

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
Tübingen  
Abteilung Innere Medizin II  
Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie,  
Rheumatologie und Pulmologie  
Ärztlicher Direktor Professor Dr. L. Kanz**

**Wirksamkeit und Verträglichkeit  
der Hochdosistherapie mit Etanercept  
in der Behandlung der Juvenilen Idiopathischen  
Arthritis**

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

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

**vorgelegt von**

**Rebekka Völlm, geb. Tamm**

**aus**

**Böblingen**

**2013**

**Dekan:**

**Professor Dr. I. B. Autenrieth**

**1. Berichterstatter:**

**Professor Dr. R. Klein**

**2. Berichterstatter:**

**Privatdozentin Dr. J. Kümmerle-Deschner**

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>1 EINLEITUNG:</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1 Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</b> .....	<b>7</b>
1.1.1 Medizinische und gesellschaftliche Relevanz .....	7
1.1.2 Definition und Klassifikation mit prognostischer Bedeutung .....	7
1.1.3 Epidemiologie .....	8
1.1.4 Ätiologie und Pathogenese mit besonderem Augenmerk auf die Rolle des TNF- $\alpha$ .....	9
1.1.5 Symptomatik .....	10
1.1.6 Klassische medikamentöse Therapie und Bedeutung der Biologika .....	11
1.1.7 Der PedACR Score als Messinstrument der Effektivität antirheumatischer Therapie .....	13
<b>1.2 Etanercept</b> .....	<b>14</b>
1.2.1 Zulassung .....	14
1.2.2 Aufbau und Wirkmechanismus .....	14
1.2.3 Dosierung .....	14
1.2.4 Nebenwirkungen .....	15
1.2.5 Das Deutsche JIA-Enbrel-Register.....	16
1.2.6 Wichtige Studien zu Effektivität und Nebenwirkungen von Etanercept in der Behandlung der JIA	16
<b>1.3 Fragestellung der Arbeit</b> .....	<b>21</b>
1.3.1 Problembeschreibung .....	21
1.3.2 Fragestellung .....	21
<b>2 METHODEN</b> .....	<b>23</b>
<b>2.1 Einschlusskriterien</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2 Datengewinnung</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3 Aufarbeitung der Daten</b> .....	<b>25</b>
<b>2.4 Auswertung der Daten</b> .....	<b>26</b>
2.4.1 Wirksamkeit der Etanercepttherapie .....	26
2.4.2 Verträglichkeit der Etanercepttherapie .....	29
<b>2.5 Statistische Auswertung</b> .....	<b>31</b>
2.5.1 Signifikanzniveau $\alpha$ , Nullhypothese, p-Wert .....	31
2.5.2 $\chi^2$ -Test .....	31
2.5.3 Exakter Test nach Fisher .....	32
2.5.4 Wilcoxon Rangsummen-Test .....	32
2.5.5 Kruskal-Wallis-Test .....	33
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1 Patientenzahlen</b> .....	<b>34</b>
<b>3.2 Merkmale des Patientenkollektivs</b> .....	<b>35</b>

<b>3.3</b>	<b>Effektivität der Etanercepttherapie.....</b>	<b>36</b>
3.3.1	LOCF-Analyse .....	36
3.3.2	Per-Protokoll-Analyse .....	41
3.3.3	ITT- Analyse .....	45
3.3.4	Vergleich zwischen den Untersuchungszeitpunkten .....	49
3.3.5	JIA-Subtypen in den Dosisgruppen $>0,8$ und $\leq 0,8$ .....	50
<b>3.4</b>	<b>Verträglichkeit der Etanercepttherapie .....</b>	<b>52</b>
3.4.1	Allgemeine Beschreibung der aufgetretenen Nebenwirkungen .....	52
3.4.2	Nebenwirkungsanalyse auf Patientenebene.....	52
3.4.3	Nebenwirkungsanalyse auf Ereignisebene .....	54
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>57</b>
<b>4.1</b>	<b>Allgemeines.....</b>	<b>57</b>
<b>4.2</b>	<b>Studien zur Dosierung von Etanercept .....</b>	<b>57</b>
<b>4.3</b>	<b>Ziel dieser Arbeit.....</b>	<b>59</b>
<b>4.4</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit .....</b>	<b>59</b>
4.4.1	Übersicht über die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit .....	59
4.4.2	Merkmale des untersuchten Patientenkollektivs .....	60
4.4.3	Etanerceptdosierung im untersuchten Patientenkollektiv.....	62
4.4.4	Einfluss der Etanerceptdosis auf die Effektivität der Therapie .....	62
4.4.5	Einfluss der Etanerceptdosis auf die Verträglichkeit der Therapie .....	70
4.4.6	Einschränkungen durch das Studiendesign .....	72
<b>4.5</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>74</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>78</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CHAQ	childhood health assessment questionnaire
COX	Cyclooxygenase
CRMO	chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis
CRP	C-reaktives Protein
DMARD	disease modifying antirheumatic drug
DOI	Definition of Improvement
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
ITT	Intention to treat
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
KG	Körpergewicht
LOCF	Last observation carried forward
MMP	Matrix-Metalloprotease
NOMID	neonatal onset multisystem inflammatory disease
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
PedACR-Score	Pediatric Score des American College of Rheumatology (zur Beurteilung der Krankheitsaktivität einer JIA)
PP	Per Protokoll
RANK	Receptor Activator of NF kappa B
TH <sub>1</sub>	T-Helferzelle vom Typ 1
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom
vs	versus
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung:

## 1.1 Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

### 1.1.1 Medizinische und gesellschaftliche Relevanz

Mit einer Inzidenz von 2 bis 20 pro 100 000 Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren [17, 32] ist die juvenile idiopathische Arthritis die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung im Kindesalter [13, 20]. Die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie geht von insgesamt 10 000 bis 14 000 Betroffenen in Deutschland aus [7].

Viele Patienten werden durch anhaltende Schmerzen und Funktionsverluste der betroffenen Gelenke in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt, bei anhaltender Aktivität der Erkrankung drohen mögliche Spätfolgen wie Kontrakturen, Verkrüppelung bei fixierten Fehlstellungen, Rollstuhlpflichtigkeit, regionale Wachstumsstörungen und/oder Minderwuchs. Auch ein extraartikulärer Befall ist nicht selten und kann zu schweren Komplikationen an anderen Organen wie z.B. am Herzen zu Perikarditis oder am Auge zu Sehstörungen bis hin zur Erblindung führen [20]. Derzeit sind etwa 5% der JIA-Patienten im Alter zwischen 20 und 35 Jahren berentet [7]. Somit stellt die Erkrankung eine hohe Belastung der Patienten und deren Familie dar und verursacht erhebliche direkte und indirekte Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft [36].

### 1.1.2 Definition und Klassifikation mit prognostischer Bedeutung

Dieser Arbeit wurde die aktuell in der Wissenschaft gebräuchliche Definition der JIA zugrundegelegt. Diese richtet sich nach den 2001 in Edmonton modifizierten Kriterien der ILAR (International League of Associations for Rheumatology) und definiert die JIA als persistierende Entzündung zumindest eines Gelenkes über mindestens sechs Wochen mit einem Erkrankungsbeginn vor dem Erreichen des 16. Lebensjahres nach Ausschluss anderer Ursachen einer Arthritis [41]. Je nach Zahl der betroffenen Gelenke und zusätzlich vorhandenen Beschwerden wie Fieber, Exanthem oder dem Nachweis von

Rheumafaktoren wird eine Klassifikation in 7 Subtypen nach Ablauf der ersten 6 Erkrankungsmonate vorgenommen [41]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Subtypen und deren Häufigkeitsverteilung, wie sie in der Kinderkerndokumentation (jährliche Erfassung aller von Kinderrheumatologen betreuten Kinder und Jugendlichen) 2007 beschrieben wurde [7]:

**Tabelle 1:** Subtypen der JIA (Kinderkerndokumentation 2007)

Subtyp Nr	Bezeichnung	Relativer Anteil (%)
1	Systemische Arthritis (Still-Syndrom)	6
2	Seronegative Polyarthritis	13
3	Seropositive Polyarthritis	2
4a	Persistierende Oligoarthritis	45
4b	Erweiterte Oligoarthritis	8
5	Enthesitis-assoziierte Arthritis	15
6	Psoriasisarthritis	7
7	Nicht klassifizierbare Arthritis	5

Die Klassifikation in verschiedene Subtypen ist durchaus sinnvoll, weil sich der zu erwartende Krankheitsverlauf, Behandlung, mögliche Komplikationen und Prognose teilweise deutlich unterscheiden. So haben Patienten mit ausgedehntem Gelenkbefall zu Beginn der Erkrankung, Rheumafaktorpositivität und frühzeitigen radiologischen Veränderungen eine schlechtere Prognose und profitieren daher von einer frühen intensiven Therapie [20]. Patienten mit persistierender Oligoarthritis erreichen am häufigsten einen Krankheitsstillstand, wohingegen die Krankheitsaktivität bei Patienten mit systemischer Verlaufsform oder seropositiver Polyarthritis häufig bis ins Erwachsenenalter anhält und auch deutlich mehr Langzeitschäden mit sich bringt [6].

### 1.1.3 Epidemiologie

Ausreichende epidemiologische Daten stehen für Deutschland nicht zur Verfügung. Die Angaben zur Prävalenz schwanken zwischen 16 und 400 pro 100 000 Kinder. Die Inzidenz wird mit 2 bis 20 pro 100000 Kinder angegeben.

Insgesamt sind Mädchen doppelt so häufig betroffen wie Knaben, was vor allem am Überwiegen der frühkindlichen Oligoarthritis in geringem Maße auch der Polyarthritis beim weiblichen Geschlecht liegt. Der Altersgipfel des Krankheitsbeginns liegt zwischen 1 und 3 Jahren. Die Erkrankung kommt weltweit vor, die frühkindliche Oligoarthritis ist aber in nichtkaukasischen Populationen seltener [20, 32].

#### **1.1.4 Ätiologie und Pathogenese mit besonderem Augenmerk auf die Rolle des TNF- $\alpha$**

Die Ätiologie der JIA ist bislang unbekannt. Sie gilt als Autoimmunkrankheit, die durch externe Faktoren wie Infektionserreger oder Fremdartigene angestoßen wird und bei entsprechender genetischer Prädisposition über eine Störung der Selbsttoleranz einen chronischen Verlauf nimmt [20]. Es kommt zur Entzündung an synovialen Strukturen mit Gefäßeinsprossungen und Hyperämie, Verbreiterung der Synovialmembran mit Proliferation synovialer fibroblastärer Deckzellen und Infiltration mit Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen. Nach der Initialphase überwiegen die mononukleären Zellen bei Weitem. Diese exprimieren überwiegend TH<sub>1</sub>-Zytokine wie Interferon- $\gamma$  und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Die Entzündung führt zur periartikulären Infiltration und zum Erguss im Gelenk, was die Schwellung des Gelenkes bewirkt. In der Folge kommt es zu Schmerzen, die in entspannter Gelenkhaltung am geringsten sind, zur Schonung des betroffenen Gelenkes und zur zunächst schmerzbedingten, später fixierten Bewegungseinschränkung. Spätfolgen wie Kontrakturen, Muskelatrophie, Gelenkfehlstellungen und asymmetrisches Wachstum können so auftreten. Die Zerstörung des Gelenks durch die Entzündung erfolgt meist erst nach längerem Verlauf durch den sogenannten Pannus, ein über und unter dem Gelenkknorpel vorwachsendes aggressives Gewebe, das diesen bleibend schädigt. Sowohl im Serum, als auch in Synovialmembran und -flüssigkeit von JIA-Patienten konnten erhöhte Werte an Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), TNF- $\beta$  und TNF-Rezeptor exprimierenden Zellen nachgewiesen werden [9]. Die Höhe des Tumornekrosespiegels korreliert mit der Krankheitsaktivität. Dem

Tumornekrosefaktor kommt also eine Schlüsselrolle in der Entstehung und Unterhaltung des Krankheitsprozesses bei der JIA zu.

Unter dem Einfluss von TNF- $\alpha$  kommt es zur Induktion von entzündungsvermittelnden Enzymen wie der Cyclooxygenase 2 (COX-2) und Prostaglandinen. Hierdurch werden lokale Entzündungsvorgänge ausgelöst und unterhalten. Die Induktion der Cyclooxygenase 2 (COX-2) ist für den entzündlichen Schmerz in den betroffenen Gelenken und Geweben verantwortlich.

TNF- $\alpha$  steuert außerdem die Ausschüttung der Zytokine Interleukin 1(IL-1) und Interleukin 6 (IL-6). Über IL-6 wird die Produktion von Akute-Phase-Proteinen (u.a. C-reaktives Protein, CRP) in der Leber induziert und so die Auslösung der systemischen Entzündungsreaktion vermittelt. IL-1 aktiviert synoviale Fibroblasten, die über die Produktion der Matrix-Metalloproteasen (MMP) 1 und 3 zur entzündlichen Destruktion von Gelenkknorpel und Knochen führen. Auch das Gleichgewicht von RANK-Ligand (Receptor Activator of NF kappa B Ligand) und Osteoprotegerin, zweier von Osteoblasten gebildeten Proteine zur Regulation von Knochenauf- und abbau, wird durch TNF- $\alpha$  zugunsten des RANK-Liganden verschoben und somit die Entstehung von Erosionen und osteoporotischen Veränderungen gefördert [20].

### **1.1.5 Symptomatik**

Das Beschwerdebild wird einerseits vom Subtyp, andererseits vom individuellen Ausprägungsgrad und der Krankheitssituation bestimmt. An dieser Stelle sollen zusammenfassend einige wichtige klinische Aspekte dargestellt werden.

Der Krankheitsbeginn kann durch Gelenkschwellung, Humpeln oder Laufunlust gekennzeichnet sein. Bei Polyarthritiden werden auch Müdigkeit, Gereiztheit und Leistungsknick angegeben. Der Beginn der systemischen Form (M.Still) wird eventuell nur mit plötzlich einsetzendem hohem Fieber charakterisiert.

Das Leitsymptom der JIA ist die Arthritis mindestens eines Gelenkes, mit den rheumatologischen Kardinalsymptomen Schwellung, Rötung, Überwärmung, Schmerz und Bewegungseinschränkung. Zusätzlich können Druckschmerzhaftigkeit und Morgensteifigkeit vorhanden sein [16].

Alle peripheren Gelenke einschließlich des Temporomandibulargelenkes und die kleinen Gelenke der Wirbelsäule können betroffen sein. Kontrakturen, Muskelatrophie oder Wachstumsstörungen sind je nach Subtyp und Dauer der Erkrankung unterschiedlich stark ausgeprägt. Synoviale Aussackungen sind an verschiedenen Gelenken möglich, z.B. am Knie als popliteal gelegene Baker-Zyste oder häufig bei der systemischen Verlaufsform am Schultergelenk. Fieber, Gewichtsverlust und Minderwuchs sind Zeichen hoher Krankheitsaktivität.

Eine Beteiligung fast aller extraartikulären Organe ist beschrieben worden, typisch sind Hautmanifestationen wie Rheumknötchen und Vaskulitis, eine Herzbeteiligung meist in Form einer Perikarditis unterschiedlicher Ausprägung, Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie und Augenbeteiligung als akute oder chronische Iridozyklitis [20].

Radiologisch fallen vor allem eine verringerte Knochendichte und erosive Gelenkveränderungen auf [20].

### **1.1.6 Klassische medikamentöse Therapie und Bedeutung der Biologika**

Die konventionelle medikamentöse Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis ist eine Kombinationsbehandlung aus vier Hauptgruppen von Medikamenten:

- Analgetika
- nichtsteroidale Antirheumatika (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)
- systemisch und intraartikulär zu applizierende Glukokortikoide
- Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)

Mit den verschiedenen Medikamentengruppen können unterschiedliche therapeutische Zielsetzungen verfolgt werden. Während mit Analgetika hauptsächlich Einfluss auf vorhandene Schmerzen genommen werden kann, wirken nichtsteroidale Antirheumatika auch der lokalen Entzündungsreaktion an betroffenen Gelenken entgegen. Glukokortikoide können zusätzlich eine Verbesserung der systemischen Aktivität wie zum Beispiel einen Rückgang der

Entzündungswerte im Blut bewirken. Für die klassischen Basistherapeutika, auch langwirksame Antirheumatika genannt, konnte gezeigt werden, dass sie insgesamt einen guten Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben und sogar zum Teil in der Lage sind, die Schäden der chronischen Entzündung beispielsweise an Gelenkknorpel oder Knochen aufzuhalten oder zumindestens zu verringern [10].

