Werte verminderten sich unabhängig vom CRP- (BSG-) Wert zu Therapiebeginn signifikant ($p < 0,0001$). Obwohl die Verminderung des CHAQ bei hohen und niedrigen CRP-Werten sich nicht signifikant unterschied ($p = 0,25$), führte auch bei hohem CRP die Therapie zu niedrigen CHAQ-Werten.

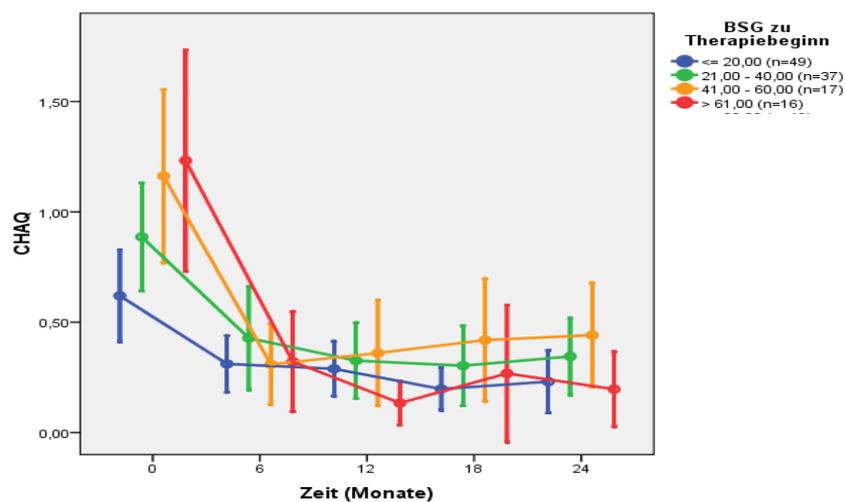


Abbildung 18: CHAQ-Werte in Abhängigkeit von unterschiedlichen BSG-Werten zu Therapiebeginn (n=119).

Der CHAQ verminderte sich bei Patienten mit einer hohen BSG zu Therapiebeginn stärker, bei Patienten mit einer niedrigen BSG schwächer ($p < 0,01$), alle Patienten, unabhängig von der Höhe der BSG zu Therapiebeginn, konnten unter Therapie vergleichbar niedrige CHAQ-Werte erreichen (siehe Abbildung 18).

Anzahl aktiver Gelenke

Die Anzahl aktiver Gelenke bestimmt maßgeblich das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung (CHAQ). Während des 24 monatigen Untersuchungszeitraums verminderten sich zwar die CHAQ-Werte unter Therapie ($p < 0,0001$), jedoch hatten Patienten mit vielen aktiven Gelenken weiterhin höhere CHAQ-Werte als Patienten mit wenigen aktiven Gelenken ($p = 0,26$). Zum Beispiel hatten 38,2% der Patienten mit 13 und mehr aktiven Gelenken nach 24 Monaten Therapie einen CHAQ-Wert $> 0,5$, sind also auch unter Therapie noch moderat bzw. schwer durch ihre Krankheit beeinträchtigt.

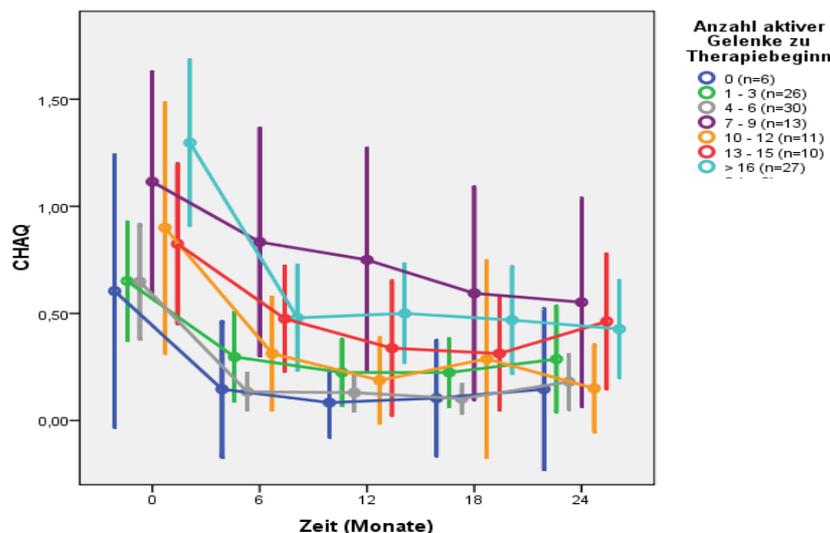


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen der Anzahl aktiver Gelenke zu Therapiebeginn und CHAQ-Werten unter Therapie (n=123).

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts auf den CHAQ wurde in einer Gruppe mit 45 männlichen und 77 weiblichen Patienten untersucht. Die CHAQ-Werte der beiden Patientengruppen unterschieden sich während der Therapie nicht signifikant ($p = 0,14$). Jungen hatten zu Therapiebeginn einen etwas niedrigeren Ausgangs-CHAQ (0,81 vs. 0,98). Nach 24 Monate hatten Jungen einen CHAQ von 0,32, Mädchen einen CHAQ von 0,33.

Begleitmedikation

Kinder, die Kortikosteroide erhielten, hatten zu Therapiebeginn etwas höhere CHAQ-Werte als Kinder, die keine erhielten (Mittelwert: 0,99 und 0,73). Auch unter Therapie hatten Patienten mit Kortikosteroidtherapie höhere CHAQ-Werte, die Werte unterschieden sich aber nicht signifikant von den Werten der Kinder ohne Kortikosteroidtherapie ($p=0,36$) (siehe Abbildung 20).

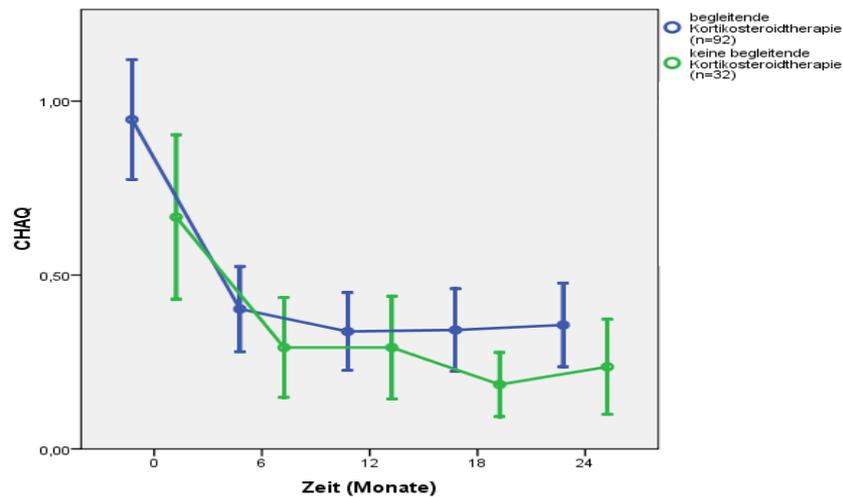


Abbildung 20: CHAQ-Werte mit bzw. ohne gleichzeitige Kortikosteroidtherapie (n=124).

Bei Patienten mit und bei Patienten ohne MTX-Therapie begleitend zur Etanercepttherapie verbesserte sich der CHAQ unter Therapie. Der CHAQ verringert sich unter Behandlung mit einer Kombinationstherapie aus MTX und Etanercept stärker als ohne begleitende MTX-Therapie (von 0,94 auf 0,37 vs. von 0,79 auf 0,5), obwohl diese Entwicklung nicht signifikant war, deutete dies auf einer Wirkungsverstärkung der Etanercepttherapie durch MTX hin ($p<0,35$).

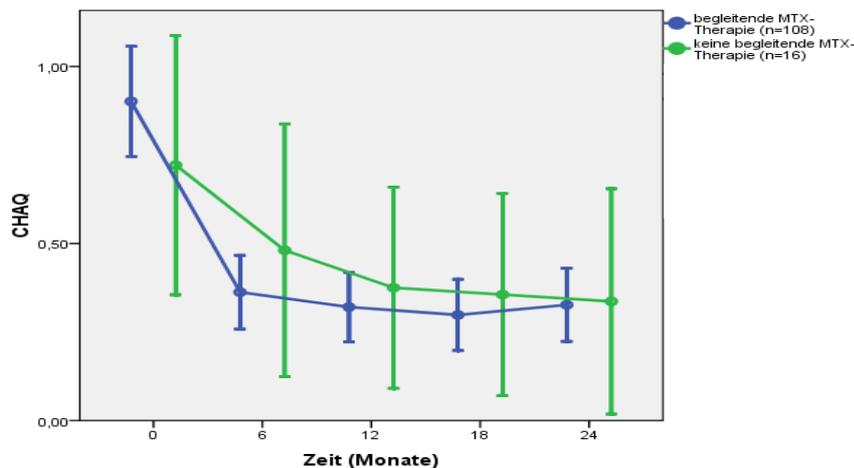


Abbildung 21: CHAQ-Werte mit bzw. ohne gleichzeitige MTX-Therapie (n=124).

