

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin

(Department) Tübingen

Abteilung I

(Schwerpunkte: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie)

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger

**Vergleich der Wirkung von subkutan versus oral
verabreichtem Methotrexat bei Kindern mit
juvener idiopathischer Arthritis**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Stefanie Hahn

aus

Heilbronn

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Handgretinger

2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. I. Kötter

Inhaltsverzeichnis

1	<u>Einleitung</u>	1
1.1	<i>Die juvenile idiopathische Arthritis</i>	1
1.1.1	Definition und Klassifikation	1
1.1.2	Epidemiologische Aspekte	2
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.4	Klinische Symptome, Verlauf und Prognose	5
1.1.5	Diagnostische Optionen	8
1.1.6	Therapie	10
1.2	<i>Methotrexat (MTX)</i>	13
1.2.1	Wirkmechanismus	13
1.2.2	Pharmakologische Aspekte	14
1.2.3	Wirksamkeit	16
1.2.4	Dosierung und Applikationsweg	16
1.2.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	17
1.3	<i>Fragestellung der Arbeit</i>	20
2	<u>Patienten und Methoden</u>	21
2.1	<i>Datengewinnung und Dokumentation</i>	21
2.2	<i>Merkmale des Patientenkollektivs</i>	22
2.3	<i>Aufarbeitung und Auswertung der Daten</i>	25
2.3.1	Bearbeitung des Patientenkollektivs	25
2.3.2	Bestimmung des Krankheitsaktivitäts-Scores (CoS)	26
2.4	<i>Statistik</i>	28
2.4.1	Berechnung des CoS	28
2.4.2	Statistische Auswertung	32
2.4.3	Grafische Darstellung	33
3	<u>Ergebnisse</u>	34
3.1	<i>Ergebnisse für die po-Gruppe</i>	34
3.1.1	Anzahl der ausgewerteten Patienten	34
3.1.2	Ergebnisse für den CoS	34

3.1.3	Subgruppenverteilung innerhalb der po-Gruppe.....	34
3.1.4	Altersverteilung bei MTX-Beginn	35
3.1.5	Patienten mit Begleitmedikation.....	36
3.2	<i>Ergebnisse für die sc-Gruppe</i>	36
3.2.1	Anzahl der ausgewerteten Patienten	36
3.2.2	Ergebnisse für den CoS.....	37
3.2.3	Subgruppenverteilung innerhalb der sc-Gruppe	37
3.2.4	Altersverteilung bei MTX-Beginn	38
3.2.5	Patienten mit Begleitmedikation.....	38
3.3	<i>Vergleich der Ergebnisse für die po- und sc-Gruppe</i>	39
3.4	<i>Ergebnisse für die po-sc-Gruppe</i>	39
3.4.1	Anzahl der ausgewerteten Patienten	39
3.4.2	Ergebnisse für den CoS.....	39
3.4.3	Subgruppenverteilung innerhalb der po-sc-Gruppe	40
3.4.4	Altersstruktur bei MTX-Beginn	41
3.4.5	Patienten mit Begleitmedikation.....	41
3.5	<i>Ergebnisse für die sc-po-Gruppe</i>	42
3.5.1	Anzahl der ausgewerteten Patienten	42
3.5.2	Ergebnisse für den CoS.....	42
3.5.3	Subgruppenverteilung innerhalb der sc-po-Gruppe	42
3.5.4	Altersstruktur bei MTX-Beginn	43
3.5.5	Patienten mit Begleitmedikation.....	44
3.6	<i>Grafische Darstellung der CoS-Dynamik</i>	44
3.6.1	Grafik für die po-Gruppe	44
3.6.2	Grafik für die sc-Gruppe.....	46
3.6.3	Vergleich der Grafiken von po- und sc-Gruppe	47
3.6.4	Grafik für die po-sc-Gruppe	48
3.6.5	Grafik für die sc-po-Gruppe	50
3.7	<i>Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen</i>	51
3.8	<i>Zusammenfassung</i>	52
4	<u>Diskussion</u>	<u>53</u>
4.1	<i>Allgemeines</i>	53
4.2	<i>Orale und subkutane Applikation im wertenden Vergleich</i>	53

4.3	<i>Vergleichende Studien</i>	57
4.3.1	PRINTO-Studie (2004).....	57
4.3.2	Randomisierte, placebokontrollierte Multicenter-Studie (2005) .	58
4.3.3	Retrospektive Studie, die das klinische Ansprechen nach Wechsel von po auf sc untersucht (2004).....	59
4.3.4	Weitere Studien, die MTX in Tablettenform mit der parente- ralen Applikation vergleichen	60
4.3.5	Anmerkung zu den genannten Studien.....	61
4.4	<i>Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit</i>	61
4.4.1	Problematik einer retrospektiven Studie	61
4.4.2	Mögliche Einflüsse weiterer Faktoren auf den CoS	62
4.4.3	Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Gruppen	65
4.5	<i>Schlussfolgerung aus der Diskussion</i>	69
5	<u>Zusammenfassung</u>	<u>70</u>
6	<u>Literaturverzeichnis</u>	<u>73</u>
7	<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	<u>87</u>

1 Einleitung

1.1 Die juvenile idiopathische Arthritis

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine der häufigsten rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter. Jährlich treten in Deutschland etwa 3-6 neue Erkrankungsfälle pro 100.000 Kinder auf (76,77). Auch wenn die genauen Entstehungsmechanismen noch weitgehend unbekannt sind, ist eine multifaktorielle Ätiopathogenese als wahrscheinlich anzunehmen (61).

1.1.1 Definition und Klassifikation

Die JIA im Kindes- und Jugendalter umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal die chronische Arthritis ist. Die typischen Merkmale der Gelenkentzündung – Rötung, Überwärmung, Schmerz, Schwellung, Erguss und Bewegungseinschränkung – sind dabei in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden.

Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes wurden Klassifikationskriterien entwickelt, mit deren Hilfe eine Einteilung in unterschiedliche Subtypen anhand von klinischen und labormedizinischen Befunden vorgenommen wurde. Die 1972 veröffentlichte Klassifikation des American College of Rheumatology (ACR) sowie die Einteilung der European League Against Rheumatism (EULAR) aus dem Jahre 1978 fassen die unterschiedlichen Erkrankungsformen unter den Begriffen juvenile rheumatoide Arthritis (ACR: JRA) und juvenile chronische Arthritis (EULAR: JCA) zusammen. Da die Unterschiede zwischen ACR und EULAR den klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungsaustausch erschwerten, wurde 1993 das Komitee der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) gegründet, um mit einer neuen Klassifikation eine international einheitliche Kategorisierung zu ermöglichen.

Nach der 2001 in Edmonton modifizierten ILAR-Version (106) werden sieben verschiedene Subtypen der JIA unterschieden:

1. Systemische Arthritis (Morbus Still)
2. Oligoarthritis
 - a) persistierend (maximal 4 betroffene Gelenke innerhalb der ersten 6 Monate)
 - b) erweitert (innerhalb der ersten 6 Monate erhöht sich die Zahl der befallenen Gelenke auf mehr als 4)
3. Polyarthritis
 - a) Rheumafaktor negativ (RF-negativ)
 - b) Rheumafaktor positiv (RF-positiv)
4. Psoriasisarthritis
5. Enthesitis-assoziierte Arthritis
6. Undifferenzierte Arthritis (Arthritis, die keiner oder mehr als einer Kategorie zugeordnet werden kann)

Die Diagnosestellung erfolgt frühestens 6 Wochen, eine Subgruppenzuordnung in der Regel erst 6 Monate nach Erkrankungsbeginn. Das Manifestationsalter wurde dabei auf unter 16 Jahre festgelegt.

Weiterhin ist zu beachten, dass die JIA eine Ausschlussdiagnose ist, die das Wissen um eine Vielzahl differentialdiagnostisch abzugrenzender Krankheitsbilder (Traumata, maligne Erkrankungen, Infektionen etc.) erfordert (99).

1.1.2 Epidemiologische Aspekte

Die JIA ist die häufigste chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung im Kindesalter (133).

Die Angaben zu Inzidenz (Neuerkrankungsrate) bzw. Prävalenz (Erkrankungshäufigkeit) weisen im internationalen Vergleich eine erhebliche Schwankungsbreite auf. Geographische und ethnische Unterschiede spiegeln die Einflüsse von Umweltfaktoren und genetischer Suszeptibilität auf die Entstehung der JIA wider (5,97) und könnten damit wichtige Hinweise zur Ätiologie der Erkrankung liefern (siehe 1.1.3).

So kommt die Erkrankung beispielsweise in Asien weniger häufig vor als in Nordamerika oder Europa, wobei hier wiederum vor allem die Bewohner nördlicher Staaten betroffen sind (133).

In Deutschland ist Bevölkerungsstudien zufolge von einer JIA-Inzidenz von 3-6/100.000 Kinder (500-900 Neuerkrankungen pro Jahr) und einer Prävalenz von 15-20/100.000 Kinder (knapp 3000 erkrankte Kinder) auszugehen (89).

Auch die Häufigkeit der einzelnen Subgruppen variiert in den unterschiedlichen Populationen: In der europäischen Bevölkerung weist mehr als die Hälfte der neu diagnostizierten Kinder eine Oligoarthritis auf, 20-25% eine Polyarthritits und 5-10% eine systemische Form. In der afrikanischen und asiatischen Population dominiert hingegen die polyartikuläre Verlaufsform (134).

Global erkranken Mädchen ungefähr doppelt so häufig (22), wobei bezüglich der Geschlechterverteilung Unterschiede zwischen den Subgruppen zu finden sind: An der Enthesitis-assoziierten Arthritis erkranken vorwiegend Jungen, die systemische JIA tritt bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auf und die übrigen Subgruppen werden von weiblichen Patienten dominiert.

Auch das Manifestationsalter ist je nach JIA-Subgruppe unterschiedlich: Bei der Oligoarthritis und Polyarthritits liegt der Erkrankungsgipfel im Kleinkind- und Vorschulalter, bei der Enthesitis-assoziierten Arthritis und seropositiven Polyarthritits dagegen im späten Kindes- bzw. Jugendalter (134).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der JIA ist noch nicht bekannt. Einigkeit besteht jedoch darüber, dass mehrere Faktoren an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind.

Man geht davon aus, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung auf der Basis einer genetischen Prädisposition handelt, deren Ausbildung zusätzlich durch Umgebungsfaktoren beeinflusst wird (23,128,135).

Der genetische Einfluss zeigt sich unter anderem in der Beobachtung, dass die Erkrankung gehäuft unter Geschwistern, insbesondere Zwillingen, auftritt (136) und innerhalb einer Familie in der Regel dieselbe Verlaufsform vorliegt (116).

Des Weiteren wurde in zahlreichen Studien der Einfluss der HLA-Gene auf die Krankheitsentstehung belegt (3,12,43,47,53). Manche dieser genetischen Marker haben dabei altersabhängig entweder eine protektive oder für die Krankheit prädisponierende Funktion (25,94).

Beispiele hierfür sind die Assoziation zwischen HLA-A2 und dem Auftreten einer Oligoarthritis bei Mädchen im Kleinkindalter (94) oder zwischen HLA-B27 und männlichen Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis (146). HLA-DR4 wirkt in den ersten Lebensjahren protektiv, im späteren Kindesalter aber prädisponierend für die RF-positive Polyarthritis (94).

Neben den HLA-Genen sind wohl auch Nicht-HLA-Gene an der Krankheitsentstehung beteiligt (115), so dass man von einer polygenen Erkrankung, der eine Interaktion zahlreicher (z.T. noch unbekannter) Gene zugrunde liegt, ausgeht (23,135).

Da die primäre Aufgabe von HLA-Molekülen darin besteht, gebundene Peptide an T-Zellen zu präsentieren, ist eine wesentliche Rolle dieser Zellen in der Pathogenese der JIA anzunehmen (142). Die Hypothese wird unterstützt durch den Nachweis von aktivierten Th1-Zellen in den Gelenken von Patienten mit JIA (142). Th1-Zellen haben durch die von ihnen gebildeten Zytokine generell eine proinflammatorische Wirkung, Th2-Zellen dagegen eine eher antiinflammatorische bzw. protektive Funktion (129), so dass der Krankheitsentstehung möglicherweise ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zellen zugrunde liegt (58,155).

Weiterhin führen Th1-Zellen durch die von ihnen sezernierten Zytokine zur Stimulation von Monozyten und Makrophagen, während Th2-Zellen zur Aktivierung von B-Zellen befähigt sind. Das häufige Vorhandensein von Autoantikörpern bei Patienten mit JIA (83,136) weist auf die Beteiligung des B-Zell-Systems hin.

Der von Makrophagen gebildete Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-) α führt zur Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen und zur Einwanderung

von neutrophilen Granulozyten. Über die weitere Zytokin- und Enzymsekretion der Entzündungszellen werden auch mesenchymale Zellen wie Synovialzellen, Fibroblasten und Osteoklasten stimuliert und der Entzündungsprozess amplifiziert (136). Dieser führt letztendlich zur bekannten chronischen Synovialproliferation, die wiederum die Zerstörung von Knorpel und Knochen zur Folge hat (137).

Die von Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen gebildeten Zytokine Interleukin-(IL-)1, IL-6 und TNF- α spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der JIA und stellen einen Ansatzpunkt für laufende und künftige Therapiestudien dar (102,113,127,157,158).

Die Vermutung, dass bestimmte Umgebungsfaktoren den Ausbruch der Erkrankung triggern können, wurde bereits angesprochen. Hierzu zählen unspezifische Umweltfaktoren wie Zigarettenrauch (69,135), der sozioökonomische Status und die Anzahl der Geschwisterkinder (97,135), virale und bakterielle Infektionen (13,75,126) sowie Impfungen (88,107) und Traumata (24).

1.1.4 Klinische Symptome, Verlauf und Prognose

Der Krankheitsverlauf ist abhängig vom jeweiligen Subtyp der JIA und unterliegt interindividuellen Schwankungen. An dieser Stelle sollen zusammenfassend einige klinische Aspekte dargestellt werden.

Im Zentrum der chronischen Arthritis steht die Gelenkentzündung mit den Kardinalsymptomen Schwellung, Rötung, Überwärmung, Schmerz und Bewegungseinschränkung. Ein weiteres typisches Merkmal ist die sogenannte „Morgensteifigkeit“, die sich durch eine deutliche morgendliche Bewegungseinschränkung manifestiert.

Die Schwellung wird in der Regel durch einen intraartikulären Erguss oder durch die Hypertrophie der Synovialmembran verursacht (27), kann aber vor allem an Hand- und Fußrücken auch Ausdruck einer Tendosynovitis sein, die in einigen Fällen begleitend auftritt (143).

Schmerzen werden bei aktiver und/oder passiver Bewegung angegeben, wobei der Schmerzcharakter häufig als mäßig und erträglich beschrieben wird (26). Zu beachten ist allerdings, dass insbesondere sehr kleine Kinder Schmerzen häufig nur indirekt durch Verhaltensänderungen z. B. in Form von Entwicklungsrückschritten oder Schonhaltungen zum Ausdruck bringen.

Generell kann jedes Gelenk in den Entzündungsprozess involviert sein; am häufigsten sind jedoch die großen Gelenke betroffen. Ein Befall der kleinen Gelenke von Händen und Füßen ist regelmäßig bei der Polyarthritiden oder auch bei der Psoriasisarthritis anzutreffen. Bei letzterer kommt es häufig bereits früh im Krankheitsverlauf zu erosiven Gelenkveränderungen. Je nach Verlaufsform können auch die Halswirbelsäule (vor allem bei der systemischen), die thorakale oder lumbosakrale Wirbelsäule sowie das Temporomandibulargelenk (insbesondere bei der RF-negativen Polyarthritiden oder der extended Oligoarthritiden) involviert sein.

Aufgrund von Schmerzen, Schwellung, Bewegungseinschränkung und Beugeschonhaltung kommt es in vielen Fällen zu einer entzündungs- und inaktivitätsbedingten Hypotrophie der angrenzenden proximalen Muskulatur. Länger anhaltende Schonhaltungen führen zur Verkürzung des Muskel-Band-Apparates und dadurch zu Gelenkkontrakturen (30).

Störungen von Körperwachstum und Entwicklung sind häufige Folgen der JIA und deren medikamentöser Behandlung mit systemischen Corticosteroiden (124). Aktive Erkrankungsphasen sind dabei durch ein vermindertes lineares Wachstum gekennzeichnet (119), welches bei sehr lang andauernder Krankheitsaktivität meist nicht mehr vollständig kompensiert werden kann. Der daraus resultierende Kleinwuchs stellt insbesondere bei der systemischen Verlaufsform eine häufige Komplikation dar und ist in der Regel mit einem verspäteten Pubertätseintritt vergesellschaftet (118).

Durch lokale entzündliche Hyperämie und Wachstumsfaktorproduktion kann es zusätzlich zu umschriebenen Wachstumsstörungen wie z. B. Beinlängendifferenzen kommen, wobei das betroffene Bein letztendlich zu lang oder bei vorzeitigem Schluss der Epiphysenfugen auch zu kurz sein kann (28,29).

Die verringerte Knochendichte, die bei JIA-Patienten häufig beobachtet wird und zum einen auf die JIA selbst zum anderen auf deren Therapie mit Steroiden zurückzuführen ist (150,151), stellt ein zusätzliches Problem dar, da sich hieraus prognostisch ungünstige Konsequenzen wie ein erhöhtes Frakturrisiko oder eine vorzeitige Osteoporose im Erwachsenenalter ergeben können (60,63,159).

Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder Gewichtsverlust sowie entzündliche Organmanifestationen wie Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie sind häufig bei der systemischen JIA und gelegentlich bei Kindern mit Polyarthritis anzutreffen. Für die systemische Verlaufsform sind zusätzlich Fieberschübe, die in der Regel zweimal täglich für einige Stunden mit Temperaturen über 40°C imponieren, eine Polyserositis und das charakteristische Exanthem („Rash“) typisch.

Die Entwicklung einer Uveitis betrifft laut Kerndokumentation (jährliche Erfassung aller durch Kinderrheumatologen betreuten Kinder und Jugendlichen) aus dem Jahre 2002 12% von 3271 JIA-Patienten (62). Sie ist in den meisten Fällen mit einer Oligoarthritis assoziiert und tritt in der Regel innerhalb der ersten 4 Jahre nach Erkrankungsbeginn auf (149). Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Uveitis sind der Nachweis von antinukleären Antikörpern, weibliches Geschlecht und ein früher Erkrankungsbeginn (62,78). Aber auch bei Kindern mit RF-negativer Polyarthritis, Psoriasisarthritis und Enthesitis-assoziiierter Arthritis kann eine Uveitis durchaus vorkommen (148).

Bezüglich der klinischen Symptomatik handelt es sich meistens um eine asymptomatische chronische oder rezidivierende Uveitis. Bei der selteneren HLA-B27 positiven akuten Iridozyklitis sind jedoch Symptome wie konjunktivale Rötung, Tränenfluss, Lichtscheu und Schmerz vorhanden (149).

Häufige Uveitis-Komplikationen sind Hornhautdegeneration, posteriore Synechien und Katarakt, die zum Teil auch schon bei Diagnosestellung nachgewiesen werden und die Bedeutung frühzeitiger begleitender ophthalmologischer Kontrollen unterstreichen (138).

Die Rate der Erblindungen nach Uveitis liegt mittlerweile dank effektiver Therapiemöglichkeiten (lokale und evtl. systemische Steroide, Mydriatika,

Basistherapeutika und Biologika; siehe Abschnitt 1.1.6) unter 5% (138). Sie ist dennoch weiterhin ein ernstzunehmendes Problem.

Bezüglich des zu erwartenden Langzeitverlaufes der JIA, wurden einige prognostisch relevanten Parameter aufgefunden. So haben Patienten mit einem ausgedehnten Gelenkbefall zu Beginn der Erkrankung, früher Beteiligung von Hüft- oder Handgelenk, RF-Positivität und frühzeitigen radiologischen Veränderungen eine schlechtere Prognose und profitieren daher von einer raschen und intensiven Therapie (44,111). Mit einem schlechten Outcome haben demnach insbesondere Patienten mit systemischer Verlaufsform oder RF-positiver Arthritis zu rechnen, wohingegen Patienten mit einer (persistierenden) Oligoarthritis häufiger einen Krankheitsstillstand erreichen (44). Bei ungefähr 35% der JIA-Patienten kommt es zu einer Remission, wobei die Wahrscheinlichkeit hierfür sehr klein ist, wenn die Erkrankung bereits länger als 10 Jahre andauert (44).

Bemerkenswert sind auch die psychosozialen Folgen der Erkrankung: Studien zufolge sind trotz vergleichbar guter Schulabschlüsse mehr Patienten als in der Referenzgruppe der Gesunden als Arbeitslose oder Teilzeitbeschäftigte gemeldet (48).

Letztendlich sollte man aber nicht vergessen, dass aufgrund der heutigen Therapiemöglichkeiten eine deutliche Verbesserung der Langzeitprognose für die überwiegende Anzahl von Patienten zu verzeichnen ist. Dies bedeutet jedoch nicht, dass auf weitere Anstrengungen zur Optimierung der JIA-Therapie verzichtet werden kann.

1.1.5 Diagnostische Optionen

Die Diagnose der JIA erfolgt in erster Linie klinisch und sollte erst nach Ausschluss anderer in Frage kommender Erkrankungen gestellt werden.

Differentialdiagnostisch zu bedenken sind unter anderem infektassoziierte Arthritiden wie beispielsweise die septische Arthritis, die reaktive Arthritis oder die Coxitis fugax, weitere Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie Kollagenosen und Vaskulitiden, Traumata, Osteomyelitiden oder auch maligne Erkrankungen wie die akute Leukämie oder das Osteosarkom.

Alle weiteren im Folgenden genannten Untersuchungen dienen letztendlich dazu, die klinische Verdachtsdiagnose zu erhärten und von möglichen Differentialdiagnosen abzugrenzen.

Die labormedizinische Untersuchung ermöglicht die Erfassung der systemischen Entzündungsaktivität, unterstützt die Abgrenzung der JIA-Subgruppen voneinander und objektiviert klinische Verbesserungen unter der Therapie:

Hämatologische Veränderungen wie eine Anämie bei chronischer Entzündung sowie eine Leuko- und Thrombozytose treten in Abhängigkeit von der entzündlichen Aktivität in unterschiedlicher Ausprägung auf (31).

Die Bestimmung von BSG und CRP als Entzündungsparameter erfolgt üblicherweise zu Beginn der Erkrankung und im Therapieverlauf. Sie können jedoch interindividuell unterschiedlich stark erhöht sein, so dass sie nicht unbedingt mit dem Ausmaß der Entzündung korrelieren.

Die Bestimmung von antinukleären Antikörpern (ANA) ist hilfreich für die diagnostische Zuordnung und die Klassifizierung von Patienten mit erhöhtem Uveitisrisiko. ANA sind besonders häufig bei weiblichen Patienten im Kleinkindalter mit Oligoarthritis und Uveitis anzutreffen (105,120). Bei älteren Jungen und Patienten mit systemischer Verlaufsform sind sie dagegen sehr selten (32).

Die bildgebende Diagnostik dient ebenfalls der Festlegung des Ausmaßes der Erkrankung sowie dem Ausschluss anderer Ursachen:

Die Arthrosonographie ermöglicht den Nachweis von intraartikulärer Flüssigkeit sowie die Diagnose einer Synoviaproliferation, Tendosynovitis oder Enthesitis und eignet sich gut zur Verlaufskontrolle (139).

Mit Hilfe der Röntgendiagnostik lassen sich Gelenkanatomie und -integrität beurteilen (139). Radiologische Zeichen der Arthritis sind periartikuläre Weichteil-

schwellung, Gelenkspaltverbreiterung durch Erguss oder Hypertrophie der Synovia und gelenknahe Osteoporose. Gelenkspaltverschmälerung, Subluxation, Ankylose und Erosionen sprechen eher für einen längeren Krankheitsverlauf (33).

Die MRT ist die sensitivste Methode zum Nachweis der Krankheitsaktivität (70) und erlaubt eine klare Differenzierung zwischen Synovitis, Erguss und Schäden an Gelenkstrukturen (140). Sie ist aufgrund der hohen Kosten und des zeitlichen und apparativen Aufwands momentan für die spezielle Diagnostik der Halswirbelsäule, des Temporomandibulargelenks oder des Sakroiliakgelenks (144) die Methode der Wahl.