Wie oben erwähnt, kann jedoch durch die konventionelle Therapie in einer bedeutenden Anzahl von Fällen kein Stillstand der Krankheitsaktivität erreicht werden, insbesondere systemische und polyartikuläre Verlaufsformen der Erkrankung haben bislang eine schlechte Prognose. Zudem treten zum Teil intolerable Nebenwirkungen auf, die zu einem Therapieabbruch zwingen [40, 35].

Hier verspricht die in jüngster Zeit neu eingeführte Substanzklasse der Biologika eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten. Biologika sind biotechnologisch hergestellte Medikamente, die gezielt in körpereigene Vorgänge eingreifen und biologische Mechanismen der Krankheitsentstehung und der Krankheitsausbreitung spezifisch beeinflussen. Der Wirkmechanismus bislang in der Kinderrheumatologie eingesetzter Biologika besteht vor allem in einer Blockade der Zytokine Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 1 (IL-1). Diese Zytokine spielen eine tragende Rolle in der Auslösung und Unterhaltung der Entzündungsreaktion und Entstehung von Gelenkdestruktionen [9]. Durch eine Blockade kann gezielt in den immunologischen Prozess eingegriffen und die Auslösung der Entzündungskaskade verhindert werden.

In Deutschland sind bislang zwei TNF- $\alpha$ -Antagonisten zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen:

- Etanercept (Handelsname Enbrel®), ein löslicher TNF- $\alpha$ -Rezeptor
- Adalimumab (Handelsname Humira®), ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper gegen TNF-alpha

Bisherige Therapieerfahrungen mit der Tumor-Nekrose-Faktor-Blockade zeigen eine bedeutende Effektivität auf klinische und labormedizinische Aktivitätsparameter. Die neuen Therapiestrategien bedeuten nicht nur für bislang therapierefraktäre Krankheitsverläufe der juvenilen idiopathischen Arthritis eine deutliche Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten, sondern haben auch einen rascheren Wirkungseintritt und sind in ihrer Effektivität dem Ausmaß des konventionell erreichbaren Therapieerfolges oftmals überlegen [28, 30, 31].

### **1.1.7 Der PedACR Score als Messinstrument der Effektivität antirheumatischer Therapie**

Zur Beurteilung der Effektivität wurde für die vorliegende Arbeit der PedACR-Score (American College of Rheumatology Pediatric Score) verwendet. Der Score macht standardisierte Aussagen zur Verbesserung des Krankheitsbildes möglich und setzt sich aus folgenden objektiven und subjektiven Kriterien zusammen:

- Globalurteil der Krankheitsaktivität durch den Arzt anhand einer visuellen Analogskala
- Globalurteil der Krankheitsaktivität durch Patient bzw Eltern mithilfe einer visuellen Analogskala
- Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, alltägliche Aufgaben zu meistern anhand des CHAQ (childhood health assessment questionnaire)
- Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis
- Anzahl bewegungseingeschränkter sowie schmerzhafter Gelenke
- Labormedizinische Entzündungsparameter: BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ) oder CRP (C-reaktives Protein)

Ein PedACR von 30 wird definiert als eine Verbesserung um mindestens 30% in drei der sechs oben genannten Variablen, wobei in maximal einem der übrigen Parameter eine Verschlechterung um mehr als 30% auftreten darf. Entsprechend bedeutet ein PedACR von 50 eine mindestens 50%ige

Verbesserung in drei der sechs Variablen und ein PedACR von 70 eine mindestens 70%ige Verbesserung in drei der sechs Parameter, ohne dass es zu mehr als einer 30%igen Verschlechterung in maximal einem der übrigen Parameter kommt [8].

## **1.2 Etanercept**

### **1.2.1 Zulassung**

Als erstes Medikament der neuen Substanzklasse der Biologika wurde im Februar 2000 Etanercept zur Behandlung der aktiven polyartikulären JIA (Subtyp 2) EU-weit zugelassen [19, 50]. Als aktive Erkrankung wird das Vorliegen von Schmerz und Schwellung in mindestens 5 Gelenken und Bewegungseinschränkung in mindestens 3 Gelenken definiert. Die Zulassung beschränkt sich auf Kinder und Jugendliche im Alter ab 4 bis 18 Jahre und setzt einen unzureichenden Behandlungserfolg unter Methotrexat oder eine Methotrexat-Unverträglichkeit voraus.

### **1.2.2 Aufbau und Wirkmechanismus**

Etanercept (Enbrel®, Pfizer Pharma GmbH, Berlin) ist ein rekombinantes dimeres Fusionsprotein, in dem zwei identische Ketten der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des p75 Anteils des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptors 2 mit der Fc-Untereinheit des humanen IgG1-Antikörpers verbunden sind. Es ist als löslicher TNF- $\alpha$ -Rezeptor in der Lage, gezielt Tumornekrosefaktor  $\alpha$  zu binden und hemmt somit kompetitiv die Auslösung der Entzündungskaskade.

### **1.2.3 Dosierung**

Die Dosierung erfolgt nach den Richtlinien der Fachinformation. Empfohlen werden 0,4mg/kg Körpergewicht zweimal pro Woche mit einer wöchentlichen Höchstdosis von 50 mg. Die Applikation erfolgt subcutan.

### 1.2.4 Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten, aus der Fachinformation übernommenen Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen und Berichten nach Zulassung für Kinder und Jugendliche. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle wie Blutung, Bluterguss, Erythem, Schmerzen, Schwellung. Diese traten meist nur im ersten Behandlungsmonat auf und gingen für gewöhnlich ohne Behandlung nach 3 bis 5 Tagen zurück.

Auch sehr häufig waren Infektionen. Diese waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und entsprachen denen, die üblicherweise bei ambulant behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet werden, wie Infektionen des oberen Respirationstrakts, Bronchitis, Zystitis, Haut- und Weichteilinfektionen, Gastroenteritiden, Appendizitis. Gelegentlich traten schwere Infektionen wie Pneumonie, Erysipel, septische Arthritis und Sepsis auf. Zwei Patienten entwickelten eine Varizellen-Infektion mit den Krankheitszeichen und Symptomen einer aseptischen Meningitis, die ohne Folgeschäden überstanden wurden. Auch Tuberkulose und opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden beobachtet. Weiterhin kamen eine Reaktivierung des Hepatitis B-Virus und eine Verschlechterung der Hepatitis C vor.

Weitere unerwünschte Ereignisse waren allergische Reaktionen bis hin zu Angioödem, Urtikaria, Bronchospasmus und anaphylaktischem Schock. Außerdem kam es zur Bildung von Autoantikörpern einschließlich der Entwicklung von Hautausschlägen bis hin zu kutanem und diskoidem Lupus Erythematodes. In seltenen Fällen wurde über das Auftreten von Panzytopenien und in sehr seltenen Fällen über aplastisch Anämien berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems äußerten sich in Form von Depression, Persönlichkeitsstörung, Anfällen und entmyelinisierenden ZNS-Erkrankungen mit Verdacht auf multiple Sklerose oder lokalisierten entmyelinisierten Zuständen wie Neuritis nervi optici und Querschnittsmyelitis.

Auch über Entwicklung eines Typ I Diabetes mellitus, Erstmanifestation einer Psoriasis, Vaskulitiden, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, und interstitielle Lungenerkrankungen einschließlich pulmonale Fibrose und Pneumonitis wird berichtet.

Unter der Behandlung mit Etanercept traten maligne Erkrankungen unterschiedlichen Typs auf. Diese waren den zu erwartenden Raten und Inzidenzen für die untersuchte Population ähnlich. Es wurden Brust- und Lungenkarzinome sowie Lymphome gemeldet.

### **1.2.5 Das Deutsche JIA-Enbrel-Register**

Das Patientenkollektiv für diese Arbeit wurde aus dem Deutschen JIA-Enbrel-Register rekrutiert. Das Deutsche JIA-Enbrel-Register ist eine prospektive Datenbank zur Erfassung der Therapie der JIA mit Etanercept, die 2001 von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie gegründet wurde. Es enthält anonymisierte Daten von mit Etanercept behandelten Kindern und Jugendlichen aus vielen Zentren in Deutschland und Österreich. Dokumentiert werden neben der globalen Beurteilung der Krankheitsaktivität durch Patient bzw die Eltern und Arzt, der Anzahl schmerzhafter, geschwollener, funktionseingeschränkter Gelenke, der Lebensqualität (mittels Childhood Health Assessment Questionnaire) und labormedizinischer Entzündungsparameter (BSG-, CRP-Spiegel) auch unerwünschte Arzneimittelreaktionen, Therapieunterbrechungen und Therapieabbrüche.

### **1.2.6 Wichtige Studien zu Effektivität und Nebenwirkungen von Etanercept in der Behandlung der JIA**

An dieser Stelle sollen einige Studien vorgestellt werden, anhand derer wichtige Aussagen zu Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum von Etanercept in der Behandlung der JIA gemacht werden können:

- Lovell et al 2000 und 2003: eine randomisierte doppelblinde Multicenterstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept
- Horneff et al 2004 und 2008: Beobachtungsstudie zu Langzeitwirkung und Therapiesicherheit von Etanercept anhand des Deutschen JIA-Enbrel-Registers

Bereits vorhandene Studien zu Dosierung von Etanercept bei Rheumatoider Arthritis sowie juveniler idiopathischer Arthritis werden im Diskussionsteil unter 4.2 näher beschrieben.

#### **1.2.6.1 Lovell et al 2000 und 2003**

Lovell et al publizierten 2000 die Ergebnisse einer randomisierten doppelblinden Multicenterstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept bei pädiatrischen Patienten mit polyartikulärer JIA. Bei allen Patienten wurde Etanercept zweimal wöchentlich in einer Dosierung von 4mg/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche subcutan appliziert.

Die Studie bestand aus drei Phasen: In der ersten, offen durchgeführten Phase nahmen 69 Patienten mit einer juvenilen Polyarthritis teil, die zuvor auf eine Behandlung mit Methotrexat nicht ausreichend angesprochen bzw. Methotrexat aufgrund einer Unverträglichkeit abgesetzt hatten. 51 dieser Patienten zeigten innerhalb der ersten drei Therapiemonate ein Ansprechen auf die offene Behandlung mit Etanercept und wurden in die anschließende Placebo-kontrollierte doppelblinde zweite Studienphase aufgenommen. 25 der Patienten erhielten Etanercept und 26 der Patienten erhielten Placebo für eine Therapiedauer von 4 Monaten. Als primärer Endpunkt zur Wirksamkeit wurde das Auftreten eines erneuten Krankheitsschubes unter Therapie definiert. Es zeigte sich eine Überlegenheit der Verumbehandlung: aus der Placebo-Gruppe erlitten 81% der Patienten einen Schub im genannten Untersuchungszeitraum, aus der Etanercept-Gruppe nur 28% ( $p=0,003$ ).

Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines Schubes betrug mehr als 116 Tage bei den mit Etanercept behandelten Patienten und 28 Tage für die Patienten des Placebo-Armes ( $p < 0,001$ ). Die PedACR-Scores 30/50/70 wurden in der Etanercept-Gruppe von 80/72/44% der Patienten erreicht, in der Placebo-Gruppe jedoch nur von 35/23/19% der Patienten. In der Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen.

2003 publizierten Lovell et al die Ergebnisse der dritten Studienphase, die die offene Behandlung über den Zeitraum zwischen Therapiemonat 8 bis zu einer

Gesamttherapiedauer von zwei Jahren umschloss. Alle Patienten erhielten nun Etanercept. Von den 69 auswertbaren Patienten aus der ersten Studienphase entschlossen sich 58 an der Studierenerweiterung teilzunehmen.

Insgesamt 43 der 58 Patienten (74%) setzten die Etanercept-Therapie über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg fort, die PedACR-Scores 30/50/70 wurden von 81/79/67 % dieser Patienten erreicht. Von den 32 Patienten, die als Begleittherapie Prednisolon erhielten, konnte die Prednisolondosis bei 26 Patienten (81%) auf unter 5mg/Tag gesenkt werden. Zwei Kinder erlitten schwerwiegende Infektionen: ein Kind Windpocken mit aseptischer Meningitis, das andere eine komplizierte Sepsis.

#### **1.2.6.2 Horneff et al 2004 und 2008**

Zur Langzeitdokumentation der Wirksamkeit und Therapiesicherheit von Etanercept im Kindes- und Jugendalter gründete die Arbeitsgemeinschaft Kinder –und Jugendrheumatologie ein Register, in dem Daten zu möglichst vielen Patienten, die von Kinderrheumatologen in Deutschland und Österreich unabhängig vom JIA-Subtyp mit Etanercept behandelt werden, gesammelt werden.

Eine erste Auswertung 2004 schließt 322 Patienten mit JIA und 12 weitere Patienten mit anderen kinderrheumatologischen Erkrankungen ein. Innerhalb des ersten Therapiemonats sank die durchschnittliche Anzahl an schmerzhaften und geschwollenen Gelenken von 9 und 8,4 auf 3 und 4,5, am Ende des dritten Therapiemonats war die Anzahl noch weiter auf 2,2 und 3,3 gesunken. Die durchschnittliche Dauer der Morgensteifigkeit verringerte sich von anfänglich 45 Minuten auf 12 Minuten nach einem Monat Etanercept-Therapie und 7 Minuten nach drei Therapiemonaten. Die PedACR 30/50/70 wurden von 66/54/30% der JIA-Patienten nach einem Therapiemonat erreicht, nach drei Therapiemonaten erhöhte sich der Anteil auf 78/61/38% und nach sechs Therapiemonaten auf 83/72/52% der Patienten. Ein Vergleich der JIA-Subtypen ergab eine geringere Wirksamkeit bei systemischer Arthritis. Die Verträglichkeit war insgesamt gut: in den untersuchten 592 Therapiejahren wurden 69 unerwünschte Wirkungen bei 56 verschiedenen Patienten gemeldet. Darunter waren zwölf schwerwiegende Nebenwirkungen wie

Lungenentzündung, ein Schilddrüsenkarzinom, eine schwere toxischen Ablösung der Haut und eine Demyelinisierung des zentralen Nervensystems. Opportunistische Infektionen oder eine Lupus ähnliche Erkrankung traten nicht auf. Insgesamt wurde die Etanercept-Therapie bei 53 Patienten vorzeitig beendet, bei 25 Patienten wegen Wirkungslosigkeit.

Eine weitere Auswertung des Registers fand 2008 statt. In dieser Auswertung wurden zusätzlich zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und Verträglichkeit von Etanercept in der Behandlung der JIA als Zielkriterien für die Bewertung des Behandlungsergebnisses das Erreichen einer kompletten Krankheitskontrolle sowie das Eintreten einer Remission definiert. Bei der Beurteilung der Krankheitskontrolle und der Remission konnte jedoch eine aktive Uveitis nicht in die Bewertung mit einbezogen werden, da sie im Register nicht dokumentiert wird.

Es wurden 5002 follow-up-Untersuchungen bei 909 JIA Patienten unter Etanercept-Therapie ausgewertet. Die Therapie mit Etanercept erfolgte in diesem Patientenkollektiv über einen Zeitraum von durchschnittlich 23 Monaten (Median 18 Monate).

Insgesamt konnten bei 454 Patienten (50%) die Kriterien für eine komplette Krankheitskontrolle erreicht werden, 296 Patienten (32%) erzielten die Remissionskriterien und für 22 Patienten (2,5%) wurde sogar eine behandlungsfreie Remission dokumentiert. Signifikante Unterschiede für die einzelnen JIA-Subgruppen konnten nicht festgestellt werden, allerdings waren die Ergebnisse bei Patienten mit seronegativer Polyarthritits tendentiell am günstigsten. Hier erreichten 54,4% die Kriterien für eine komplette Krankheitskontrolle und 34,4% die Kriterien für eine Remission.