Globale Beurteilung

Die CHAQ-Werte verminderten sich unabhängig von der globalen Selbsteinschätzung der Patienten ($p < 0,0001$). Patienten, die ihr globales Befinden zu Therapiebeginn als gut bewerteten, hatten zu Therapiebeginn niedrigere CHAQ-Werte und der CHAQ verminderte sich geringfügig. CHAQ-Werte von Patienten mit anfänglich hohen VAS-Werten waren zu Therapiebeginn höher und verminderten sich stärker. Unter Therapie verminderten sich alle CHAQ-Werte auf 0,2-0,7.

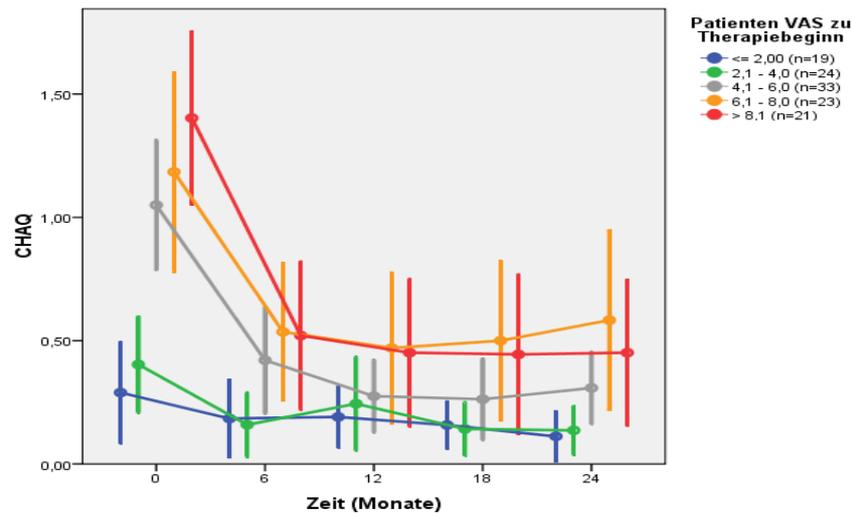


Abbildung 22: Einfluss der globalen Selbstbeurteilung (Patienten-VAS) auf die CHAQ-Werte (n=120).

Der Einfluss der Arzt-VAS auf den CHAQ ist ähnlich signifikant wie der Einfluss der Patienten-VAS auf den CHAQ ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 23).

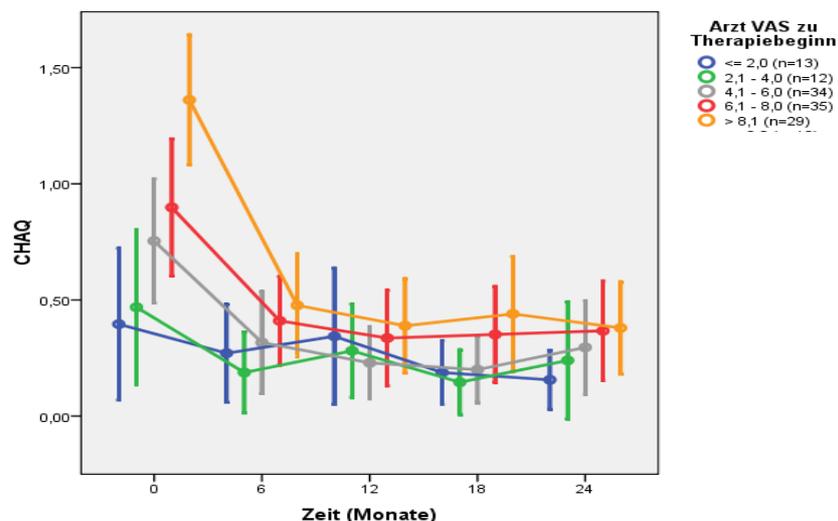


Abbildung 23: Einfluss der Fremdbeurteilung (Arzt-VAS) auf die CHAQ-Werte (n=123).

Morgensteifigkeit

Die CHAQ-Werte der Patienten (n=121) verminderten sich unabhängig von der Dauer der Morgensteifigkeit zu Therapiebeginn ($p < 0,01$). CHAQ-Werte von Patienten mit einer länger dauernden Morgensteifigkeit zu Therapiebeginn waren höher und verminderten sich unter Therapie mehr als solche von Patienten mit einer zu Beginn kürzer dauernden Morgensteifigkeit.

3.3. Therapieerfolge gemessen an vollständigem Rückgang der klinischen Symptome und Ped-ACR-Score

Um zu evaluieren, welche Kinder von der Therapie profitierten, wurden die erreichten Ped-ACR-Scores und ein vollständiger Rückgang der klinischen Symptome untersucht.

Um die Definition einer Verbesserung im Sinne der Ped-ACR-Kriterien zu erfüllen, mussten die Patienten ihre Werte um mindestens 30% in 3 von 6 Variablen in Abhängigkeit zum Ausgangswerten verbessern. Sie konnten sich außerdem in einer Variable um nicht mehr als 30% verschlechtern.

Die letzte Messung des Therapieerfolges mit dem Ped-ACR-Score ergab bei 84,8% der Patienten eine Verbesserung von 30%, bei 75,5% eine Verbesserung von 50% und bei 61,6% eine Verbesserung von 70%.

Die unter Therapie maximal erreichte Verbesserung betrug bei 92,6% der Patienten 30%, bei 86,9% der Patienten 50% und bei 75,1% der Patienten 70%.

Kinder mit einer systemischen Arthritis hatten einen schlechteren maximalen Ped-ACR-Score als Kinder mit nicht-systemischen Arthritiden. 54,7% der Kinder mit einer systemischen Arthritis erreichten einen maximalen Ped-ACR-Score von 70, wohingegen 95,5% der Kinder mit einer Psoriasis-Arthritis einen maximalen Ped-ACR-Score von 70 erreichten.

Ob ein vollständiger Rückgang der klinischen Symptome im Sinne der Kriterien BSG < 20 mm/h, Morgensteifigkeit < 15 Minuten, CRP < 15 mg/l und Abwesenheit von Schmerz und Schwellung unter Therapie stattfand, konnte bei 445 Patienten anhand der oben genannten Kriterien evaluiert werden. 40,9% der untersuchten Patienten hatten in den ersten 24 Monaten der Therapie zu mindestens einem Zeitpunkt einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome.

Insgesamt wurden 368 Ereignisse, die die oben genannten Kriterien erfüllen, gezählt. Das sind pro Kind zwei Zeitpunkte mit einem vollständigen Rückgang der klinischen Symptome. Am häufigsten hatten die Kinder nach sechs oder nach zwölf Monaten einen vollständige Rückgang der klinischen Symptome (je 23,6% der Patienten). Nach 18 Monaten hatten 20% und nach 24 Monaten 14,7% der Kinder einen vollständige Rückgang der klinischen Symptome.

Patienten mit einem niedrigen CHAQ zu Therapiebeginn erlebten häufiger einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome unter Therapie als Patienten mit einem hohen CHAQ ($p < 0,0001$). Der CHAQ-Mittelwert betrug bei Patienten mit vollständigem Rückgang klinischer Symptome 0,76 und ohne vollständigen Rückgang der klinischen Symptome 1,05.

Hatten die Patienten zu Therapiebeginn eine geringe Zahl aktiver Gelenke, fand häufiger ein vollständiger Rückgang der klinischen Symptome statt ($p < 0,0001$). Der Mittelwert der aktiven Gelenke zu Therapiebeginn bei Kindern, die im Therapieverlauf keinen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome hatten, waren 11 Gelenke, bei Kindern mit einem solchen Zustand 7 Gelenke.

Der größte Patientenanteil, der einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome unter Therapie hatte, war bei Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis (66,7% der Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis), gefolgt von der Psoriasisarthritis (53,6%), der Enthesitis assoziierten Arthritis (50%), der extended Oligoarthritis, (46,5%), der seropositiven Polyarthritis (34%) und der seronegativen Polyarthritis (33,1%). Am seltensten erreichten Patienten mit systemischer Arthritis einen Zustand mit vollständigem Rückgang der klinischen Symptome (32,9% der Patienten mit einer systemischen Arthritis).

Zwischen globaler Selbst- bzw. Fremdbeurteilung zu Therapiebeginn und einem vollständigen Rückgang der klinischen Symptome unter Therapie bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$). Patienten mit einer niedrigen VAS zu Therapiebeginn erlebten häufiger einen Zustand mit vollständigem Rückgang der klinischen Symptome als Patienten mit einer hohen VAS zu Therapiebeginn. Patienten, die diesen Zustand nicht erreichten (bzw. deren Eltern) beurteilten sich (bzw. ihr Kind) auf der VAS-Skala (Werte 1-10) durchschnittlich mit 6,1 zu Therapiebeginn. Patienten, die einen solchen Zustand erreichten (bzw. deren Eltern) beurteilten

sich (bzw. ihr Kind) durchschnittlich mit 5,1 zu Therapiebeginn. Der Arzt beurteilte Patienten, die unter Therapie keinen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome erlebten durchschnittlich mit 6,9 und Patienten, die diesen erlebten, mit 6,0 zu Therapiebeginn.

In der vorliegenden Patientengruppe erlebten Jungen zu 46,5% einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome unter Therapie, Mädchen zu 38,8%. Die Signifikanz für einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome in Abhängigkeit vom Geschlecht war im Chi-Quadrat-Test mit 0,1 grenzwertig.