Gegebenenfalls wird aus differentialdiagnostischen Erwägungen bei unklaren entzündlichen oder neoplastischen Prozessen zusätzlich die Szintigraphie eingesetzt.

1.1.6 Therapie

Wenngleich Spontanremissionen (ca. 1/3 aller JIA-Patienten) durchaus möglich sind, ist die JIA primär eine nicht heilbare Erkrankung.

Stammzelltherapien werden momentan zwar in Studien an Patienten mit schweren therapierefraktären Verläufen erprobt (95), aber da das Langzeit-Outcome noch abzuwarten ist, stehen bisher keine gesicherten kurativen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Es wird vielmehr angestrebt durch eine weitestgehende Krankheitskontrolle mit Schmerzfreiheit, Erhalt von Muskelaktivität und Gelenkfunktion eine möglichst normale physische und psychische Entwicklung zu gewährleisten. Hierfür stehen medikamentöse, operative und physiotherapeutische Behandlungsformen zur Verfügung, wobei die Einbeziehung von Augenarzt, Kieferorthopäde und Psychologe je nach Erkrankungsverlauf notwendig sein kann.

Die medikamentöse Therapie beinhaltet zu Beginn die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Häufig ist jedoch eine Erweiterung der Therapie um sogenannte Basistherapeutika bzw. „Disease Modifying Antirheumatic

Drugs“ (DMARD) erforderlich um eine langfristige Kontrolle der Entzündungsaktivität zu erreichen. Auch wenn die Basismedikation ursprünglich erst relativ spät im Krankheitsverlauf begonnen wurde, geht die gegenwärtige Meinung dahin, dass mit einem frühzeitigen Einsatz von DMARD irreversible Gelenkschäden vermieden bzw. zumindest abgemildert werden können (15).

Die DMARD Hydroxychloroquin bzw. Chloroquin, Goldpräparate oder D-Penicillamin wurden mittlerweile weitgehend von Methotrexat (MTX) verdrängt, welches aufgrund seines vergleichsweise schnellen Wirkeintritts, seiner Effektivität und seines günstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Profiles in den meisten Fällen das Basistherapeutikum der ersten Wahl darstellt (50,56, 86,95,108).

In der Therapie der Enthesitis-assoziierten JIA wird bevorzugt Sulfasalazin als DMARD verwendet (147). Der Einsatz weiterer immunsuppressiver Substanzen wie Leflunomid, Azathioprin, Cyclophosphamid oder Ciclosporin A als Basistherapeutika kann bei therapierefraktären progredienten Verläufen, lebensbedrohlichen Komplikationen oder MTX-Unverträglichkeit erwogen werden (37,95,141).

Steroide in systemischer Form sollten in der Therapie der JIA grundsätzlich nur sehr zurückhaltend angewendet werden (35). Der Einsatz von niedrig dosiertem Prednisolon über einen kürzeren Zeitraum kann aber durchaus sinnvoll sein, um Kindern mit moderatem bis schwerem Krankheitsverlauf eine überbrückende Therapie bis zum Wirkeintritt der Basismedikation zu ermöglichen (35). Mittels intraartikulärer Steroidapplikation lässt sich eine lokale Entzündungshemmung in betroffenen Gelenken erreichen. Sie ist insbesondere bei Patienten mit Oligoarthritis, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit NSAR ansprechen, indiziert (95). Bei schweren therapierefraktären Erkrankungsverläufen, ausgeprägten Allgemeinsymptomen sowie bei Befall von vielen und schwer zugänglichen Gelenken stellt die Hochdosis-Methylprednisolon-Stoßtherapie eine weitere Alternative dar (36,145).

In der Behandlung von Kindern, die schlecht auf andere Basistherapeutika ansprechen, kommen in letzter Zeit immer häufiger sogenannte „Biologika“ mit gutem Erfolg zum Einsatz. Die wichtigsten Biologika sind Etanercept, ein

lösliches TNF-Rezeptorfusionsprotein und die monoklonalen Anti-TNF-Antikörper Infliximab bzw. Adalimumab (66,82,87). IL-1- und IL-6-Antagonisten (Anakinra bzw. Tocilizumab) sind weitere neue Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung von autoimmunen Arthritiden und Gegenstand laufender Therapiestudien (102,127,158).

Chirurgische Interventionen können in Form von Synovialektomien oder als Korrekturoperationen bei ausgeprägter Gelenkdestruktion und dadurch bedingten Fehlstellungen sinnvoll sein (68).

Die begleitende physiotherapeutische Behandlung, physikalische Maßnahmen, die Versorgung mit Hilfsmitteln sowie die sozialmedizinische und psychologische Betreuung der ganzen Familie sind unerlässliche Therapiebausteine und daher ebenfalls erwähnenswert.

Studien, deren Ziel es ist, die klinischen Veränderungen eines Patientenkollektivs unter einer bestimmten antirheumatischen Therapie zu untersuchen, greifen in der Regel auf die validierten Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) zurück. Standardisierte Aussagen zur klinischen Verbesserung sind dadurch möglich.

Grundlage ist die Bestimmung eines „Scores“, der sich aus folgenden Variablen zusammensetzt: 1. Ausmaß der Krankheitsaktivität aus Sicht des Arztes, 2. Angaben des Patienten/der Eltern zum allgemeinen Wohlbefinden des Kindes, 3. Fähigkeit des Patienten alltägliche Aufgaben zu meistern, 4. Anzahl der akut entzündeten Gelenke, 5. Anzahl der Gelenke mit eingeschränkter Beweglichkeit sowie 6. Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Der Parameter Nummer 3 wird mittels eines standardisierten Fragebogens, dem Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), erhoben.

Der „PedACR30“ wird definiert als eine Verbesserung um mindestens 30% in 3 von 6 der oben genannten Variablen, wobei sich in maximal einem der übrigen Parameter eine Verschlechterung um mehr als 30% zeigen darf (52).

1.2 Methotrexat (MTX)

MTX ist ein Folsäureantagonist und gehört zu den sogenannten DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs), die zum Einsatz kommen, wenn die Therapie mit NSAR alleine nicht zum ausreichenden Therapieerfolg führt.

MTX ist dabei in den meisten Fällen das bevorzugt eingesetzte Basistherapeutikum (86, 95).

Im Jahre 1948 wurde die Vorläufersubstanz Aminopterin erstmals erfolgreich bei Leukämien im Kindesalter angewendet. Es wurde sukzessiv durch MTX, das 4-Amino-10-Methylanalogon des Aminopterin, ersetzt.

1.2.1 Wirkmechanismus

MTX greift in die DNA- und RNA-Synthese ein, indem es die Dihydrofolat-Reduktase und weitere folatabhängige Enzyme des Purin- bzw. Pyrimidin-metabolismus (u. a. die Thymidylat-Synthase) hemmt (6,79).

Dadurch lassen sich der antiproliferative Effekt des MTX und dessen Einsatz als Chemotherapeutikum erklären.

Die Hemmung eines weiteren Enzyms des Purinstoffwechsels (5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonukleoid-Transformylase) führt über mehrere Zwischenschritte zu einer verstärkten Sekretion von Adenosin, das die Adhärenz von neutrophilen Granulozyten an das Endothel und somit die Chemotaxis in entzündliches Gewebe verhindert (6,41,42). Die Adenosinwirkung scheint dabei überwiegend lokal im entzündeten Gewebe stattzufinden, denn eine Korrelation zwischen Blutadenosinspiegeln und MTX-Wirkung konnte nicht gezeigt werden (130).

Zudem kommt es unter der Therapie mit MTX zu einer verminderten Expression von proinflammatorischen Zytokinen und damit zu einer Abnahme der zellvermittelten Immunität (6,42).

Die genaue Wirkungsweise des Medikaments bei rheumatischen Erkrankungen ist noch nicht abschließend erforscht. Man nimmt jedoch an, dass die

antiinflammatorische Wirkung von MTX vor allem auf den über Adenosin vermittelten Effekten beruht (6,42).

1.2.2 Pharmakologische Aspekte

MTX kann oral (po), intramuskulär (im), subkutan (sc) oder auch intravenös (iv) verabreicht werden.

Die Bioverfügbarkeitsraten nach intramuskulärer und subkutaner Applikation sind vergleichbar (71). Letztere wird von den Patienten in der Regel aber wesentlich besser toleriert. Generell wird für beide Verabreichungsformen bei gleicher Dosierung eine um ca. 15% höhere Bioverfügbarkeit erreicht als unter oraler Gabe (17,49,71).

Bezüglich der Absorptionsrate und der Pharmakokinetik von oral verabreichtem MTX bestehen signifikante intra- und interindividuelle Unterschiede (109). Die durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 0,7 (bezogen auf die Bioverfügbarkeit nach intravenöser Gabe), wobei die beobachteten Werte eine große interindividuelle Schwankungsbreite (0,25-1,49) aufweisen und ein Viertel der Patienten möglicherweise weniger als die Hälfte der verabreichten Dosis absorbiert (64). Diese Variabilität kann unter anderem durch altersspezifische Faktoren (2), Begleitmedikationen (höhere Bioverfügbarkeit z. B. bei gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Tranquillizern oder Phenytoin, 131) oder evtl. auch durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst werden, wobei Letzteres Gegenstand kontroverser Diskussionen darstellt (45,49).

Die gastrointestinale Resorption nach oraler Einnahme ist ein sättigbarer Prozess und auf Dosierungen bis ca. 30 mg/m² limitiert (1), wobei vielfach auch schon bei wesentlich niedrigeren MTX-Dosen eine verminderte Resorption nach der po-Gabe beobachtet wird (7,8,109). Interindividuelle Unterschiede in Anzahl und MTX-Affinität eines gastrointestinalen carrier-vermittelten Transportsystems könnten für die unterschiedlichen Absorptionsraten verantwortlich gemacht werden (7).

Die Pharmakokinetik des Methotrexats wird als triphasisch beschrieben: In einer ersten kurzen Phase erfolgt die rasche Umverteilung in das Gewebe und die renale Clearance. In einer längeren zweiten Phase wird MTX nach und nach wieder aus dem Gewebe freigesetzt und unterliegt der tubulären Reabsorption sowie dem enterohepatischen Kreislauf. Die dritte Phase entspricht dem Abstand bis zur nächsten MTX-Applikation. Da weiterhin Wirkstoff aus dem Gewebe in die Blutbahn abgegeben wird, ist diese Phase durch eine konstant niedrige MTX-Konzentration gekennzeichnet (65).

Nach einer einzelnen MTX-Gabe wird die maximale Serumkonzentration nach etwa 1,5 Stunden gemessen, die Halbwertszeit liegt bei ca. 7 Stunden, wobei die Elimination überwiegend renal und zu einem kleineren Teil biliär erfolgt (65). Die intrazelluläre Aufnahme von MTX erfolgt hauptsächlich durch ein aktives Transportprotein („reduced folate carrier“) sowie durch Folatrezeptoren, die in entzündlichem Gewebe verstärkt exprimiert werden und neben Folsäure wohl auch MTX in die Zelle transportieren (16,79).

Die interindividuelle Variabilität in der Expression der Folatrezeptoren könnte eine mögliche Ursache für Unterschiede in Wirkung und Toxizität der Substanz bei verschiedenen Patienten sein (16).

Die Pharmakokinetik des MTX ist zudem altersabhängig und durch einen beschleunigten Metabolismus bei jüngeren Kindern gekennzeichnet (2). Möglicherweise spricht diese Altersgruppe deshalb erst bei etwas höheren Dosierungen ausreichend auf die Substanz an (2,152).

Innerhalb der Zelle werden MTX und der in der Leber entstehende Hauptmetabolit 7-OH-MTX (3%-11% der ursprünglichen Form werden hydroxyliert) teilweise zu Polyglutamaten verstoffwechselt, die über längere Zeit die Wirkung in der Zelle aufrecht erhalten (65) und möglicherweise für einen Großteil der antiinflammatorischen Effekte verantwortlich sind (6,42).

Im Unterschied zur onkologischen Therapie werden bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen keine Plasmaspiegelkontrollen durchgeführt, da zum einen die verwendeten Dosierungen deutlich geringer (100 bis 1000-fach niedriger) sind und zum anderen keine positive Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Wirksamkeitsgrad besteht (109).

1.2.3 Wirksamkeit

Die kurz- und mittelfristige Effektivität von MTX in der Behandlung der JIA konnte in randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien belegt werden (50,51,125,156).

Eine 6-monatige Studie an 127 Kindern mit therapieresistenter JIA zeigte die Überlegenheit der MTX-Therapie in einer Dosierung von 10 mg/m²KOF (Körperoberfläche)/Woche gegenüber einer geringeren Dosis von 5 mg/m²KOF/Woche und gegenüber Placebo (50).

In einer multizentrischen, europäischen Studie der PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organisation) zeigten 455 von 633 (72%) der Patienten mit JIA und polyartikulärer Verlaufsform innerhalb von 9 Monaten ein Ansprechen auf Dosierungen von 8-12,5 mg/m²KOF/Woche (117).

Eine internationale kontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit von MTX mit der von Leflunomid bei Kindern mit polyartikulärer JIA. Das Ansprechen in der Methotrexat-Gruppe war dabei signifikant besser als in der Leflunomid-Gruppe (89% versus 68%) (123).

1.2.4 Dosierung und Applikationsweg

Die Standardeffektivdosis für die MTX-Therapie liegt im Bereich zwischen 10 und 15 mg/m²KOF und wird in der Regel einmal wöchentlich verabreicht. Vor Therapiebeginn ist die Überprüfung von Blutbild, Leber- und Nierenfunktion obligat. Bei Nierenfunktionsstörungen muss gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Erste klinische Erfolge sind durchschnittlich nach 6-8 Wochen zu erwarten, wobei auch deutlich längere Zeiträume (bis zu einem halben Jahr) möglich sind (17).

Die parenterale Applikation wird nach aktueller Lehrmeinung (18) für folgende Konstellationen empfohlen:

- bei Patienten, die unter oraler Einnahme keinen zufriedenstellenden Therapieerfolg aufweisen (als mögliche Gründe hierfür sind eine schlechte Compliance oder eine reduzierte orale Bioverfügbarkeit denkbar)
- bei Patienten, die Dosierungen über 15 mg/m² benötigen um eine maximale Ansprechrate zu erreichen (im Gegensatz zur Absorption nach oraler Gabe ist die parenterale Applikation kein sättigbarer Prozess (7,8))
- bei Patienten, die unter deutlichen gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden (es wird berichtet, dass diese Nebenwirkungen unter der parenteralen Gabe geringer sind (4,112,125) und zudem die Hepatotoxizität durch die Umgehung des enterohepatischen Kreislaufes reduziert werden kann (19,79))

Bezüglich der Fragestellung wann, wie und nach welchen Kriterien die Therapie mit MTX beendet werden sollte, besteht momentan keine Einigkeit (19), so dass auch an dieser Stelle hierüber keine Aussagen gemacht werden sollten.

1.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Als Basistherapeutikum der ersten Wahl verfügt MTX bisher über das günstigste Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil (51).

Dennoch sollten einige Nebenwirkungen erwähnt werden, die unter einer Therapie mit MTX beobachtet werden können.

Einige der im Folgenden genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (insbesondere gastrointestinale und hämatologische Nebenwirkungen) sind zumindest teilweise auf einen mit der MTX-Therapie einhergehenden intrazellulären Folatmangel zurückzuführen (91,92,100). Insofern ist es nicht verwunderlich, dass häufig eine Besserung dieser Symptome durch Substitution von niedrigdosiertem Folat erreicht werden kann (91,92,122,154). Eine Abschwächung der Wirksamkeit wird dabei nicht beobachtet (67,91,92,122,154), was am ehesten darauf zurückzuführen ist, dass MTX seine anti-

inflammatorische Wirkung vor allem über eine vermehrte Adenosinfreisetzung und damit unabhängig von der Dihydrofolatreduktase entfaltet (6).

Gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Gewichtsabnahme gehören zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen; seltener kommt es zu Stomatits und Schleimhautulzera (125). Diese Symptome treten meistens in den ersten 24 bis 36 Stunden nach Medikamenteneinnahme auf und lassen sich in der Regel durch die Substitution von Folat abmildern (125). Nicht selten kann es im Verlauf jedoch zu einer ausgeprägten, bisweilen ungeklärten Aversion gegen MTX kommen, die evtl. die Fortsetzung der Therapie gefährdet.

Methotrexat steht weiterhin im Verdacht sowohl akute als auch chronische Leberschäden hervorrufen zu können. Eine milde akute Toxizität, die mit einer Transaminasenerhöhung einhergeht, wird relativ häufig beobachtet (ca. 9% aller mit MTX behandelten Kinder) (125), wobei diese Veränderungen in der Regel vorübergehend sind und sich unter Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung zurückbilden (50,55,125). In mehreren kleineren Studien wurden Leberbiopsien von mit MTX behandelten Kindern ausgewertet und dabei keine schwerwiegenden histologischen (zirrhatischen) Veränderungen beobachtet (55,75,81). Das Auftreten von Leberfibrosen scheint jedoch möglich zu sein (59,75). Die statistische Aussagekraft dieser Studien ist vor allem aufgrund der kleinen Patientenzahl eingeschränkt und Ergebnisse aus prospektiven Studien über einen längeren Zeitraum und mit einem größeren Patientenkollektiv existieren bisher nicht. Die gegenwärtige Meinung geht jedoch dahin, dass unter einer regelmäßigen Kontrolle der Leberwerte (alle 4 bis 6 Wochen) ein unbemerktes Auftreten einer irreversiblen Leberschädigung mit einer großen Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist (59,81,132).

Der Zusammenhang zwischen Malignomentstehung und niedrig dosierter MTX-Therapie wird kontrovers diskutiert. Es traten Fälle von Epstein-Barr-Virus assoziierten Lymphomen im Verlauf einer Methotrexat-Therapie bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis (RA) auf, die sich nach Absetzen des Medikaments wieder zurückbildeten (72,90). Über das Auftreten von Hodgkin- (80,85,93,101) und Non-Hodgkin-Lymphomen (38) bei pädiatrischen Patienten

wurde berichtet, wobei teilweise ebenfalls EBV nachgewiesen werden konnte (80,93). In vitro Studien lassen zwar ein mutagenes und kanzerogenes Potential der Substanz erkennen, ein erhöhtes Malignomrisiko für den Menschen konnte aber bis auf den möglichen Zusammenhang mit lymphoproliferativen Erkrankungen nicht überzeugend nachgewiesen werden (10).

Zentralnervöse Symptome, die unter der Therapie mit MTX vorübergehend auftreten können, machen sich häufig in Form von Kopfschmerzen, Müdigkeit, Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen bemerkbar, führen jedoch normalerweise nicht zu ernsthaften Beeinträchtigungen und sind meist durch Folatsubstitution positiv beeinflussbar (125).

Am hämatopoetischen System können eine makrozytäre Anämie sowie eine Leuko- und Thrombopenie beobachtet werden, wobei hämatologische Nebenwirkungen bei Kindern generell eher untypisch sind (20).

Wenngleich pulmonale Komplikationen im Erwachsenenalter durchaus vorkommen, wurde in prospektiven Studien an mit MTX behandelten Kindern bisher keine signifikante MTX-bedingte Einschränkung der Lungenfunktion festgestellt (14,55,103,114,121). In einem Fall wurde zwar von einer Methotrexat-Pneumonitis berichtet (40), die Diagnose aufgrund des untypischen Verlaufes und der fehlenden Biopsie jedoch in Frage gestellt (21).

Eine Erhöhung des Risikos für bakterielle, virale (insbesondere Herpes Zoster) und opportunistischen Infektionen scheinen unter der Therapie mit MTX möglich, wenngleich über solche Nebenwirkungen selten berichtet wird (20).

Weitere Nebenwirkungen sind ein beschleunigtes Wachstum von Rheumaknötchen, die häufiger bei Erwachsenen, aber vereinzelt auch bei Kindern (46,96) mit der MTX-Therapie assoziiert sind und ein gelegentlich auftretender Haarausfall, der insbesondere bei jugendlichen weiblichen Patienten therapie-limitierend sein kann.

Eine Immunisierung mit inaktivierten Impfstoffen ist unter der MTX-Therapie möglich; Lebendimpfungen sollten jedoch vermieden werden (104).

MTX ist potentiell teratogen und kann in niedrigen Konzentrationen in der Muttermilch vorkommen (21). Daher sollten Mädchen im gebärfähigen Alter auf eine sichere Kontrazeption achten. Mit MTX behandelten Müttern wird das

Stillen nicht empfohlen, da die Auswirkungen auf das Neugeborene noch nicht ausreichend bekannt sind (84).

Auch wenn bisher nicht für alle möglichen und befürchteten Nebenwirkungen abschließende Aussagen gemacht werden können, so sollte dennoch betont werden, dass die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der bei der JIA üblichen Dosierung mild, reversibel und in aller Regel einer konservativen Therapie gut zugänglich sind (19).

1.3 Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob und inwieweit die subkutane Applikation von Methotrexat in der JIA-Therapie der oralen Gabe überlegen ist.

Eine große, multizentrische Phase-IV-Studie an erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis belegt die bessere Wirksamkeit von subkutan versus oral verabreichtem MTX (11).

Wie bereits erwähnt, ist die Pharmakokinetik des oral applizierten MTX von signifikanten inter- und intraindividuellen Unterschieden bezüglich Absorption und Bioverfügbarkeit geprägt (7,109). Eine verminderte Absorption wurde dabei schon in Dosierungen ab 12 mg/m²/Woche beobachtet, so dass es bei einigen Patienten auch innerhalb des Bereichs der Standarddosis zu einer Sättigung der intestinalen Absorptionsmechanismen kommen kann (7).

Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass für die MTX-Therapie in Tablettenform keine Sicherheit bezüglich der tatsächlich verabreichten Dosis besteht und der Therapieerfolg bei einigen Patienten dadurch limitiert ist.

Im Folgenden soll untersucht werden, welche Unterschiede hinsichtlich klinischer und laborchemischer Parameter zwischen oral und subkutan behandelten Patientengruppen bestehen und inwiefern sich Veränderungen ergeben, wenn das Therapiemanagement auf die jeweils andere Verabreichungsform umgestellt wird.

2 Patienten und Methoden

2.1 Datengewinnung und Dokumentation

Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv wurde aus dem Krankengut der Rheumaambulanz der Universitätskinderklinik Tübingen gewonnen.

Um möglichst aktuelle Daten zu erhalten und gleichzeitig einen ausreichend langen Therapieverlauf überblicken zu können, wurden mittels der elektronischen Krankenakte der pädiatrisch-rheumatologischen Ambulanz (ARDIS) 79 JIA-Patienten unter 16 Jahren rekrutiert, bei denen innerhalb eines Zeitraumes von Januar 2002 bis Juni 2007 eine Therapie mit Methotrexat in Standarddosierungen (10-15 mg/m²KOF/Woche) begonnen wurde.

Die elektronische Datenbank ARDIS und ein Labordatenprogramm (LAURIS) wurden auf die im Folgenden genannten Parameter hin untersucht. Bei unvollständiger Dokumentation mussten zusätzlich die Originalkrankenakten aus dem Archiv der pädiatrischen Rheumaambulanz hinzugezogen werden.

Folgende Parameter wurden erhoben:

1. Datum des Therapiebeginns mit MTX
2. Zuordnung der JIA-Manifestation zu einer der bekannten Subgruppen
3. Vorhandensein einer Uveitis
4. Art der Applikation (oral oder subkutan) und jeweilige Dosierung
5. Begleitmedikation
6. Vorhandensein morgendlicher Gelenkbeschwerden („Morgensteifigkeit“) und Angabe der Dauer in Minuten
7. Rheumatologischer Gelenkstatus unterteilt nach „Schmerz“, „Schwellung“, „Bewegungseinschränkung“ mit Angabe der Anzahl der jeweils betroffenen Gelenke
8. Gewicht und Größe des Patienten
9. subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität mittels visueller Analogskalen durch Patient und Arzt

10. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) als objektive Maßstäbe für die entzündliche Aktivität sowie Nachweis von ANA, Rheumafaktoren und HLA-B27-Positivität
11. Nebenwirkungen unter der MTX-Therapie

Alle genannten Punkte wurden zu Beginn der MTX-Therapie, die Punkte 4 bis 11 weiterhin zweimalig im Abstand von je 3 Monaten und im folgenden Verlauf in 6-Monatsschritten erhoben. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte diese Vorgabe nur näherungsweise berücksichtigt werden, da die Vorstellungstermine der Patienten in der Rheumaambulanz nicht immer mit diesem zeitlichen Muster übereinstimmten.