Insgesamt gesehen war das Erreichen einer kompletten Krankheitskontrolle oder einer Remission unabhängig von Geschlecht, Krankheitsdauer, Alter bei Therapiebeginn mit Etanercept, Subgruppe der JIA sowie einzelnen Aktivitätsparametern (Zahl der geschwollenen, druckschmerzhaften oder funktionseingeschränkten Gelenke, Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch Patient oder Arzt) bei Krankheitsbeginn. Ein niedrigeres Alter bei Krankheitsbeginn und eine kürzere Dauer der Morgensteifigkeit korrelierten mit

einer besseren Krankheitskontrolle ( $p=0.07$ ). Eine Kaplan-Meyer-Analyse zeigte, dass die Kriterien einer kompletten Krankheitskontrolle von 50% der Patienten nach etwa 12 Therapiemonaten erreicht werden konnten, eine Remission nach den in der Arbeit definierten Kriterien wurde von 50% der Patienten nach 24 Therapiemonaten erreicht. Nach 7 Jahren Etanercept-Therapie befanden sich 35% der Patienten in einer medikamentenfreien Remission.

## **1.3 Fragestellung der Arbeit**

### **1.3.1 Problembeschreibung**

Bislang liegen keine ausreichenden Dosiswirkungsuntersuchungen zu Etanercept bei der Behandlung der JIA vor. Die von der Fachgesellschaft empfohlene Dosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht pro Woche lehnt sich an die Untersuchungen bei Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis an, diese Erkenntnisse sind aber nicht direkt auf das Kindes und Jugendalter und die Behandlung der JIA übertragbar.

Eine nicht geringe Anzahl von JIA-Patienten wurden und werden behandlungsversuchsweise mit erhöhten Dosen von Etanercept behandelt. Als Basis für Therapieempfehlungen ist es wichtig, die Wirksamkeit des Medikaments in der erhöhten Dosierung zu untersuchen und mit der Wirksamkeit bei bisher empfohlener Dosierung zu vergleichen. Außerdem ist im Hinblick auf das Risiko schwerwiegender und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen und die Entwicklung von Langzeitschäden gerade bei der Behandlung von Kindern eine genaue Beschreibung der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen unter Hochdosistherapie und ein Vergleich mit den bei Normaldosis aufgetretenen Nebenwirkungen für eine gute Risiko-Nutzen-Abschätzung unerlässlich.

### **1.3.2 Fragestellung**

In dieser Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, welche Auswirkungen die erhöhte Dosierung von Etanercept von mehr als 0,8mg pro kg Körpergewicht pro Woche auf Wirksamkeit und Verträglichkeit der Etanercepttherapie im Vergleich zur bisher zugelassenen Dosierung von bis zu 0,8mg pro kg Körpergewicht pro Woche bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis hat. Wirkt Etanercept in erhöhter Dosierung bei JIA-Patienten im Hinblick auf Anzahl akut entzündeter, schmerzhafter oder bewegungseingeschränkter Gelenke besser? Kann ein höherer Therapieeffekt auf labormedizinische Entzündungsparameter, die Behinderung im Alltag oder das subjektive Befinden der Patienten erreicht werden? Treten bei erhöhter Dosierung mehr

oder schwerwiegendere Nebenwirkungen auf? Muss die Behandlung häufiger wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden? Zur Untersuchung dieser Fragen wurde eine retrospektive Studie anhand der Daten des Deutschen JIA-Enbrel-Registers durchgeführt. Das Deutsche JIA-Enbrel-Register eignet sich zur Auswertung im Hinblick auf die oben genannte Fragestellung, da es eine systematische Sammlung von Langzeitdaten einer großen Anzahl von mit Etanercept behandelten Kindern und Jugendlichen ist, die als repräsentativ für das Patientengut vieler kinderrheumatologischer Zentren in Deutschland und Österreich gelten.

Eine retrospektive Studie liefert wichtige Hinweise zur Hypothesengenerierung für weiterführende z.B. randomisierte Studien und erhält durch die große Anzahl an untersuchten Patienten und den langen Beobachtungszeitraum ihren Stellenwert.

## 2 Methoden

### 2.1 *Einschlusskriterien*

Für die vorliegende Arbeit wurden alle Daten des Deutschen JIA-Enbrel-Registers ausgewertet, die bis zum 25. August 2008 im Register erfasst wurden.

Als Einschlusskriterium für diese Studie wurde zum einen das Vorliegen einer juvenilen idiopathischen Arthritis definiert. Mit Etanercept behandelt und im Deutschen JIA-Enbrel-Register gelistet sind auch Patienten mit reaktiver Arthritis, M. Behcet, Hyper-IgD-Syndrom, M. Bechterew, Sklerodermie, Takayasu Arteriitis, TRAPS (Tumornekrosefaktor-Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom), Uveitis, Sarkoidose, M. Crohn, NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease), Dermatomyositis, Systemischem Lupus Erythematodes, Weber-Christian Pannikulitis und CRMO (chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis). Für diese Arbeit wurden nur die Daten zu Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis verwendet.

Patienten mit Erkrankungsbeginn nach Erreichen des 16. Lebensjahres wurden ausgeschlossen, da dies nicht der Definition für das Vorliegen einer JIA nach den Kriterien der ILAR entspricht.

Desweiteren wurden nur Patienten in die Auswertung einbezogen, die mindestens 4 Jahre alt waren, da Etanercept bei Beginn der Auswertung für Kinder unter 4 Jahren nicht zugelassen war. Als obere Altersgrenze wurde der 17. Geburtstag festgelegt. Wenn Patienten während der Behandlung mit Etanercept die Altersgrenze von 17 Jahren überschritten, wurden nur die Daten bis zum Erreichen des 17. Lebensjahres ausgewertet.

Als weiteres Einschlusskriterium wurde das Körpergewicht der Patienten betrachtet. Bei einem Körpergewicht von 62kg und einer Dosierung von 0,8mg Etanercept pro kg Körpergewicht pro Woche wird die zugelassene wöchentliche Gesamtdosis von 50mg Etanercept erreicht. Um nun zwischen der Untersuchungs- ( $>0,8\text{mg/kg KG}$ ) und der Kontrollgruppe ( $\leq 0,8\text{mg/kg KG}$ ) eine

gute Vergleichbarkeit herzustellen, wurde das Körpergewicht der in die Studie eingeschlossenen Patienten auf 62,0kg beschränkt.

Die Untersuchungen dieser Arbeit beziehen sich jedoch nur auf die körperlgeichtsbezogene Dosierung von Etanercept, der wöchentlihen Gesamtdosis wurde keine weitere Bedeutung zugemessen.

Das letzte Einschlusskriterium war das Vorhandensein mindestens einer Follow-up Untersuchung. Patienten, bei denen nur der Krankheitszustand zu Beginn der Therapie dokumentiert war, wurden also, da die Effektivität der Therapie nicht zu beurteilen war, aus der Studie ausgeschlossen.

## **2.2 Datengewinnung**

Insgesamt konnten Daten zu 991 Patienten aus 45 Zentren in Deutschland und Österreich gewonnen werden. Die unter 2.1 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten 547 Patienten.

Mit Microsoft Excel 2003 ® und SAS for Windows Version 9.1.3 wurden folgende Daten zu den Patienten, die unsere Einschlusskriterien erfüllten, aus dem Deutschen JIA-Enbrel-Register extrahiert und zu neuen Datenbanken zusammengefügt:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Alter bei Beginn der Erkrankung
- Alter bei Beginn der Therapie mit Etanercept
- Krankheitsdauer bis zum Beginn der Etanercepttherapie
- Zuordnung der JIA-Manifestation zu einem der definierten Subtypen
- Begleitmedikation

Folgende Parameter wurden zu Beginn der Therapie sowie nach 3, 6 und 12 Monaten Etanercepttherapie bestimmt:

- Körpergewicht
- Etanerceptdosis
- Therapieverlauf mittels PedACR 30/50/70 (Pediatric American College of Rheumatology Score)

- Nebenwirkungen

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war die genaue Einhaltung dieser Zeitabstände nicht immer möglich. Wenn zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt die Therapie bereits abgebrochen worden war oder keine Untersuchung stattgefunden hatte, wurde auf die jeweils in der vorherigen Untersuchung dokumentierten Ergebnisse zurückgegriffen (last observation carried forward). Es wurde jedoch auch eine per Protokoll-Auswertung durchgeführt, in der nur die Daten verwendet wurden, die die festgesetzten Zeitabstände genau einhielten, sowie zusätzlich eine intention-to-treat Analyse. Die Auswertungsstrategie wird in Kapitel 2.4.1 detailliert beschrieben.

### **2.3 Aufarbeitung der Daten**

Für die vorliegende Arbeit wurde mit den Daten gearbeitet, die bis zum 25. August 2008 im Deutschen JIA-Enbrel-Register erfasst wurden. Es wurden keine Nacherhebungen durchgeführt. Datensätze, die so unvollständig waren, dass dazu hinsichtlich der Fragestellung keine Aussage gemacht werden konnte, konnten deshalb nicht ausgewertet werden. Folgende Kriterien führten zu einer Verwerfung des Datensatzes:

- Fehlender Ausgangsbefund
- Keine Angabe zum Körpergewicht
- Keine Angabe zur erhaltenen Etanercept-Dosis
- Fehlender PedACR Score

Das Gesamtkollektiv wurde in jeweils 3 Gruppen je nach erhaltener Etanerceptdosierung unterteilt:

- Dosisgruppe  $>0,8$  ist die Hochdosisgruppe. Sie enthält alle Patienten, die mehr als die zugelassenen 0,8mg Etanercept pro kg Körpergewicht pro Woche erhalten haben

- Dosisgruppe  $\leq 0,8$  ist die Normaldosisgruppe. Sie enthält alle Patienten, die Etanercept in der zugelassenen Dosierung bis zu 0,8mg pro kg Körpergewicht erhalten haben
- Dosisgruppe gemischt enthält die Patienten, die wegen Veränderung der Dosis oder Schwankungen des Körpergewichts keiner der ersten beiden Dosisgruppen zugeordnet werden konnten

Letztere Dosisgruppe wird der Vollständigkeit halber beschrieben. Von vordringlichem Interesse für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist jedoch ein Vergleich zwischen den ersten beiden Dosisgruppen.

## **2.4 Auswertung der Daten**

### **2.4.1 Wirksamkeit der Etanercepttherapie**

Zur Beurteilung der Effektivität wurde für die vorliegende Arbeit der PedACR-Score (American College of Rheumatology Pediatric Score) verwendet. Entgegen der in der Kinderrheumatologie häufigen Praxis (z.B. in den Studien von Lovell et al 2003 [30] und Horneff et al 2004 [16] ), die Patienten mit einem PedACR 50 sowohl unter dem PedACR 30 aufzuzählen als auch unter dem PedACR 50, denn die Kriterien für den PedACR 30 wurden ja von diesen Patienten ebenfalls erfüllt und entsprechend die Patienten mit einem PedACR 70 sowohl unter dem PedACR 30 als auch unter dem PedACR 50, als auch unter dem PedACR 70 aufzuzählen, wurde in der vorliegenden Arbeit jeder Patient nur in einer Kategorie gewertet, nämlich in dem zum Untersuchungszeitpunkt erreichten Verbesserungsgrad.

Für den Vergleich der Wirksamkeit der Etanercepttherapie zwischen den drei Dosisgruppen wurde mit drei verschiedenen Auswertungsstrategien gearbeitet. Die erste Auswertung, mit dem Ziel, alle Patienten zu erfassen, greift bei Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt die Therapie bereits abgebrochen hatten oder bei denen zu diesem Zeitpunkt keine Untersuchungsergebnisse dokumentiert wurden, auf die Ergebnisse der jeweils vorherigen Untersuchung zurück (last observation carried forward, LOCF).

Die zweite Auswertung „per Protokoll (PP)“ hat eine möglichst hohe Vergleichbarkeit durch gleiche Behandlungsdauer der Patienten zum Ziel. Sie verwendet nur die Daten derjenigen Patienten, die die Therapie tatsächlich bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt fortgesetzt haben und deren Untersuchungsergebnisse zu diesem Zeitpunkt auch dokumentiert wurden.

Sowohl in der LOCF-Analyse als auch in der PP-Analyse wurden die Patienten für jeden Untersuchungszeitpunkt neu der entsprechenden Dosisgruppe zugeteilt, je nachdem, welche Etanerceptdosis sie bis zu diesem Zeitpunkt erhalten hatten. Patienten, die die Therapie mit erhöhter Dosis begannen und im Verlauf der Therapie zum Beispiel durch Zunahme ihres Körpergewichts und Gleichbleiben der Etanerceptdosis in eine Normaldosistherapie „hineinwachsen“, wurden ab diesem Zeitpunkt dann in der gemischten Dosisgruppe geführt. Ebenso wurden Patienten, die mit einer Normaldosis begannen und im Verlauf der Therapie eine auf das Körpergewicht bezogen zu hohe Etanerceptdosis erhielten, ab diesem Zeitpunkt der gemischten Dosisgruppe zugeordnet.

Fehlte zum Zeitpunkt 0 die Dosisangabe, aber hatte spätestens einen Monat nach Behandlungsbeginn eine weitere Untersuchung stattgefunden, zu der die Dosierung dokumentiert wurde, wurde für die beiden oben genannten Auswertungsstrategien, LOCF- und PP-Analyse angenommen, dass diese Dosis seit Beginn der Therapie gegeben worden war.

Eine weitere Überlegung bei der Auswahl der in Frage kommenden Auswertungsmethoden war folgende: Bei Patienten, die die Behandlung mit einer erhöhten Etanerceptdosis begannen und die damit einen guten Behandlungserfolg erzielen konnten, könnte es vorkommen, dass bei Körpergewichtszunahme die Etanerceptdosis nicht entsprechend erhöht würde, da die ursprünglich erhaltene Dosis als Erhaltungsdosis ausreicht. Diese Patienten mit gutem Behandlungserfolg aus Dosisgruppe  $>0,8$  würden somit im Verlauf der Behandlung in Dosisgruppe gemischt wechseln. Bei Patienten aus Dosisgruppe  $\leq 0,8$  wäre es umgekehrt. Sie bekämen zu Beginn der Therapie Etanercept in der zugelassenen Dosierung. Wenn damit kein oder nur ein geringer Erfolg erzielt werden kann, würde die Etanerceptdosis erhöht, das

heißt, aus Dosisgruppe  $\leq 0,8$  wären es eher die Patienten mit schlechtem Behandlungserfolg, die im Verlauf der Therapie zu Dosisgruppe gemischt wechselten.

Um zu vermeiden, dass hierdurch ein etwaiger Unterschied zwischen den Dosisgruppen verschleiert würde, wurde zusätzlich eine dritte Auswertung „intention-to-treat (ITT)“ durchgeführt. Hierfür wurde die Etanercept-Dosierung zu Beginn der Therapie als die vom Arzt intendierte Dosierung angesehen. Die Patienten, für die zum Zeitpunkt 0 keine Dosisangabe dokumentiert worden war, wurden nicht in die ITT-Analyse miteinbezogen. Für alle Beobachtungszeitpunkte wurde hier die anfängliche Dosisgruppeneinteilung beibehalten.

Zur Untersuchung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapieergebnissen der einzelnen Dosisgruppen wurde in jeder Auswertung zu jedem Untersuchungszeitpunkt ein Kruskal-Wallis-Test gerechnet, da es sich beim PedACR um eine ordinalskalierte Zielvariable handelt. Alle Berechnungen dieser Arbeit erfolgten mit SAS for Windows Version 9.1.3. Für bessere Übersichtlichkeit und zur Veranschaulichung wurden zu jedem Analyseschritt eine Kontingenztafel und ein Balkendiagramm angelegt.