Der Patientenanteil, bei dem eine Kombinationstherapie aus Etanercept und MTX zu einem vollständigen Rückgang der klinischen Symptome führte, war größer als der Patientenanteil, bei dem unter Monotherapie mit Etanercept ein solcher Zustand herrschte (42,6% Kombinationstherapie, 33,7% Monotherapie mit Etanercept). Die Signifikanz im Chi-Quadrat-Test war grenzwertig (0,1).

Patienten mit einer kürzeren Dauer der Morgensteifigkeit erlebten häufiger einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome. Sie hatten eine mittlere Dauer der Morgensteifigkeit zu Therapiebeginn von 39 Minuten, Patienten ohne einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome eine mittlere Dauer von 47 Minuten.

Bei den Patienten mit einem vollständigen Rückgang der klinischen Symptome waren die Entzündungswerte zu Therapiebeginn niedriger. Sie hatten zu Therapiebeginn eine BSG von 31,7 mm/h, Patienten ohne einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome eine BSG von 38,7 mm/h ($p=0,01$). Ähnlich verhielt es sich mit der CRP: Patienten mit einem vollständigen Rückgang der klinischen Symptome hatten zu Therapiebeginn ein CRP von 29,6 mg/dl, Patienten ohne von 35,9 mg/dl ($p=0,2$).

Für HLA-B27 ($p=0,1$), ANA ($p=0,5$), begleitende Therapie mit Kortikosteroiden ($p=0,4$) und Alter bei Krankheitsbeginn ($p=1,0$) konnte kein Zusammenhang zum Stattfinden eines vollständigen Rückgangs der klinischen Symptome gefunden werden.

Der Zusammenhang zwischen dem maximal erreichten Ped-ACR-Score und vollständigem Rückgang der klinischen Symptome unter Etanercepttherapie war signifikant ($p < 0,0001$). Patienten mit einem maximalen Ped-ACR-Score von 30% hatten zu 19% einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome und Patienten mit einem maximalen Ped-ACR-Score von 50% zu 11,1%. Bei einem maximalen JRA-Score von 70% erreichten 59,2% einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome.

Die Gruppe der Patienten, bei denen mindestens ein vollständiger Rückgang der klinischen Symptome im Therapieverlauf stattfand, ist kleiner als die derer, bei denen keiner stattfand. Es gibt Voraussetzungen, unter denen ein vollständiger Rückgang der klinischen Symptome häufiger auftritt: persistierende Oligoarthritis (bzw. Psoriasis- oder Enthesitis assoziierte Arthritis), niedriger Ausgangs-CHAQ, geringe Anzahl von aktiver Arthritis betroffener Gelenke, männliches Geschlecht, niedrige Patienten-VAS, niedrige Arzt-VAS, gleichzeitige Therapie mit MTX und mindestens ein JRA-Score von 70 im Verlauf der Therapie.

3.4. Entwicklung des CHAQ bei Kindern, die ihre Therapie beenden

Bei 136 Patienten wurde eine Beendigung der Etanercepttherapie registriert. Die am häufigsten für den Abbruch angegebenen Gründe waren Ineffektivität (37,76%) und Remission (26,57%). Unerwünschte Wirkungen gaben 13,29% der Patienten, die ihre Therapie beendeten, als Grund an. Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind in der hier untersuchten Patientengruppe unter Etanercepttherapie aufgetreten: Marklagerveränderung (1), Uveitis (4), Stevens-Johnson-Syndrom (1), Infektneigung (3), Stomatitis (1), Schilddrüsen-CA (1), Cholezystitis (1), Ösophagitis (1), persistierende Entzündung (1), HWS-Beschwerden (1), allergische Konjunktivitis (1), Colitis ulzerosa (1), schwere Darmbeteiligung im Sinne eines Morbus Crohn (1), Entwicklung einer Amyloidose (1) und Demyelinisierung (1).

Bei 41,7% der Patienten, die ihre Therapie vorzeitig beendet haben, fand dies im ersten Therapiejahr statt, bei 30,2% der Patienten im zweiten Jahr, bei 12,9% der Patienten im dritten Jahr, bei 9,4% der Patienten im vierten Jahr, bei 5% der Patienten im fünften Jahr und bei einem Patienten (0,7%) im sechsten Jahr nach Therapiebeginn.

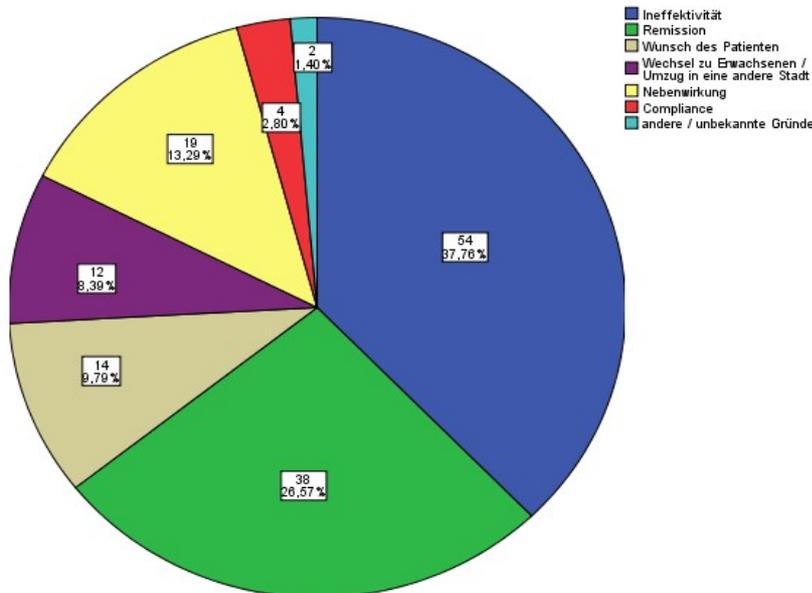


Abbildung 24: Gründe für eine Therapiebeendigung (n=143).

Die körperliche Beeinträchtigung unter Etanercepttherapie wurde bei 82 Patienten, die ihre Therapie wegen Ineffektivität oder Remission beendet haben, untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Veränderung der CHAQ-Werte über den Zeitverlauf ($p < 0,0001$). Vergleicht man die CHAQ-Werte der Patienten, die ihre Therapie wegen Remission beendet haben mit denen, die ihre Therapie wegen Ineffektivität beendet haben, unterscheiden sich die CHAQ-Werte dieser Patientengruppen unter Therapie nicht signifikant ($p = 0,1$). Patienten mit einem Therapieende aufgrund von Ineffektivität haben höhere CHAQ-Werte.

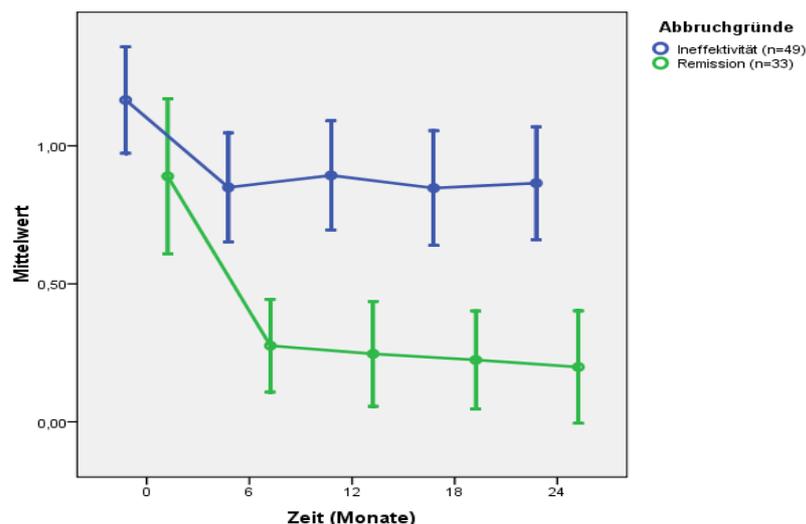


Abbildung 25: CHAQ-Werte bei Patienten in Abhängigkeit vom Abbruchgrund (n=82). Das Procedere „Last observation carried forward“ wurde verwendet, um eine ausreichend große Patientengruppe untersuchen zu können.

4. Diskussion

4.1. Körperlicher Funktionsstatus vor Etanercepttherapie

Zur Beurteilung, wie sehr die körperlichen Funktionen bei an JIA erkrankten Kindern vor Etanercepttherapie beeinträchtigt waren, wurde der CHAQ verwendet. Für diese Messmethode wurde von Ruperto et al. 1997 folgende Einteilung des Behinderungsausmaßes vorgeschlagen: CHAQ=0: keine, CHAQ=0,1-0,5: milde, CHAQ=0,6-1,5: moderate und CHAQ>1,5: eine schwere Behinderung.

Nach dieser Einteilung lagen die Kinder im vorliegenden Patientenkollektiv mit einem CHAQ-Mittelwert von 0,94 zu Therapiebeginn im unteren Mittel einer moderaten Behinderung. 10,6% der Kinder hatten laut CHAQ zu Beginn keine Behinderung, 20,8% jedoch eine schwere Behinderung.