Je nach Patient variiert die Anzahl an dokumentierten Untersuchungsterminen zwischen 2 und 12.

Die aus ARDIS, LAURIS und den Akten gewonnenen Daten wurden zunächst auf einem standardisierten Erhebungsbogen dokumentiert und anschließend in eine Datenbank (Microsoft Excel 2003®) übertragen.

2.2 Merkmale des Patientenkollektivs

Die in der Einleitung erwähnten typischen epidemiologischen Kennzeichen der JIA spiegeln sich auch in dem hier beobachteten Patientenkollektiv wider:

- Der Großteil der dokumentierten Kinder sind Mädchen (82% bzw. 62 von insgesamt 79 Patienten).
- Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 5,8 Jahren. Zu Beginn der MTX-Therapie waren die Patienten durchschnittlich 8 Jahre alt. Abb.1 und Abb. 2 stellen die jeweilige Altersstruktur genauer dar.

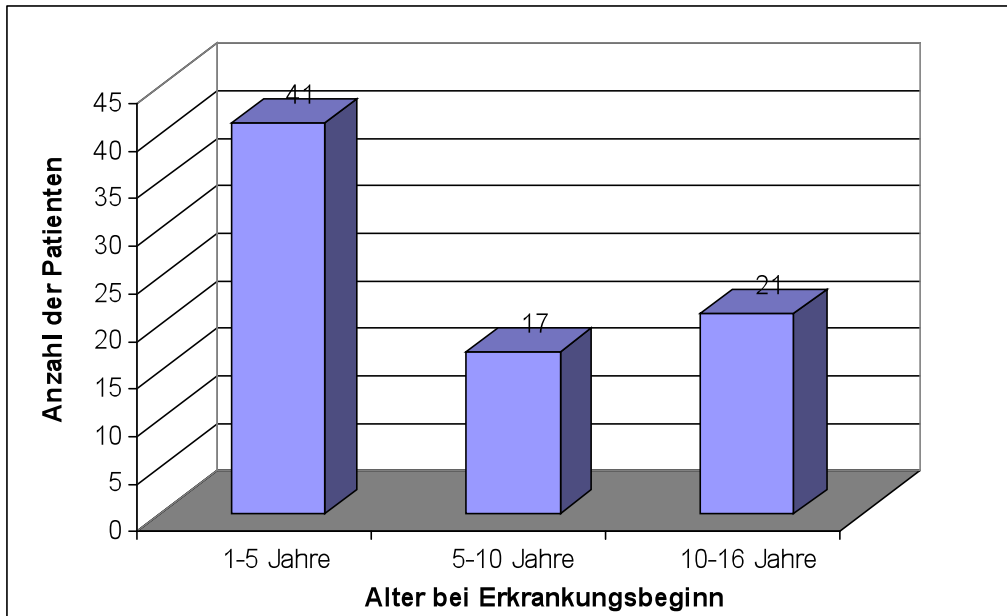


Abb.1: Altersstruktur der Patienten bei Erstmanifestation

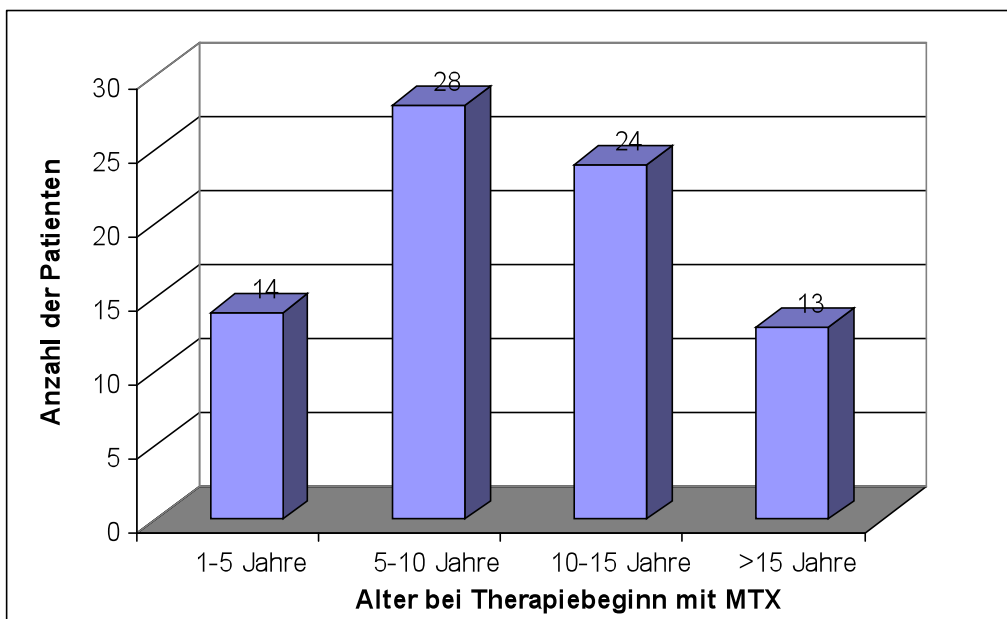


Abb.2: Altersverteilung bei MTX-Therapiebeginn

[Anmerkung zu Abb.1 und 2: Für die beobachtete Altersdifferenz zwischen Erkrankungsbeginn und MTX-Therapiebeginn sind mehrere Gründe denkbar:

- MTX ist in der Stufentherapie der JIA erst nach den NSAR angesiedelt, die fast immer der MTX-Therapie vorausgehen.
- Nicht selten treten relativ milde, jedoch häufig rezidivierende Verläufe auf, die nach einiger Zeit letztendlich ebenfalls der Anwendung von Methotrexat bedürfen.
- Auch eine gewisse Zurückhaltung gegenüber dem Einsatz von MTX bei kleinen Kindern wäre als Ursache für die Altersdifferenz zwischen Erkrankungs- und Therapiebeginn denkbar.

- Letztendlich könnte diese Altersdifferenz auch Ausdruck einer verzögerten Diagnosestellung sein (das Datum des Erkrankungsbeginns wird in vielen Fällen rückblickend festgelegt. Ausgangspunkt ist dabei die Erstvorstellung in einer rheumatologischen Sprechstunde, die häufig wiederum meistens mit dem Datum des MTX-Therapiebeginns gleichzusetzen ist).]
- 39 der beobachteten Patienten sind an einer persistierenden oder erweiterten Oligoarthritis erkrankt. In 17 Fällen liegt eine Polyarthrits vor. Die systemische Form (8 Patienten), die Psoriasisarthritis (9 Patienten) und die Enthesitis-assoziierte Arthritis (6 Patienten) sind als Unterformen der JIA seltener. Die Subgruppenverteilung ist in Abb. 3 graphisch dargestellt.

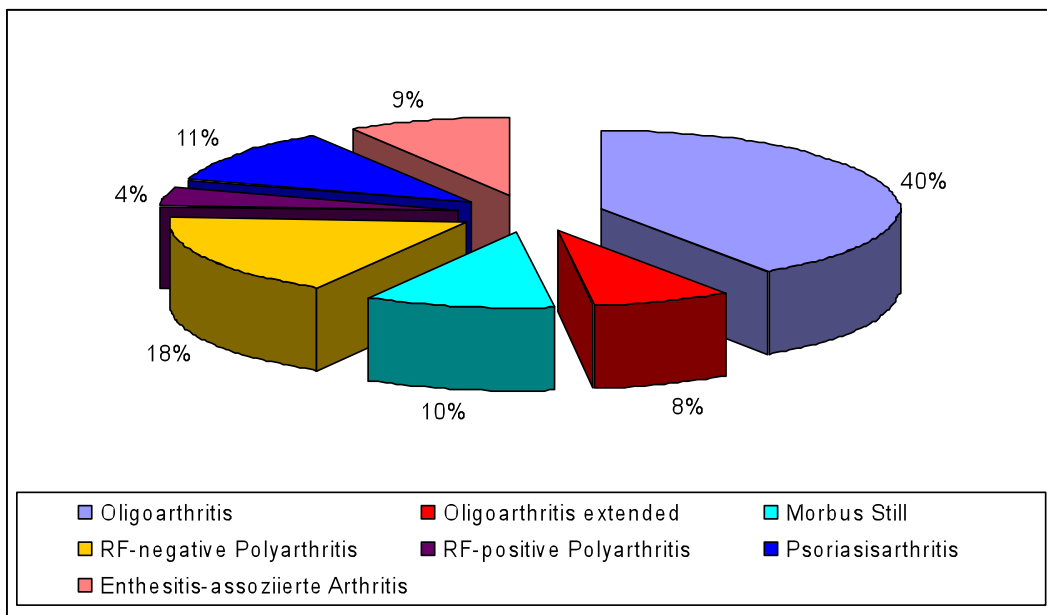


Abb.3: Verteilung der unterschiedlichen JIA-Subgruppen bezogen auf das beobachtete Patientenkollektiv. Die „Oligoarthritis extended“ entspricht der erweiterten Form der Oligoarthritis, die persistierende Form wird als „Oligoarthritis“ bezeichnet

- Antinukleäre Antikörper (ANA) sind bei 41 Patienten vorhanden; davon haben mehr als die Hälfte der Kinder eine Oligoarthritis.
- Eine Uveitis konnte in 19 Fällen diagnostiziert werden, wobei 14 der betroffenen Patienten gleichzeitig an einer ANA-positiven Oligoarthritis leiden.
- Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis weisen immer einen positiven HLA-B27 Trägerstatus auf.

- Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Methotrexat auftraten, waren Übelkeit, Erbrechen und Transaminasenerhöhung. Pulmonale Komplikationen und Haarausfall wurden bei einer wesentlich geringeren Anzahl von Patienten beobachtet.

2.3 Aufarbeitung und Auswertung der Daten

2.3.1 Bearbeitung des Patientenkollektivs

Im Folgenden wird erläutert nach welchen Aspekten die tabellarisch erhobenen Daten gegliedert und ausgewertet wurden und welche Patienten in die Auswertung ein- bzw. davon ausgeschlossen wurden.

Das gesamte Patientenkollektiv wurde unabhängig vom jeweiligen Subtyp in 4 Gruppen unterteilt:

- Patienten, die MTX ausschließlich in oraler Form einnahmen (po-Gruppe, insgesamt 34 Patienten)
- Patienten, die MTX nur subkutan erhielten (sc-Gruppe, 23 Patienten)
- Patienten, die mit MTX zunächst po und anschließend sc behandelt wurden (po-sc-Gruppe, 17 Patienten)
- Patienten, die von der subkutanen auf die orale Applikationsweise umgestellt wurden (sc-po-Gruppe, 8 Patienten)

12 Patienten wurden sowohl der po- bzw. sc-Gruppe als auch der jeweiligen Wechselgruppe zugeteilt, da die initial eingeleitete Therapieform (entweder po oder sc) über einen längeren Zeitraum beibehalten wurde und erst gegen Ende der Beobachtungsphase auf die jeweils andere Applikation umgestellt wurde.

Von den ursprünglich 79 Patienten konnten die Daten von 5 Kindern wegen zu häufigem Wechsel zwischen subkutaner und oraler Applikationsweise nicht ausgewertet werden. Die Daten von weiteren 4 Patienten mussten wegen

Unvollständigkeit der Werte, die zur Berechnung des Scores erforderlich waren, bzw. wegen einer sich daraus ergebenden zu geringen Anzahl an verwertbaren dokumentierten Vorstellungsterminen (<2) komplett verworfen werden. Sie konnten in keiner der Gruppen ausgewertet werden.

Von den verbleibenden 70 Patienten waren in den jeweiligen Gruppen einzelne Patienten ebenfalls aufgrund unvollständiger Werte oder einer zu geringen Anzahl an dokumentierten Verläufen nicht bzw. nur teilweise auswertbar.

[Dies ist der Fall bei einigen Patienten, die sowohl einer Wechselgruppe, wie auch der po- bzw. sc-Gruppe zugeteilt werden konnten. Solche Patienten werden in der Wechselgruppe zwar erwähnt, konnten dort jedoch nicht ausgewertet werden, wenn nach dem Medikamentenwechsel keine ausreichende Anzahl an dokumentierten Untersuchungen vorlag. Weiterhin konnten innerhalb einer Gruppe manche Patienten aufgrund unvollständiger Daten nur in der BSG- bzw. CRP-Subgruppe (siehe 2.3.2) berücksichtigt werden.]

Hierauf wird bei der Beschreibung der Ergebnisse näher eingegangen.

Daten von Patienten, die außer NSAR und MTX begleitend weitere Medikamente (Steroide, TNF- α -Antagonisten, IL-1-Antagonisten, Sulfasalazin, Ciclosporin A, Chloroquin) einnahmen, flossen in die Auswertung mit ein und werden für jede Gruppe bei der Besprechung der Ergebnisse erwähnt.

Der mögliche Einfluss dieser Begleitmedikation auf die Veränderung der klinischen Parameter und damit des Krankheitsaktivitäts-Scores (siehe 2.3.2) wird an späterer Stelle (siehe Abschnitt 4.4) diskutiert.

2.3.2 Bestimmung des Krankheitsaktivitäts-Scores (CoS)

Um die Veränderung der klinischen Parameter unter der Therapie mit MTX darstellen zu können, wurde in Anlehnung an die ACR-Kriterien ein Score, der sogenannte CoS, berechnet, der die Krankheitsaktivität des einzelnen Patienten zu dem jeweiligen Untersuchungszeitpunkt widerspiegelt.

Die Entwicklung eines eigenen Scores war notwendig, da aufgrund der Retrospektivität auch mehrere Jahre zurückliegende Daten ausgewertet wurden

und zu diesem Zeitpunkt noch keine CHAQs zur Verfügung standen. Folgende Parameter wurden zur Berechnung herangezogen:

- Angabe von Schmerzen (an maximal 44 Gelenken)
- Schwellung (max. 44 Gelenke)
- Bewegungseinschränkung (max. 44 Gelenke)
- Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten anhand einer Skala von 1 bis 10 (PatVAS)
- Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt anhand einer Skala von 1 bis 10 (ArztVAS)
- BSG (≥ 18 mm/h)
- CRP ($\geq 0,5$ mg/dl)

Je höher der Wert des Scores desto höher ist die Krankheitsaktivität.

Weitere dokumentierte Angaben wie Vorhandensein einer Uveitis, ANA, Rheumafaktoren, HLA-Status, Angabe von morgendlichen Gelenkbeschwerden, Größe und Gewicht wurden den ACR-Kriterien entsprechend bei der Bestimmung des Scores nicht berücksichtigt.

In der po- und sc-Gruppe wurde der CoS für jeden Patienten zu Beginn der MTX-Therapie und am letzten dokumentierten Untersuchungstermin bestimmt. Für die Gruppen, die im Verlauf der Therapie die Applikationsform wechselten, wurde der Score zu Beginn der Therapie (definiert als Zeitpunkt -1), am letzten Termin vor Wechsel (Zeitpunkt 0) und am letzten Termin der jeweils anderen Applikationsform (Zeitpunkt 1) berechnet.

Die Veränderung der Krankheitsaktivität ergibt sich daher aus der Differenz der CoS-Werte zwischen den unterschiedlichen Zeitpunkten (Therapiebeginn minus Therapieende), wobei ein positiver Zahlenwert eine Verbesserung der klinischen Parameter und damit eine Abnahme der Krankheitsaktivität anzeigt.

Bei Vollständigkeit aller Parameter wurde der Score für jeden Patienten und für jede Gruppe getrennt mit BSG und CRP bestimmt.

Da jedoch nicht für jeden Patienten alle erforderlichen Werte vollständig dokumentiert waren, kann in den einzelnen Gruppen die Anzahl der Patienten in der BSG-Subgruppe von der Anzahl der Patienten in der CRP-Subgruppe abweichen.

2.4 Statistik

2.4.1 Berechnung des CoS

Der BSG- und CRP-CoS wurde nach folgender im Anschluss erläuteter Formel berechnet.

$$\left[\begin{array}{l}
 \text{if } \mathbf{BSG} \text{ mm/h} \geq 18 \Rightarrow \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\mathbf{BSG} \text{ mm/h} - 18}{100}\right)\right)}{(1 - \text{Exp}(-6))} \\
 \text{else} \Rightarrow 0 \\
 + \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\mathbf{Schmerz}}{44}\right)\right)}{(1 - \text{Exp}(-6))} \\
 + \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\mathbf{Schwellung}}{44}\right)\right)}{(1 - \text{Exp}(-6))} \\
 + \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\mathbf{BewEinschr}}{44}\right)\right)}{(1 - \text{Exp}(-6))} \\
 + \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\mathbf{PatVAS}}{10}\right)\right)}{(1 - \text{Exp}(-6))} \\
 + \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\mathbf{ArztVAS}}{10}\right)\right)}{(1 - \text{Exp}(-6))}
 \end{array} \right] * 10$$

6

Formel für die Berechnung des BSG-CoS

$$\left[\begin{array}{l}
 \text{if } \left[\begin{array}{l}
 \text{CRP mg/dl} \geq 0,5 \Rightarrow \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\text{CRP mg/dl} - 0,5}{30}\right)\right)}{\left(1 - \text{Exp}(-6)\right)} \\
 \text{else} \Rightarrow 0
 \end{array} \right] \\
 + \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\text{Schmerz}}{44}\right)\right)}{\left(1 - \text{Exp}(-6)\right)} \\
 + \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\text{Schwellung}}{44}\right)\right)}{\left(1 - \text{Exp}(-6)\right)} \\
 + \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\text{BewEinschr}}{44}\right)\right)}{\left(1 - \text{Exp}(-6)\right)} \\
 + \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\text{PatVAS}}{10}\right)\right)}{\left(1 - \text{Exp}(-6)\right)} \\
 + \frac{\left(1 - \text{Exp}\left(-6 * \frac{\text{ArztVAS}}{10}\right)\right)}{\left(1 - \text{Exp}(-6)\right)}
 \end{array} \right] * 10$$

6

Formel für die Berechnung des CRP-CoS

In die Berechnung des BSG- und CRP-CoS fließen jeweils 6 Parameter in gleicher Gewichtung ein: (1) die Werte für die BSG oder das CRP, die Anzahl der Gelenke mit (2) Schmerzen, (3) Schwellung und (4) Bewegungseinschränkung (BewEinschr) sowie die Werte der (5) PatVAS und der (6) ArztVAS.

Vereinfacht betrachtet wurde ein Durchschnittswert berechnet, indem die Parameter aufsummiert und anschließend durch die Anzahl der Summanden geteilt wurden.

Zusätzlich wurden die einzelnen Variablen durch den jeweils maximal möglichen Zahlenwert (44 für Schwellung, Schmerz und Bewegungseinschränkung, 10 für die VAS, 100 für die BSG sowie 30 für das CRP) dividiert, um Zahlenwerte zwischen 0 und 1 zu erhalten.

Die Zahl 44 des Gelenkstatus ergibt sich in Anlehnung an den Disease Activity Score für RA-Patienten, der in seiner Auswertung 44 Gelenke (DAS 44) vorsieht.

Die anschließende Multiplikation des Durchschnittswertes mit 10 lieferte anschaulichere Werte zwischen 0 und 10.

Da nach klinischem Verständnis jedoch Veränderungen bzw. Verbesserungen, die sich im Bereich niedrigerer Werte bewegen und damit näher am Ziel der absoluten Beschwerdefreiheit liegen, stärker gewichtet werden sollten, erfolgte durch Anwendung der Exponentialfunktion eine „Verzerrung“ der ursprünglich äquidistanten Skala der Scorewerte.

Folgende Abbildungen veranschaulichen den exponentiellen Verlauf, mit dem die unterschiedlichen Parameter in den Scorewert einfließen:

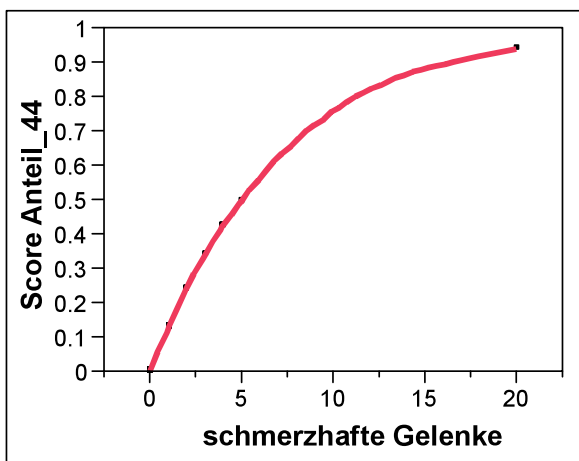


Abb.4: Verhältnis zwischen der Anzahl der von Schmerzen betroffenen Gelenke (max. 44) und deren Score-Anteil (max.1).

In unserem Patientenkollektiv wurden maximal 20 schmerzhaftes Gelenke beobachtet.

Die Abbildung für die Parameter Schwellung und Bewegungseinschränkung ist identisch.

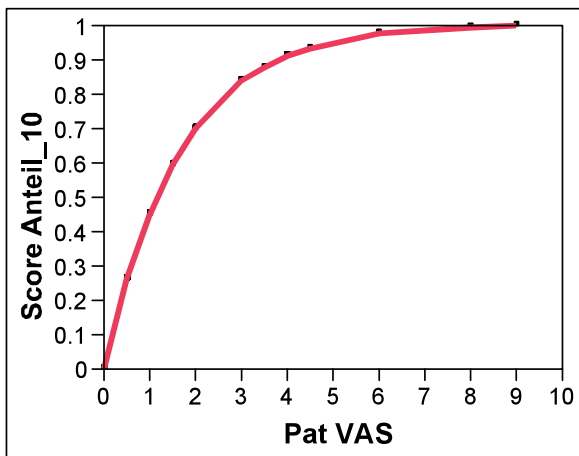


Abb.5: Beitrag der PatVAS (max.10) zum CoS (max.1).

Identische Abbildung für die ArztVAS.

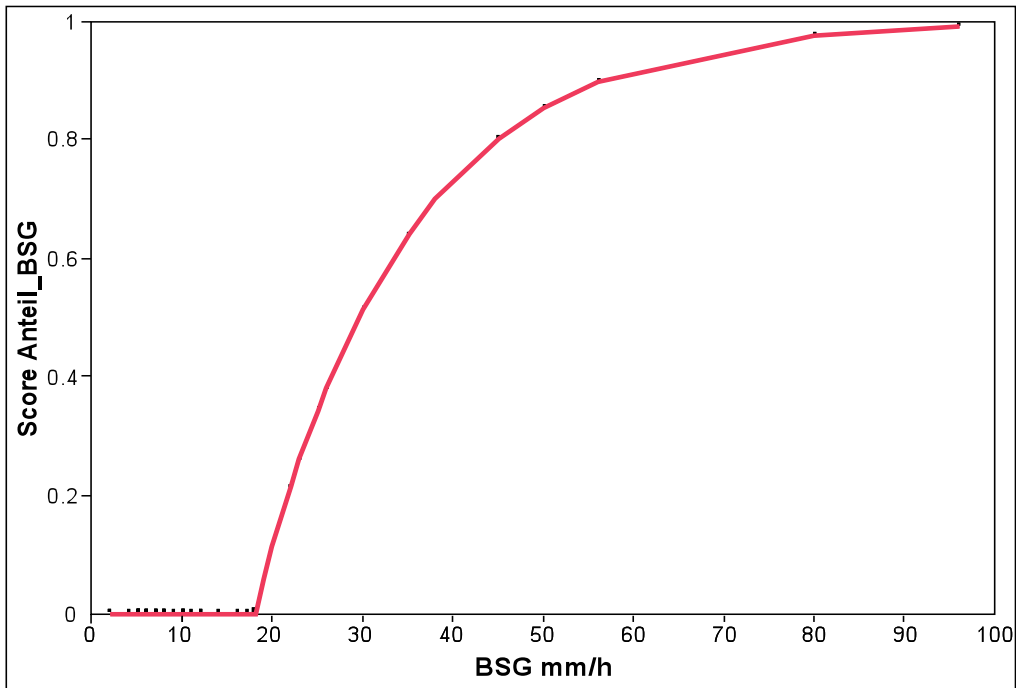


Abb.6 : Verhältnis der BSG-Werte zu ihrem jeweiligen Score-Beitrag. Werte von 0 bis 18 mm/h liegen im Normbereich und fließen als Wert 0 in den CoS ein (siehe „if...else“-Anweisung der Formel und Subtraktion von 18 bei BSG-Werten ≥ 18 mm/h)

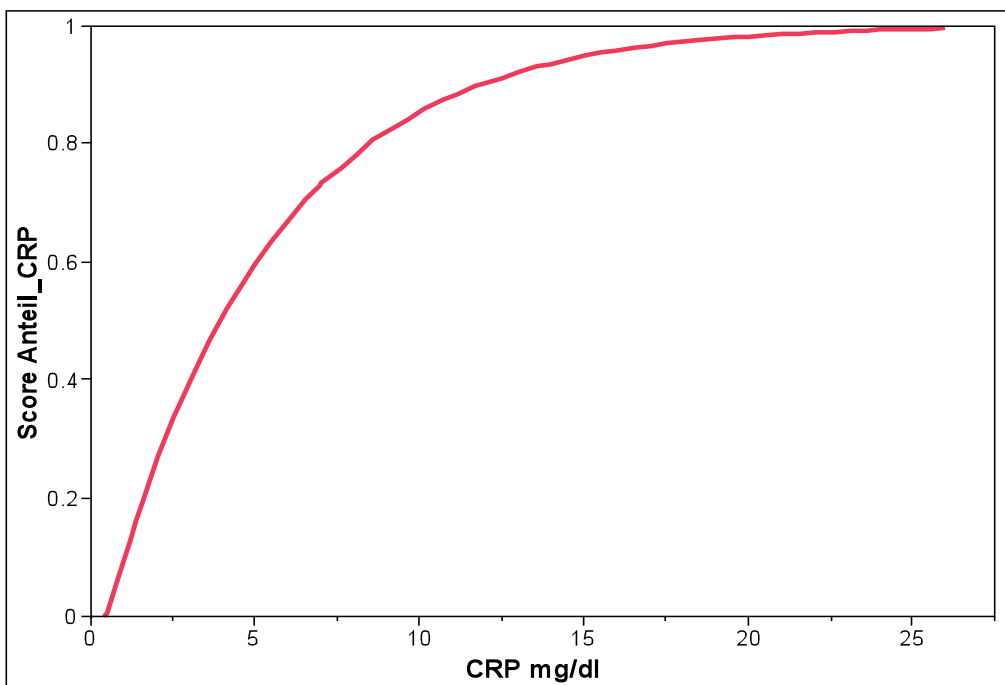


Abb.7: Beitrag der CRP-Werte zum CoS. Werte von 0 bis 0,5 mg/dl liegen im Normbereich und fließen als Wert 0 in den CoS ein.