Als zusätzlicher Schritt in der Effektivitätsanalyse wurden die beiden zu vergleichenden Dosisgruppen ( $>0,8$  und  $\leq 0,8$ ) hinsichtlich der JIA-Subtypen-Zusammensetzung untersucht. Dieser Analyseschritt entsprang der Überlegung, dass sich die zu vergleichenden Dosisgruppen in relevanter Weise in ihrer Subtypen-Zusammensetzung unterscheiden könnten, nämlich derart, dass prognostisch ungünstige Subtypen signifikant häufiger mit hohen Etanerceptdosen behandelt würden und Subtypen mit besserer Prognose eher mit der zugelassenen Etanercept-Dosis. Dann würde ein schlechteres Therapie-outcome der höherdosierten Gruppe durch die subtypbedingte Einschränkung der therapeutischen Möglichkeiten erklärt werden und ein eigentlich vorhandener Unterschied zwischen den Dosisgruppen würde verschleiert.

Die Patientenpopulation für diese Analyseschritte wurde der LOCF-Auswertung nach drei Monaten Therapiedauer entnommen, um möglichst viele Patienten

der Effektivitätsanalyse mit der tatsächlich erhaltenen Dosis und einem zeitnah dokumentierten Therapieergebnis miteinzuschließen.

Auch hier wurde eine Kontingenztafel angelegt und es wurde ein  $\chi^2$ -Test zur Untersuchung auf statistisch signifikante Unterschiede in der Subtypenzusammensetzung gerechnet. Den hierbei entdeckten Unterschieden wurde durch zwei weitere Kontingenztafeln nachgegangen, die die Therapieergebnisse für jeweils nur die Patienten mit entsprechendem JIA-Subtyp nach Hochdosis- und Normaldosisgruppe getrennt auflisten. Zur Untersuchung auf statistisch signifikante Unterschiede wurde in diesen beiden Fällen ein Wilcoxon-Rangsummentest gerechnet, da es sich hier um eine kleine Stichprobe handelt.

#### **2.4.2 Verträglichkeit der Etanercepttherapie**

Auch zur Untersuchung der Therapiesicherheit wurde der Beobachtungszeitraum bis 12 Monate nach Therapiebeginn analysiert. Es wurde die Dosisgruppeneinteilung vorgenommen, wie sie bei der Untersuchung der Wirksamkeit der Therapie in der LOCF-Analyse zum Zeitpunkt nach 12 Therapiemonaten verwendet wurde, das heißt, jeder Patient wurde je nach tatsächlich bis zu diesem Therapiezeitpunkt erhaltener Etanerceptdosis in der entsprechenden Dosisgruppe ausgewertet. Lag nach genau 12 Therapiemonaten keine Untersuchung vor, wurde die Dosierung bis zum innerhalb des ersten Therapiejahres letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt verwendet (last observation carried forward).

Die Untersuchung der Verträglichkeit der Etanercepttherapie wurde in eine Analyse auf Patientenebene und eine Analyse auf Ereignisebene unterteilt.

Die Analyse auf Patientenebene besteht aus vier Schritten. Als erstes wurde die Anzahl der Patienten je Dosisgruppe, die innerhalb des ersten Therapiejahres unerwünschte Arzneimittelwirkungen erlitten hatten, ermittelt und die Anteile der Patientenzahlen mit aufgetretenen Nebenwirkungen an den Gesamtpatientenzahlen je Dosisgruppe verglichen. Zur besseren Übersichtlichkeit und Veranschaulichung wurde eine Kontingenztafel erstellt. Zur Untersuchung auf statistische Signifikanz wurde ein  $\chi^2$ -Test gerechnet. Danach

wurde bestimmt, wieviele der Patienten je Dosisgruppe, bei denen unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgetreten waren, mehr als eine Nebenwirkung im ersten Therapiejahr erlitten hatten. Auch hier wurde ein Häufigkeitsvergleich durchgeführt und ein  $\chi^2$ -Test gerechnet. Weiterhin wurde die Höchstzahl an dokumentierten Nebenwirkungen pro individuellem Patient in den drei Dosisgruppen ermittelt. Die Ergebnisse der beiden letztgenannten Schritte wurden in einer Kontingenztafel zusammengefasst. Als letzte Untersuchung auf Patientenebene wurde die Anzahl der Patienten pro Dosisgruppe, die die Etanerceptbehandlung wegen Unverträglichkeit des Medikamentes abbrach, bestimmt und verglichen.

Als zweiter Teil der Nebenwirkungsanalyse folgt die Auswertung auf Ereignisebene: Als erstes wurde bestimmt, wie viele unerwünschte Arzneimittelwirkungen pro Behandlungszeit (in Patientenmonaten) in den jeweiligen Dosisgruppen auftraten. Als Behandlungszeit wurde, wenn keine Untersuchungsergebnisse nach 12 Monaten Therapie dokumentiert waren, die Zeitspanne bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt innerhalb des ersten Therapiejahres verwendet, ansonsten wurden 12 Monate berechnet.

Dann wurden die Schweregrade der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den drei Dosisgruppen miteinander verglichen. Die Einteilung in Schweregrade wurde im Deutschen JIA-Enbrel-Register bereits von den behandelnden Ärzten vorgenommen. Es wird in leichte Nebenwirkungen, schwere Nebenwirkungen, akut lebensbedrohliche Nebenwirkungen und Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang unterteilt. Zur Veranschaulichung und Übersichtlichkeit der Ergebnisse wurde eine Kontingenztafel erstellt. Ein  $\chi^2$ -Test zur Untersuchung auf statistische Signifikanz wurde durchgeführt.

Als Letztes wurde der Nebenwirkungsverlauf getrennt nach Dosisgruppen anhand der folgenden vier möglichen Verlaufsformen beschrieben: Spontanheilung, Intervention erforderlich, bleibende Schäden zurückgeblieben oder Eintritt eines Todesfalles. Auch zu diesem Schritt wurde eine Kontingenztafel erstellt und ein  $\chi^2$ -Test gerechnet.

## **2.5 Statistische Auswertung**

### **2.5.1 Signifikanzniveau $\alpha$ , Nullhypothese, p-Wert**

Das Signifikanzniveau bzw die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf  $\alpha=5\%$  festgelegt. Die Nullhypothese für diesen Fall besagt, dass es keinen Unterschied in Effektivität und Sicherheit der Therapie zwischen den Patienten, die mit mehr als 0,8mg/kg KG/Woche Etanercept behandelt wurden, und den Patienten, die Etanercept bis zu einer Dosis von 0,8 mg/kg KG/Woche erhielten, gibt.

Der p-Wert ist eine Kennzahl zur Auswertung von statistischen Tests. Er liegt zwischen Null und Eins, bestimmt durch die gezogene Stichprobe, und deutet an, wie glaubhaft es ist, das vorliegende oder ein extremeres Stichprobenergebnis zu erhalten, wenn die Nullhypothese wahr ist und damit umgekehrt auch, wie glaubhaft die Nullhypothese bei Erhalt eines solchen Stichprobenergebnisses ist. Je kleiner der p-Wert umso kleiner ist die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen der Nullhypothese. In unserem Fall gäbe also ein p-Wert kleiner oder gleich dem vorher festgelegten Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% Anlass dazu, die Nullhypothese zu verwerfen. Andersherum hat bei einem p-Wert über 0,05 die Untersuchung keine gewichtigen Gründe geliefert, die Nullhypothese anzuzweifeln, und die Nullhypothese kann dann nicht verworfen werden [2].

### **2.5.2 $\chi^2$ -Test**

Der  $\chi^2$ -Test ist ein spezielles Verfahren für den Vergleich von Häufigkeitsunterschieden. Jedes Individuum einer Stichprobe wird aufgrund verschiedener Merkmale einer bestimmten Kategorie zugeordnet. Die Häufigkeiten für das Auftreten der Merkmalskombinationen werden tabellarisch in einer Kontingenztafel zusammengefasst. Die Nullhypothese gibt vor, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Individuum in eine bestimmte Kategorie fallen würde. Der  $\chi^2$ -Test untersucht nun, mit welcher Wahrscheinlichkeit die beobachtete Verteilung zustande kommt, wenn die Nullhypothese gilt. Diese Wahrscheinlichkeit zuzüglich der Wahrscheinlichkeiten aller noch deutlicher von

der Nullhypothese abweichenden Verteilungen ergeben den p-Wert, der mit dem festgelegten Signifikanzniveau verglichen wird.

Chi-Quadrat-Tests funktionieren als asymptotische Tests und sind deshalb erst ab einer bestimmten Stichprobengröße zuverlässig. Es gilt die Faustregel, dass pro Feld einer Kontingenztafel mindestens etwa fünf Beobachtungen erwartet werden und dass mehr als ein Freiheitsgrad vorhanden ist [2].

### **2.5.3 Exakter Test nach Fisher**

Wie der Chi-Quadrat-Test ist auch der Exakte Test nach Fisher ebenfalls ein Test zur Überprüfung einer Kontingenztafel auf Unabhängigkeit der Variablen. Er kann allerdings schon bei geringerer Anzahl an erwarteten Zellhäufigkeiten (<5) eingesetzt werden.

Hierfür werden unter Beibehaltung der Randsummen Kombinationen von Zellhäufigkeiten gebildet, die bei festen Zeilen und Spaltensummen entstehen könnten. Hieraus wird dann jeweils die bedingte Wahrscheinlichkeit für die Zellhäufigkeiten berechnet.

Die Wahrscheinlichkeit für den vorgegebenen Fall und für extremere Fälle werden addiert und der so berechnete p-Wert mit dem festgelegten Signifikanzniveau verglichen [2].

### **2.5.4 Wilcoxon Rangsummen-Test**

Der Wilcoxon Rangsummen-Test (auch: Mann-Whitney-U-Test) ist ein nicht-parametrischer statistischer Test. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, prüft also, ob zwei unabhängige Verteilungen zu derselben Grundgesamtheit gehören. Er basiert auf Rangsummen. Der Rang einer einzelnen Beobachtung in einer Reihe von statistischen Beobachtungen ergibt sich durch die Position, die der entsprechenden Beobachtung zugewiesen wird, wenn alle Beobachtungswerte der Größe nach geordnet und durchnummeriert werden. Die Ränge aller Beobachtungen einer Gruppe werden jeweils addiert und daraus wird eine Prüfgröße  $U$  berechnet. Das Minimum von  $U_1$  und  $U_2$  wird nun mit einem kritischen Wert, der approximativ der  $X^2$ -Verteilung entspricht, für eine gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit verglichen. Abgelehnt wird die Nullhypothese, wenn

der errechnete  $U_{\min}$ -Wert kleiner als der kritische U-Wert aus der  $X^2$ -Tabelle ist. Andersherum kann berechnet werden, wie groß die Irrtumswahrscheinlichkeit (also wie hoch der p-Wert) sein muss, damit die Nullhypothese abgelehnt werden kann. Ist der so berechnete p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau (in unserem Fall 5%), kann die Nullhypothese verworfen werden [2].

### **2.5.5 Kruskal-Wallis-Test**

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein parameterfreier statistischer Test, mit dem im Rahmen einer Varianzanalyse verglichen wird, ob sich verschiedene unabhängige Gruppen einer Stichprobe hinsichtlich einer ordinalskalierten Variable unterscheiden. Er basiert wie der Wilcoxon Rangsummen-Test auf Rangplatzsummen, kann aber auch bei mehr als zwei Gruppen angewendet werden. Die Nullhypothese beinhaltet hierbei identische Verteilungen aller Gruppen. Als Prüfgröße des Kruskal-Wallis-Tests wird ein sogenannter H-Wert berechnet. Für jede Beobachtung wird ein Rang bestimmt, woraus dann die Rangsummen und der H-Wert errechnet werden können. Der H-Wert folgt unter Nullhypothese einer  $X^2$ -Verteilung, deshalb wird die berechnete Testgröße H mit einer theoretischen Größe aus der  $X^2$ -Verteilung für eine gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit verglichen. Ist der errechnete H-Wert größer als der H-Wert aus der  $X^2$ -Tabelle, kann die Nullhypothese verworfen werden. Andersherum kann berechnet werden, wie groß die Irrtumswahrscheinlichkeit (also wie hoch der p-Wert) sein muss, damit die Nullhypothese abgelehnt werden kann. Ist der so berechnete p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau (in unserem Fall 5%), kann die Nullhypothese verworfen werden [2].

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenzahlen

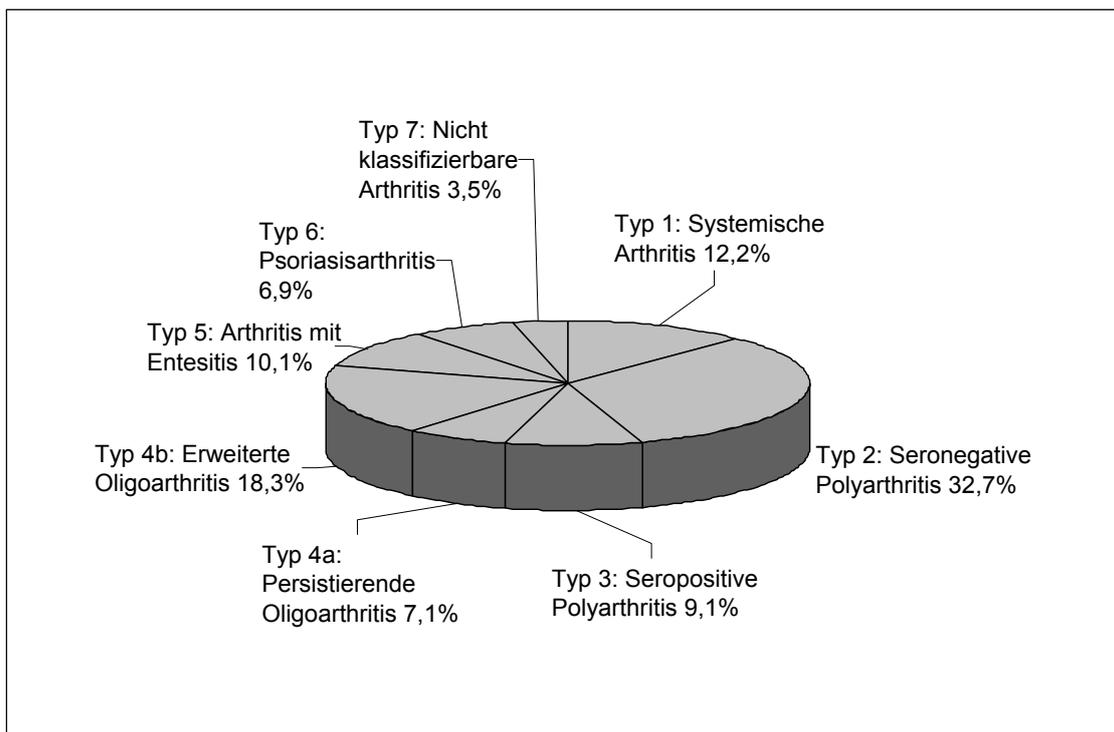
Insgesamt konnten 991 Patienten aus dem Deutschen JIA-Enbrel-Register rekrutiert werden. Hiervon erfüllten 574 Patienten die in Kapitel 2.1 beschriebenen Einschlusskriterien. Allerdings waren bei 27 dieser Patienten die Daten so unvollständig, dass dazu hinsichtlich unserer Fragestellung keine Aussage gemacht werden konnte: Bei 16 Patienten fehlte der Ausgangsbefund, bei zwei weiteren das Körpergewicht und bei fünf Patienten wiederum die Etanercept-Dosis. Weiterhin lagen bei zwei Patienten nur lückenhafte Angaben zum Therapieverlauf vor, die zur genauen Berechnung des PedACR-Punktwerts nicht ausreichten. Zwei Patienten wogen zu Beginn ihrer Etanercept-Therapie mehr als 62kg und lagen dadurch außerhalb der Einschlusskriterien für unsere Studie. Während der Therapie verloren sie an Gewicht und erfüllten für einen bestimmten Abschnitt der Therapie alle Einschlusskriterien. Dieser jeweilige Therapieabschnitt wurde aber trotzdem nicht in die Auswertung einbezogen, da für den Therapiebeginn ja keine Vergleichbarkeit mit den anderen Patienten der Studie gegeben war. Das Gesamtkollektiv für die vorliegende Arbeit umfasst also insgesamt 547 Patienten.