Bei der Untersuchung des Einflusses verschiedener klinischer Parameter auf die körperliche Beeinträchtigung waren Kinder, die an einer systemischen Arthritis, an einer Polyarthritits oder an einer extended Oligoarthritits erkrankt waren, stärker betroffen. Außerdem traten bei hohen Entzündungswerten hohe CHAQ-Werte auf. Patienten, deren Alltag durch Schmerzen, eine große Anzahl aktiver Gelenke, lang andauernde Morgensteifigkeit und die Notwendigkeit von Hilfsmitteln bestimmt wurde, waren ebenso stärker betroffen wie Kinder, die ihr derzeitiges Befinden auf einer VAS als „sehr schlecht“ einstufen, bzw. durch Eltern oder Arzt auf dieser Skala als schwer betroffen eingestuft wurden. Auch eine Begleitmedikation mit MTX oder Kortikosteroiden ging mit höheren CHAQ-Werten zu Therapiebeginn einher.

Bei Oliveira et al. (2007) waren CHAQ-Scores von Patienten mit systemischer Arthritis, extended Oligoarthritits und Polyarthritits höher als bei Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritits. Ähnlich waren die Patienten der vorliegenden Untersuchung betroffen: Patienten mit systemischer Arthritis, Polyarthritits und extended Oligoarthritits hatten die CHAQ-Mittelwerte 1,13, 1,0 und 0,81, Patienten mit persistierender Oligoarthritits hatten einen CHAQ-Mittelwert von 0,34 zu Therapiebeginn. Nach dem oben genannten Schema spricht dies bei systemischer Arthritis, Polyarthritits und extended Oligoarthritits im Mittel für eine moderate Behinderung, bei persistierender Oligoarthritits für eine im Mittel milde Behinderung.

Faktoren, die laut Flato et al. (2003) einen fortdauernden Krankheitsverlauf und ausgeprägte Gelenkerosionen begünstigen, sind ein Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit, eine große Zahl durch Arthritis betroffener Gelenke, eine über lange Zeit erhöhte BSG und positive IgM Rheumafaktoren (RF) in den ersten sechs Monaten. Eine ausgeprägtere Behinderung trat häufiger auf bei weiblichen Patienten, bei einer symmetrischen Gelenkaffektion, bei Beteiligung des Hüftgelenks, bei über lange Zeit erhöhter BSG und bei positivem IgM RF (Flato et al. 2003). Im untersuchten Patientenkollektiv bestanden zu Therapiebeginn hierzu Übereinstimmungen hinsichtlich der BSG-Erhöhung und dem symmetrischen Gelenkbefall (Kinder mit Polyarthritits bzw. extended Oligoarthritits waren schwerer betroffen). Die IgM Rheumafaktoren und die Beteiligung des Hüftgelenks wurden nicht speziell mit berücksichtigt.

Zu Therapiebeginn hatten mehr als die Hälfte aller Patienten (58,7%) acht oder weniger aktive Gelenke. Zwischen der Anzahl aktiver Gelenke und dem CHAQ bestand eine Korrelation: je höher die Anzahl aktiver Gelenke, desto größer war der Grad der Behinderung.

Die BSG lag bei Therapiebeginn durchschnittlich bei 36,0 mm/h (SD \pm 28,1) und das CRP bei 34,0 mg/l (SD \pm 46,1) zu Therapiebeginn. Zwischen der Höhe der BSG und den CHAQ-Werten bzw. der Höhe des CRP und den CHAQ-Werten bestand ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit ($p < 0,0001$).

Weil eine große Anzahl betroffener Gelenke und eine über lange Zeit hohe BSG unter anderem einen fortdauernden Krankheitsverlauf und eine ausgeprägte Gelenkerosion begünstigen (Flato et al., 2003), bestätigten diese Ergebnisse die Notwendigkeit einer frühzeitigen, die Anzahl aktiver Gelenke vermindern und den Entzündungsprozess unterbrechenden, Behandlung.

Dequer und Mardjuardi teilten 1982 eine Gruppe von 96 Patienten, welche an JCA erkrankt waren, in funktionelle Klassen ein, um die prognostischen Faktoren der JCA zu evaluieren. Hierbei stellte sich heraus, dass ANA und HLA-B27 in allen Gruppen gleich anzutreffen war. ANA bzw. HLA-B27 erlauben demnach keine Aussage über die Schwere der JCA (Dequer und Mardjuari, 1982).

Prieur und Chedville beschrieben in einem Bericht über die prognostischen Faktoren der JIA, dass Patienten, welche männlich, an Psoriasis-Arthritis erkrankt und HLA-B27 positiv sind, häufiger an Sakroileitis erkranken (ebenso Patienten mit einer Enthesitis assoziierten Arthritis des Knies und der Füße). Außerdem tritt eine chronische Uveitis häufiger bei Patienten mit einer ANA positiven Oligoarthritits auf (Prieur und Chedville, 2001).

Laut Horneff (2007) treten ANA häufig bei Kindern mit Oligoarthritis, extended Oligoarthritis und Psoriasis und Arthritis auf, HLA-B27 häufig bei Kindern mit Enthesitis assoziierter Arthritis und Psoriasisarthritis. Außer bei der extended Oligoarthritis sind die Kinder bei diesen Subtypen im Mittel nicht besonders schwer betroffen.

Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung waren 62,6% bzw. 79,2% der Patienten seronegativ hinsichtlich ANA bzw. für das HLA-B27 Antigen. Bei Patienten mit und ohne ANA, bzw. HLA-B27, unterschieden sich die CHAQ-Werte nicht.

ANA und HLA-B27 treten unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung auf, wahrscheinlich weil sowohl ANA als auch HLA-B27 bei unterschiedlichen Subtypen der JIA vorkommen.

Pouchot et al. zeigten 2004, dass der CHAQ altersunabhängig ist und somit geeignet ist, um an JIA erkrankte Kinder unterschiedlichen Alters miteinander zu vergleichen. Auch in der hier untersuchten Patientengruppe hatten weder das aktuelle Alter noch das Alter bei Krankheitsbeginn Einfluss auf den CHAQ-Wert zu Therapiebeginn.

Laut einer von Minden et al. 2002 veröffentlichten Untersuchung bestehen keine Zusammenhänge zwischen Geschlecht, Alter zu Krankheitsbeginn oder JIA-Subtyp und HAQ. Der HAQ ist ein bei Erwachsenen verwendeten Fragebogen zu Beurteilung der Einschränkung körperlicher Funktionen. Übereinstimmungen bestehen in der vorliegenden Patientengruppe für das Alter zu Krankheitsbeginn und das Geschlecht.

Der Mittelwert des Alters bei Krankheitsbeginn betrug 6,6 Jahre. Dieser variierte in den einzelnen JIA-Subgruppen. Kinder mit systemischer Arthritis, mit seronegativer Polyarthritits, mit persistierender Oligoarthritis und mit extended Oligoarthritis hatten einen mittleren Krankheitsbeginn vor dem siebten Lebensjahr. Kinder mit einer seropositiven Polyarthritits und mit einer Enthesitis assoziierten Arthritis hatten einen mittleren Krankheitsbeginn nach dem elften Lebensjahr. Eine ähnliche Verteilung des Alters zu Krankheitsbeginn wurde von Woo und Wedderburn 1998 beschrieben. Laut Woo und Wedderburn häuft sich der Beginn der systemischen Arthritis um das zweite Lebensjahr, während ein Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter selten ist. An einer persistierenden Oligoarthritis erkranken hauptsächlich Mädchen um das dritte Lebensjahr. Die rheumafaktorpositive Polyarthritits tritt hauptsächlich im Pubertätsalter auf, hat eine schlechte Prognose und persistiert ins Erwachsenenalter. Die

Enthesitis assoziierte Arthritis tritt gehäuft im Pubertäts- oder Vorpubertätsalter zum ersten Mal auf (Woo und Wedderburn, 1998).

Die mittlere Dauer der JIA bis zu Beginn der Etanercepttherapie betrug 5,16 Jahre, der CHAQ-Wert war unabhängig von der Erkrankungsdauer bis zu Therapiebeginn. Auch eine kurze Krankheitsdauer kann mit einem hohen CHAQ einhergehen. Demnach determinieren der Subtyp und die Anzahl aktiver Gelenke deutlicher den Grad der Behinderung als die Krankheitsdauer. Die Erkrankung muss folglich nach dem Ausmaß der Krankheitsaktivität und nicht nach ihrer Dauer behandelt werden. Eine frühe, angemessene Behandlung ist notwendig, um sicher zu gehen, dass ein bestmögliches Kurz- und Langzeitergebnis erzielt wird (Sawhney, 2002).

Bei Patienten mit RA nimmt der Werte des HAQ pro zusätzlichem Krankheitsjahr um 0,02 und 0,03 zu (Aletaha, 2005). Im Gegensatz zu Untersuchungen bei der RA konnten bei Kindern keine höheren CHAQ-Werte bei einer längeren Dauer der Krankheit festgestellt werden. Das fanden auch Minden et al. (2007), die die Langzeitentwicklung der JIA untersuchten. Bei Minden et al. bestand zwar eine Abhängigkeit zwischen dem HAQ und der Krankheitsaktivität ($p < 0,0001$), jedoch keine zwischen der Krankheitsdauer und dem HAQ.

Zu Therapiebeginn hatten Patienten, die gleichzeitig mit MTX bzw. mit Kortikosteroiden behandelt wurden, einen etwas höheren CHAQ als Patienten, die diese Therapie nicht erhielten. Der Unterschied war nicht signifikant.