2.4.2 Statistische Auswertung

t-Test

Die Analyse des CoS erfolgte mittels t-Test für paarige Stichproben.

Unter der Voraussetzung einer normalverteilten Grundgesamtheit werden bei diesem statistischen Testverfahren Stichproben mit voneinander abhängigen Wahrnehmungen ausgewertet.

In diesem Fall wurde für jeden einzelnen Patienten die Differenz zwischen dem CoS-Wert am Ende der Therapie und dem Wert zu Therapiebeginn bestimmt.

Signifikanzniveau α , p-Wert und Nullhypothese

Die Irrtumswahrscheinlichkeit bzw. das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=5\%$ festgelegt. Die Nullhypothese bezogen auf diesen Fall besagt, dass der Mittelwert der CoS-Differenzen den Wert 0 annimmt und somit eine Verbesserung der klinischen Parameter unter der MTX-Therapie ausbleibt.

Der p-Wert bezeichnet die Wahrscheinlichkeit dafür, dass unter Annahme der Nullhypothese Werte gefunden werden, die wenigstens so extrem sind wie der gefundene Wert. Je kleiner der p-Wert umso kleiner ist demnach die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen der Nullhypothese. Wenn der p-Wert kleiner als das Signifikanzniveau ist, so ist das Ergebnis signifikant und die Nullhypothese kann verworfen werden. Für den Fall, dass der p-Wert das Signifikanzniveau α überschreitet, liegt keine statistische Signifikanz vor und es kann keine Aussage zu einer möglichen klinischen Verbesserung unter der MTX-Therapie gemacht werden.

Konfidenzintervall (CI)

Das Konfidenzintervall entspricht dem Bereich, der den wahren Wert mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit (in diesem Fall 95%) überdeckt. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ liegt der wahre Wert des Parameters außerhalb des CI. Statistische Signifikanz ist gegeben, wenn der von der Nullhypothese geforderte Wert 0 außerhalb des Konfidenzintervalls liegt.

2.4.3 Grafische Darstellung

Mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde für jede Gruppe untersucht, wie der jeweilige Score von den Variablen „Zeit“ (kontinuierlicher Effekt) und „Patient“ (nominaler Effekt) sowie von einer Wechselwirkung beider abhängt. Dabei wurde die Variable „Patient“ als Random-Effekt (zufälliger Effekt) verwendet.

Implizit wird durch dieses Verfahren für jeden Patienten der jeweils untersuchten Gruppe eine individuelle Gerade geschätzt.

Die in den Grafiken angegebene Ausgleichsgerade (siehe Ergebnisteil) zeigt den mittleren Geradenverlauf, der die Veränderung der Krankheitsaktivität für die gesamte Gruppe widerspiegelt.

In jeder Gruppe wurde sowohl eine Graphik für den BSG als auch für den CRP-Score erstellt.

Für die beiden Gruppen, in denen ein Wechsel der MTX- Applikation erfolgte, wurde der Termin dieses Wechsels auf den Zeitpunkt 0 datiert und individuelle Geraden bzw. der mittlere Geradenverlauf sowohl vor als auch nach diesem Zeitpunkt bestimmt. Da jeweils eine getrennte Auswertung für die Verläufe vor und nach dem Zeitpunkt 0 erfolgte, setzt dies nicht voraus, dass die Ausgleichsgerade für die Zeit vor dem Therapiewechsel direkt in diejenige für die Zeit danach übergeht.

Um die Unterschiede zwischen den grafischen Verläufen der po- und sc-Gruppe auf statistische Signifikanz hin zu überprüfen wurde eine weitere Kovarianzanalyse durchgeführt. Hierbei wurden die Applikationsart (entweder po oder sc) als nominaler Faktor, die Zeit (in Tagen seit Beginn der Behandlung) als kontinuierlicher Faktor sowie die Patientenkenzahl (genestet unter der Applikationsart und als Random-Effekt modelliert) als weitere nominale Einflussgröße verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse für die po-Gruppe

3.1.1 Anzahl der ausgewerteten Patienten

Zur Berechnung des BSG-CoS konnten die Daten aller 34 Patienten verwertet werden. Für die Bestimmung des CRP-CoS musste ein Patient wegen Unvollständigkeit der Daten für das CRP aus der Auswertung herausgenommen werden.

3.1.2 Ergebnisse für den CoS

Die BSG-basierte Auswertung ergibt eine durchschnittliche Verbesserung des Scores und damit der Krankheitsaktivität um 2,37 Einheiten. Das Konfidenzintervall (CI) liegt zwischen 1,7 und 3,04; der p-Wert ist kleiner 0,0001; das Ergebnis ist damit statistisch signifikant.

Für die CRP-basierte Auswertung lässt sich eine ebenfalls signifikante durchschnittliche Verbesserung von 2,16 Einheiten berechnen (CI: 1,48-2,85; $p < 0,0001$).

3.1.3 Subgruppenverteilung innerhalb der po-Gruppe

Folgende Diagnosen liegen vor: 13 Patienten mit (persistierender) Oligoarthritis, ein Patient mit erweiterter (extended) Oligoarthritis, 3 Patienten mit Morbus Still, 10 Patienten mit RF-negativer Polyarthritis, 2 Patienten mit RF-positiver Polyarthritis und 5 Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis.

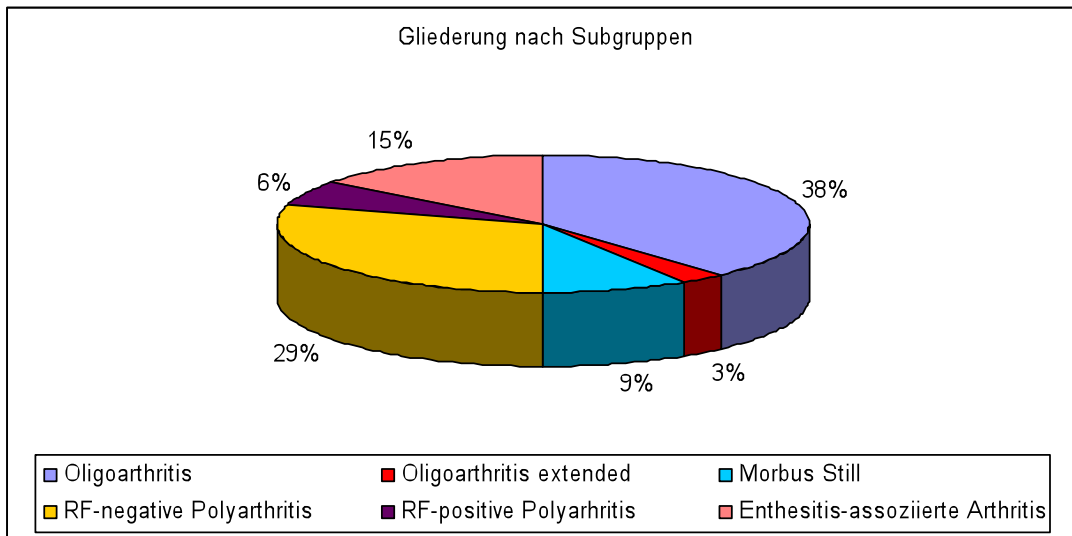


Abb.8: Darstellung der Häufigkeit der Subgruppen innerhalb der po-Gruppe.

3.1.4 Altersverteilung bei MTX-Beginn

13 der insgesamt 34 Patienten dieser Gruppe sind bei Therapiebeginn jünger als 5 Jahre, 10 Patienten liegen in der Altersgruppe der 5-10-Jährigen, 7 Patienten sind 10-15 Jahre alt und 4 Patienten sind älter als 15 Jahre.

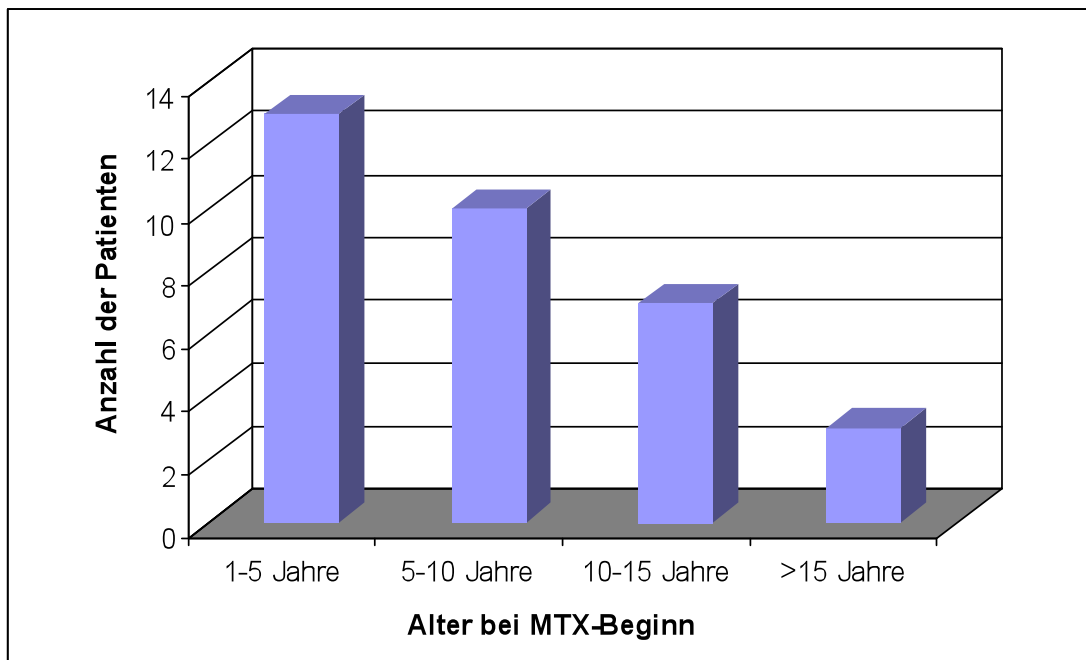


Abb.9: Darstellung der Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Alter bei Therapiebeginn

3.1.5 Patienten mit Begleitmedikation

Eine über NSAR hinausgehende Begleitmedikation war bei 13 Patienten zu verzeichnen.

Davon erhielten 7 Patienten während der gesamten Dauer der beobachteten MTX-Therapie mindestens ein begleitendes Medikament (Etanercept, Steroide und/oder Sulfasalazin) in gleichbleibender Dosierung.

Bei 4 Patienten wurde erst im Verlauf der Therapie ein weiteres Medikament (Etanercept und/oder Infliximab) angesetzt.

5 Patienten erhielten ausschließlich in der Anfangsphase der MTX-Therapie eine Begleitmedikation (Steroide, Chloroquin und/oder Ciclosporin A), die im Verlauf nicht weiter gegeben wurde.

Bei 3 Patienten erfolgte ein zusätzliches Ansetzen weiterer Medikamente erst am letzten dokumentierten Termin der Behandlung mit MTX.

Die Summe der genannten Patientenzahlen ergibt mehr als 13 Patienten, da Überschneidungen in der Begleitmedikation vorliegen.

3.2 Ergebnisse für die sc-Gruppe

3.2.1 Anzahl der ausgewerteten Patienten

Von den 23 Patienten dieser Gruppe flossen in die CRP-basierte Auswertung alle 23 Patienten mit ein. Wegen unvollständiger Dokumentation der erforderlichen Werte konnten 6 Patienten bei der Auswertung des BSG-CoS nicht berücksichtigt werden, so dass hier auf die Daten von nur 17 Patienten zurückgegriffen werden konnte.

3.2.2 Ergebnisse für den CoS

Für den BSG-CoS ergibt sich eine durchschnittliche Verbesserung der Werte um 2,242 Einheiten (CI: 1,569-2,915; $p < 0,0001$).

Der CRP-basierte Score verbesserte sich im Schnitt um 1,614 (CI: 0,887-2,35; $p < 0,0002$).

Beide Ergebnisse sind damit signifikant.

3.2.3 Subgruppenverteilung innerhalb der sc-Gruppe

Die Patienten dieser Gruppe weisen folgende Diagnosen auf: 10 Patienten mit Oligoarthritis, 5 Patienten mit erweiterter Oligoarthritis, 2 Patienten mit Morbus Still, 5 Patienten mit Psoriasisarthritis, ein Patient mit RF-negativer Polyarthritis.

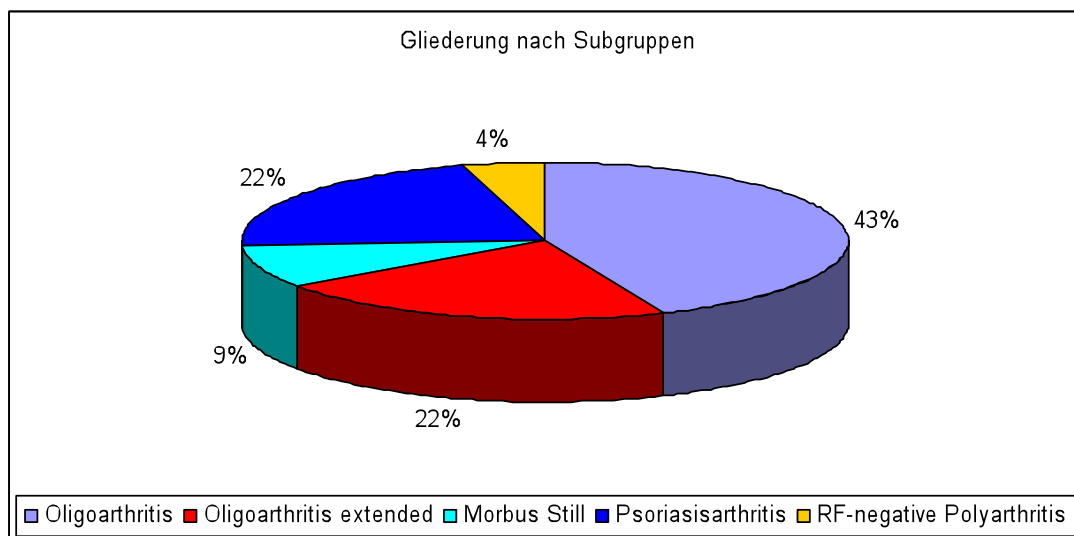


Abb.10: Darstellung der Häufigkeit der Subgruppen innerhalb der sc-Gruppe.

3.2.4 Altersverteilung bei MTX-Beginn

Von den 23 Patienten dieser Gruppe sind 4 jünger als 5 Jahre, 9 Patienten 5-10 Jahre und 7 Patienten 10-15 Jahre alt. 3 Patienten sind älter als 15 Jahre.

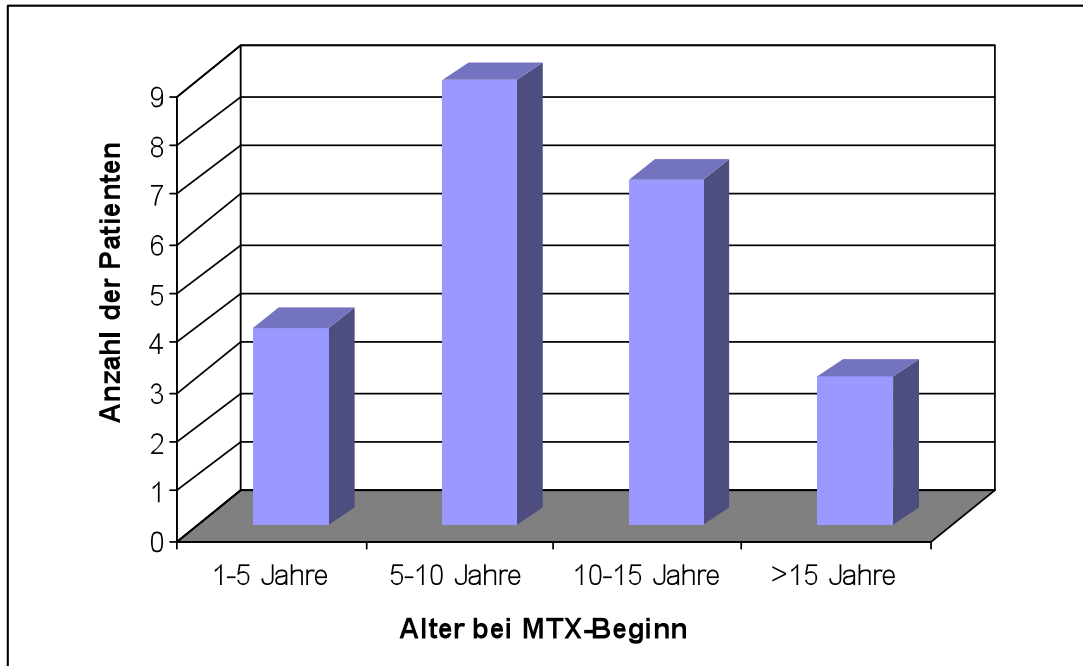


Abb.11: Darstellung der Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Alter bei Therapiebeginn

3.2.5 Patienten mit Begleitmedikation

Insgesamt 10 Patienten erhielten parallel zur Therapie mit MTX ein weiteres oder mehrere Medikamente. 2 Patienten nahmen während der gesamten Dauer der Behandlung Steroide in gleichbleibender Dosierung ein. Ein Patient wurde durchgängig mit Etanercept behandelt.

Bei 2 Patienten wurden interventionell Steroide eingesetzt (in einem Fall in einer Dosierung von mehr als 5 mg/Tag, im anderen Fall in einer Dosierung unter 5 mg/Tag).

5 Patienten erhielten nur in der Initialphase der MTX-Therapie begleitend Steroide, Etanercept oder Chloroquin.

In 4 Fällen wurde eine Begleitmedikation erst am letzten dokumentierten Untersuchungstermin begonnen.

3.3 Vergleich der Ergebnisse für die po- und sc-Gruppe

Da die klinische Verbesserung in der po-Gruppe etwas besser auszufallen scheint als in der sc-Gruppe, wurde der Unterschied in den jeweiligen Ergebnissen nach BSG und CRP getrennt auf statistische Signifikanz hin überprüft. Für den Unterschied in den BSG-basierten Ergebnissen wurde ein p-Wert von 0,7, für die CRP-Differenz von 0,26 ermittelt. Bei einem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ besteht damit keine Signifikanz hinsichtlich eines besseren Ergebnisses für die po-Gruppe.

3.4 Ergebnisse für die po-sc-Gruppe

3.4.1 Anzahl der ausgewerteten Patienten

Von den insgesamt 17 Patienten der Gruppe konnten zur Berechnung sowohl des BSG- als auch des CRP-CoS 2 Patienten nicht ausgewertet werden, da nur ein dokumentierter Untersuchungstermin unter der sc-Therapie vorlag und somit keine Aussage über die Veränderung der klinischen Parameter unter der Behandlung mit subkutanem MTX gemacht werden kann.

Zur Berechnung des BSG-CoS entfielen weitere 2 Patienten wegen unvollständiger Dokumentation der BSG-Werte, so dass zur Auswertung letztendlich 13 Patienten herangezogen werden konnten.

Für die Bestimmung des CRP-CoS musste ebenfalls ein Patient wegen Unvollständigkeit der Daten verworfen werden. Die Auswertung basiert auf den Daten von 14 Patienten.

3.4.2 Ergebnisse für den CoS

Die Veränderung des Wertes für den BSG-CoS zwischen Zeitpunkt -1 und Zeitpunkt 0 (BSG-CoS -1-0) beträgt durchschnittlich 0,093 Einheiten. Bei einem

CI von -0,92 bis 1,11 und einem p-Wert von 0,84 ist dieses Ergebnis nicht signifikant.

Für die Verbesserung des BSG-CoS zwischen Zeitpunkt 0 und 1 (BSG-CoS 0-1) ergibt sich aber eine signifikante Änderung des Wertes um 2,27 (CI: 1,18-3,35; $p < 0,0007$).

Für den CRP-CoS -1-0 ergibt sich eine durchschnittliche Verbesserung von 0,28 (CI: -0,81-1,36; $p = 0,56$). Auch in diesem Fall ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Dagegen besteht für den CRP-CoS 0-1 eine signifikante durchschnittliche Veränderung um 1,99 Einheiten (CI: 1,06-2,09; $p < 0,0005$).

3.4.3 Subgruppenverteilung innerhalb der po-sc-Gruppe

Folgende Subgruppen liegen vor: 9 Patienten mit Oligoarthritis, ein Patient mit erweiterter Oligoarthritis, ein Patient mit Morbus Still, 2 Patienten mit Psoriasisarthritis, 3 Patienten mit RF-negativer Polyarthritis, ein Patient mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis.

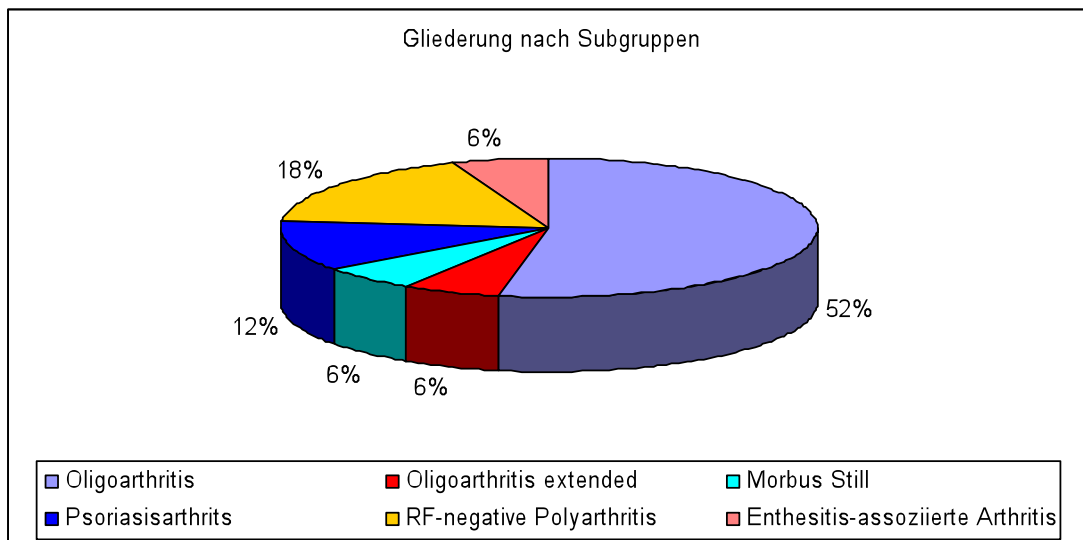


Abb. 12: Darstellung der Häufigkeit der Subgruppen innerhalb der po-sc-Gruppe.