In dem von uns untersuchten ersten Therapiejahr wurden von insgesamt 547 Patienten 264 Patienten (48,3%) permanent mit mehr als 0,8mg Etanercept/kg KG/ Woche behandelt und gehören somit über den Gesamtzeitraum gesehen in die Hochdosisgruppe. 174 Patienten (31,8%) wurden zumindest zeitweise mit mehr als 0,8mg Etanercept/kg KG/ Woche behandelt, gehören also zur gemischten Dosisgruppe und nur 109 Patienten (19,9%) bekamen die zugelassene Dosierung von bis zu 0,8mg Etanercept/kg KG/ Woche und machen die Normaldosisgruppe aus.

### **3.2 Merkmale des Patientenkollektivs**

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv weist folgende Merkmale auf:

- Etwa 2/3 der Patienten sind weiblich: 358 Patienten (65,4%) sind Mädchen, 186 Patienten (34,0%) sind Jungen, 3 Patienten haben keine Angabe zum Geschlecht
- Das Alter bei Erkrankungsbeginn beträgt im Median 6,7 Jahre, bei einer Altersspanne von 0,1 Jahre bis 15,9 Jahre.
- Das mediane Alter bei Beginn der Etanercepttherapie beträgt 9,6 Jahre, bei einer Altersspanne von 1,3 Jahre bis 16,9 Jahre.
- Die mediane Krankheitsdauer bis zum Beginn der Etanercepttherapie beträgt 3,9 Jahre (0,1-15,3 Jahre)
- Die Manifestationsformen der juvenilen idiopathischen Arthritis verteilen sich anteilmäßig wie folgt auf die verschiedenen Subtypen (Abbildung 1): bei 67 Patienten (12,2%) liegt eine systemische Verlaufsform vor (Subtyp 1), 179 Patienten (32,7%) leiden an der seronegativen (Subtyp 2) und 50 Patienten (9,1%) an der seropositiven Polyarthritis (Subtyp 3). 39 Patienten (7,1%) sind an einer persistierenden Oligoarthritis erkrankt (Subtyp 4a), 100 Patienten (18,3%) an der erweiterten Oligoarthritis (Subtyp 4b). Die Enthesitis-assoziierte Arthritis (Subtyp 5) liegt bei 55 Patienten (10,1%) vor und die Psoriasisarthritis (Subtyp 6) bei 38 Patienten (6,9%). 18 Patienten (3,5%) leiden an einem nicht näher klassifizierbaren JIA-Subtyp (Subtyp 7). Bei einem Patienten lag keine Angabe zum Subtyp vor, dieser wird im folgenden Schaubild zum nicht näher klassifizierbaren Subtyp (Subtyp 7) gerechnet.



**Abbildung 1: JIA-Subtypen im untersuchten Patientenkollektiv**

- Zu unterschiedlichen Intervallen während der Etanercepttherapie erhielten die Patienten folgende Begleitmedikation peroral oder parenteral: NSAIDs (darunter Acetylsalicylsäure, Celecoxib, Diclofenac, Etoricoxib, Ibuprofen, Indometacin, Meloxicam, Naproxen, Piroxicam, Rofecoxib, Valdecoxib), Steroide (darunter Betamethason, Deflazacort, Fluocortolon, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon), DMARDs (darunter Adalimumab, Anakinra, Azathioprin, Chlorambucil, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Infliximab, Leflunomid, Methotrexat, Mycophenolatmofetil, Natriumaurothiomalat, Sulfasalazin) und andere.

### **3.3 Effektivität der Etanercepttherapie**

#### **3.3.1 LOCF-Analyse**

##### **3.3.1.1 LOCF-Analyse nach 3 Monaten Therapiedauer**

In der LOCF-Analyse konnten für die ersten drei Therapiemonate von insgesamt 547 Patienten 326 Patienten der Dosisgruppe >0,8 zugeordnet

werden, 137 Patienten der Dosisgruppe  $\leq 0,8$  und 84 Patienten der Dosisgruppe gemischt. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 2 zusammengefasst und in Abbildung 2 veranschaulicht.

Von Dosisgruppe  $>0,8$  erreichten 123 Patienten (37,7%) einen Ped ACR von 70, 60 Patienten (18,4%) einen Ped ACR von 50 und 32 Patienten (9,8 %) einen PedACR von 30. 111 Patienten (34,1%) erreichten keine Besserung in den ersten drei Therapiemonaten.

Von Dosisgruppe  $\leq 0,8$  erreichten 43 Patienten (31,4%) einen Ped ACR von 70, 30 Patienten (21,9%) einen Ped ACR von 50 und 11 Patienten (8,0 %) einen PedACR von 30. 53 Patienten (38,7%) erreichten keine Besserung in den ersten drei Therapiemonaten,

Von Dosisgruppe gemischt erreichten 41 Patienten (48,8%) einen Ped ACR von 70, 13 Patienten (15,5%) einen Ped ACR von 50 und 8 Patienten (9,5 %) einen PedACR von 30. 22 Patienten (26,2%) erreichten keine Besserung in den ersten drei Therapiemonaten.

Der Kruskal-Wallis-Test über alle in der Kontingenztabelle aufgeführten Beobachtungen ergab einen p-Wert von 0,053.

**Tabelle 2:** LOCF Analyse nach 3 Monaten Therapiedauer

<b>Dosisgruppe</b>	<b>Ped ACR 0</b>	<b>Ped ACR 30</b>	<b>Ped ACR 50</b>	<b>Ped ACR 70</b>
$>0,8$ (n=326)	111 (34.0%)	32 (9.8%)	60 (18.4%)	123 (37.7%)
$\leq 0,8$ (n=137)	53 (38.7%)	11 (8.0%)	30 (21.9%)	43 (31.4%)
gemischt(n=84)	22 (26.2%)	8 (9.5%)	13 (15.5%)	41 (48.8%)
<b>Gesamt(n=547)</b>	<b>186 (34%)</b>	<b>51 (9.3%)</b>	<b>103 (18.8%)</b>	<b>207 (37.8%)</b>

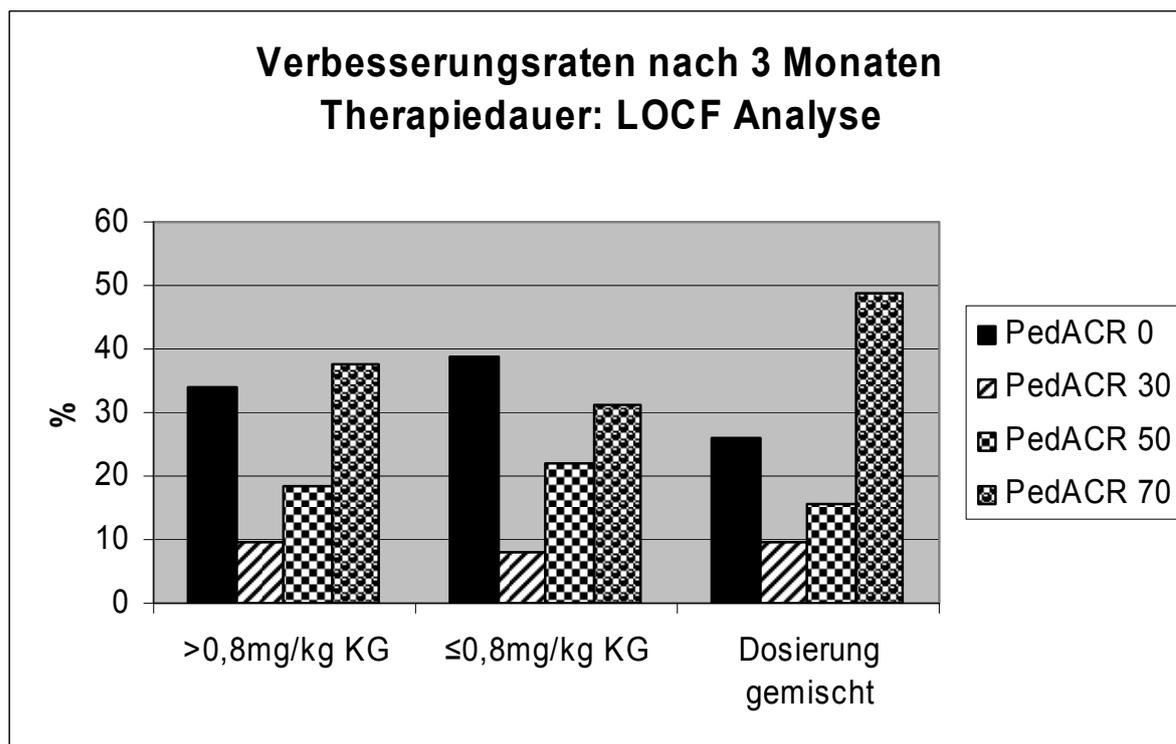


Abbildung 2: LOCF- Analyse nach 3 Monaten Therapiedauer

### 3.3.1.2 LOCF-Analyse nach 6 Monaten Therapiedauer

In der LOCF-Analyse konnten für die ersten sechs Therapiemonate von insgesamt 547 Patienten 294 Patienten der Dosisgruppe >0,8 zugeordnet werden, 119 Patienten der Dosisgruppe ≤0,8 und 134 Patienten der Dosisgruppe gemischt. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 3 zusammengefasst und in Abbildung 3 veranschaulicht.

Von Dosisgruppe >0,8 erreichten 147 Patienten (50,0%) einen Ped ACR von 70, 50 Patienten (17,0%) einen Ped ACR von 50 und 29 Patienten (9,9 %) einen PedACR von 30. 68 Patienten (23,1%) erreichten keine Besserung in den ersten sechs Therapiemonaten.

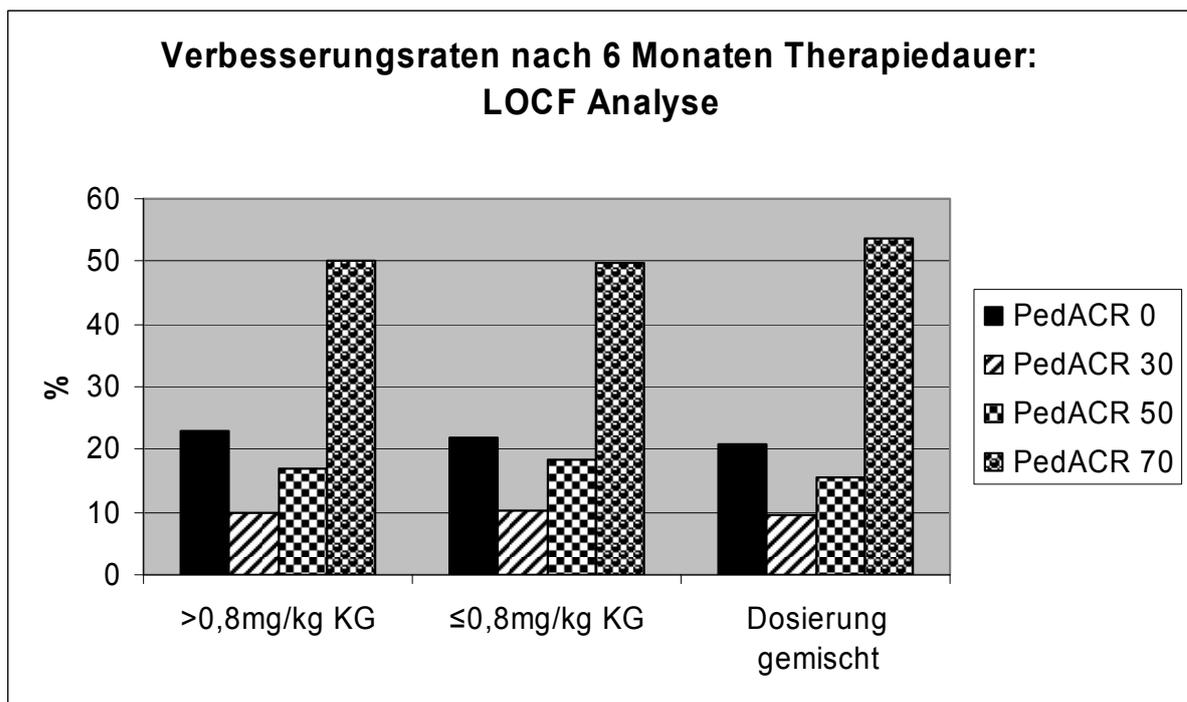
Von Dosisgruppe ≤0,8 erreichten 59 Patienten (49,6%) einen Ped ACR von 70, 22 Patienten (18,5%) einen Ped ACR von 50 und 12 Patienten (10,1%) einen PedACR von 30. 26 Patienten (21,8%) erreichten keine Besserung in den ersten sechs Therapiemonaten,

Von Dosisgruppe gemischt erreichten 72 Patienten (53,7%) einen Ped ACR von 70, 21 Patienten (15,7%) erreichten einen Ped ACR von 50 und 13 Patienten

(9,7 %) einen PedACR von 30. 28 Patienten (20,9%) erreichten keine Besserung in den ersten sechs Therapiemonaten, Der Kruskal-Wallis-Test über alle in der Kontingenztabelle aufgeführten Beobachtungen ergab einen p-Wert von 0,774.

**Tabelle 3:** LOCF Analyse nach 6 Monaten Therapiedauer

Dosisgruppe	Ped ACR 0	Ped ACR 30	Ped ACR 50	Ped ACR 70
>0,8 (n=294)	68 (23.1%)	29 (9.9%)	50 (17.0%)	147 (50.0%)
≤0,8 (n=119)	26 (21.8%)	12 (10.1%)	22 (18.5%)	59 (49.6%)
gemischt(n=134)	28 (20.9%)	13 (9.7%)	21 (15.7%)	72 (53.7%)
<b>Gesamt (n=547)</b>	<b>122 (22.3%)</b>	<b>54 (9.9%)</b>	<b>93 (17.0%)</b>	<b>278 (50.8%)</b>



**Abbildung 3:** LOCF-Analyse nach 6 Monaten Therapiedauer

### 3.3.1.3 LOCF-Analyse nach 12 Monaten Therapiedauer

In der LOCF-Analyse konnten für die ersten zwölf Therapiemonate von insgesamt 547 Patienten 264 Patienten der Dosisgruppe >0,8 zugeordnet werden, 109 Patienten der Dosisgruppe ≤0,8 und 174 Patienten der

Dosisgruppe gemischt. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 4 zusammengefasst und in Abbildung 4 veranschaulicht.

Von Dosisgruppe  $>0,8$  erreichten 150 Patienten (56,8%) einen Ped ACR von 70, 48 Patienten (18,2%) einen Ped ACR von 50 und 17 Patienten (6,4 %) einen PedACR von 30. 49 Patienten (18,6%) erreichten keine Besserung in den ersten zwölf Therapiemonaten.

Von Dosisgruppe  $\leq 0,8$  erreichten 65 Patienten (59,6%) einen Ped ACR von 70, 16 Patienten (14,7%) einen Ped ACR von 50 und 11 Patienten (10,1%) einen PedACR von 30. 17 Patienten (15,6%) erreichten keine Besserung in den ersten zwölf Therapiemonaten.

Von Dosisgruppe gemischt erreichten 110 Patienten (63,2%) einen Ped ACR von 70, 21 Patienten (12,1%) einen Ped ACR von 50 und 16 Patienten (9,2 %) einen PedACR von 30. 27 Patienten (15,5%) erreichten keine Besserung in den ersten zwölf Therapiemonaten.

Der Kruskal-Wallis-Test über alle in der Kontingenztabelle aufgeführten Beobachtungen ergab einen p-Wert von 0,565.