Aletaha und Ward (2006) stellten in einer Untersuchung an RA-Patienten fest, dass zwischen Schmerz und HAQ ein Zusammenhang der Art besteht, dass eine Zunahme des HAQ-Scores um 0,1 mit einer Zunahme von 1 cm auf der VAS-Skala für Schmerz einhergeht. Schmerz ist, neben der Anzahl der geschwollenen Gelenke, der Hauptprädiktionsfaktor für Behinderung (Flato et al., 1998) und beeinflusst die elterliche Einschätzung des Kindes (Ravelli et al., 2001). In der vorliegenden Patientengruppe waren Kinder mit hohen Werten auf der Schmerzskala stärker betroffen als Kinder mit niedrigen Werten auf der Schmerzskala. Die CHAQ-Werte waren signifikant höher ($p > 0,0001$).

Die globale Beurteilung des Arztes hat im Vergleich zu anderen Messmethoden, wie zum Beispiel der globalen Beurteilung durch die Eltern oder Laborparameter, die beste Aussagekraft

in der Beurteilung des Patientenbefindens (Moretti et al., 2004). Die hier untersuchte Skala zur globalen Beurteilung (VAS) durch den Arzt hatte ebenso, wie die globale Beurteilung durch den Patienten, bzw. dessen Eltern, eine signifikante Abhängigkeit vom CHAQ ($p < 0,0001$).

Eine lange Dauer der Morgensteifigkeit (MW: 43,5 Minuten) erhöht das Ausmaß der körperlichen Behinderung gemessen am CHAQ signifikant ($p < 0,0001$). Flato et al. (1998) fanden zwischen Morgensteifigkeit und CHAQ eine moderate Abhängigkeit.

Eine zunehmende Behinderung geht bei JIA mit einem zunehmenden Bedarf an Hilfsmitteln einher, die das alltägliche Leben erleichtern ($p < 0,0001$).

Für an JIA erkrankte Kinder gibt es Bereiche des Alltags, die durch ihre körperliche Beeinträchtigung schwerer zu bewältigen sind, und andere, die den Kindern leichter fallen.

Bei Pouchot et al. (2004) und bei Oliveira et al. (2007) hatten die Kinder besonders große Schwierigkeiten in den Domänen „Tätigkeiten“, „Greifen“ und „Ankleiden und Körperpflege“. Leicht fielen den Kindern Dinge wie „Aufstehen“ und „Essen“.

Bei der Datenauswertung der vorliegenden Patientengruppe überwog zu Therapiebeginn in fast allen Domänen die Aussage der Kinder/Eltern, dass die abgefragten Dinge „ohne Probleme“ durchgeführt werden können. Ausgenommen waren hiervon die Domänen „Reichweite“ und „Tätigkeiten“, hier hat die überwiegende Zahl der Kinder „einige Probleme“ bzw. „große Probleme“.

Die geringsten Schwierigkeiten bereiteten den Kindern vor Therapiebeginn Tätigkeiten in Verbindung mit „Essen“ und „Gehen“. Hierbei sollten die Kinder angeben, wie schwer es ihnen fällt, Fleisch selbst zu schneiden, eine Tasse oder ein Glas zum Mund zu führen, eine Packung Cornflakes zu öffnen, im Freien auf ebenem Boden zu gehen und fünf Stufen hinaufzusteigen. Der CHAQ-Mittelwert zu Therapiebeginn war 0,75 (Essen) und 0,8 (Gehen).

Die Domäne „Tätigkeiten“ enthält Verrichtungen wie Einkaufen, ins Auto ein- und aussteigen, Fahrrad- bzw. Dreirad fahren, Hausarbeiten machen, Rennen und Spielen. Neben den „Tätigkeiten“ des Alltags bereitete das „Greifen“ von Gegenständen und die Durchführung von „Ankleiden und Körperpflege“ den Kindern größere Probleme.

4.2. Körperliche Funktionen und Durchführbarkeit alltäglicher Dinge unter Therapie

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes bei einer kleinen Zahl von JIA-Patienten unter Etanercepttherapie wurde zuerst von Lovell et al. (2000) beschrieben. Die von Lovell et al. durchgeführte Studie bestand zuerst aus einer offenen (drei Monate) und nachfolgend aus einer Doppelblindstudie (vier Monate). Nach Beendigung der Studie wurden die Patienten für weitere vier Jahre unter Therapie beobachtet. Zu Therapiebeginn hatten die Patienten im Mittel einen CHAQ von 1,5, nach sieben Monaten Etanercepttherapie einen CHAQ von 0,8, nach zwei Jahren von 0,7 und nach vier Jahren von 0,6.

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Untersuchung von Horneff et al. (2004). Hierbei ist zu beachten, dass es sich um das gleiche Datenregister wie das hier vorliegende handelt und einige Patientendaten von Horneff et al. auch in dieser Arbeit verwendet wurden. Dennoch ist die deutliche Verminderung des CHAQ-Wertes ein Ausdruck einer starken Verbesserung der körperlichen Funktionen von JIA-Patienten.

In der hier untersuchten Patientengruppe verbesserten sich die CHAQ-Werte aller Patienten unter Etanercepttherapie bereits in den ersten sechs Monaten. Während der CHAQ-Mittelwert zu Beginn der Therapie 0,92 betrug, verminderte er sich nach sechs Monaten auf 0,39. Am deutlichsten verbesserte sich der CHAQ in den ersten sechs Monaten, danach verringerte er sich nur noch leicht und schwankte im folgenden Untersuchungszeitraum um die Werte 0,3 bis 0,4.

Die Aussagekraft des CHAQ-Wertes für schwer betroffene Patienten erwies sich als gut, die rapide Verringerung der CHAQ-Werte zeigt die Verbesserung der körperlichen Funktionen. Für Patienten mit einem niedrigeren Ausgangs-CHAQ hatte der CHAQ nur eine geringe Sensitivität, um im Zeitverlauf eine Verbesserung anzuzeigen, ein CHAQ von 0 zu Beginn der Therapie ist nicht verbesserbar. Dieser „Ceiling“-Effekt wurde unter anderem bei Dempster et al. 2001 beschrieben.

Sowohl zu Therapiebeginn, als auch unter Therapie waren die Patienten in einigen Bereichen des Alltags mehr- und in anderen Domänen weniger stark eingeschränkt.

Unter Therapie verbesserte sich die Fähigkeit der Patienten, Tätigkeiten im Alltag durchzuführen. Der Mittelwert der Domänen „Ankleiden und Körperpflege“, „Aufstehen“, „Essen“ und „Gehen“ verminderte sich um die Hälfte, in den weiteren Domänen weniger.

Laut der von Ruperto et al. (1997) aufgestellten Kategorisierung, welche sich mit dem Grad der

körperlichen Behinderung beschäftigt, entsprechen Mittelwerte der Domänen einer „moderaten Behinderung“ zu Therapiebeginn (CHAQ 0,6-1,5). Nach sechs Monaten handelte es sich demnach um eine milde Behinderung in den Domänen „Ankleiden und Körperpflege“, „Aufstehen“, „Essen“, „Gehen“, „Körperpflege“ und „Reichweite“ (CHAQ 0,1-0,5). In der Domäne „Greifen“ wurde nach zwölf Monaten eine „milde Behinderung“ erreicht, in der Domäne „Tätigkeiten“ erst nach 18 Monaten (MW: 0,58).

Die CHAQ-Domänen enthalten Dinge, die zur Bewältigung des Alltags notwendig sind und andere, die vermieden werden können. Zum Beispiel enthalten die Domänen „Essen“ und „Gehen“ Tätigkeiten, die man täglich durchführt, „eine Tasse oder ein Glas zum Mund führen“ oder „fünf Stufen hinaufgehen“, mit denen ein Kind also trotz schwerer Beeinträchtigung irgendwie zurecht kommen muss.

Die CHAQ-Domäne „Tätigkeiten“ enthält Bereiche des alltäglichen Lebens, die man ständig durchführt, etwa „einsteigen in ein Auto oder Schulbus und aussteigen“. Jedoch enthält diese Domäne auch andere Dinge, die man – besonders unter Schmerzen oder mit Gelenken, deren Beweglichkeit eingeschränkt ist – unter Umständen vermeidet und deswegen nicht so geübt darin ist, z.B. „Fahrrad oder Dreirad fahren“. Die Antwort mit der höchsten Punktzahl ist zur Bewertung eines Tätigkeitsfeldes ausschlaggebend. Daher haben Domänen, die ausschließlich Fragen enthalten, die zur Bewältigung des Alltags notwendig sind und durchgeführt werden müssen, ein besseres Ergebnis als Domänen, die Tätigkeiten enthalten, welche nicht unbedingt notwendig sind und umgangen werden können.

Beim Vergleich der Inhalte der CHAQ-Domänen untereinander fällt auf, dass sich zwar zwei CHAQ-Domänen inhaltlich mit dem Anziehen und der Körperpflege beschäftigen, das sich aber die Domäne „Ankleiden und Körperpflege“ mit feinmotorisch anspruchsvolleren Dingen wie „Schnürsenkel zumachen, Knöpfe schließen und öffnen“, „Fingernägel schneiden“, „Socken anziehen“ und „Haare waschen“ beschäftigt, während der Bereich „Körperpflege“, in welchem nach Tätigkeiten wie „den ganzen Körper waschen und abtrocknen“, „baden“, „auf die Toilette bzw. den Nachttopf setzen und davon aufstehen“, „Zähne putzen“ und „Haare kämmen/bürsten“ gefragt wird, eher „ganzheitliche“ Tätigkeiten abfragt. Diese in ihren Ansprüchen an die Feinmotorik unterschiedlichen Fragen führen zu verschiedenen hohen CHAQ-Werten in den beiden Domänen.