3.4.4 Altersstruktur bei MTX-Beginn

Von den 14 Patienten, deren Daten für die Auswertung dieser Gruppe relevant waren, sind 4 Patienten 1-5 Jahre, weitere 4 Patienten 5-10 Jahre und 6 Patienten 10-15 Jahre alt.

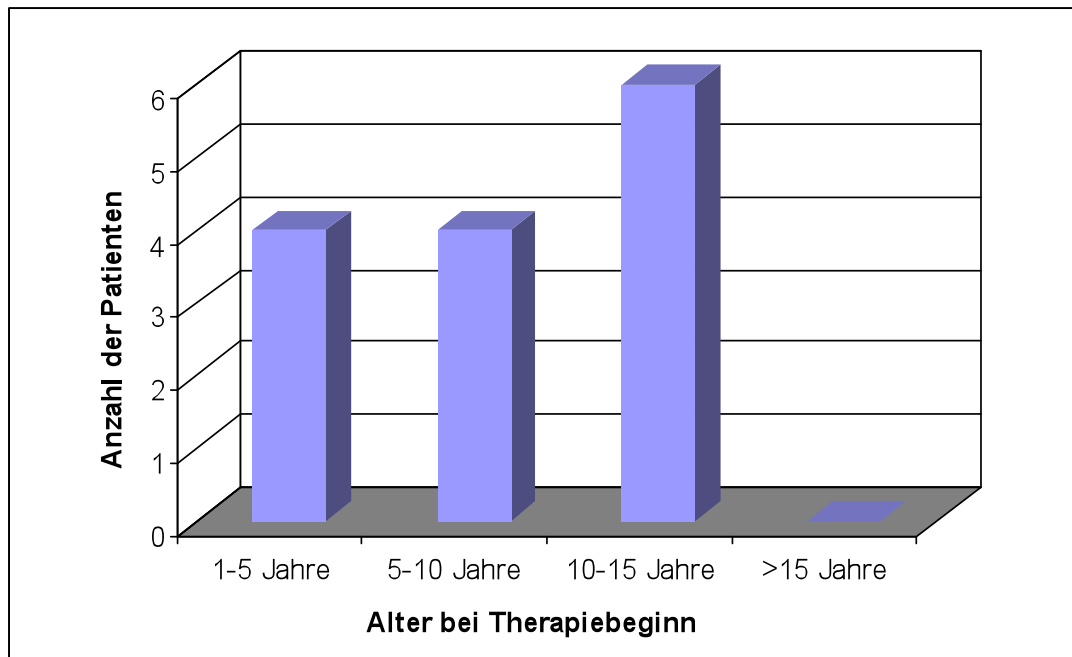


Abb.13: Darstellung der Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Alter bei Therapiebeginn

3.4.5 Patienten mit Begleitmedikation

Insgesamt 11 Patienten erhielten eine Begleitmedikation.

In 3 Fällen erfolgte eine durchgängig gleichbleibende Behandlung mit Sulfasalazin oder Steroiden. Einer dieser 3 Patienten wurde bei der Berechnung des Scores aufgrund unvollständiger Daten sowohl in der BSG- als auch in der CPR-Subgruppe nicht berücksichtigt.

Bei 4 Patienten wurde zeitgleich zur Therapie mit sc-MTX eine Behandlung mit Steroiden (in einer Dosierung ≥ 20 mg/Tag), mit Etanercept oder mit einem IL-1-Antagonisten begonnen.

5 Patienten erhielten kurzfristige Gaben eines begleitenden Medikaments (Steroide, Sulfasalazin, Ciclosporin A und/oder Chloroquin) zu Beginn der Therapie oder kurzzeitig während des Verlaufes, wobei einer dieser 5 Patienten

bei der Berechnung des CoS nicht mit ausgewertet werden konnte, da nur ein dokumentierter Verlauf nach Therapiewechsel von po auf sc vorlag.

In einem Fall wurde ein weiteres Medikament (Etanercept) zum letzten Beobachtungstermin neu angesetzt.

3.5 Ergebnisse für die sc-po-Gruppe

3.5.1 Anzahl der ausgewerteten Patienten

Die Gruppe enthält insgesamt 8 Patienten. Davon ist in 4 Fällen jeweils nur 1 dokumentierter Termin unter po-MTX vorhanden, so dass die Daten dieser Patienten aus der Auswertung herausgenommen werden mussten. Folglich konnte in dieser Gruppe auf die Daten von nur 4 Patienten zurückgegriffen werden.

3.5.2 Ergebnisse für den CoS

Die durchschnittliche Verbesserung des BSG-CoS zwischen den Zeitpunkten -1 und 0 liegt bei 1,1 Einheiten. Der p-Wert von 0,08 und das Konfidenzintervall (CI: -0,27-1,7) zeigen an, dass eine statistische Signifikanz nicht gegeben ist.

Für den BSG-CoS 0-1 wurde ein Durchschnittswert von -0,17 berechnet (CI: -2,1-1,7; p=0,8). Auch hier ist keine signifikante Aussage möglich.

Der CRP-CoS verbesserte sich im Intervall -1-0 um durchschnittlich 3,00 (CI: -0,66-6,7; p=0,08), im Intervall 0-1 um -0,17 Einheiten (CI: -2,18-1,74; p=0,8).

Die Werte sind jeweils nicht signifikant.

3.5.3 Subgruppenverteilung innerhalb der sc-po-Gruppe

Folgende Diagnosen wurden dokumentiert: 4 Patienten mit Oligoarthritis, 3 Patienten mit Morbus Still, ein Patient mit RF-negativer Polyarthritis.

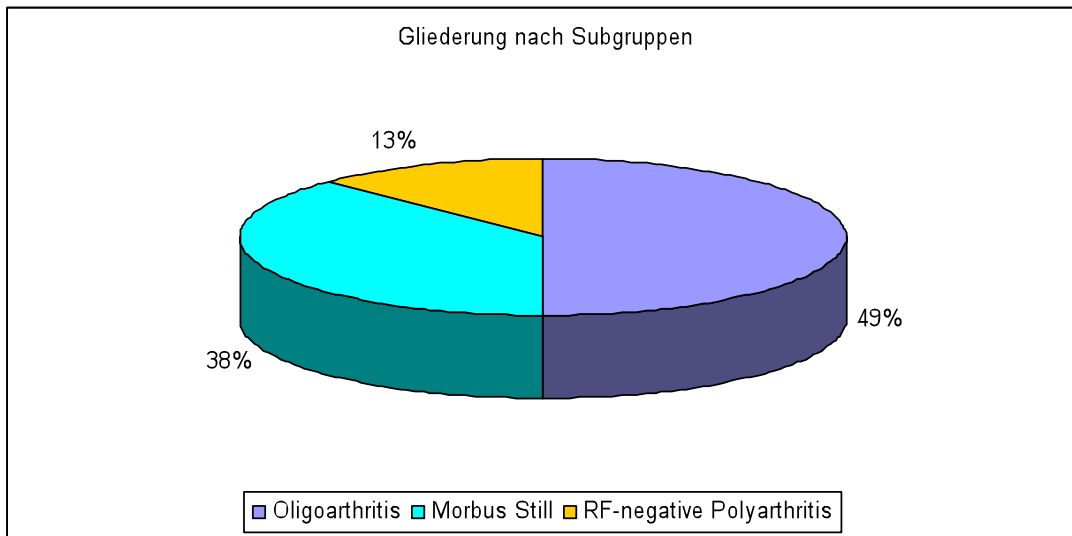


Abb. 14: Darstellung der Häufigkeit der Subgruppen innerhalb der sc-po-Gruppe.

3.5.4 Altersstruktur bei MTX-Beginn

Von den 4 ausgewerteten Patienten sind 3 Patienten 5-10 Jahre alt. Ein Patient liegt in der Altersgruppe der 10-15-Jährigen.

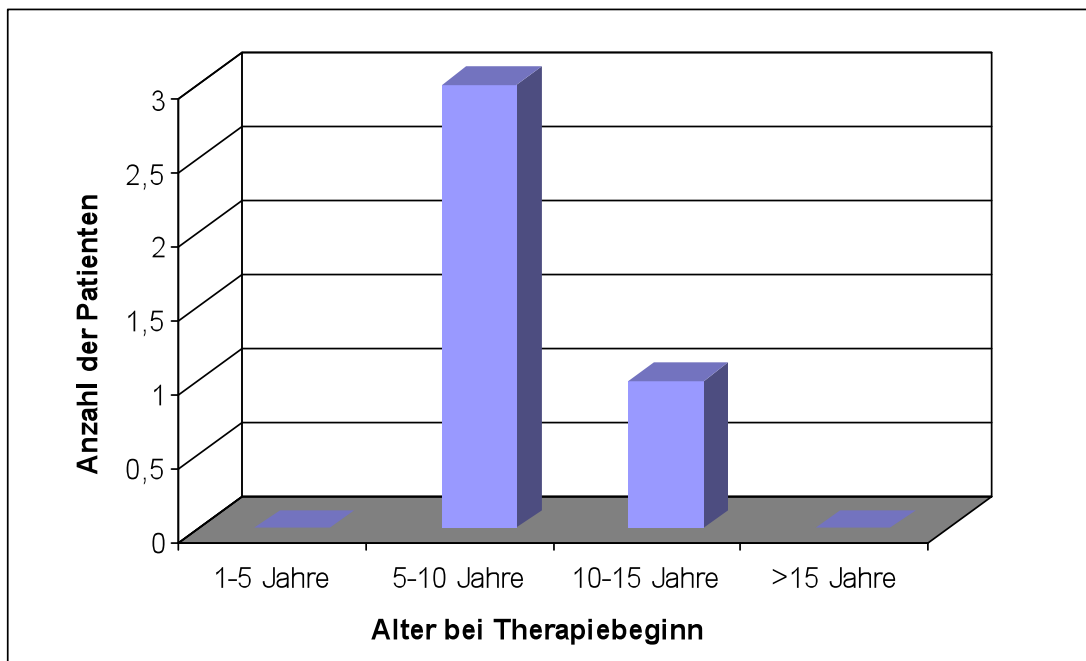


Abb. 15: Darstellung der Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Alter bei Therapiebeginn

3.5.5 Patienten mit Begleitmedikation

Von den 2 Patienten, die zusätzlich weitere Medikamente erhielten, wurden in einem Fall interventionell Steroide (in einer Dosis von mehr als 20 mg/Tag) eingesetzt. Dieser Patient zählt allerdings zu den 4 oben genannten Fällen, die aufgrund einer zu geringen Anzahl an Verläufen unter po-MTX aus der Auswertung genommen werden mussten.

Bei einem weiteren Patienten wurde eine Hochdosis-Steroid-Therapie (30 mg/kg/Tag über 3 Tage) zu Beginn der Therapie mit sc-MTX sowie eine Infliximab-Therapie über einen längeren Zeitraum durchgeführt.

3.6 Grafische Darstellung der CoS-Dynamik

Um den klinischen Verlauf eines Patienten grafisch darzustellen, müssen die CoS-Werte von mindestens 2 Behandlungsterminen vorliegen.

In den folgenden Abbildungen entspricht jede Farbe einem Patienten und veranschaulicht dessen individuellen Verlauf über die Zeit in Behandlungstagen hinweg. Die schwarze Ausgleichsgerade spiegelt die über die ganze Gruppe gemittelte Tendenz zur Veränderung des Scores wider.

Für jede Gruppe wurde je eine BSG- und eine CRP-basierte Grafik erstellt. Die Verläufe von BSG- und CRP-Grafik einer Gruppe sind nicht exakt identisch, da sich die beiden Entzündungsparameter innerhalb eines Patienten nicht im selben Ausmaß ändern.

3.6.1 Grafik für die po-Gruppe

In der po-Gruppe konnte sowohl in der BSG- als auch in der CRP-Subgruppe für alle 34 Patienten ein Verlauf dargestellt werden.

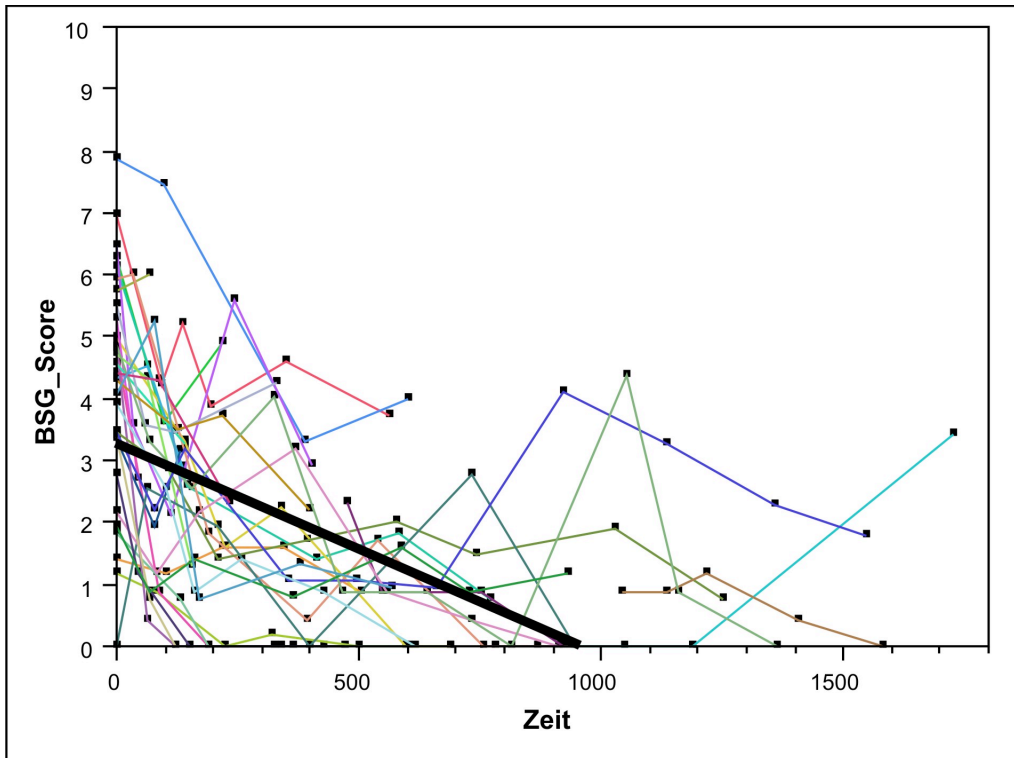


Abb.16: Veränderung des BSG-Scores in Abhängigkeit von der Zeit (in Anzahl der Behandlungstage).

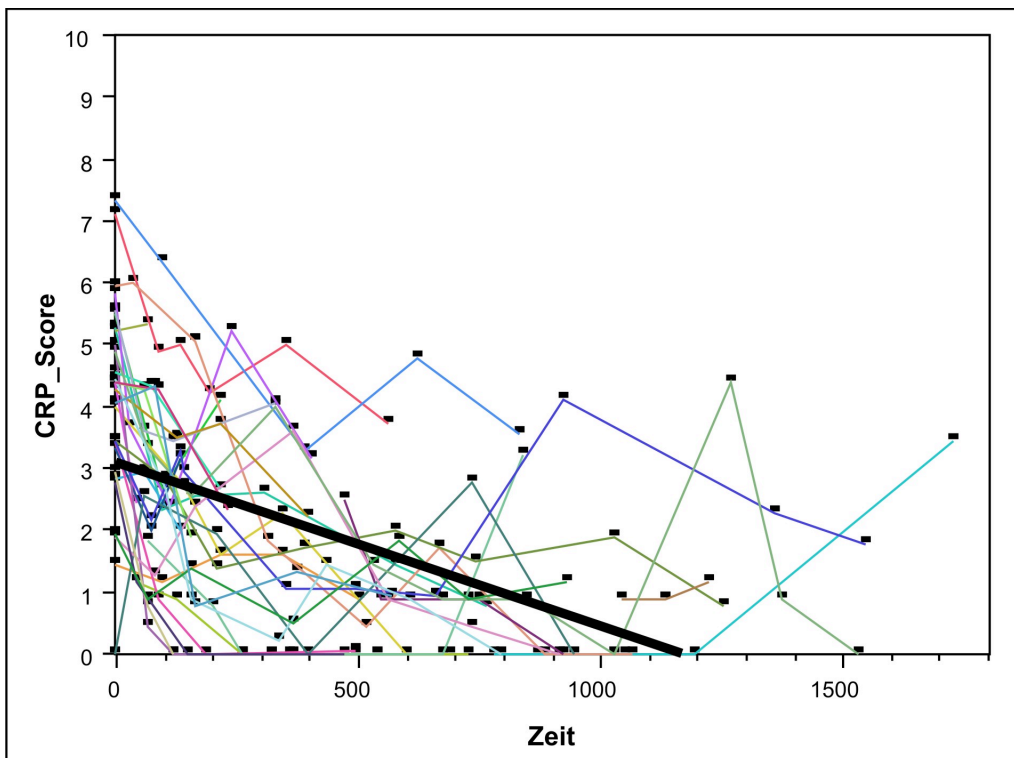


Abb.17: Veränderung des CRP-Scores in Abhängigkeit von der Zeit (in Anzahl der Behandlungstage).

Obwohl die individuellen Verläufe der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich sind und es in manchen Fällen offensichtlich auch zu einer Verschlechterung des Scores unter der Therapie kommt, zeigt die mittlere Gerade an, dass im Durchschnitt von einem Abfall der CoS-Werte und damit von einer Verringerung der Krankheitsaktivität unter der Therapie auszugehen ist.

3.6.2 Grafik für die sc-Gruppe

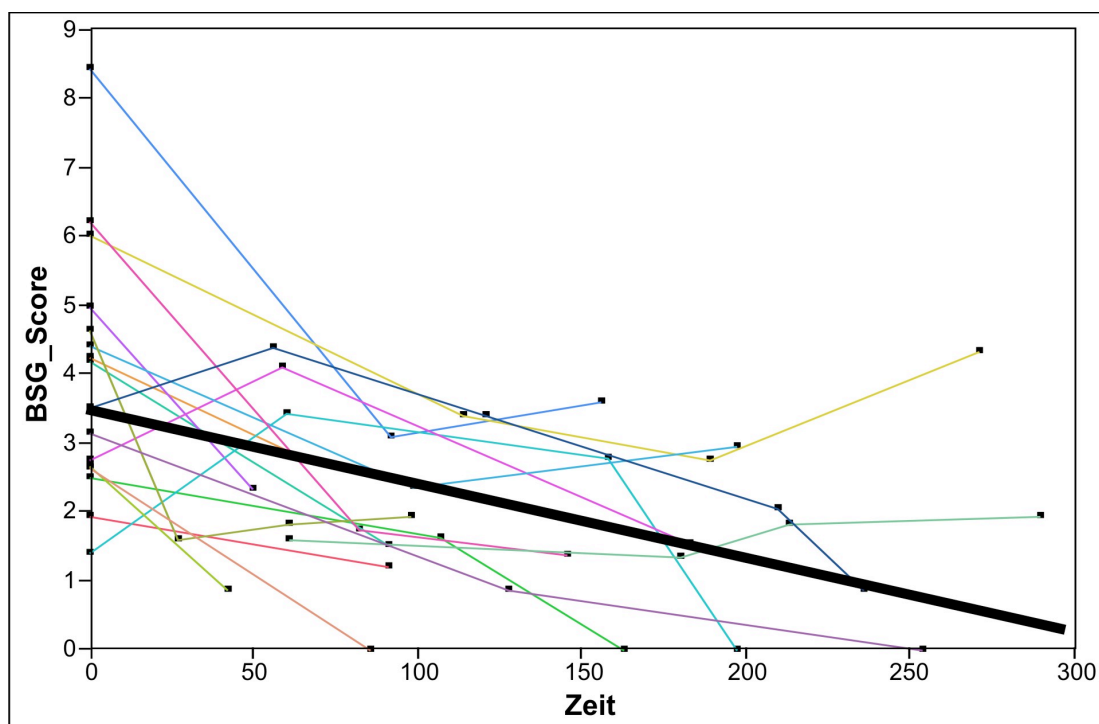


Abb.18: Veränderung des BSG-Scores von 17 Patienten in Abhängigkeit von der Zeit (in Anzahl der Behandlungstage).

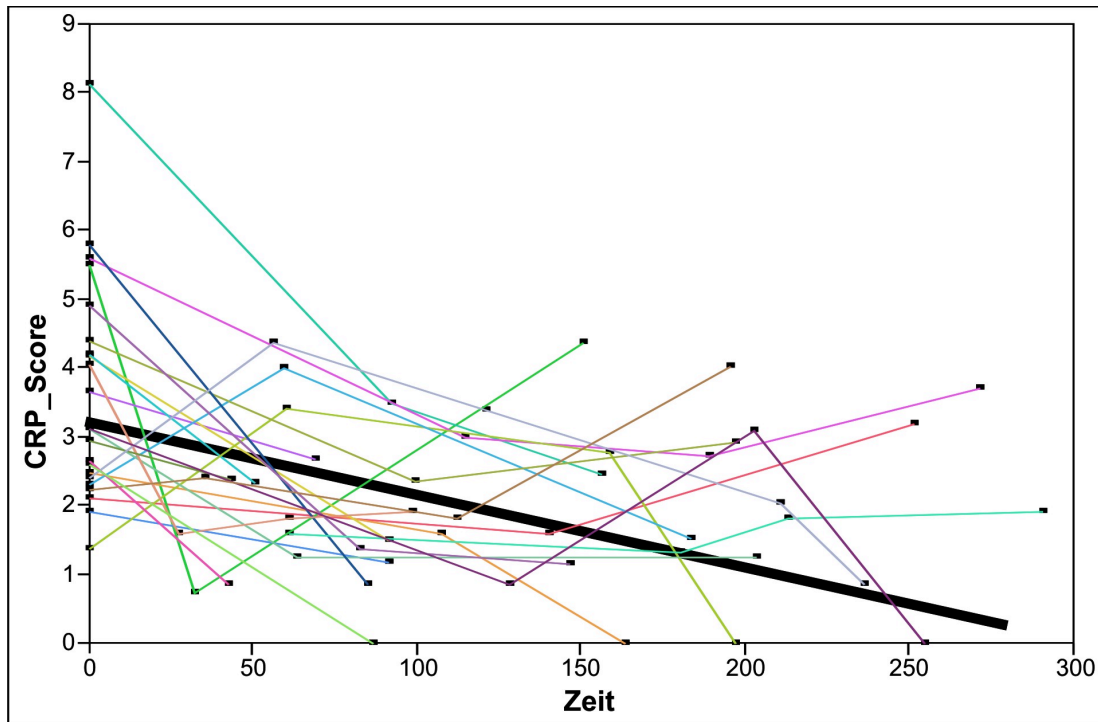


Abb.19: Veränderung des CRP-Scores von 23 Patienten in Abhängigkeit von der Zeit (in Anzahl der Behandlungstage).

Auch in der sc-Gruppe spricht die negative Steigung der Ausgleichsgeraden für eine durchschnittliche klinische Verbesserung unter sc-MTX.

3.6.3 Vergleich der Grafiken von po- und sc-Gruppe

Mittels einer Kovarianzanalyse (siehe 2.4.3) wurden nach BSG und CRP getrennt die Unterschiede in den Steigungen der jeweiligen Ausgleichsgeraden von po- und sc-Gruppe auf statistische Signifikanz hin überprüft:

Für den Unterschied in den Steigungen der BSG-Grafik ergab sich ein p-Wert von 0,0008 zugunsten der sc-Gruppe. Für den Unterschied in den Steigungen der CRP-Grafik wurde ebenfalls zugunsten der sc-Gruppe ein p-Wert von 0,0150 berechnet. Die Steigung über die Zeit hinweg ist somit für die sc-Grafik signifikant stärker (Signifikanzniveau $\alpha=0,05$) und entspricht folglich einer kürzeren Zeit für die Veränderung des CoS bzw. einem schnelleren Wirkungseintritt in der sc-Gruppe im Vergleich zur po-Gruppe.

3.6.4 Grafik für die po-sc-Gruppe

Für die folgenden 4 Darstellungen wurden die Verläufe der Ausgleichsgeraden vor und nach dem Zeitpunkt des Therapiewechsels (Zeitpunkt 0) getrennt bestimmt. Demnach müssen die beiden Geraden am Zeitpunkt 0 auch nicht direkt ineinander übergehen.