**Tabelle 4:** LOCF Analyse nach 12 Monaten Therapiedauer

<b>Dosisgruppe</b>	<b>Ped ACR 0</b>	<b>Ped ACR 30</b>	<b>Ped ACR 50</b>	<b>Ped ACR 70</b>
$>0,8$ (n=264)	49 (18.6%)	17 (6.4%)	48 (18.2%)	150 (56.8%)
$\leq 0,8$ (n=109)	17 (15.6%)	11 (10.1%)	16 (14.7%)	65 (59.6%)
gemischt(n=174)	27 (15.5%)	16 (9.2%)	21 (12.1%)	110 (63.2%)
<b>Gesamt (n=547)</b>	93 (17%)	44 (8.0%)	85 (15.5%)	325 (59.4%)

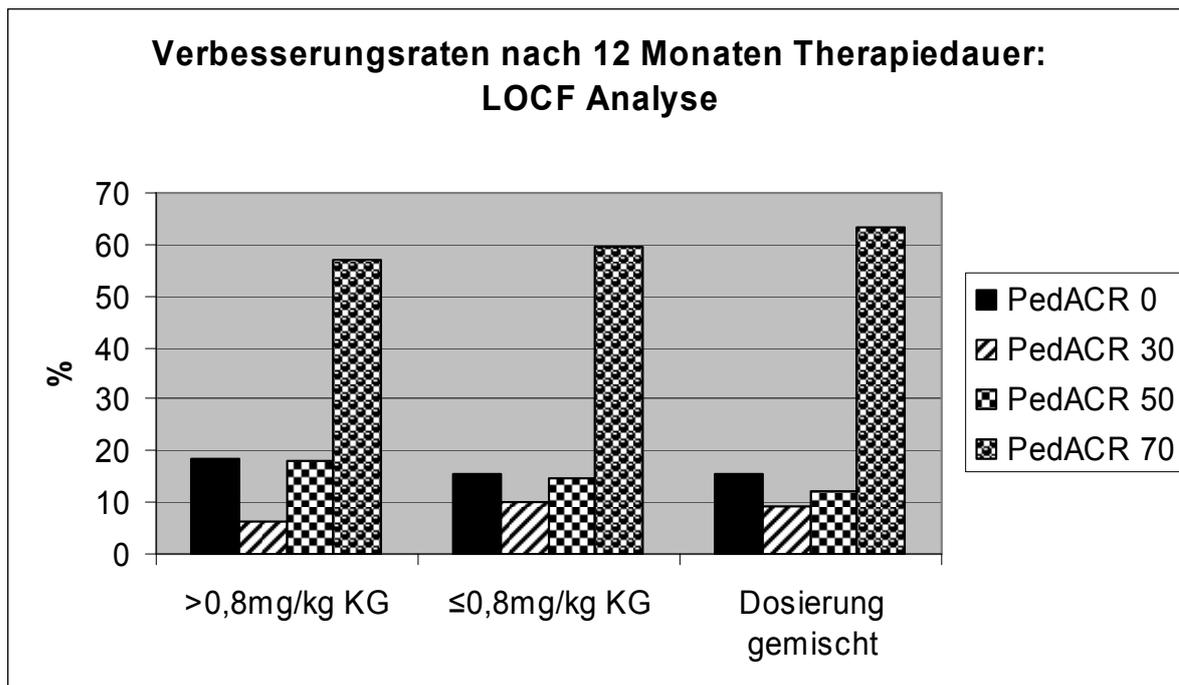


Abbildung 4: LOCF-Analyse nach 12 Monaten Therapiedauer

### 3.3.2 Per-Protokoll-Analyse

#### 3.3.2.1 Per-Protokoll-Analyse nach 3 Monaten Therapiedauer

Die Per-Protokoll-Analyse umfasst für die ersten drei Therapiemonate 272 Patienten. Davon konnten 159 Patienten der Dosisgruppe >0,8 zugeordnet werden, 63 Patienten der Dosisgruppe ≤0,8 und 50 Patienten der Dosisgruppe gemischt. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 5 zusammengefasst und in Abbildung 5 veranschaulicht.

Von Dosisgruppe >0,8 erreichten 75 Patienten (47,2%) einen Ped ACR von 70, 37 Patienten (23,3%) einen Ped ACR von 50 und 19 Patienten (11,9 %) einen PedACR von 30. 28 Patienten (17,6%) erreichten keine Besserung in den ersten drei Therapiemonaten,

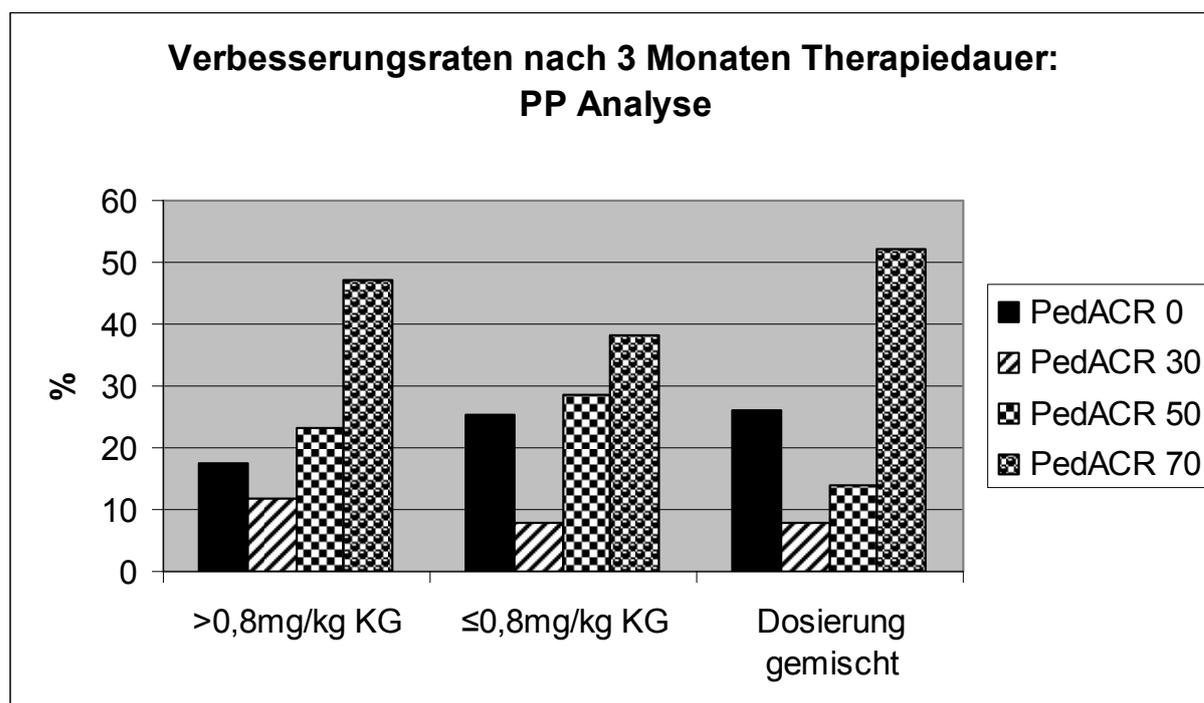
Von Dosisgruppe ≤0,8 erreichten 24 Patienten (38,1%) einen Ped ACR von 70, 18 Patienten (28,5%) einen Ped ACR von 50 und 5 Patienten (7,9 %) einen PedACR von 30. 16 Patienten (25,4%) erreichten keine Besserung in den ersten drei Therapiemonaten.

Von Dosisgruppe gemischt erreichten 26 Patienten (52,0%) einen Ped ACR von 70, 7 Patienten (14,0%) einen Ped ACR von 50 und 4 Patienten (8,0 %) einen PedACR von 30. 13 Patienten (26,0%) erreichten keine Besserung in den ersten drei Therapiemonaten.

Der Kruskal-Wallis-Test über alle in der Kontingenztabelle aufgeführten Beobachtungen ergab einen p-Wert von 0,457.

**Tabelle 5:** PP-Analyse nach 3 Monaten Therapiedauer

Dosisgruppe	Ped ACR 0	Ped ACR 30	Ped ACR 50	Ped ACR 70
>0,8 (n=159)	28 (17.6%)	19 (11.9%)	37 (23.3%)	75 (47.2%)
≤0,8 (n=63)	16 (25.4%)	5 (7.9%)	18 (28.5%)	24 (38.1%)
gemischt (n=50)	13 (26.0%)	4 (8.0%)	7 (14.0%)	26 (52.0%)
<b>Gesamt(n=272)</b>	<b>57 (20.9%)</b>	<b>28 (10.3%)</b>	<b>62 (22.8%)</b>	<b>125 (46.0%)</b>



**Abbildung 5:** Per-Protokoll-Analyse nach 3 Monaten Therapiedauer

### 3.3.2.2 Per-Protokoll-Analyse nach 6 Monaten Therapiedauer

Die Per-Protokoll-Analyse umfasst für die ersten sechs Therapiemonate insgesamt 182 Patienten. Davon konnten 102 Patienten der Dosisgruppe  $>0,8$  zugeordnet werden, 34 Patienten der Dosisgruppe  $\leq 0,8$  und 46 Patienten der Dosisgruppe gemischt. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 6 zusammengefasst und in Abbildung 6 veranschaulicht.

Von Dosisgruppe  $>0,8$  erreichten 64 Patienten (62,8%) einen Ped ACR von 70, 18 Patienten (17,7%) einen Ped ACR von 50 und 7 Patienten (6,8 %) einen PedACR von 30. 13 Patienten (12,8%) erreichten keine Besserung in den ersten sechs Therapiemonaten.

Von Dosisgruppe  $\leq 0,8$  erreichten 21 Patienten (61,8%) einen Ped ACR von 70, 2 Patienten (5,9%) einen Ped ACR von 50 und 6 Patienten (17,7%) einen PedACR von 30. 5 Patienten (14,7%) erreichten keine Besserung in den ersten sechs Therapiemonaten.

Von Dosisgruppe gemischt erreichten 29 Patienten (63,0%) einen Ped ACR von 70, 5 Patienten (10,9%) einen Ped ACR von 50 und 4 Patienten (8,7 %) einen PedACR von 30. 8 Patienten (17,4%) erreichten keine Besserung in den ersten sechs Therapiemonaten.

Der Kruskal-Wallis-Test über alle in der Kontingenztabelle aufgeführten Beobachtungen ergab einen p-Wert von 0,905.

**Tabelle 6:** PP-Analyse nach 6 Monaten Therapiedauer

Dosisgruppe	Ped ACR 0	Ped ACR 30	Ped ACR 50	Ped ACR 70
$>0,8$ (n=102)	13 (12.8%)	7 (6.8%)	18 (17.7%)	64 (62.8%)
$\leq 0,8$ (n=34)	5 (14.7%)	6 (17.7%)	2 (5.9%)	21 (61.8%)
gemischt (n=46)	8 (17.4%)	4 (8.7%)	5 (10.9%)	29 (63.0%)
<b>Gesamt(n=182)</b>	26 (14.3%)	17 (9.3%)	25 (13.7%)	114 (62.6%)

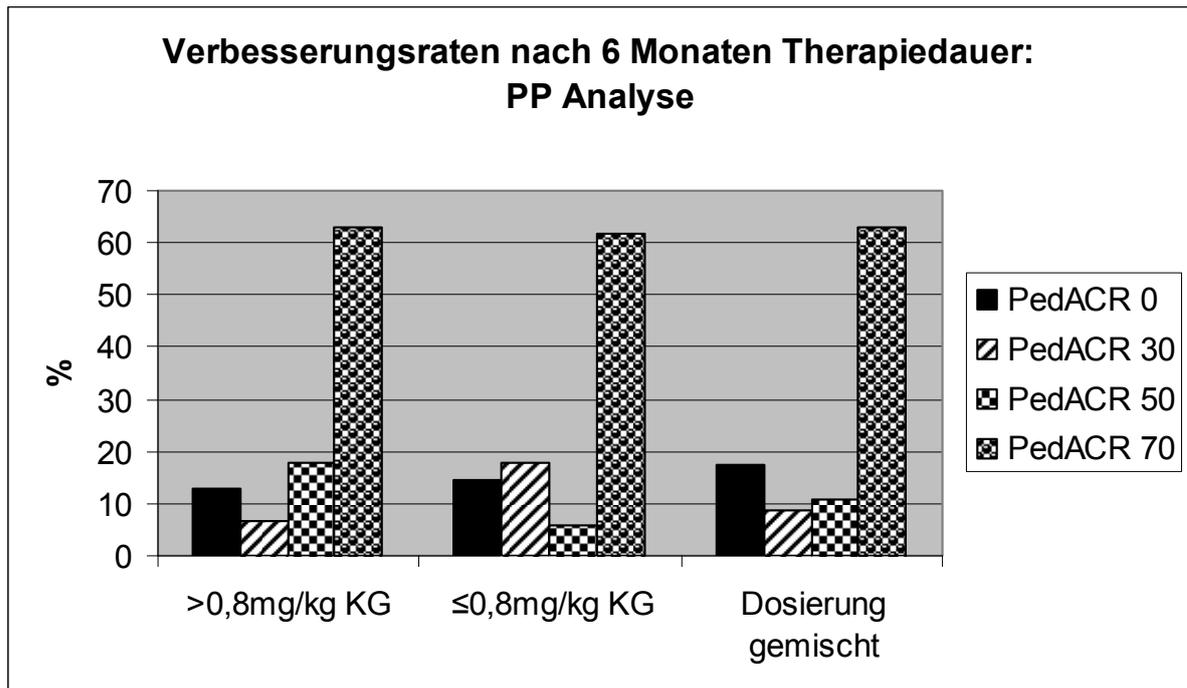


Abbildung 6: Per-Protokoll-Analyse nach 6 Monaten Therapiedauer

### 3.3.2.3 Per-Protokoll-Analyse nach 12 Monaten Therapiedauer

Die Per-Protokoll-Analyse umfasst für die ersten 12 Therapiemonate insgesamt 148 Patienten. Davon konnten 72 Patienten der Dosisgruppe >0,8 zugeordnet werden, 22 Patienten der Dosisgruppe ≤0,8 und 54 Patienten der Dosisgruppe gemischt. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 7 zusammengefasst und in Abbildung 7 veranschaulicht.

Von Dosisgruppe >0,8 erreichten 45 Patienten (62,5%) einen Ped ACR von 70, 17 Patienten (23,6%) einen Ped ACR von 50 und 2 Patienten (2,8 %) einen PedACR von 30. 8 Patienten (11,1%) erreichten keine Besserung in den ersten zwölf Therapiemonaten.

Von Dosisgruppe ≤0,8 erreichten 17 Patienten (77,3%) einen Ped ACR von 70, 2 Patienten (9,1%) einen Ped ACR von 50 und ebenfalls 2 Patienten (9,1%) einen PedACR von 30. 1 Patient (4,5%) erreichte keine Besserung in den ersten zwölf Therapiemonaten.

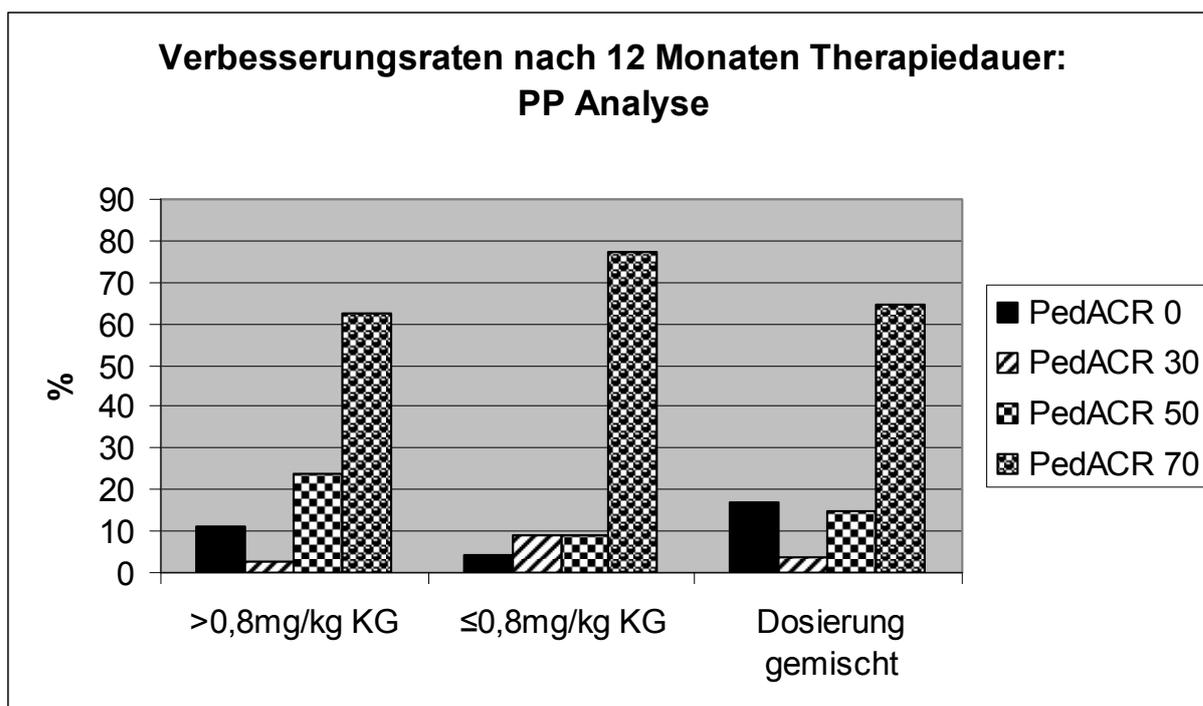
Von Dosisgruppe gemischt erreichten 35 Patienten (64,8%) einen Ped ACR von 70, 8 Patienten (14,8%) einen Ped ACR von 50 und 2 Patienten (3,7 %) einen

PedACR von 30. 9 Patienten (16,7%) erreichten keine Besserung in den ersten zwölf Therapiemonaten.