Mögliche Unterschiede in der Bewertung der Fragen kann es aufgrund des Alters geben. Der CHAQ ist für alle Altersgruppen validiert und enthält pro Domäne mindestens eine für jede

Altersgruppe gültige Frage (Pouchot et al., 2004). Trotzdem könnte zum Beispiel die Frage nach „Rennen und Spielen“ von Eltern älterer Kinder nach dem Aspekt „Rennen“ beurteilt werden – was unter Umständen große Probleme bereiten kann, von Eltern jüngerer Kinder könnte die Frage unter dem Aspekt „Spielen“ beurteilt werden, was sicherlich für jedes Kind in unterschiedlichen Ausmaßen möglich ist (Pouchot et al., 2004).

Um den Einfluss klinischer Parameter zu Therapiebeginn auf die Beeinträchtigung körperlichen Funktionen unter Etanercepttherapie herauszufinden, wurden die Werte der zu untersuchenden Parameter in Gruppen eingeteilt und deren CHAQ unter Therapie untersucht. Die CHAQ-Werte entwickelten sich unter Therapie unterschiedlich, verminderten sich jedoch immer.

Bei allen JIA-Subtypen verminderten sich die CHAQ-Werte unter Therapie. Den niedrigsten CHAQ unter Therapie hatten Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis, wobei diese auch den niedrigsten CHAQ vor Therapiebeginn hatten.

Patienten mit einer systemischen Arthritis hatten eine starke Verminderung der CHAQ-Werte nach sechs Monaten. Allerdings sprechen diese Patienten laut Horneff et al. (2004) und Quartier et al. (2003) am wenigsten gut auf eine Therapie mit Etanercept an. Die mittleren CHAQ-Werte der Patienten betragen unter Behandlung 0,2. Dies entspricht nach Ruperto et al. (1997) einer milden Behinderung. Patienten mit der Diagnose „Polyarthritis“ hatten den höchsten CHAQ zu Therapiebeginn und haben, trotz Etanercepttherapie, die höchsten CHAQ-Werte unter Therapie. Die seropositive Polyarthritis hatte hierbei niedrigere Werte (CHAQ=0,4) als die seronegative Polyarthritis (CHAQ=0,6). Die Polyarthritis ist die Form der JIA mit der schlechtesten Prognose und der größten Gelenkdestruktion (Woo und Wedderburn, 1998).

Die nach BSG zu Therapiebeginn eingeteilten Gruppen hatten, unabhängig von der Ausgangs-BSG, eine starke Verminderung der CHAQ-Werte auf niedrige CHAQ-Werte. Zu ähnlichen Ergebnissen führte die Untersuchung der CRP-Werte.

Eine hohe BSG bedeutet eine starke systemische Entzündung und führt zu Therapiebeginn zu einem hohen CHAQ. Flato et al. (2003) zeigten, dass die BSG ein prädiktiver Wert für das Ausmaß der Gelenkerstörung ist. Bei Horneff et al. (2004) verringert sich im Verlauf der Therapie die BSG von 40mm/h zu Therapiebeginn auf 17mm/h. Durch eine niedrige BSG unter Therapie wird unter Umständen das Fortschreiten der Gelenkdestruktion aufgehalten. Eine hohe BSG zu Therapiebeginn geht zwar mit einer ausgeprägten Entzündungsaktivität und bei

Fortbestehen mit einer massiven Gelenkzerstörung einher, kann aber unter Therapie mit Etanercept bei Patienten mit einer anfänglich hohen BSG zu einer ebenso guten Verbesserung körperlicher Funktionen, gemessen am CHAQ, führen wie bei Patienten mit einer anfänglich niedrigen BSG.

Bei Mädchen verminderten sich die CHAQ-Werte stärker. Sie begannen die Therapie zwar mit einem höheren CHAQ, erreichen aber doch unter der Therapie gleich hohe CHAQ-Werte wie Jungen. Laut Flato et al. (2003) ist unter anderem weibliches Geschlecht ein prädiktiver Wert für eine schwere Behinderung. Bei Oen et al. (2002) haben weibliche JIA-Patienten seltener eine weitreichende Berufsausbildung. Mädchen sind zu Therapiebeginn schwerer betroffen als Jungen, haben aber unter Therapie ähnliche CHAQ-Werte wie Jungen, profitieren also in hohem Maße von der Therapie.

Hinsichtlich der Therapie mit Kortikosteroiden bestanden keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Kortikosteroidtherapie. Patienten mit Kortikosteroid-Therapie hatten höhere CHAQ-Werte zu Therapiebeginn und unter Therapie. Kortikosteroide werden ausschließlich bei schweren, unkontrollierten Krankheitsverläufen gegeben (Schmeling et al. 2001). Dies erklärt die schlechteren CHAQ-Werte von Patienten mit Kortikosteroid-Therapie.

Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus MTX und Etanercept behandelt wurden, hatten zwar zu Therapiebeginn etwas höhere CHAQ-Werte (0,94 vs. 0,79), im weiteren Verlauf verminderten sich ihre CHAQ-Werte jedoch stärker, als die der Patienten ohne zusätzliche MTX-Therapie. Die Kombination mit MTX scheint den Effekt der Etanercepttherapie zu unterstützen. Laut Schmeling et al. (2001) zeigt eine Kombinationstherapie aus MTX und Etanercept sehr gute Erfolge. Bei Horneff et al. (2004) hatten mehr Kinder, die mit einer Kombinationstherapie aus MTX und Etanercept behandelt wurden, eine klinische Remission als solche ohne Kombinationstherapie. Dies deutet auf eine Wirkungsverstärkung der Etanercepttherapie durch MTX hin.

Zwischen der globalen Beurteilung durch den Arzt, bzw. durch den Patienten (oder dessen Eltern), anhand einer VAS und dem CHAQ bestand zu Therapiebeginn ein Zusammenhang. Im Therapieverlauf verminderten sich die CHAQ-Werte aller Patienten. Trotz einer anfänglich

schlechten globalen Einschätzung, die mit anfänglich hohen CHAQ-Werten einherging, konnten alle Patienten unter Therapie eine Verbesserung ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit erreichen (Arzt-VAS: $p < 0,001$ und Patienten-VAS: $p < 0,0001$).

Die Anzahl aktiver Gelenke war zu Therapiebeginn signifikant abhängig vom CHAQ. Unter Therapie waren die CHAQ-Werte der in Gruppen eingeteilten Parameter nicht signifikant unterschiedlich, Patienten mit einer zu Therapiebeginn hohen Anzahl aktiver Gelenke und einer damit einhergehenden schweren Behinderung waren auch unter Therapie stärker in ihren körperlichen Funktionen beeinträchtigt.

Eine zu Therapiebeginn lange Dauer der Morgensteifigkeit und ein damit einhergehender hoher CHAQ hatten keinen Einfluss auf den CHAQ unter Therapie. Auch Patienten mit einer langen Dauer der Morgensteifigkeit konnten ihre körperlichen Funktionen verbessern.

Patienten aller JIA-Subtypen verbesserten unter Etanercept ihr körperliche Funktionsfähigkeit. Trotz hoher Werte in Entzündungsparametern (BSG/CRP), globaler Arzt- und Patientenbeurteilung und Dauer der Morgensteifigkeit zu Therapiebeginn verminderte sich der CHAQ stark. Außerdem verminderte sich bei Mädchen und unter MTX-Therapie der CHAQ stärker als bei Jungen und Patienten ohne begleitende MTX Therapie. Nur bei Patienten mit vielen betroffenen Gelenken zu Therapiebeginn verblieb der CHAQ unter Therapie höher als bei Patienten mit wenigen betroffenen Gelenken.

4.3. Therapiebeurteilung nach Ped-ACR-Kriterien und Rückgang der klinischen Symptome

Lovell et al. untersuchten 2000 in der bereits oben erwähnten Studie die Wirksamkeit von Etanercept bei JIA. Nach sieben Monaten hatten 80% der Patienten, die im doppelblinden Teil der Studie Etanercept erhalten hatten, eine Verbesserung von 30%, 72% der Patienten eine Verbesserung von 50% und 44% der Patienten eine Verbesserung von 70%. In der Gruppe der Patienten, die im doppelblinden Teil der Studie Placebo erhielten, hatten 35% eine Verbesserung von 30%, 23% eine Verbesserung von 50% und 19% der Patienten eine Verbesserung von 70% (Lovell et al., 2000). Die auf die Doppelblindstudie folgende Langzeitstudie haben 58 Patienten begonnen, nach zwei Jahren waren noch 48 Patienten an der Studie beteiligt. Nach 24 Monaten zeigten 81% der Patienten ein Ansprechen der Therapie von 30%, 79% ein Ansprechen von 50% und 67% ein Ansprechen von 70% (Lovell et al., 2006). Ähnlich waren die Ergebnisse bei den hier untersuchten Patienten: 75,1% der Patienten hatten unter Etanercepttherapie einen maximalen Ped-ACR-Score von 70, was einer Verbesserung um zumindest 70% in 3 von 6 Kriterien entspricht.