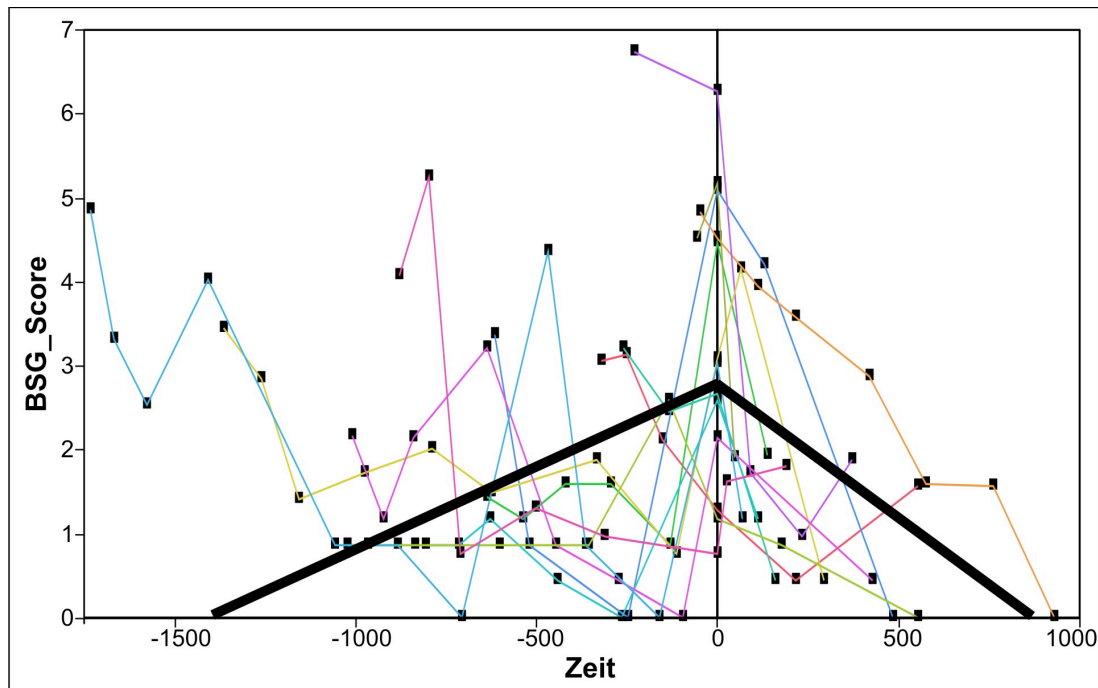


Abb.20: Veränderung des BSG-Scores von 13 Patienten in Abhängigkeit von der Zeit (in Anzahl der Behandlungstage). Die po-Phase entspricht der Zeit vor, die sc-Phase der Zeit nach dem Nullpunkt.

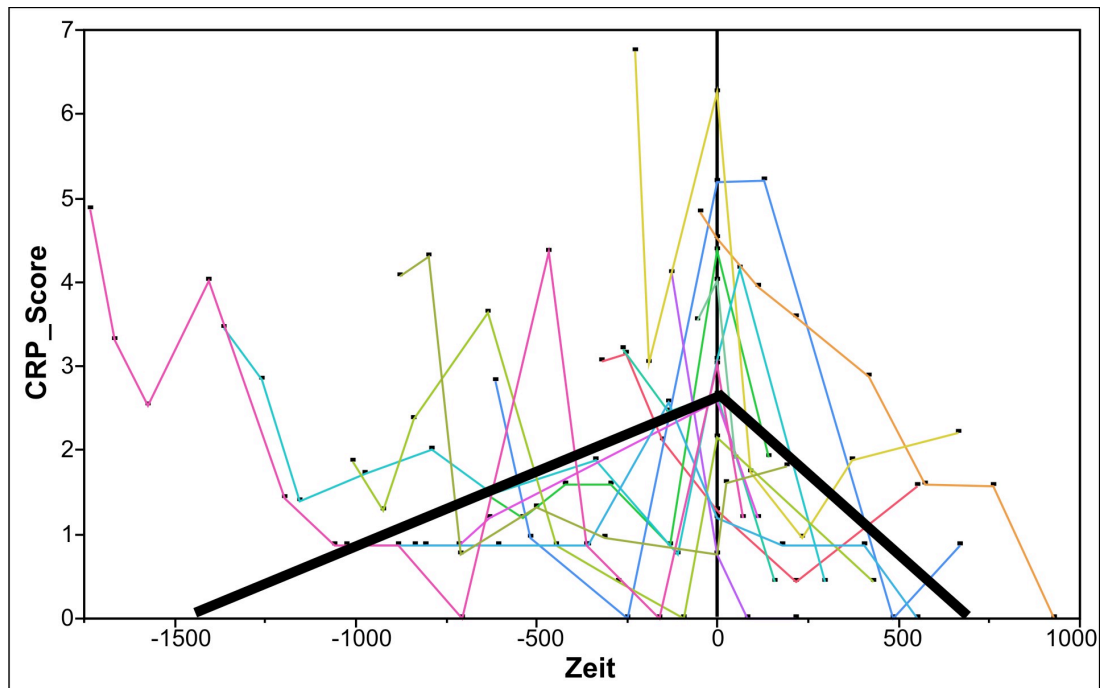


Abb.21: Veränderung des CRP-Scores von 14 Patienten in Abhängigkeit von der Zeit (in Anzahl der Behandlungstage).

Trotz ebenfalls interindividuell sehr unterschiedlicher Verläufe ist für diese Gruppe von Patienten eine klare Tendenz zur Abnahme der Score-Werte erst nach dem Zeitpunkt 0 zu verzeichnen.

Unter der anfänglichen Therapie mit po-MTX wird eine positive Steigung der Ausgleichsgeraden ermittelt. Dies entspricht einem Anstieg der Krankheitsaktivität oder zumindest einem Ausbleiben der klinischen Verbesserung unter po-MTX. Ein Rückgang der Krankheitsaktivität wird hier erst nach dem Wechsel auf subkutanen MTX erreicht.

3.6.5 Grafik für die sc-po-Gruppe

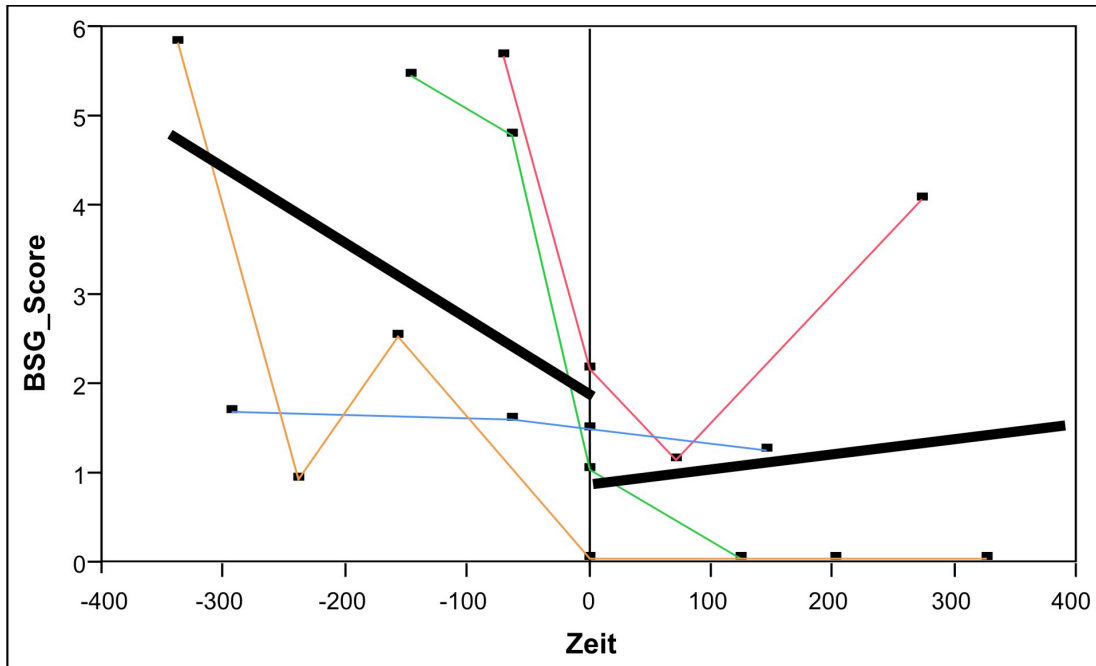


Abb.22: Veränderung des BSG-Scores in Abhängigkeit von der Zeit in Anzahl der Behandlungstage (Daten von 4 Patienten). Die sc-Phase entspricht der Zeit vor, die po-Phase der Zeit nach dem Nullpunkt.

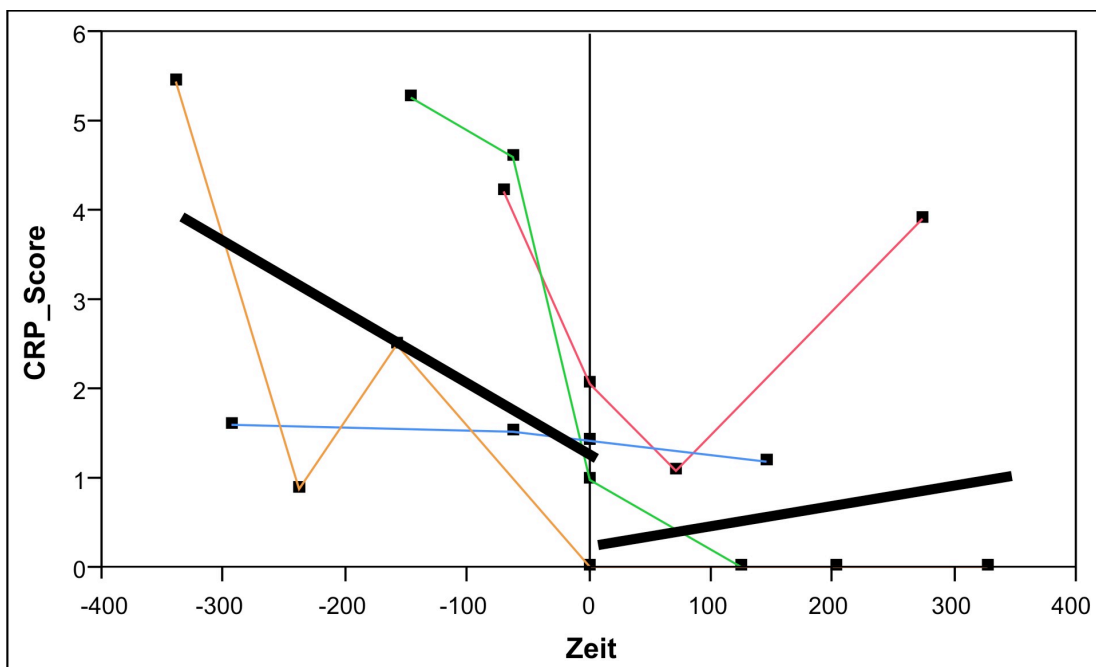


Abb.23: Veränderung des CRP-Scores in Abhängigkeit von der Zeit (in Anzahl der Behandlungstage).

Für die wenigen Patienten, für die ein Verlauf dargestellt werden konnte, ergibt sich im Mittel eine Abnahme der Score-Werte unter der subkutanen Therapieform und eine Zunahme unter der darauf folgenden Therapie mit po-MTX, die insbesondere auf den erneuten raschen Anstieg der Krankheitsaktivität bei einem Patienten zurückzuführen ist.

3.7 Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sowie die passagere Erhöhung der Leberwerte sind die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die unter der Therapie mit MTX auftreten können.

Im Folgenden wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen jeweils pro Gruppe dargestellt. Eher selten auftretende Nebenwirkungen wie Haarausfall oder pulmonale Symptome werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt:

- **po-Gruppe:** Übelkeit, Erbrechen und Transaminasenerhöhung wurden bei 16 von insgesamt 34 Patienten (47%) dieser Gruppe beobachtet.
- **sc-Gruppe:** Entsprechende Nebenwirkungen traten bei 5 von insgesamt 23 Patienten (22%) auf.
- **po-sc-Gruppe:** Während der po-Phase wurden in 7 Fällen, während der sc-Phase in 5 Fällen gastrointestinale Symptome bzw. Leberwerterhöhungen dokumentiert (insgesamt 17 Patienten).
- **sc-po-Gruppe:** Während der sc-Phase wurden in einem Fall, während der po-Phase in 3 Fällen entsprechende Nebenwirkungen festgestellt (insgesamt 8 Patienten).

3.8 Zusammenfassung

Sowohl unter alleinig oral als auch unter ausschließlich subkutan verabreichtem Methotrexat ist eine signifikante Verbesserung der klinischen Parameter und damit eine Abnahme der Krankheitsaktivität nachweisbar. Das Ausmaß der klinischen Besserung ist für beide Applikationsformen vergleichbar, wobei allerdings der Anteil an Patienten mit aggressiveren JIA-Subtypen (Morbus Still, Polyarthritits, erweiterte Oligoarthritits und Psoriasisarthritits) in der sc-Gruppe proportional betrachtet höher ist als in der po-Gruppe.

MTX-Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Transaminasenanstieg) sind zudem unter der po-Therapie häufiger zu verzeichnen.

Eine Gruppe von Patienten wurde im Laufe der Therapie von oralem auf subkutanem Methotrexat umgestellt. Sie wies während der po-Phase keine signifikante Verbesserung ihrer klinischen Werte auf. Die grafische Darstellung (siehe *Abb.20* und *Abb.21*) zeigt für diejenigen Patienten, für die ein Verlauf konstruiert werden konnte, im Schnitt sogar eine Verschlechterung der klinischen Parameter unter po-MTX. Unter der anschließenden Therapie mit sc-MTX konnte eine deutliche klinische Verbesserung erreicht werden.

Da die Anzahl an dokumentierten Daten für die Gruppe der Patienten, die von subkutanem auf orales MTX wechselten, zu gering ist, ist in diesem Fall keine aussagekräftige statistische Auswertung möglich. Die grafische Darstellung des klinischen Verlaufes (siehe *Abb.22* und *Abb.23*) zeigt dennoch – wenn auch nur für die 4 abgebildeten Patienten – eine Tendenz zur Verbesserung unter der subkutanen Therapie und eine erneute Zunahme der Krankheitsaktivität nach Wechsel der Applikationsform auf oral verabreichtes MTX.

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

MTX ist mittlerweile das am häufigsten eingesetzte DMARD und ein fester Bestandteil in der Therapie der JIA. Seine Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit wurde in mehreren Studien belegt (50,51,86,125,156).

Es steht in 4 Applikationsformen (oral, subkutan, intramuskulär und intravenös) zur Verfügung, wobei auf lange Sicht nur die beiden erstgenannten den oft noch sehr jungen Patienten zugemutet werden sollten. Unter der invasiveren und schmerzhaften intramuskulären bzw. intravenösen Applikation sind Probleme in der Compliance in der Regel vorprogrammiert.

Einige Therapeuten sehen eine klare Überlegenheit der subkutanen gegenüber der oralen Applikationsform und beziehen sich dabei auf Studien, die eine verminderte Bioverfügbarkeit und ein unvorhersehbares Absorptionsverhalten nach der po-Gabe zeigen (7,8,57,64,71,109,153).

Eine groß angelegte randomisierte, doppelverblindete Studie an erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) weist auf einen eindeutig besseren Therapieerfolg unter der subkutanen Medikation hin (11).

Vor dem Hintergrund, dass Kinder keine „kleinen Erwachsenen“ sind, stellt diese Arbeit eine Annäherung an die Fragestellung dar, ob die Ergebnisse der Erwachsenen-Rheumatologie zumindest teilweise auch auf die Kinder-Rheumatologie übertragen werden können.

4.2 Orale und subkutane Applikation im wertenden Vergleich

In diesem Abschnitt sollen Vor- und Nachteile der beiden Darreichungsformen einander gegenüber gestellt werden. Generell wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit sowohl für die po- wie auch für die sc-Applikation nachgewiesen (4,8,50,51,117,125,156).

Die Verabreichung in Tablettenform ist einfach, schmerzfrei und für den Patienten bzw. die ganze Familie wenig belastend, so dass das Therapiekonzept meist leicht umzusetzen ist.

Die subkutane Injektion findet zumindest in der Anfangsphase deutlich weniger Akzeptanz, da zunächst die bei vielen Patienten vorhandene „Angst vor der Spritze“ überwunden werden muss. Für die Selbstapplikation stehen Fertigspritzen zur Verfügung, wobei im Vorfeld eine sorgfältige Unterweisung des Patienten bzw. der Eltern erforderlich ist um das Nebenwirkungspotential einer fehlerhaften Injektion (z. B. Injektion in ein Gefäß oder die Verletzung eines Nervs) zu minimieren. Patienten oder Familien, die sich gegen eine Anwendung in Eigenregie entscheiden oder denen diese aufgrund mangelnder Compliance nicht nahegelegt werden sollte, müssen einmal pro Woche die Leistung von medizinischem Personal in Anspruch nehmen. Dies kann zeitaufwendig und unter Umständen nur schwer in den Tagesablauf der betroffenen Familie zu integrieren sein.

Andererseits kann die regelmäßige Vorstellung in einer Rheumaambulanz, beim Pädiater oder auch beim betreuenden Hausarzt gerade in wenig zuverlässigen bzw. einsichtigen Familien die Compliance fördern und so zu einem besseren Therapieerfolg beitragen.

Ein weiterer Vorteil der sc-Injektion scheint die geringere Rate an gastrointestinalen Symptomen zu sein, über die einige Autoren berichten (4,79, 112,125). Tatsächlich werden auch in unserem Patientenkollektiv Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Transaminasenerhöhung häufiger in der po-Gruppe beobachtet (16 betroffene von insgesamt 34 Patienten in der po-Gruppe versus 5 betroffene von insgesamt 23 Patienten in der sc-Gruppe).

Die genauen Gründe hierfür sind nicht bekannt (4). Einige Patienten berichten jedoch, dass die Tabletteneinnahme einen metallischen, Übelkeit erregenden Geschmack auslöst.

Die Umgehung des First-Pass-Effekts durch die sc-Injektion könnte zudem die geringere Rate an Leberenzym erhöhungen unter dieser Applikationsform erklären (19,79).

Wie bereits mehrfach erwähnt ist die Pharmakokinetik des MTX insbesondere nach oraler Applikation individuellen Schwankungen unterworfen und führt bei einem Teil der Patienten dazu, dass die Absorption schon im Bereich der Standarddosierung limitiert und somit der Therapieerfolg gefährdet ist.

Welche Faktoren dazu führen, dass die Sättigungsgrenze der gastrointestinalen Resorption bei manchen Patienten früher erreicht wird als bei anderen, ist bisher nicht genau bekannt. Im Folgenden sollen mögliche Ursachen diskutiert werden:

- Anzahl und MTX-Affinität des für die Absorption verantwortlichen carrier-vermittelten Transportsystems können von Individuum zu Individuum schwanken und zu unterschiedlichen Absorptionsraten führen (7).
- Dünndarmerkrankungen jeglicher Art (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, glutensensitive Enteropathie etc.) können über eine Schädigung der Mukosa zu einer Beeinträchtigung der carrier-vermittelten Absorption führen. Der Mukosa-Defekt kann aber auch durch die MTX-Toxizität selbst bedingt sein (39,65).
- Die Beobachtung, dass die MTX-Resorption bei Ratten pH-abhängig ist, legt die Vermutung nahe, dass auch beim Menschen das Ausmaß der Resorption durch unterschiedliche Faktoren des gastrointestinalen Mikromilieus beeinflusst wird (7). So wird möglicherweise bei manchen Patienten ein gewisser Teil der verabreichten MTX-Dosis von der Dünndarmflora verstoffwechselt (71).
- Die Frage, ob und inwieweit die gleichzeitige Nahrungsaufnahme einen relevanten Einfluss auf die MTX-Absorption hat, wurde in mehreren Studien widersprüchlich beantwortet. Insbesondere *Dupuis et al.* (45) fanden eine signifikante Erhöhung der Bioverfügbarkeit bei nüchternen Patienten. Andere Studien konnten keine klinisch relevante Beeinflussung der MTX-Pharmakokinetik durch die Nahrungsaufnahme nachweisen (49,65,98), so dass Empfehlungen, ob die MTX-Tablette auf nüchternen Magen oder während einer Mahlzeit eingenommen werden sollte, je nach individueller Einschätzung des Therapeuten unterschiedlich ausfallen können.

Eine Vielzahl weiterer, die Pharmakokinetik bzw. den MTX-Metabolismus beeinflussender Faktoren werden als ursächlich für die interindividuell unterschiedlichen Ansprechraten diskutiert. Diese könnten dafür verantwortlich sein, dass manche Patienten erst bei höheren Dosierungen bzw. nach Wechsel der Applikationsform von po auf sc (und einem dadurch bedingten höheren Wirkstoffspiegel) einen nachweisbaren Therapieerfolg zeigen.

Hierzu gehören unter anderem: Alter (2,54,71), Geschlecht (54,71), Körpergewicht oder Körperoberfläche (54,71), interindividuelle Unterschiede in der Leber- und Nierenfunktion (54,71), aber auch Arzneimittelinteraktionen zwischen MTX und zusätzlich verabreichten Medikamenten (16,65,74,125).

Die interindividuelle Variabilität in der Expression der Folatrezeptoren, die an der MTX-Aufnahme in Körperzellen beteiligt sind, könnte eine weitere mögliche Ursache für Unterschiede in Wirkung und Toxizität der Substanz bei verschiedenen Patienten sein (16,79).

Eine Studie von *Albertioni et al.* an Kindern mit JIA veranschaulicht, dass die Pharmakokinetik des MTX altersabhängig ist und die „area under the concentration versus time curve“ (AUC: Fläche unter der Konzentrationskurve) mit steigendem Alter zunimmt (2). Die Autoren führen diese Beobachtung auf einen verstärkten Metabolismus bei jüngeren Kindern zurück, der für eine erhöhte systemische Clearance, für eine verminderte Bioverfügbarkeit und folglich für eine geringere AUC verantwortlich ist. Dies ist eine plausible Erklärung dafür, dass der Wirkstoffbedarf bei jüngeren Kindern erhöht ist.

Wahrscheinlich ist eine Interaktion mehrerer, evtl. auch noch unbekannter Faktoren für die insbesondere unter der oralen Medikation beobachteten Unterschiede in der Wirkung zwischen einzelnen Patienten verantwortlich.

Aussagen darüber, welche Patienten aufgrund einer verminderten oralen Bioverfügbarkeit oder sonstiger möglicher Ursachen keine ausreichenden Ansprechraten unter der po-Applikation aufweisen und daher von einer subkutanen Verabreichung profitieren würden, sind nach gegenwärtigem Wissensstand im Vorfeld der Therapie leider nicht möglich, wenngleich dies natürlich wünschenswert wäre.

Insofern stehen nur die beiden Möglichkeiten zur Verfügung, entweder zunächst eine orale Therapie einzuleiten und falls der klinische Erfolg ausbleiben sollte auf die sc-Gabe umzustellen, oder bereits von Beginn an ein subkutanes Regime zu bevorzugen um eine zuverlässige Absorption und einen rascheren Wirkeintritt sicherzustellen.

4.3 Vergleichende Studien

4.3.1 PRINTO-Studie (2004) (117)

In einer randomisierten prospektiven Studie der Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von parenteral (sc oder im) verabreichtem Methotrexat in einer mittleren Dosierung (ca. 15 mg/m²/Woche) mit einer höheren Dosierung (ca. 30 mg/m²/Woche) verglichen werden. Hierzu wurde in einer 6-monatigen Screeningphase bei 595 Patienten mit polyartikulärem Befallsmuster der JIA zunächst eine MTX-Therapie in einer Dosierung von 8-12,5 mg/m²/Woche begonnen. Die MTX-Dosis wurde dabei entweder po, sc oder im verabreicht.

Nach 6 Monaten wurden die Patienten, die gemäß den ACR-Kriterien eine weniger als 30-prozentige Verbesserung (PedACR30) der klinischen Parameter aufwiesen, mittels Randomisierung in 2 Gruppen unterteilt, wobei eine Gruppe MTX in einer mittleren (ca. 15 mg/m²/Woche), die andere in einer höheren Dosierung (ca. 30 mg/m²/Woche) jeweils parenteral erhielt. Nach weiteren 6 Monaten wurden die Patienten der beiden Gruppen erneut auf ihr klinisches Outcome überprüft.