Der Kruskal-Wallis-Test über alle in der Kontingenztabelle aufgeführten Beobachtungen ergab einen p-Wert von 0,479.

**Tabelle 7:** PP Analyse nach 12 Monaten Therapiedauer

Dosisgruppe	Ped ACR 0	Ped ACR 30	Ped ACR 50	Ped ACR 70
>0,8 (n=72)	8 (11.1%)	2 (2.8%)	17 (23.6%)	45 (62.5%)
≤0,8 (n=22)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	17 (77.3%)
gemischt (n=54)	9 (16.7%)	2 (3.7%)	8 (14.8%)	35 (64.8%)
<b>Gesamt(n=148)</b>	<b>18 (12.2%)</b>	<b>6 (4.0%)</b>	<b>27 (18.2%)</b>	<b>97 (65.5%)</b>



**Abbildung 7:** Per Protokoll-Analyse nach 12 Monaten Therapiedauer

### 3.3.3 ITT- Analyse

Insgesamt 528 Patienten konnten für die ITT-Analyse (Intention-to-treat Analyse) ausgewertet werden. Davon hatten 386 Patienten zu Therapiebeginn eine Etanerceptdosierung über 0,8mg/kg Körpergewicht /Woche erhalten und werden deshalb der Dosisgruppe >0,8 zugeordnet, 142 Patienten hatten zu

Therapiebeginn bis zu 0,8mg Etanercept/kg Körpergewicht/Woche bekommen und gehören deshalb der Dosisgruppe  $\leq 0,8$  an.

### 3.3.3.1 ITT-Analyse nach 3 Monaten Therapiedauer

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 8 zusammengefasst und in Abbildung 8 veranschaulicht.

Von Dosisgruppe  $>0,8$  erreichten 150 Patienten (38,9%) einen Ped ACR von 70, 73 Patienten (18,9%) erreichten einen Ped ACR von 50 und 37 Patienten (9,6 %) einen PedACR von 30. 126 Patienten (32,6%) erreichten keine Besserung in den ersten drei Therapiemonaten.

Von Dosisgruppe  $\leq 0,8$  erreichten 47 Patienten (33,1%) einen Ped ACR von 70, 29 Patienten (20,4%) erreichten einen Ped ACR von 50 und 11 Patienten (7,8%) einen PedACR von 30. 55 Patienten (38,7%) erreichten keine Besserung in den ersten drei Therapiemonaten.

Der Kruskal-Wallis-Test über alle in der Kontingenztabelle aufgeführten Beobachtungen ergab einen p-Wert von 0,186.

**Tabelle 8:** ITT Analyse nach 3 Monaten Therapiedauer

<b>Dosisgruppe</b>	<b>Ped ACR 0</b>	<b>Ped ACR 30</b>	<b>Ped ACR 50</b>	<b>Ped ACR 70</b>
$>0,8$ (n=386)	126 (32.6%)	37 (9.6%)	73 (18.9%)	150 (38.9%)
$\leq 0,8$ (n=142)	55 (38.7%)	11 (7.8%)	29 (20.4%)	47 (33.1%)
<b>Gesamt(n=528)</b>	<b>181 (34.2%)</b>	<b>48 (9.1%)</b>	<b>102 (19.3%)</b>	<b>197 (37.3%)</b>

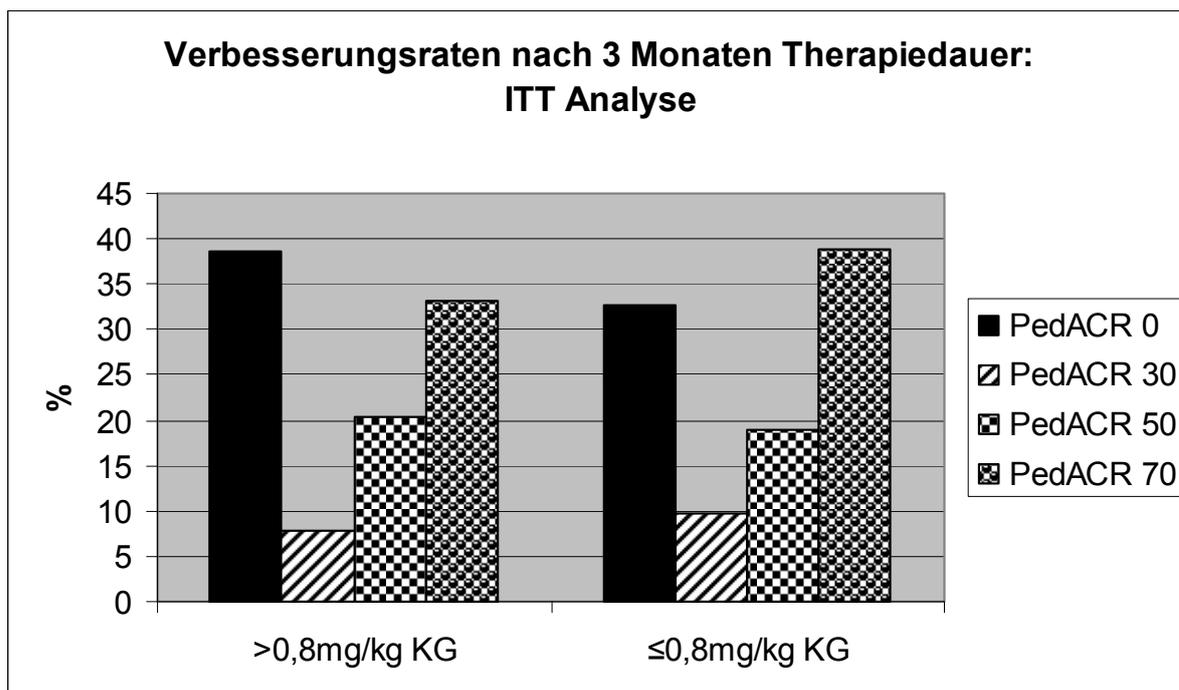


Abbildung 8: ITT-Analyse nach 3 Monaten Therapiedauer

### 3.3.3.2 ITT-Analyse nach 6 Monaten Therapiedauer

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 9 zusammengefasst und in Abbildung 9 veranschaulicht.

Nach 6 Therapiemonaten erreichten von Dosisgruppe >0,8 198 Patienten (51,3%) einen Ped ACR von 70, 68 Patienten (17,6%) erreichten einen Ped ACR von 50 und 37 Patienten (9,6 %) einen PedACR von 30. 83 Patienten (21,5%) erreichten keine Besserung.

Von Dosisgruppe ≤0,8 erreichten 68 Patienten (47,9%) einen Ped ACR von 70, 23 Patienten (16,2%) erreichten einen Ped ACR von 50 und 15 Patienten (10,6%) einen PedACR von 30. 36 Patienten (25,4%) erreichten keine Besserung in den ersten sechs Therapiemonaten.

Der Kruskal-Wallis-Test über alle in der Kontingenztabelle aufgeführten Beobachtungen ergab einen p-Wert von 0,354.

**Tabelle 9:** ITT Analyse nach 6 Monaten Therapiedauer

Dosisgruppe	Ped ACR 0	Ped ACR 30	Ped ACR 50	Ped ACR 70
>0,8 (n=386)	83 (21.5%)	37 (9.6%)	68 (17.6%)	198 (51.3%)

≤0,8 (n=142)	36 (25.4%)	15 (10.6%)	23 (16.2%)	68 (47.9%)
<b>Gesamt(n=528)</b>	<b>119 (22.5%)</b>	<b>52 (9.9%)</b>	<b>91 (17.2%)</b>	<b>266 (50.4%)</b>

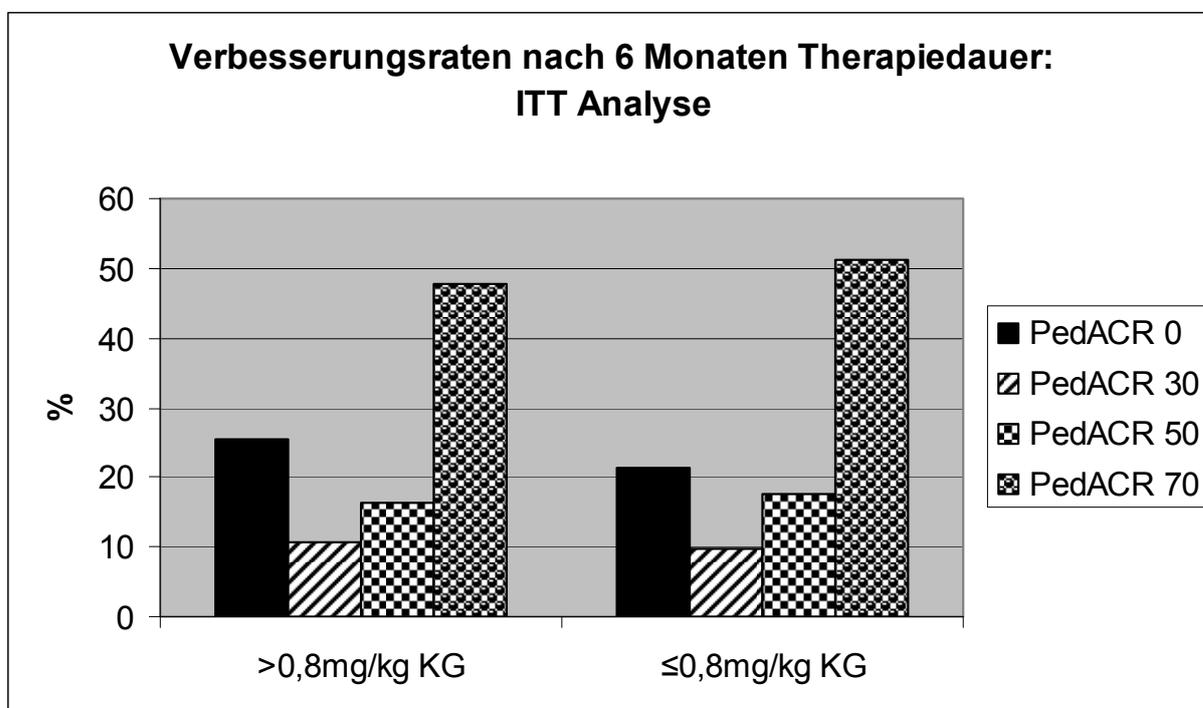


Abbildung 9: ITT-Analyse nach 6 Monaten Therapiedauer

### 3.3.3.3 ITT-Analyse nach 12 Monaten Therapiedauer

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 10 zusammengefasst und in Abbildung 10 veranschaulicht.

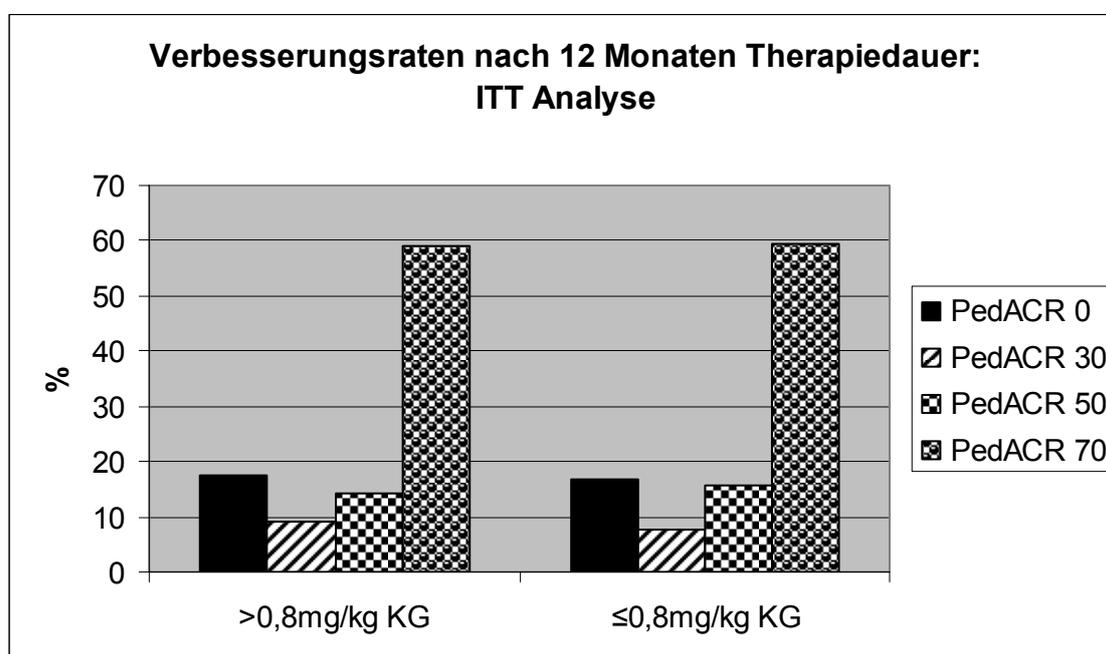
Nach 12 Monaten Therapiedauer erreichten von Dosisgruppe >0,8 230 Patienten (59,6%) einen Ped ACR von 70, 61 Patienten (15,8%) erreichten einen Ped ACR von 50 und 30 Patienten (7,8%) einen PedACR von 30. 65 Patienten (16,8%) erreichten keine Besserung innerhalb der ersten 12 Therapiemonate.

Von Dosisgruppe ≤0,8 erreichten 84 Patienten (59,2%) einen Ped ACR von 70, 20 Patienten (14,1%) erreichten einen Ped ACR von 50 und 13 Patienten (9,2%) einen PedACR von 30. 25 Patienten (17,6%) erreichten keine Besserung in den ersten zwölf Therapiemonaten.

Der Kruskal-Wallis-Test über alle in der Kontingenztabelle aufgeführten Beobachtungen ergab einen p-Wert von 0,805.

**Tabelle 10:** ITT Analyse nach 12 Monaten Therapiedauer

Dosisgruppe	Ped ACR 0	Ped ACR 30	Ped ACR 50	Ped ACR 70
>0,8 (n=386)	65 (16.8%)	30 (7.8%)	61 (15.8%)	230 (59.6%)
≤0,8 (n=142)	25 (17.6%)	13 (9.2%)	20 (14.1%)	84 (59.2%)
<b>Gesamt(n=528)</b>	<b>90 (17.1%)</b>	<b>43 (8.1%)</b>	<b>81 (15.3%)</b>	<b>314 (59.5%)</b>



**Abbildung 10:** ITT-Analyse nach 12 Monaten Therapiedauer

### 3.3.4 Vergleich zwischen den Untersuchungszeitpunkten

Vergleicht man die oben beschriebenen Ergebnisse nach 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten untereinander, und zwar gilt das sowohl für die LOCF-Analyse wie auch für die PP-Analyse und ebenso für die ITT-Analyse, so fällt auf, dass in allen Dosisgruppen höhere PedACR Werte erreicht wurden, je später der Untersuchungszeitpunkt stattfand. Das heißt, im ersten Therapiejahr konnten durchschnittlich bessere Therapieergebnisse erzielt werden, je länger die Therapie fortgesetzt wurde, und zwar unabhängig von der Höhe der Etanerceptdosis.