40,9% der hier untersuchten Kinder erreichten unter Etanercepttherapie zumindest einmal einen Zustand mit einem vollständigen Rückgang der klinischen Symptome in den ersten 24 Monaten der Therapie. Insgesamt wurden 368 Ereignisse mit vollständigem Rückgang der klinischen Symptome gezählt, dies sind pro Kind mit vollständigem Rückgang der klinischen Symptome zwei solche Ereignisse.

In einer von Wallace et al. 2005 veröffentlichten Untersuchung wurde das Remissionsverhalten in einer Gruppe mit 437 Patienten untersucht, welche für mindestens vier Jahre in Behandlung an den jeweiligen Studienzentren waren. Es wurden die prozentualen Anteile untersucht, welche die Patienten jeweils in klinischer Remission mit und ohne Medikation und aktiver, bzw. inaktiver, Krankheit verbrachten. 89% der Patienten erlebten einen Zustand der inaktiven Krankheit - insgesamt 878 Episoden, von diesen waren 26% eine klinische Remission ohne Medikation. 44% der Patienten (194) erlebten eine Remission ohne Medikamente. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Patientengruppe ist schwierig, da Wallace et al. die Patienten für mindestens vier Jahre untersuchten und die Patienten andere Medikamente als Etanercept erhielten.

In der hier untersuchten Patientengruppe betrug der Untersuchungszeitraum 24 Monate. Wallace

et al. berichten weiter darüber, dass Kinder mit einer persistierenden Oligoarthritis mehr Zeit in einem Stadium der inaktiven JIA verbringen als Kinder mit anderen JIA-Subtypen. Die wenigste Zeit verbrachten Kinder mit einer seropositiven Polyarthritits in einem Stadium der inaktiven Krankheit. Bei der vorliegenden Patientengruppe war der Anteil der Patienten in einem Zustand des vollständigen Rückgangs der klinischen Symptome in der Gruppe der Patienten mit persistierender Oligoarthritis am größten. 66,7% der Kinder mit einer persistierenden Oligoarthritis verbrachten zumindest eine gewisse Zeit mit vollständigem Rückgang der klinischen Symptome, wohingegen nur 33,1% bzw. 34% der Kinder mit einer (seronegativen bzw. seropositiven) Polyarthritits eine bzw. mehrere Rückgänge der klinischen Symptome unter Etanercept erlebten.

Fatini et al. (2003) fanden keine Unterschiede in der Zahl der Remissionen bei unterschiedlichem Alter zu Krankheitsbeginn oder Geschlecht. Dies entspricht weder den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, bei der 48,8% der Mädchen und 46,5% der Jungen einen vollständigen Rückgang der klinischen Symptome erlebten, noch Wallace et al. (2005). In der von Wallace et al. (2005) durchgeführten Untersuchung erlebten 86% der Jungen eine Remission und 49% der Mädchen.

Weitere Untersuchungen über das Stattfinden von Remissionen machten Minden et al. (2000) und Flato et al. (2003).

Bei Minden et al. (2000) hatten das Alter bei Krankheitsbeginn und die Entzündungsparameter zu Krankheitsbeginn keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Remission. Jedoch hatten HLA-B27 positive Patienten mit Oligoarthritis und einem späten Krankheitsbeginn (>6 Jahre) eine statistisch signifikant geringere Häufigkeit, eine Remission zu erleben.

Flato et al. (2003) berichteten, dass u.a. ein früher Krankheitsbeginn, IgM RF, eine über lange Zeit erhöhte BSG und viele von Arthritis betroffene Gelenke Risikofaktoren für das Ausbleiben von Remission waren. Die Daten der hier untersuchten Kinder zeigten, dass Patienten, die zu Therapiebeginn einen besseren Gesundheitszustand, gemessen an CHAQ-Score, Anzahl aktiver Gelenke und globaler Beurteilung durch Arzt bzw. den Patienten hatten, häufiger einen Zustand mit vollständigem Rückgang der klinischen Symptome erlebten als Patienten, die zu Therapiebeginn in diesen Bereichen schwerer betroffen waren. Patienten, die einen vollständigem Rückgang der klinischen Symptome erlebten, hatten einen CHAQ-Mittelwert von 0,76 zu Therapiebeginn, Patienten, die keinen erlebten, von 1,05 ($p < 0,0001$).

4.4. Entwicklung der körperlichen Funktionen vor Therapiebeendigung

Einige Patienten beendeten ihre Etanercepttherapie. Die häufigsten Gründe für ein Beenden der Therapie waren Ineffektivität (31,1%), Remission (24,3%) und Nebenwirkungen (17,5%).

Die JIA beeinträchtigte das Leben der untersuchten Kinder vor Therapiebeginn unterschiedlich stark. Alle Kinder hatten zu Therapiebeginn Beeinträchtigungen in ihrer körperlichen Funktion und profitierten von der Therapie. Kinder, die ihre Therapie wegen Remission beendeten waren vor der Therapie und während der Therapie geringer in ihrer körperlichen Funktion beeinträchtigt, sie hatten niedrigere CHAQ-Werte. Kinder, die wegen Ineffektivität die Therapie beendeten, waren stärker eingeschränkt, sie hatten höhere CHAQ-Werte zu Therapiebeginn und während der Therapie. Jedoch waren in beiden Patientengruppen die CHAQ-Werte unter Therapie niedriger als zu Therapiebeginn.

Für alle Patienten, unabhängig davon, wie schwer sie zu Therapiebeginn beeinträchtigt waren oder ob sie ihre Therapie vorzeitig beendet haben, bedeutet eine Therapie mit Etanercept eine – wenn auch unterschiedliche starke – Verminderung der körperlichen Einschränkung und Verbesserung der körperlichen Fähigkeiten.

5. Zusammenfassung

Die funktionelle Einschränkung körperlicher Funktionen wurde prospektiv bei 474 Kindern mit JIA untersucht, bei denen eine Therapie mit dem TNF-Antagonisten Etanercept durchgeführt wurde. Hierzu wurden die Patienten in einem seit 2001 deutschlandweit geführten Register erfasst. Dokumentiert wurde die funktionelle Beeinträchtigung von Prozeduren des täglichen Lebens mit dem Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), einem für Patienten mit JIA oder anderen kindlich rheumatologischen Erkrankungen evaluiertem Fragebogen. Zusätzlich wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt die BSG, der CRP-Serumspiegel, die Anzahl aktiver Gelenke, die Dauer der Morgensteifigkeit, das Ausmaß der Schmerzen und der globalen Krankheitsaktivität mittels VAS und die Anzahl benötigter Hilfsmittel erfasst. Als mögliche einflussnehmende Faktoren wurden das Vorhandensein von ANA und HLA-B27 sowie die Begleitmedikation dokumentiert.

Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, die an einer JIA erkrankt waren. Die JIA ist die häufigste chronische Autoimmunerkrankung im Kindesalter. Ihre Ätiologie ist bisher weitgehend unbekannt, in der Pathogenese sind Autoimmunercheinungen und Entzündung von Bedeutung. Zahlenmäßig überwiegen Mädchen, Erkrankungsalter und Altersgipfel sind abhängig vom Subtyp der Erkrankung. Symptome der JIA sind Schwellung, Rötung, Bewegungseinschränkung, Morgensteifigkeit und Schmerzhaftigkeit der Gelenke, die mit einer Erhöhung der Entzündungsparameter einhergehen. Die Symptome können neben einer Veränderung der körperlichen Funktionen zu einer Frustration und Depression führen. Wie sich die körperlichen Funktionen für die betroffenen Kinder unter Etanercepttherapie verändern, ist Thema dieser Arbeit.

Etanercept ist ein Biologikum, welches TNF- α , ein am Entzündungsprozess maßgeblich beteiligtes proinflammatorisches Zytokin, mit hoher Affinität bindet und dessen Hemmung bewirkt.

Vor Etanercepttherapie betrug der CHAQ-Mittelwert bei den untersuchten Patienten 0,94 (höchst möglicher Wert: 3,00). Dies entspricht einer moderaten Behinderung (nach Ruperto et al. 1997).

Am schwersten betroffen waren Kinder mit systemischer Arthritis, gefolgt von Kindern mit Polyarthritis und mit extended Oligoarthritis. Der CHAQ korrelierte mit der Anzahl aktiver Gelenke, den Entzündungsparametern (BSG, CRP), der Schmerzangabe, der Selbst- und Fremdbeurteilung (VAS), der Dauer der Morgensteifigkeit und der Anzahl benötigter Hilfsmittel. Die Höhe des CHAQ korrelierte nicht mit dem Geschlecht, dem Subtyp der JIA, mit dem Vorhandensein von ANA und HLA-B27, dem Alter bei Krankheitsbeginn, der Erkrankungs-

dauer bis zu Therapiebeginn und mit der Begleitmedikation aus MTX bzw. Kortikosteroiden.

In den ersten 24 Therapiemonaten verbesserte sich das Ausmaß körperlicher Einschränkungen der untersuchten Patienten signifikant. Im Alltag bereiteten den Kindern zu Therapiebeginn und auch nach 24 Monaten die CHAQ-Domänen „Tätigkeiten“, „Ankleiden und Körperpflege“ und „Reichweite“ besonders große Probleme. Am leichtesten fielen ihnen „Essen“ und „Gehen“. Unter Therapie verbesserten sich die Domänen „Tätigkeiten“ und „Ankleiden und Körperpflege“ am deutlichsten, der Bereich „Greifen“ am geringsten.