430 Patienten (72%) erreichten innerhalb der ersten 6 Monate der Screeningphase eine PedACR30-Verbesserung. Dabei war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Applikationsformen (parenteral versus oral) zu verzeichnen.

Von den Non-Respondern wurden in der anschließenden Randomisierungsphase 80 Patienten beobachtet. Eine klinische Verbesserung gemäß der

ACR-Kriterien konnte in der Gruppe, die die mittlere Dosis erhielt, bei 25 von 40 (62,5%), in der Hochdosis-Gruppe bei 23 von 40 (57,5%) Patienten verzeichnet werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Ansprechraten zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden, so dass eine Dosissteigerung über 15 mg/m²/Woche hinaus keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen scheint.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass orale und parenterale Applikation in der Standarddosierung in ihrer Wirksamkeit vergleichbar sind, dass jedoch ein Wechsel der Applikationsform und gleichzeitig eine leichte Erhöhung der Dosis bei Patienten, die in Standarddosierungen keine ausreichenden Ansprechraten aufweisen, eine klinische Verbesserung herbeiführen kann. Allerdings sind aufgrund des vorliegenden Studiendesigns keine Aussagen dazu möglich, ob die Verbesserung primär auf die leichte Dosiserhöhung, die längere Therapiedauer oder vor allem auf die bessere Bioverfügbarkeit bei parenteraler Verabreichung zurückzuführen ist.

Die Autoren empfehlen ihren Ergebnissen zufolge eine primäre Therapie mit parenteral verabreichtem MTX, wobei eine Beurteilung des Therapieerfolges frühestens nach 9-12 Monaten erfolgen sollte.

4.3.2 Randomisierte, placebokontrollierte Multicenter-Studie (2005) (11)

Diese große prospektive Phase-IV-Studie mit randomisiertem, placebo-kontrolliertem, doppelverblindetem Studiendesign untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von subkutanem MTX im Vergleich zu oralem MTX an 384 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die zuvor noch nie eine MTX-Therapie erhalten hatten.

Jeweils 50% dieser Patienten erhielten entweder 15 mg MTX als Tablette und einen „Fertigspritzendummy“ (po-Gruppe) oder 15 mg MTX als subkutane Injektion und einen „Tablettendummy“ (sc-Gruppe).

In einer ersten Auswertungphase nach Ablauf von 16 Wochen wurden die Non-Responder der po-Gruppe unter Beibehaltung der Dosis auf die Fertigspritze

umgestellt, während die Non-Responder der sc-Gruppe eine um 5 mg höhere MTX-Dosis ebenfalls subkutan erhielten.

Die endgültige Auswertung nach 24-wöchiger Therapiedauer ergab eine signifikant bessere Wirksamkeit für die sc-Fertigspritzen-Gruppe: Unter Anwendung der ACR-Kriterien lagen die Ansprechraten für eine 20-prozentige Verbesserung (ACR20-Response) bei 78% subkutan versus 67% oral, für eine ACR50-Response bei 63% sc versus 55% po und für eine ACR70-Response bei 43% sc gegenüber 31% po.

4.3.3 Retrospektive Studie, die das klinische Ansprechen nach Wechsel von po auf sc untersucht (2004) (4)

Die Daten von 61 Patienten mit JIA, die zwischen 1988 und 2001 mit MTX behandelt wurden, gingen in die Auswertung ein.

Die klinische Verbesserung wurde jeweils im Abstand von 3 Monaten überprüft. Nach Ablauf der ersten 3 Monate wiesen 40 Patienten (66%) unter der po-Therapie (durchschnittliche Maximaldosis: 13,8 mg/m²/Woche) eine klinische Verbesserung gemäß der für diese Studie definierten Kriterien auf. 13 Patienten, die nach den angewandten Kriterien nicht ausreichend auf die Therapie ansprachen und 18 Patienten, die unter gastrointestinalen Nebenwirkungen litten oder aus subjektiver Sicht des Therapeuten nur ungenügende Ansprechraten aufzeigten, wurden anschließend von po- auf sc-MTX umgestellt (Maximaldosis: 15,4 mg/m²/Woche). 77% dieser Patienten wiesen nach weiteren 3 Monaten eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur po-Therapie auf; zudem war die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen (11 unter po versus 2 unter sc) unter der sc-Therapie geringer.

4.3.4 Weitere Studien, die MTX in Tablettenform mit der parenteralen Applikation vergleichen

Hamilton und Kremer (57) konnten in ihrer Studie zur MTX-Pharmakokinetik zeigen, dass in einer Einstiegsdosis von 7,5 mg po- und sc-Anwendung in pharmakokinetischer Hinsicht vergleichbar sind. In einer höheren Erhaltungsdosis (17 +/- 3.8 mg) ergaben sich jedoch pharmakokinetische Unterschiede im Sinne einer verminderten Bioverfügbarkeit unter der oralen Therapieform, so dass in diesem Dosisbereich Einschränkungen in der Wirksamkeit unter po-MTX zu erwarten sind.

Ravelli et al (110): In einer prospektiven Kurzzeit-Studie wurden 127 Kinder mit JIA oral und 130 Patienten intramuskulär in einer Dosis von jeweils 10 mg/m²/Woche behandelt. Nach 6 Monaten wurden die Ansprechraten verglichen, wobei sich zeigte, dass die Wirksamkeit der beiden Darreichungsformen im hier applizierten unteren Standarddosisbereich vergleichbar sind.

Bingham et al. (9): Diese Studie an erwachsenen RA-Patienten ging der Fragestellung nach, ob bei Non-Respondern unter po-MTX eine Umstellung auf eine kostenintensive Anti-Zytokin-Therapie erforderlich ist, oder ob auch durch Wechsel auf die parenterale Applikation eine Verbesserung erreicht werden kann. 33 RA-Patienten, die zuletzt mit po-MTX in Dosierungen zwischen 17,5 und 25 mg/Woche behandelt wurden und darunter keine ausreichenden Ansprechraten aufwiesen, wurden auf eine parenterale MTX-Gabe umgestellt, die von initial 7,5 auf 25 mg Maximaldosis gesteigert wurde. Nach einer Therapiedauer von 12 Monaten zeigte sich, dass die Schwere der RA unter der parenteralen Applikation signifikant abgenommen hatte.

4.3.5 Anmerkung zu den genannten Studien

Die hier zitierten Studien zeigen übereinstimmende Ergebnisse in der Hinsicht, dass MTX in einer Dosierung ab ca. 15 mg/m²/Woche in der parenteralen Form der peroralen Form überlegen ist (9,11,57).

Im Bereich niedrigerer (Standard-)Dosierungen sind jedoch vergleichbare Resultate für beide Applikationsarten möglich (57,110,117), wobei ein Teil der Patienten auch innerhalb des Standarddosisbereiches von der subkutanen MTX-Gabe zu profitieren scheint (4,117).

4.4 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

4.4.1 Problematik einer retrospektiven Studie

Einem retrospektiven Studiendesign liegt sowohl in der Erhebung der Daten wie auch in der Auswertung immer ein gewisses Fehlerpotential zugrunde.

Es muss auf Daten zurückgegriffen werden, die teilweise bereits Jahre zuvor von möglicherweise einer Vielzahl unterschiedlicher Personen erhoben wurden und die nicht selten lückenhaft oder zum Zeitpunkt der Auswertung nicht mehr vollständig nachvollziehbar sind. Zusätzlich konnten in dieser Studie aufgrund der Retrospektivität die Zeitabstände zwischen den Erhebungsterminen von zweimal 3 Monaten und anschließend 6 Monaten häufig nur näherungsweise berücksichtigt werden. Hinsichtlich der Auswertung der Ergebnisse liegt eine wesentliche Fehlerquelle in der Tatsache begründet, dass die Studie nicht prospektiv unter doppelverblindeten und randomisierten Kriterien durchgeführt werden konnte. Aussagen zur Wirkung des Medikaments sind damit grundsätzlich nur eingeschränkt möglich.

Da es für Patienten und Eltern in der Regel sehr schwierig ist genaue Angaben über Monate oder Jahre zurückliegende Krankheitsverläufe zu machen, wurde auf die nachträgliche Anforderung von CHAQs verzichtet. Demzufolge konnten die validierten ACR-Kriterien zur klinischen Verbesserung nicht auf diese Studie

übertragen werden und es musste ein studienspezifischer und daher nicht-validierter Score (CoS) erarbeitet werden.

Trotz dieser Einschränkung sind signifikante Ergebnisse möglich, zumal in dieser Studie ausschließlich die Veränderung des CoS-Wertes beobachtet und auf absolute Aussagen über das Vorliegen einer Verbesserung zu bestimmten Zeitpunkten verzichtet wurde.

Dennoch sind aufgrund der genannten Problematik signifikante Ergebnisse einer retrospektiven Studie immer mit einer gewissen Zurückhaltung zu bewerten. In diesem Sinne erhebt diese Arbeit auch nicht den Anspruch neue Erkenntnisse für zukünftige Therapieentscheidungen zu liefern, sondern soll mit ihren Ergebnissen in erster Linie den Nutzen eines prospektiven Studiendesigns unterstreichen.

4.4.2 Mögliche Einflüsse weiterer Faktoren auf den CoS

Begleitmedikation

Die bei vielen chronischen Krankheiten praktizierte Kombinationstherapie mit mehreren Wirkstoffgruppen bietet die Möglichkeit einer besseren Krankheitskontrolle bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen durch niedrigere Einzeldosen. In der Therapie der JIA werden zumeist NSAR mit einem (oder bei unzureichender Wirkung mehreren) DMARD kombiniert. Der Einsatz dieser Basistherapeutika ermöglicht dabei in vielen Fällen, dass Steroide nicht oder nur über einen kurzen Zeitraum gegeben werden müssen.

Auf die jeweilige Begleitmedikation der hier ausgewerteten Patienten wird, sofern eine Auswirkung auf den CoS zu erwarten ist, in der Diskussion der einzelnen Gruppen genauer eingegangen.

Grundsätzliche Überlegungen zur Beeinflussung des CoS durch weitere Medikamente werden durch folgende Annahmen dargestellt:

- NSAR werden bei den meisten Patienten begleitend zur sonstigen Therapie eingesetzt. Sie lindern die Symptome der JIA, haben jedoch mit großer

Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf und damit auf den CoS.

- Werden weitere Medikamente während des gesamten beobachteten Zeitraums in gleichbleibender Dosierung parallel zu MTX eingenommen, so wird davon ausgegangen, dass die Veränderung des CoS praktisch ausschließlich auf die Wirkung des neu angesetzten MTX zurückzuführen ist.
- Medikamente, die einmalig oder kurzzeitig während der Anfangsphase der MTX-Therapie verabreicht wurden, haben keinen Einfluss auf die Veränderung des Scores, da davon ausgegangen wird, dass ein Neuansetzen dieser Medikamente zum ersten dokumentierten Termin erfolgte und deshalb ein Einfluss auf die klinischen Parameter zu Beginn der Dokumentation noch nicht vorhanden sein kann.
Der letzte dokumentierte Termin steht in zeitlich zu großem Abstand zur letzten Einnahme, so dass auch hier eine Beeinflussung des CoS für sehr unwahrscheinlich gehalten wird.
- Dasselbe gilt für Substanzen, die kurzzeitig im Verlauf der MTX-Therapie eingesetzt wurden, wenn aufgrund des zeitlichen Abstands eine Auswirkung auf den letzten beobachteten Termin ausgeschlossen werden kann.
- Medikamente, die zum letzten dokumentierten Zeitpunkt neu angesetzt werden, haben ebenfalls keinen Einfluss auf die Veränderung des CoS, sondern spiegeln nur die unzureichende MTX-Wirkung wider.

Entzündungsparameter BSG und CRP

BSG und CRP sind einfach zu bestimmende Laborwerte, die objektive Aussagen über das Vorliegen von entzündlicher Aktivität erlauben.

Sie sind jedoch nicht spezifisch für die Krankheitsaktivität der JIA und werden ebenso durch andere systemisch-entzündliche Krankheitsbilder beeinflusst, so dass beispielsweise auch ein akuter grippaler Infekt zum Zeitpunkt der dokumentierten Kontrolluntersuchung eine Erhöhung der Entzündungsparameter bewirkt haben könnte.

Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein solcher Fremdeinfluss auf BSG bzw. CRP nicht berücksichtigt wurde, ist gering und für alle Gruppen gleich groß.

Da es letztendlich um eine vergleichende Darstellung dieser Gruppen geht, kann die Beeinflussung des CoS durch weitere entzündliche Erkrankungen bei der Auswertung vernachlässigt werden.

Untersuchungsbefunde und subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Arzt und Patient

Der vom Arzt erhobene Gelenkstatus, also die Untersuchung und Beurteilung der einzelnen Gelenke nach den Aspekten „Schmerz“, „Schwellung“ und „Bewegungseinschränkung“, ist von der persönlichen Einschätzung des Arztes bzw. von dessen Erfahrung und Fähigkeiten abhängig. Wie jeder Untersuchungsbefund wird daher auch der Gelenkstatus von Arzt zu Arzt etwas unterschiedlich ausfallen. Dasselbe gilt für das vom Arzt auf einer visuellen Analogskala eingeschätzte Ausmaß der entzündlichen Aktivität der JIA.

Die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten selbst ist ein nicht zu vernachlässigender Parameter, da Patienten, die an chronischen Erkrankungen leiden, in aller Regel schnell lernen sich mit der Krankheit auseinander zu setzen und insofern meist zuverlässige Aussagen zu möglichen Veränderungen im individuellen Krankheitsgeschehen machen können.

Bei langjährigen Verläufen kann es aber auch zu einer „Gewöhnung“ an den Zustand chronischer Gelenkbeschwerden kommen, so dass der Patient das Ausmaß seiner Symptomatik aus subjektiver Sicht „herabspielt“. Andere Patienten wiederum werden überempfindlich für Gelenkbeschwerden (Schmerzverstärkungssyndrom) und geben eine höhere Zahl für die geschätzte Krankheitsaktivität (0=sehr gut; 10=sehr schlecht) an.

Es ist aber auch zu bedenken, dass von der JIA unabhängige Faktoren aus der persönlichen Umgebung des Patienten dessen Angaben beeinflussen können.

Da eine solche subjektive Fehleinschätzung nachträglich nicht mehr nachvollziehbar und die Wahrscheinlichkeit hierfür in allen Gruppen dieselbe ist, wird dies bei der Auswertung vernachlässigt.

Compliance

Selbstverständlich kann ein Ausbleiben des Therapieerfolgs auch auf eine schlechte Mitarbeit des Patienten und eine damit einhergehende unregelmäßige Medikamenteneinnahme zurückgeführt werden. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist ebenfalls in allen Gruppen gleich groß, so dass darauf im Folgenden nicht weiter eingegangen wird.

4.4.3 Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Gruppen

po- Gruppe

Sowohl für den BSG- als auch für den CRP-CoS wurden signifikante Werte im Sinne einer klinischen Verbesserung nachgewiesen. Zusätzlich zeigt die negative Steigung der Ausgleichsgeraden die eindeutige Tendenz zur Abnahme der Krankheitsaktivität der JIA (siehe *Abb. 16* und *Abb. 17*).

Für 7 Patienten, die während der gesamten MTX-Therapie weitere Medikamente in gleichbleibender Dosierung erhielten sowie für 5 Patienten, die nur zu Beginn der Therapie und 3 Patienten, die erst zum letzten dokumentierten Termin eine Begleitmedikation erhielten, wird entsprechend der oben genannten Annahmen eine Beeinflussung des CoS durch die jeweilige Begleitmedikation ausgeschlossen. Allerdings wurden bei 4 Patienten im Verlauf der Therapie zusätzlich zu MTX weitere Medikamente angesetzt, die zu einer Verbesserung der klinischen Parameter des letzten ausgewerteten Untersuchungstermins hätten beitragen können. Bei dem relativ großen Patientenkollektiv erscheint der Einfluss dieser 4 Patienten auf die Aussagekraft des Gesamtergebnisses jedoch eher gering, zumal diese Patienten keine herausragende klinische Verbesserung aufweisen konnten.

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Transaminasenerhöhung traten bei 16 von 34 Patienten (47%) auf und sind damit häufiger als in der sc-Gruppe (5 von 23 Patienten; 22%). Diese Feststellung deckt sich mit der Meinung mancher Autoren, die einen der Vorteile der sc-Applikation in der niedrigeren Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen sehen (*4, 79, 112, 125*).

sc- Gruppe

Auch in dieser Gruppe erhält man Ergebnisse, die für eine signifikante Verbesserung der klinischen Parameter unter der MTX-Therapie sprechen und durch den graphischen Verlauf der Ausgleichsgeraden unterstrichen werden (siehe *Abb. 18* und *Abb. 19*).

Obwohl die Daten von nur 17 Patienten ausgewertet wurden, lässt sich ein p-Wert $<0,0001$ für die Verbesserung des CRP-CoS und $<0,0002$ für die Verbesserung des BSG-CoS berechnen. Diese hohe Signifikanz könnte durch den starken Effekt der MTX-Wirkung auf den klinischen Verlauf erklärt werden.

Für 2 Patienten, die zusätzlich zu MTX durchgängig mit weiteren Medikamenten (Steroide in gleichbleibender Dosierung, Etanercept) therapiert wurden, für 5 Patienten, die nur in der Anfangsphase und für 4 Patienten, die erst zum letzten Untersuchungstermin eine Begleitmedikation erhielten, wird entsprechend der unter 4.4.2 genannten Annahmen eine Beeinflussung des CoS durch die begleitenden Medikamente ausgeschlossen. Dasselbe gilt für einen Patienten, bei dem im Verlauf der Therapie vorübergehend Steroide in einer niedrigen Dosierung unter 5 mg/Tag eingesetzt wurden, da eine Auswirkung auf den letzten dokumentierten Termin als sehr unwahrscheinlich erachtet wird.

In einem Fall wurden allerdings interventionell Steroide in einer Dosis von mehr als 5 mg/Tag verabreicht, die zu einer Verbesserung des CoS hätten führen können. Da der klinische Verlauf bei diesem Patienten jedoch unterdurchschnittlich schlecht ist, kann auch hier eine Verzerrung des Gesamtergebnisses zu positiven Werten hin praktisch ausgeschlossen werden.

Die Veränderung der Score-Werte fällt in der po-Gruppe im Vergleich zur sc-Gruppe geringfügig besser aus. Der Unterschied zwischen den beiden Auswertungen ist jedoch nicht signifikant. Für die Effektivität der sc-Therapie spricht zudem die Tatsache, dass der Anteil an Patienten, die an aggressiveren JIA-Subtypen (Morbus Still, Psoriasisarthritis, Polyarthritis, erweiterte Oligoarthritis) erkrankt sind, in der sc-Gruppe höher ist als in der po-Gruppe (siehe *Abb. 8* und *Abb. 10*) und dennoch vergleichbare Ergebnisse erreicht werden.

Zudem ergibt die grafische Auswertung des zeitlichen Verlaufes von BSG- und CRP-CoS eine signifikant größere Steigung für die sc-Gruppe. Dies entspricht

einer kürzeren Zeit zur Veränderung des CoS in dieser Gruppe im Vergleich zur po-Gruppe und damit einer schnelleren klinischen Verbesserung für die mit sc-MTX behandelten Patienten.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse für die po- und sc-Gruppe zeigt somit, dass im Bereich der Standarddosierung die beiden Applikationsarten in ihrer klinischen Wirksamkeit vergleichbar sind und stimmt hierin mit den Ergebnissen weiterer genannter Studien überein (57,110,117).

In Anbetracht einer möglicherweise geringeren Rate an unerwünschten MTX-Effekten bei gleichzeitig schnellerem Eintritt der klinischen Verbesserung kann man aber davon ausgehen, dass für die sc-Therapie ein günstigeres Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil zu verzeichnen ist.

Dennoch zeigen die grafischen Darstellungen zur Altersverteilung bei MTX-Beginn (siehe *Abb.9* und *Abb.11*) einen eher zurückhaltenden Einsatz der sc-Injektion bei jüngeren Kindern und sind auch dahingehend zu interpretieren, dass die Therapie bevorzugt oral begonnen wird.

po-sc-Gruppe

Sowohl für die BSG- als auch für die CRP-basierte Auswertung lässt sich für diese Gruppe von Patienten keine signifikante klinische Verbesserung unter der Therapiephase mit po-MTX feststellen, so dass die Nullhypothese, die besagt, dass der therapeutische Effekt des Medikaments ausbleibt, nicht verworfen werden kann. Da die anschließende sc-Phase zu statistisch signifikanten Ergebnissen führt, liegt die Vermutung nahe, dass das Signifikanzniveau tatsächlich aufgrund einer mangelnden Ansprechrate auf po-MTX überschritten wird und nicht Folge eines zu kleinen Patientenkollektives ist. Diese Annahme wird durch den graphischen Verlauf der Score-Werte (siehe *Abb.20* und *Abb.21*), die während der po-Phase ansteigen und unter der sc-Therapie fallen, bekräftigt.

11 von 17 Patienten (65%) dieser Gruppe erhielten eine Begleitmedikation. Das sind proportional betrachtet deutlich mehr als in der po- und der sc-Gruppe (po: 13 von 34 bzw. 38%, sc: 10 von 23 bzw. 43%). Der verstärkte Einsatz weiterer

Medikamente kann als möglicher Hinweis auf einen- zumindest während der po-Phase- nur mangelhaften Therapieerfolg unter MTX interpretiert werden.

Von den Patienten, die in die Berechnung des CoS mit einfließen, erhielten zwei eine durchgängig gleichbleibende Begleitmedikation und vier kurzfristig weitere Medikamente zu Beginn der MTX-Therapie oder auch während des Verlaufs. Bei einem Patienten wurde zusätzlich Etanercept am letzten dokumentierten Termin angesetzt. In allen diesen Fällen ist eine Beeinflussung der CoS-Veränderung durch die Begleitmedikation sehr unwahrscheinlich.

Weitere 4 Patienten erhielten zeitgleich zur Therapie mit sc-MTX hochdosierte Steroide, Etanercept oder IL-1-Antagonisten. Diese Patienten weisen eine überdurchschnittliche klinische Verbesserung auf, so dass eine Beeinflussung des Gesamtergebnisses für den CoS zwischen Zeitpunkt 1 und 2 (entsprechend der sc-Phase) durch die Begleitmedikation wahrscheinlich ist. Aussagen zur Güte der sc-Medikation in dieser Wechselgruppe sind daher trotz signifikanter Ergebnisse nur eingeschränkt möglich.

Des Weiteren muss man in Betracht ziehen, dass bei manchen Patienten die Wirkung des zunächst oral verabreichten MTX verzögert einsetzen kann und eine klinische Verbesserung unter der darauffolgenden sc-Therapie zumindest teilweise auch auf diese Wirklatenz zurückzuführen sein könnte.

Trotz der genannten Einschränkungen spiegeln die Ergebnisse für die po-sc-Gruppe die Aussagen der Studien von *Alsufyani (4)*, *Bingham (9)* und der *PRINTO (117)* wider: Bei Patienten, die aufgrund einer verminderten intestinalen Resorption und/oder einer Vielzahl weiterer möglicher, meist nicht genau bekannter Gründe nur unzureichend auf die orale Medikation ansprechen, kann ein Wechsel auf die subkutane Applikationsform mit einem deutlich besseren Therapieerfolg einhergehen. Die parenterale MTX-Therapie ist somit eine wirkungsvolle Option um po-MTX-Non-Respondern ein klinisches Ansprechen zu ermöglichen.

sc-po

Sowohl für die sc- wie auch für die po-Phase sind keine signifikanten Ergebnisse möglich. Da die Daten von nur 4 Patienten ausgewertet werden

konnten, ist davon auszugehen, dass der p-Wert das Signifikanzniveau schon alleine aufgrund des zu kleinen Patientenkollektives überschreitet.

Dementsprechend sollte hier nicht über eine vorhandene oder ausbleibende MTX-Wirkung spekuliert werden, auch wenn der graphische Verlauf (*Abb.22* und *Abb.23*) für eine klinische Verbesserung unter sc und für eine erneute Verschlechterung nach Wechsel auf po spricht.

Eine mögliche Beeinflussung des CoS durch die begleitende Infliximab- und Steroidtherapie bei einem Patienten wird aufgrund der fehlenden Signifikanz nicht weiter berücksichtigt.