Patienten mit seronegativer Polyarthritis hatten vor Therapie die höchsten Einschränkungen, dargestellt durch die höchsten CHAQ-Werte, Patienten mit persistierender Oligoarthritis die niedrigsten. Außerdem konnten Patienten mit zu Therapiebeginn hohen Entzündungswerten (BSG und CRP), hohen Werten in der Arzt- bzw. Patienten-VAS und einer langen Dauer der Morgensteifigkeit ihre körperlichen Fähigkeiten unter Therapie am stärksten verbessern. Die Anzahl aktiver Gelenke korrelierte zu Therapiebeginn mit dem CHAQ-Wert. Trotz Abfall der CHAQ-Werte wiesen Patienten mit initial zahlreichen betroffenen Gelenken einen residual hohen CHAQ-Wert auf. Bei einer begleitenden Therapie mit MTX zur Etanercepttherapie zeigte sich ein stärker ausgeprägter Abfall des CHAQ-Werte als bei Monotherapie.

Der Therapieerfolg, gemessen am vollständigen Rückgang der klinischen Symptome, wurde begünstigt, wenn die Parameter CHAQ, Anzahl aktiver Gelenke, Patienten- bzw. Arzt-VAS zu Therapiebeginn niedrig waren, wenn eine Kombinationstherapie aus Etanercept und MTX durchgeführt wurde und wenn mindestens einmal eine Verbesserung um 70% (gemessen mit dem Ped-ACR-Score) im Verlauf der Therapie vorkam.

Etanercept ist seit 2000 für die Behandlung der JIA zugelassen. Die langfristige Auswirkung der Therapie mit Etanercept auf die Funktionseinschränkung bei Patienten mit JIA wird erst in einigen Jahren beurteilbar sein. In der untersuchten Patientengruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung der körperlichen Fähigkeiten der Kinder, die mit Etanercept behandelt wurden in einem Zeitraum von 2 Jahren. Gerade bei Kindern ist eine adäquate Therapie der JIA wichtig, um trotz der funktionellen Einschränkung einen normalen Alltag und eine normale körperliche Entwicklung zu gewährleisten. Die verschiedenen Domänen des CHAQ verbesserten sich unterschiedlich stark, stellten aber auch unterschiedlich hohe Ansprüche an die Fähigkeiten des Kindes. Die Bewältigung alltäglicher Dinge wurde durch die Etanercepttherapie erleichtert, was für die Kinder zu einer geringeren Frustration und zu besseren körperlichen Fähigkeiten führte.

6. Literaturverzeichnis

Andersson Gäre B. Juvenile arthritis - who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 367–374

Aletaha D, Ward MM. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 227–233

Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamin and hydroxychloroquin in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1986; 314: 1269–1276

Brinkman DM, de Kleer IM, ten Cate R, van Rossum MA, Bekkering WP, Fasth A, van Tol MJ, Kuis W, Wulffraat NM, Vossen JM. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2410–2421

Cope AP, Aderka D, Doherty M, Engelmann H, Gibbons D, Jones AC, Brennan FM, Maini RN, Wallch D, Feldman M. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1160–1169

Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1768–1774

Dequeker J, Mardjuadi A. Prognostic factors in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1982; 9: 909–915

Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol* 2003; 30: 579–584

Flato B, Aasland A, Vinje O, Forre O. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1998; 25: 366–375

Flato B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, Sorskaar D, Moum T, Ploski R, Forre O. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol* 2003; 30: 386–393

Flato B, Sorskaar D, Vinje O, Lien G, Aasland A, Moum T, Forre O. Measuring disability in early juvenile rheumatoid arthritis. Evaluation of a Norwegian version of the childhood Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1998; 25: 1851–1858

Foeldvari I, Ruperto N, Dressler F, Hafner R, Kuster RM, Michels H, Minden K, Schauer-Petrowskaja C, Bullinger M, Landgraf JM, Huppertz HI. The German version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 71-75

Forre O, Haugen M, Hassfeld WG. New treatment possibilities in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 73–84

Gahr M. Rheumatologie. Juvenile Rheumatoide Arthritis. In: Illing S, Spranger S, Hrsg. *Klinikleitfaden Pädiatrie. Untersuchung, Diagnostik, Therapie, Notfall*. Lübeck – Stuttgart – Jena – Ulm: Gustav Fischer Verlag, 1998: 562–565

Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202–1209

Horneff G. Importance of the new biologicals and cytokine antagonists in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Z Rheumatol* 2005; 64: 317–326

Horneff G, Burgos-Vargas R. TNF-alpha antagonists for the treatment of juvenile-onset spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 137-142

Horneff G, Forster J, Seyberth HW, Michels H. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie zur Therapie mit Etanercept (P75 TNF-alpha-Rezeptor-Immunglobulininfusionsprotein). Kommission Pharmakotherapie. *Z Rheumatol* 2000; 59: 365–369

Horneff G, Matzen P. Rheumatische Erkrankungen und Arthropathie bei Hämophilie. Rheumatische Krankheiten. In: Matzen P, Hrsg. *Kinderorthopädie*. München – Jena: Urban und Fischer, 2007: 401-414

Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Küster RM, Michels, H Moebius D, Rogalski B, Thon A. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638–1644

Horneff G, Wahn V. Rheumatische Erkrankungen. In: Reinhard D, Hrsg. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. Wien – New York: Springer, 2004: 457-488

Huppertz HI. Kinder- und Jugendrheumatologie. *Z Rheumatol* 2005; 64: 293-294

Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002; 109: 109–115

Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 171–173

Kremer JM. The mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis: the search continues. *J Rheumatol* 1994; 21: 1–5

Leak AM. Ophthalmological screening in seronegative juvenile chronic arthritis: a personal view. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 631–632

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton J, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore JB, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 763–769

Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore JB, White B, Giannini EH. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987–1994

Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Doring E, Meincke J, Schontube M, Zink A. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2000; 27: 2256–2263

Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, Zink A. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2392–2401

Minden K, Niewerth M, Zink A und Kinderrheumatologen der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie. Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher. *MedWelt* 2004; 55: 76–90

Moretti C, Viola S, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Relative responsiveness of condition specific and generic health status measures in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 257–261

Murken J, Cleve H. Formale Genetik. Beziehung zwischen dem HLA-System und Erkrankungen. In: Murken J, Cleve H, Hrsg. *Humangenetik*. Stuttgart: Enke Reihe zur AO, 1996: 117

Muzaffer MA, Dayer JM, Feldman BM, Pruzanski W, Roux-Lombard P, Schneider R, Laxer RM, Silverman ED. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1071–1078

Nam MH, Reda D, Boujoukos AJ, Suffredini AF. Recombinant human dimeric tumor necrosis factor (TNF) receptor (TNF:Fc): Safety and pharmacokinetics in humans. *Clin Res* 1993; 41: 249

Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002; 29: 1989–1999

Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, Castell E, Malattia C, Prieur AM, Saad-Magalhaes C, Murray KJ, Bae SC, Joos R, Foeldvari I, Duarte-Salazar C, Wulffraat N, Lahdenne P, Dolezalova P, De Inocencio J, Kanakoudi-Tsakalidou F, Hofer M, Nikishina I, Ozdogan H, Hashkes PJ, Landgraf JM, Martini A, Ruperto N. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 35–43

Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur AM. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991–1994

Pouchot J, Ecosse E, Coste J, Guillemin F. Validity of the childhood health assessment questionnaire is independent of age in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 519–526

Prieur AM, Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 371–378

Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, Sibilila J, Koné-Paut I, Gandon-Laloum S, LeBideau M, Bader-Meunier B, Mouy R, Debré M, Landais P, Prieur AM. Efficacy of Etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1093–1101

Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 89-93

Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Pistorio A, Ruperto N, Martini A. Discordance between proxy-reported and observed assessment of functional ability of children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 914–919

Ruperto N, Levinson JE, Ravelli A, Shear ES, Link Tague B, Murray K, Martini A, Giannini EH. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. I. Outcome status. *J Rheumatol* 1997; 24: 945–951

Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, Tortorelli A, Landgraf JM, Singh G, Martini A. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 1-9

Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *J Pediatr* 2006; 149: 833–836

Sawhney S. Management of juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 893–897

Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 1008–1011

Schmeling H, Mathony K, John V, Keyßer G, Burdach S, Horneff G. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 410–412

Schmeling H, Wagner U, Peterson A, Horneff G. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 103–108

Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, Birdi N, Silverman ED, Laxer RM, Stephens D, Feldman BM. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2402–2409

Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Medico-Chirurgical Trans* 1897; 80: 1–13

Tennant A, Kearns S, Turner F, Wyatt S, Haigh R, Chamberlain MA. Measuring the function of children with juvenile arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 1274–1278

Türeci Ö, Pfreundschuh M. Leukozyten und Immunsystem. Autoimmunerkrankungen. Rheumatoide Arthritis. In: Pfreundschuh M, Schölmerich J, Hrsg. Pathophysiologie. Pathobiochemie. München: Urban und Fischer, 2000: 105–106

Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3554–3562

Weller F, Huppertz HI. Die Behandlung des kindlichen Rheumas: Pharmakotherapie. *Z Rheumatol* 2005; 64: 308–316

Wilkinson N, Jackson G, Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 186–191

Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998; 351: 969–973

Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez Farinas M, Fuentes-Duculan J, Novitskaya I, Khatcherian A, Bluth MJ, Lowes MA, Krueger JG. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204: 3183-94

Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology* 2004; 43: 1288–1291