4.5 Schlussfolgerung aus der Diskussion

Da die Ergebnisse für die beiden Gruppen, die Methotrexat entweder oral oder subkutan erhielten, hinsichtlich der Wirksamkeit des Medikaments vergleichbar sind, wäre es nicht gerechtfertigt sich generell für ein subkutanes und gegen ein orales Therapieregime auszusprechen. Bei einem großen Teil der Patienten können im Bereich der Standarddosis beide Applikationsarten erfolgreich eingesetzt werden, so dass eine Therapie mit Methotrexat in Tablettenform insbesondere vor dem Hintergrund der „Patienten-freundlicheren“ oralen Einnahme nicht grundsätzlich abgelehnt werden sollte.

Dennoch sind die unsichere intestinale Resorption bei einem nicht vorhersehbaren Teil von Patienten, die damit verbundene unzureichende Wirksamkeit und die höhere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen unter po-MTX überzeugende Argumente für den bevorzugten Einsatz der subkutanen Applikation. Diese stellt hinsichtlich des Wirkeintritts eine zuverlässigere Alternative dar und kann somit helfen irreversible Folgeschäden an Gelenken zu verhindern.

5 Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass JIA-Patienten, die Methotrexat in der Standarddosierung (10-15 mg/m²/Woche) erhalten, sowohl unter der oralen als auch unter der subkutanen Applikation eine deutliche klinische Verbesserung mit vergleichbaren Ansprechraten erreichen.

Die Veränderung der Werte des CoS zwischen Therapiebeginn und -ende sind sowohl für die po- wie auch für die sc-Gruppe statistisch signifikant im Sinne einer klinischen Verbesserung bzw. einer Abnahme der Krankheitsaktivität.

Die graphische Darstellung, die die Veränderung der Scorewerte über die Zeit hinweg abbildet, veranschaulicht eine über alle individuellen Patientenverläufe gemittelte durchschnittliche Abnahme der Werte sowohl für den BSG- wie auch für den CRP-CoS beider Gruppen. Dies ist mit einem Rückgang der Krankheitsaktivität gleichzusetzen.

Eine grundsätzliche Überlegenheit der sc-Administration kann hier nicht festgestellt werden, wobei die grafische Auswertung jedoch für ein schnelleres klinisches Ansprechen unter sc-MTX spricht.

Auch anderen Studien zufolge sind orale und parenterale MTX-Therapie im Niedrig- bzw. Standarddosisbereich bezüglich ihrer Effektivität vergleichbar.

Hinsichtlich der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Transaminasenerhöhung) findet man in dieser Arbeit Hinweise auf günstigere Verläufe unter der subkutanen Applikation, über die bereits andere Autoren berichteten. Große und aussagekräftigere Studien hierzu existieren jedoch nicht.

Die Ergebnisse für die po-sc-Gruppe verdeutlichen, dass es aber durchaus Patienten gibt, die auch im Bereich der Standarddosierung unter der oralen Therapieform keine ausreichenden Ansprechraten aufweisen und erst durch die subkutane Injektion eine klinische Verbesserung zeigen. Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Als wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist eine verminderte Bioverfügbarkeit aufgrund einer unterdurchschnittlich niedrigen Sättigungsschwelle der gastrointestinalen Absorptionsmechanismen anzunehmen. Somit ist bereits im

Bereich üblicher Dosierungen die Resorptionsrate eingeschränkt und kann durch eine weitere Erhöhung der oralen Dosis nicht gesteigert werden.

Über die genauen Gründe, wie dieses Sättigungsverhalten im individuellen Fall zustande kommt, kann momentan nur spekuliert werden.

Als mögliche Ursachen werden in Anzahl und MTX-Affinität individuell unterschiedlich ausgeprägte intestinale Transportmechanismen oder ein verändertes mikrobielles Dünndarmmilieu diskutiert.

Weiterhin können unabhängig von der gastrointestinalen Resorption individuelle Unterschiede im Metabolismus der Substanz (u. a. zurückzuführen auf Alter, Körperoberfläche, Leber- und Nierenfunktion, Arzneimittelinteraktionen) dafür verantwortlich sein, dass manche Patienten unter der oralen Standarddosis nicht in gewünschtem Maße auf MTX ansprechen und erst unter der subkutanen Applikation ausreichende Wirkstoffspiegel erreichen.

Diese Patienten profitieren mit einer großen Wahrscheinlichkeit von einer Umstellung der Therapie auf die subkutane Darreichungsform, da mittels der parenteralen Verabreichung die Problematik einer verminderten Resorption umgangen und ausreichende Wirkstoffspiegel sichergestellt werden können.

In der po-sc-Gruppe führt daher der Wechsel auf subkutanes MTX zu einer signifikanten Abnahme des CoS und somit zu besseren klinischen Ergebnissen. Leider existieren bis auf bekannte Dünndarmerkrankungen keine Prädiktoren, die die Non-Responder auf oral verabreichtes MTX schon im Vorfeld der Therapie identifizieren könnten. Entscheiden sich Therapeut und Patient dennoch für die Therapie in Tablettenform besteht somit ein größeres Risiko eines ausbleibenden Therapieerfolgs.

Dennoch ist es nachvollziehbar, dass eine sc-Therapie von Patient und Angehörigen zunächst abgelehnt wird. Argumente gegen die Injektion sind die Schmerzhaftigkeit der Anwendung und der damit verbundene zeitliche Aufwand, der insbesondere dann entsteht, wenn das Spritzen nicht selbst erlernt wird. Zudem darf nicht vergessen werden, dass auch die orale MTX-Einnahme bei einem nicht geringen Teil der Patienten zum gewünschten Ziel führen kann.

Die Aufgabe des Therapeuten sollte es daher sein, auf die Vorteile der subkutanen MTX-Therapie, nämlich die größere Wahrscheinlichkeit für einen schnelleren klinischen Erfolg sowie die geringere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen, aufmerksam zu machen.

Im Falle eines ausbleibenden Therapieerfolgs unter anfänglich oral verabreichtem MTX muss zunächst ein unzureichender Wirkstoffspiegel bei verminderter intestinaler Resorption in Erwägung gezogen und weiterhin abgewartet werden, ob eine klinische Verbesserung nach Umstellung der Therapie auf die subkutane Applikation eintritt. Dies könnte bedeuten, dass wertvolle Zeit verstreicht und sich irreversible Gelenkdestruktionen entwickeln.

In Anbetracht dieses Sachverhalts erscheint es am sinnvollsten, die Therapie zunächst subkutan zu beginnen, da einem klinischen Nicht-Ansprechen unter sc-MTX mit großer Wahrscheinlichkeit ein tatsächliches Therapieversagen zugrunde liegt. Eine Intensivierung der Therapie mittels weiterer Wirkstoffgruppen ist dann schnellstmöglich indiziert.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Elsevier, 9. Auflage 2004, S.190
- 2 Albertioni F, Flatø B, Seideman P, Beck O, Vinje O, Peterson C, Eksborg S: Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 47: 507-511, 1995
- 3 Alsaeid KM, Haider MZ, al-Awadhi AM, Srivastva BS, Ayoub EM: Role of human leukocyte antigen DRB1*0307 and DRB1*0308 in susceptibility to juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 21: 399-402, 2003
- 4 Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Malleson PN: The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol* 31: 179-182, 2004
- 5 Anderson GB: Juvenile arthritis-who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 17: 367-374, 1999.
- 6 Baggott JE, Morgan SL, Ha TS, Alarcón GS, Koopman WJ, Krumdieck CL: Antifolates in rheumatoid arthritis: a hypothetical mechanism of action. *Clin Exp Rheumatol* 11 (Suppl 8): S101-S105, 1993
- 7 Balis FM, Savitch JL, Bleyer WA: Pharmacokinetics of oral methotrexate in children. *Cancer Res* 43: 2342-2345, 1983
- 8 Balis FM, Mirro J Jr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Doherty KM, Murphy RF, Jeffries S, Poplack DG: Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol* 6: 1882-1886, 1988
- 9 Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, Pollard A, White J, Emery P: Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatol* 42: 1009-1010, 2003
- 10 Bleyer WA: Methotrexate induced lymphoma? *Rheumatol* 25: 404-407, 1998

- 11 Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, von Hinüber U, Rockwitz K, Heitz W, Pichlmeier U, Brandt A for the MC-MTX.6/RH Study Group: The clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral application of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis- results of a randomized, controlled, double-blind, multicenter study. *Arthritis Rheum* 52 (Suppl 9): S542, 2005
- 12 Brautbar C, Mukamel L, Yaron M: Immunogenetics of juvenile chronic arthritis in Israel. *J Rheumatol* 13: 1072-1075, 1986
- 13 Burgos-Vargas R, Howard A, Ansell BM: Antibodies to peptidoglycan in juvenile onset ankylosing spondylitis and pauciarticular onset juvenile arthritis associated with chronic iridocyclitis. *J Rheumatol* 13: 760-762, 1986
- 14 Camiciottoli G, Trapani S, Castellani W, Ginanni R, Ermini M, Falcini F: Effect on lung function of methotrexate and non-steroid anti-inflammatory drugs in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 18: 11-16, 1998
- 15 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.88
- 16 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.90
- 17 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.91
- 18 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.91, 92
- 19 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.92
- 20 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.94
- 21 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.95
- 22 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S. 210
- 23 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S. 211

- 24 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.213
- 25 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S. 215
- 26 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.216
- 27 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.217
- 28 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.218
- 29 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.219
- 30 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.220
- 31 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.223
- 32 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.224
- 33 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.226
- 34 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S. 231
- 35 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.235
- 36 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.236
- 37 Cassidy JT, Petty RE: Textbook of pediatric rheumatology, Saunders, 5. Auflage 2005, S.238
- 38 Cleary AG, McDowell H, Sills JA: Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma. Arch Dis Child 86: 47-49, 2002
- 39 Craft AW, Rankin A, Aherne W: Methotrexate absorption in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Treat Rep 65: 77-81, 1981

- 40 Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA: Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 132, 901-902, 1998
- 41 Cronstein BN, Eberle MA, Gruber HE, Levin RI: Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 241-245, 1991
- 42 Cronstein BN: The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 23: 739-751, 1997
- 43 De Inocencio J, Gannini EH, Glass N: Can genetic markers contribute to the classification of juvenile rheumatoid arthritis? *J Rheumatol Suppl* 40: 12-18, 1993.
- 44 Duffy CM: Health outcomes in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 16: 102-108, 2004
- 45 Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, Laxer RM: Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. *J Rheumatol* 22: 1570-1573, 1995
- 46 Falcini F, Taccetti G, Ermini M, Trapani S, Calzolari A, Franchi A, Cerinic MM: Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40: 175-178, 1997
- 47 Fink CW, Fernandez- Vina M, Stastny P: Clinical and genetic evidence that juvenile arthritis is not a single disease. *Pediatr Clin North Am* 42: 1155-1169, 1995
- 48 Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID: Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum* 48: 767-775, 2003
- 49 Furst DE: Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 34 (Suppl 2): 20-25, 1995
- 50 Giannini EH, Brewer E, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, Fink CW, Newman AJ, Cassidy JT, Zemel LS for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children's Study Group: Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 326: 1043-1049, 1992

- 51 Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N: Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 23: 34, 1993
- 52 Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A: Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 40: 1202-1209, 1997.
- 53 Glass DN, Giannini EH: Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 42: 2261-2268, 1999.
- 54 Godfrey C, Sweeney K, Miller K, Hamilton R, Kremer J: The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 46: 369-376, 1998
- 55 Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM: Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 120: 468-473, 1992
- 56 Halle F, Prieur AM: Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 9: 297-302, 1991
- 57 Hamilton RA, Kremer JM: Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 36: 86-90, 1997
- 58 Harjacek M, Diaz-Cano S, Alman BA, Coburn J, Ruthazer R, Wolfe H, Steere AC: Prominent expression of mRNA for proinflammatory cytokines in synovium in patients with juvenile rheumatoid arthritis or chronic Lyme arthritis. *J Rheumatol* 27: 497-503, 2000
- 59 Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH: The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 134: 47-52, 1999
- 60 Haugen M, Lien G, Flato B, Kvammen J, Vinje O, Sørskaar D, Førre O: Young adults with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. *Arthritis Rheum* 43: 1504- 1510, 2000.
- 61 Heiligenhaus A, Mingels A, Neudorf U, Ganser G: Juvenile idiopathische Arthritis und Uveitis: Screening und antientzündliche Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkunde* 2003: 220: 738-753, 2003

- 62 Heiligenhaus A, Niewerth M, Mingels A, Ganser G, Thon A, Pleyer U, Greiner K, Minden K: Epidemiologische Daten zur Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis aus einer bundesweiten pädiatrischen und ophthalmologischen Datenerhebung (Uveitis-Modul der Kerndokumentation). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222: 993-1001, 2005
- 63 Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DJ: Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthritis Rheum* 43: 531-540, 2000.
- 64 Herman RA, Veng-Pedersen P, Hoffman J, Koehnke R, Furst DE: Pharmacokinetics of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci* 78: 165, 1989
- 65 Hillson JL, Furst DE: Pharmacology and pharmacokinetics of methotrexate in rheumatic disease: practical issues in treatment and design. *Rheum Dis Clin North Am* 23: 757-778, 1997
- 66 Honkanen VEA, Tynjälä P, Vahälsalo P: Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S.480, 2002
- 67 Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G, Tejani S: The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol* 24: 2230-2232, 1997
- 68 Huppertz HI: Intraartikuläre Injektionen, Synoviorthese, Synoviektomie. In: Wahn V, Oppermann J, Huppertz HI, Zepp F (Hrsg.): *Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. Hans Marseille Verlag München, 2001, S. 177-183
- 69 Jaakkola JJ, Gissler M: Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol* 34: 664-671, 2005
- 70 Johnson K, Gardner-Medwin J: Childhood arthritis: classification and radiology. *Clin Radiol* 57: 47-58, 2002. Review. Erratum in: *Clin Radiol* 57: 323, 2002
- 71 Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D: A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing: *J Rheumatol* 20: 1845-1849, 1993

- 72 Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, Del Zoppo GJ, Hench PK, Robbins BA, Montgomery PG, Warnke RA, Dorfman RF: Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 328:1317-1321, 1993
- 73 Kanik KS, Cash JM: Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy. *Rheum Dis Clin NorthAm* 23: 955-967, 1997
- 74 Kearney PJ, Light PA, Preece A, Mott MG: Unpredictable serum levels after oral methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 3: 117-120, 1979
- 75 Keim D, Ragsdale C, Heidelberger K, Sullivan D: Hepatic fibrosis with the use of methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 17: 846-848, 1990
- 76 Kiessling U, Döring E, Listing J, Meincke J, Schöntube M, Strangfeld A, Zink A: Incidence and Prevalence of Juvenile Chronic Arthritis in East Berlin 1980-88. *J Rheumatol* 25: 1837-1843, 1998
- 77 Koskull S von, Hörmann A, Silbernagel G, Truckenbrodt H, Holle R, Krämer C: Garmischer Studie zur Prävalenz und Inzidenz von Arthritiden im Kindes- und Jugendalter (PRINZ ARIK). *Z Rheumatol* 57: 241-242, 1998
- 78 Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K: Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: A prospective study. *Ophthalmology* 108: 2071-2075, 2001
- 79 Kremer JM: Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 50: 1370-1382, 2004
- 80 Krugmann J, Sailer-Höck M, Müller T, Gruber J, Allerberger F, Offner FA: Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma and Legionella pneumophila infection complicating treatment of juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate and cyclosporine A. *Hum Pathol* 31: 253-255, 2000
- 81 Kugathasan S, Newman AJ, Dahms BB, Boyle T: Liver biopsy findings in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy. *J Pediatr* 128: 149-151, 1996
- 82 Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V: Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 62: 245-247, 2003

- 83 Leak AM: Autoantibody profile in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum* 47: 178-182, 1988
- 84 Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA: The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QIM* 92: 551-563, 1999
- 85 Londino AV Jr, Blatt J, Knisely AS: Hodgkin's disease in a patient with juvenile rheumatoid arthritis taking weekly low dose methotrexate. *J Rheumatol* 25: 1245-1246, 1998
- 86 Lovell DJ: Ten years of experience with methotrexate. Past, present and future. *Rev Rhum Engl Ed* 64: 1865-1885, 1997.
- 87 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 342: 763-769, 2000.
- 88 Maillefert JF, Sibilia J, Toussiroit E, Vignon E, Eschard JP, Lorcerie B, Juvin R, Parchin-Geneste N, Piroth C, Wendling D, Kuntz JL, Tavernier C, Gaudin P: Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)* 38: 978-983, 1999
- 89 Minden K, Niewerth M: Häufigkeit und Verlauf juveniler idiopathischer Arthritiden. *Brandenburgisches Ärzteblatt* 8/2001:11: 247-249, 2001
- 90 Miyazaki T, Fujimaki K, Shirasugi Y, Yoshiba F, Ohsaka M, Miyazaki K, Yamazaki E, Sakai R, Tamaru J, Kishi K, Kanamori H, Higashihara M, Hotta T, Ishigatsubo Y: Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* 82: 1106-1109, 2007
- 91 Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Young PK, Austin JV, Krumdieck CL, Alarcón GS: The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33: 9-18, 1990
- 92 Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, Veitch TA, Lee JY, Koopman WJ, Krumdieck CL, Alarcón GS: Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 121: 833-841, 1994
- 93 Munro R, Porter DR, Sturrock RD: Lymphadenopathy in a patient with systemic onset juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 57: 513-517, 1998

- 94 Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, et al: Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 42: 1843-1853, 1999.
- 95 Murray KJ, Lovell DJ: Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16: 361-378, 2002.
- 96 Muzaffer MA, Schneider R, Cameron BJ, Silverman ED, Laxer RM: Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 128: 698-700, 1996
- 97 Nielsen HE, Dørup J, Herlin T, Larsen K, Nielsen S, Pedersen FK: Epidemiology of juvenile chronic arthritis: risk dependent on sibship, parental income, and housing. *J Rheumatol* 26: 1600-1605, 1999.
- 98 Oguey D, Kölliker F, Gerber NJ, Reichen J: Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35: 611-614, 1992
- 99 Olson JC: Juvenile idiopathic Arthritis: An Update. *WMJ*: 102: 45-50, 2003
- 100 Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P: The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 25: 36-43, 1998
- 101 Padeh S, Sharon N, Schiby G, Rechavi G, Passwell JH: Hodgkin's lymphoma in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis after treatment with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 24: 2035-2037, 1997
- 102 Pascual A, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereaux J: Role of Interleukin in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockage. *J Exp Med* 201: 1479-1486, 2005
- 103 Pelucchi A, Lomater C, Gerloni V, Foresi A, Fantini F, Marazzini L: Lung function and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with juvenile chronic arthritis: effect of disease activity and low dose methotrexate therapy. *Clin Exp Rheumatol* 12: 675-679, 1994
- 104 Peter G (ed): 1997 Redbook: report of the Committee on Infectious Diseases, 24th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997
- 105 Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB: Clinical correlates of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 83: 386-389, 1973.

- 106 Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur A-M, Suarez-Almazor ME, Woo P: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 31: 390-392, 2001
- 107 Pope JE, Stevens A, Howson W, Bell DA: The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 25: 1687-1693, 1998
- 108 Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM: Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 88: 197-200, 2003.
- 109 Ravelli A, Di Fuccia G, Molinaro M, Ramenghi B, Zonta L, Regazzi MB, Martini A: Plasma levels after oral methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 20: 1573-1577, 1993
- 110 Ravelli A, Gerloni V, Corona F, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, Zulian F, Buoncompagni A, Sardella ML, Strano CG, Alessio M, Fantini F, Bardare M, Martini A: Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. *Clin Exp Rheumatol* 16: 181-183, 1998
- 111 Ravelli A, Martini A: Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 21 (5 Suppl 31): S89-93, 2003
- 112 Robbins L, Maclary S, Ostrov B, Ferriss J: Methotrexate Use in Rheumatic Diseases: Comparison of efficacy and tolerance of oral, intramuscular and subcutaneous methods of administration. *Arthritis Rheum* 40: 230, 1997
- 113 Rooney M, Varsani H, Martin K, Lombard PR, Dayer JM, Woo P: Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 39: 432-438, 2000.
- 114 Rose CD, Singen BH, Eichenfield AH, Goldsmith DP, Athreya BH: Safety and efficacy of methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 117: 653, 1990
- 115 Rosen P, Thompson S, Glass D: Non-HLA gene polymorphisms in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 21: 650-656, 2003
- 116 Rosenberg AM, Petty RE: Similar patterns of juvenile rheumatoid arthritis within families. *Arthritis Rheum* 23: 951-953, 1980.

- 117 Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Baildam E, Consuegra JG, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization: A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 50: 2191-2201, 2004
- 118 Rusconi R, Corona F, Grassi A, Carnelli V: Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16 Suppl 2: 285-288, 2003.
- 119 Saha MT, Verronen P, Laippala P, Lenko HL: Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 88: 724-728, 1999.
- 120 Schaller JG, Johnson GD, Holborow EJ, Ansell BM, Smiley WK: The association of antinuclear antibodies with the chronic iridocyclitis of juvenile rheumatoid arthritis (Still's disease). *Arthritis Rheum* 17: 409-416, 1974.
- 121 Schmeling H, Stephan V, Burdach S, Horneff G: Pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis and effects of methotrexate therapy. *Z Rheumatol* 61: 168-172, 2002
- 122 Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM, Choquette D, Zummer M, Hazeltine M, Bykerk V, Kanji M, St-Pierre A, Robidoux L: Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 36: 795-803, 1993
- 123 Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V; Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis Investigator Group: Leflunomide or Methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 352: 1655-1666, 2005
- 124 Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM: Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 29: 1296-1300, 2002
- 125 Singsen BH, Goldbach-Mansky R: Methotrexate in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and other pediatric rheumatic and nonrheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 23: 811-841, 1997
- 126 Vaughan JH: Viruses and autoimmune disease. *J Rheumatol* 23: 1831-1833, 1996

- 127 Verbsky JW, White AJ: Effective use of the recombinant Interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 31: 2071-2075, 2004
- 128 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 64
- 129 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 66
- 130 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 144
- 131 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 145
- 132 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 146
- 133 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 179
- 134 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 180
- 135 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 181
- 136 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 196
- 137 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 197
- 138 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 202
- 139 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 204
- 140 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 205
- 141 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 208
- 142 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 212

- 143 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 214
- 144 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 217
- 145 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 224
- 146 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 231
- 147 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 235
- 148 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 244
- 149 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 246
- 150 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 258
- 151 Wagner N, Dannecker G: Pädiatrische Rheumatologie, Springer Verlag, 1. Auflage 2007, S. 259
- 152 Wallace CA, Sherry DD: Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 19: 1604-160, 1992.
- 153 Wallace CA, Sherry DD: A practical approach to avoidance of methotrexate toxicity. *J Rheumatol* 22: 1009-1012, 1995
- 154 Weinblatt ME, Maier AL, Coblyn JS: Low dose leucovorin does not interfere with the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: an 8 week randomized placebo controlled trial. *J Rheumatol* 20: 950-952, 1993
- 155 Woo P: Cytokines in juvenile chronic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 12: 219-228, 1998
- 156 Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, Ryder C, Hasson N, Hall A, Lemelle I: Randomized placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 43: 1849-1857, 2000

- 157 Yokota S: Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 15: 581-586, 2003.
- 158 Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, Woo P, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T: Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 52: 818-825, 2005
- 159 Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK: Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 42: 790-798, 1999

7 Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ANA	antinukleäre Antikörper
AUC	Area under the concentration versus time curve
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CI	Konfidenzintervall
CoS	Krankheitsaktivitäts-Score
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug(s)
EBV	Epstein-Barr-Virus
EULAR	European League Against Rheumatism
HLA	Human Leukocyte Antigen
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IL	Interleukin
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
KOF	Körperoberfläche
MTX	Methotrexat
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
po	peroral
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organisation
RA	rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
sc	subkutan
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Handgretinger danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Frau Bergmann möchte ich für die Unterstützung bei der Gewinnung der notwendigen Daten danken.

Weiterhin danke ich Herrn Weber für die Überarbeitung einiger Grafiken.

Herrn Prof. Dr. Eichner vom Institut für medizinische Biometrie bin ich zu großem Dank verpflichtet, denn ohne ihn wäre diese Arbeit wohl noch lange nicht fertig.

Familie und Freunden möchte ich für mentale Unterstützung, (hoffentlich) aufmerksames Korrekturlesen, sowie Hilfestellungen, wenn der Wille meines PCs einmal wieder nicht dem meinen entsprach, danken.

Ganz besonders danke ich aber meinem Betreuer Dr. Nikolay Tzaribachev, der mir diese Arbeit überhaupt erst ermöglichte und immer mit viel Optimismus, großer Hilfsbereitschaft und Geduld zur Seite stand.