### 3.3.5 JIA-Subtypen in den Dosisgruppen >0,8 und ≤0,8

Die Patientenpopulation für diesen Analyseschritt wurde der LOCF-Auswertung nach drei Monaten Therapiedauer entnommen, um möglichst viele Patienten mit der tatsächlich erhaltenen Dosis und einem zeitnah dokumentierten Therapieergebnis miteinzuschließen.

Die JIA-Subtypen sind anteilmäßig wie in Tabelle 11 dargestellt in den beiden zu untersuchenden Dosisgruppen vertreten:

**Tabelle 11:** Subtypenverteilung

Subtyp	1	2	3	4a	4b	5	6	7
>0,8	33	102	28	22	58	41	32	10
(n=326)	10,12%	31,29%	8,59%	6,75%	17,79%	12,58%	9,82%	3,07%
≤0,8	16	51	15	10	27	8	3	7
(n=137)	11,68%	37,23%	10,95%	7,3%	19,71%	5,84%	2,19%	5,11%

Der  $\chi^2$ -Test ergab einen p-Wert von 0,036.

Wie aus der Kontingenztafel ersichtlich, bezieht sich der festgestellte statistisch signifikante Unterschied auf die Subtypen 5 und 6. JIA-Patienten, die an den Subtypen Enthesitis-assoziierte Arthritis oder Psoriasisarthritis erkrankt sind, sind also signifikant häufiger in der Hochdosisgruppe (>0,8) zu finden.

Nun folgen für diese beiden Subtypen Kontingenztafeln (Tabellen 12 und 13), die getrennt nach Dosisgruppen die erreichten Therapieergebnisse veranschaulichen.

**Tabelle 12:** Therapieergebnisse Subtyp 5 nach Dosis

Subtyp 5	Ped ACR 0	Ped ACR 30	Ped ACR 50	Ped ACR 70
>0,8 (n=41)	12 (29,27%)	4 (9,76%)	4 (9,76%)	21 (51,22%)
≤0,8 (n=8)	1 (12,50%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)	5 (62,50%)

Wie aus der Kontingenztafel für Subtyp 5 (Enthesitis-assoziierte Arthritis) ersichtlich sind die Therapieergebnisse der Normaldosisgruppe durchweg besser als die der Hochdosisgruppe (Tabelle 12). Es wurde ein Wilcoxon

Rangsummen-Test gerechnet. Dieser ergab einen p-Wert von 0,053. Der Unterschied ist also nicht statistisch signifikant. Auf jeden Fall zeigen diese Ergebnisse keinen Vorteil der Hochdosistherapie gegenüber der Normaldosistherapie.

**Tabelle 13:** Therapieergebnisse Subtyp 6 nach Dosis

<b>Subtyp 6</b>	<b>Ped ACR 0</b>	<b>Ped ACR 30</b>	<b>Ped ACR 50</b>	<b>Ped ACR 70</b>
>0,8 (n=32)	9 (28,1%)	1 (3,1%)	11 (34,4%)	11 (34,4%)
≤0,8 (n=3)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)

Für Subgruppe 6 (psoriasisarthritis) wurde aufgrund der geringen Patientenanzahl in der Normaldosisgruppe (siehe Tabelle 13) auf einen statistischen Test verzichtet. Diese Kontingenztafel zeigt jedoch ebenfalls keinen Vorteil der Hochdosistherapie gegenüber der Normaldosis.

### **3.4 *Verträglichkeit der Etanercepttherapie***

#### **3.4.1 Allgemeine Beschreibung der aufgetretenen Nebenwirkungen**

Am häufigsten traten infektiöse Nebenwirkungen auf. In 13 Fällen wurde die aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkung unspezifisch als Infekt oder Infektion deklariert, in 5 Fällen trat eine Uveitis auf. Des Weiteren wurden Bronchitis (2 Fälle), Sinusitis, Otitis, Tonsillitis, Konjunktivitis, Zahnentzündung, Herpes labialis (3 Fälle), Pneumonie (2 Fälle), Varizellen, Herpes zoster (3 Fälle), Impetigo contagiosa (2 Fälle), Mukositis, Stomatitis, Cholezystitis (2 Fälle), Weichteilinfektion, Lymphangitis, Lymphadenitis, Gelenkempyem und Sepsis genannt. In einem Fall trat eine Farbsehschwäche auf, die den Verdacht auf eine Retrobulbärneuritis aufkommen ließ.

An zweiter Stelle in der Häufigkeit stehen Lokalreaktionen. In 8 Fällen wurden diese nicht weiter spezifiziert, in jeweils einem Fall wurde Juckreiz, Schwellung, Schmerzen, Taubheitsgefühl und Erythem angegeben.

Außerdem traten Kopfschmerzen (7 Fälle), Übelkeit (5 Fälle), Erbrechen (4 Fälle), Bauchschmerzen (2 Fälle), Durchfall, Fieber, Husten, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Konzentrationsstörungen (2 Fälle), Wesensveränderung, Verlangsamung, depressive Verstimmung und Müdigkeit auf. Des Weiteren Transaminasenanstieg (7 Fälle), ds-DNA-Antikörperbildung, Leukopenie, Niereninsuffizienz, Eierstockzyste, Vollmondgesicht, Verschlechterung der Krankheitssymptome, Therapieresistenz, Mollusken, Papeln, Ekzeme (2 Fälle), Exanthem (5 Fälle), Cellulitis und Haarausfall (2 Fälle). In 3 Fällen wurden keine Angaben zu der Art der Nebenwirkung gemacht.

#### **3.4.2 Nebenwirkungsanalyse auf Patientenebene**

Von insgesamt 547 Patienten erlitten während des ersten Therapiejahres 72 Patienten (13,2%) unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). 264 der 547 Patienten waren mit über 0,8mg Etanercept/ kg KG/ Woche behandelt worden, von diesen 264 Patienten erlitten 40 Patienten (15,15%) mindestens eine UAW.

109 Patienten waren mit bis zu 0,8mg Etanercept/ kg KG/ Woche behandelt worden, in dieser Gruppe traten bei 13 Patienten (11,93%) UAWs auf. In der gemischten Dosisgruppe, die aus 174 Patienten bestand, traten bei 19 Patienten (10,92%) UAWs auf (Tabelle 14). Der  $\chi^2$ -Test ergab einen p-Wert von 0,40.

**Tabelle 14:** Anzahl der Patienten mit UAWs

<b>Dosisgruppe</b>	<b>Keine UAW</b>	<b>UAW</b>	<b>Summe</b>
>0,8	224 (84,85%)	40 (15,15%)	<b>264</b>
≤0,8	96 (88,07%)	13 (11,93%)	<b>109</b>
gemischt	155 (89,08%)	19 (10,92%)	<b>174</b>
<b>Gesamt</b>	<b>475</b>	<b>72</b>	<b>547</b>

Von den 40 Patienten aus Dosisgruppe >0,8, bei denen Nebenwirkungen aufgetreten waren, hatten 15 Patienten (37,50%) mehr als eine UAW erlitten. Das macht von der Gesamtzahl an 264 Patienten dieser Gruppe einen Anteil von 5,68% aus. Die Höchstzahl an Nebenwirkungen pro Patient im ersten Therapiejahr belief sich in dieser Dosisgruppe auf 3 UAWs. In Dosisgruppe ≤0,8 erlitten von den 13 Patienten mit aufgetretenen Nebenwirkungen 7 Patienten (53,85%) mehr als eine UAW. Der Anteil an der Gesamtzahl der Gruppe beträgt hier 6,42%. Die Höchstzahl an Nebenwirkungen pro Patient im ersten Therapiejahr belief sich in dieser Dosisgruppe sogar auf 4 UAWs. In Dosisgruppe gemischt erlitten von den 19 Patienten mit aufgetretenen Nebenwirkungen 10 Patienten (52,63%) mehr als eine UAW. Die Höchstzahl an Nebenwirkungen pro Patient im ersten Therapiejahr belief sich in dieser Dosisgruppe auf 3 UAWs (Tabelle 15). Für den Vergleich zwischen einer und mehr als einer aufgetretenen Nebenwirkung wurde ein  $\chi^2$ -Test gerechnet. Dieser ergab einen p-Wert von 0,41.

**Tabelle 15:** Anzahl der UAWs pro Patient

<b>Dosisgruppe</b>	<b>1 UAW</b>	<b>Mehr als 1 UAW</b>	<b>Höchstzahl</b>
--------------------	--------------	-----------------------	-------------------

>0,8 (n=40)	25 (62,50%)	15 (37,50%)	3
≤0,8 (n=13)	6 (46,15%)	7 (53,85%)	4
gemischt (n=19)	9 (47,37%)	10 (52,63%)	3
<b>Gesamt</b>	<b>40</b>	<b>32</b>	

Insgesamt 29 der 547 Patienten brachen die Etanercepttherapie wegen Unverträglichkeit ab. Davon gehörten 21 Patienten zur Dosisgruppe >0,8, was in dieser Gruppe mit insgesamt 264 Patienten einen Anteil von 7,95% ausmacht. Weitere 4 Patienten gehörten zur Dosisgruppe ≤0,8, anteilig sind das 3,67% der insgesamt 109 Patienten in dieser Gruppe. Die restlichen 4 Patienten mit Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit stammen aus der gemischten Dosisgruppe, hier beträgt der Anteil an der Gesamtgruppe von 174 Patienten 2,30%.

### 3.4.3 Nebenwirkungsanalyse auf Ereignisebene

Die Gesamtbehandlungsdauer, zu deren Berechnung von allen 547 Patienten die Zeitspanne bis zur letzten dokumentierten Untersuchung innerhalb des ersten Therapiejahres summiert wurde, beträgt 4385 Monate bzw 365,4 Jahre. Insgesamt traten im ersten Therapiejahr 118 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf. Dies ergibt eine Rate von 0,027 UAW pro Behandlungsmonat bzw 0,32 UAW pro Behandlungsjahr. 60 UAW traten in der Dosisgruppe >0,8 auf, 25 UAW in der Dosisgruppe ≤0,8 und 33 UAW in der gemischten Dosisgruppe. In der Dosisgruppe >0,8 betrug die Gesamtbehandlungsdauer 2093 Behandlungsmonate, in der Dosisgruppe ≤0,8 788 Behandlungsmonate und in der Dosisgruppe gemischt 1504 Behandlungsmonate. Bezieht man nun die Anzahl der unerwünschten Ereignisse auf die Behandlungsdauer, so ergibt das in der Hochdosisgruppe 0,029 Ereignisse pro Behandlungsmonat, in der Normaldosisgruppe 0,032 Ereignisse pro Behandlungsmonat und in der gemischten Dosisgruppe 0,022 Ereignisse pro Behandlungsmonat.

Die Untersuchung auf Unterschiede der Schweregrade der aufgetretenen Nebenwirkungen in den drei Dosisgruppen ergab folgende Ergebnisse: In

Dosisgruppe >0,8 wurden von insgesamt 60 aufgetretenen Nebenwirkungen 44 UAWs (73,33%) als leicht eingestuft, 12 UAWs (20,0%) als schwer und eine UAW (1,67%) als lebensbedrohlich. Bei 3 UAWs (5,0%) fehlte die Gradeinteilung. In Dosisgruppe ≤0,8 wurden 15 von insgesamt 25 UAWs (60,0%) als leicht bezeichnet und 10 UAWs (40,0%) als schwer. In der gemischten Dosisgruppe wurde bei 25 von 33 UAWs (75,76%) der Schweregrad als leicht eingestuft, bei 7 UAWs (21,21%) als schwer und bei 1 UAW (3,03%) fehlte die Schweregradangabe (Tabelle 16). Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang traten in keiner der Dosisgruppen auf. Der  $\chi^2$ -Test für den Vergleich zwischen leichten und schweren UAWs (lebensbedrohlich und keine Angabe wurden wegen der geringen zu erwartenden Häufigkeiten nicht miteinbezogen) ergab einen p-Wert von 0,18.

**Tabelle 16:** Schweregrade der aufgetretenen Nebenwirkungen

<b>Dosisgruppe</b>	<b>leicht</b>	<b>schwer</b>	<b>lebens - bedrohlich</b>	<b>keine Angabe</b>
>0,8 (n=60)	44 (73,33%)	12 (20,00%)	1 (1,67%)	3 (5,00%)
≤0,8 (n=25)	15 (60,00%)	10 (40,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
gemischt(n=33)	25 (75,76%)	7 (21,21%)	0 (0,00%)	1 (3,03%)

Zum Verlauf der Nebenwirkungen konnten folgende Daten gewonnen werden: In Gruppe >0,8 heilten 32 der 60 UAWs (53,33%) spontan aus, 9 UAWs (15,0%) heilten nach Intervention aus, 3 UAWs (5,0%) hinterließen bleibende Schäden. Bei 16 Patienten dieser Dosisgruppe (26,67%) wurden keine Angaben zum Nebenwirkungsverlauf gemacht. In Dosisgruppe ≤0,8 heilten 9 der 25 UAWs (36,0%) spontan aus, 3 UAWs (12,0%) nach Intervention und 1 UAW (4,0%) hinterließ bleibende Schäden. Bei 12 Patienten dieser Dosisgruppe (48,0%) wurden keine Angaben zum Nebenwirkungsverlauf gemacht. In Dosisgruppe gemischt heilten 18 der 33 UAWs (54,55%) spontan aus, 4 UAWs (12,12%) nach Intervention und keine UAWs dieser Dosisgruppe hinterließen bleibende Schäden. Bei 11 Patienten (33,33%) dieser Dosisgruppe wurde keine Angabe zum Nebenwirkungsverlauf gemacht (Tabelle 17). Der  $\chi^2$ -

Test für den Vergleich zwischen spontaner Ausheilung und Ausheilung nach Intervention (bleibende Schäden und keine Angabe wurden wegen der geringen zu erwartenden Häufigkeiten nicht miteinbezogen) ergab einen p-Wert von 0,76.

**Tabelle 17:** Verlauf der aufgetretenen Nebenwirkungen

<b>Dosisgruppe</b>	<b>spontan</b>	<b>nach Intervention</b>	<b>bleibende Schäden</b>	<b>keine Angabe</b>
>0,8 (n=60)	32 (53,33%)	9 (15,00%)	3 (5,00%)	16 (26,67%)
≤0,8 (n=25)	9 (36,00%)	3 (12,00%)	1 (4,00%)	12 (48,00%)
gemischt(n=33)	18 (54,55%)	4 (12,12%)	0 (0,00%)	11 (33,33%)

## **4 Diskussion**

### **4.1 Allgemeines**

Etanercept stellt heute bereits einen unverzichtbaren Bestandteil der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis dar [18]. Gerade bei schweren polyartikulären Verlaufsformen mit ungenügendem Ansprechen auf Methotrexat oder Methotrexatunverträglichkeit ist die Wirksamkeit bei allgemein guter Verträglichkeit auch bei mehrjähriger Therapie in Studien belegt worden [14, 16, 28, 30, 31]. Auch bei Enthesitis-assoziierten Arthritiden und anderen JIA-Subtypen, für die Etanercept bislang nicht zugelassen ist, ist dieses Medikament erfolgreich eingesetzt worden [11, 12, 14]. Bei Kindern unter vier Jahren, für die Etanercept bisher ebenfalls nicht zugelassen ist, zeigten sich vergleichbare Therapieerfolge [49].

### **4.2 Studien zur Dosierung von Etanercept**

Die derzeit in der Fachinformation empfohlene Dosierung von Etanercept in der Behandlung der JIA stützt sich auf Studien zur Dosisfindung bei Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis. Hier wurde von Moreland et al in einer randomisierten doppelblinden placebo-kontrollierten Studie an 234 Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis die Wirksamkeit und Sicherheit einer zweimal wöchentlichen Gabe von 25mg Etanercept gegenüber 10mg Etanercept zweimal wöchentlich untersucht [37]. Es zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Etanercept gegenüber Placebo mit einer signifikant höheren Wirkung der 25 mg Dosis gegenüber der 10 mg Dosis. Nach drei Monaten Therapie hatten 62% der Patienten mit der 25mg Dosis, 45% der Patienten mit der 10mg Dosis und 23% der Patienten unter Placebo einen ACR von 20 erreicht ( $p < 0,001$ ). Die Verträglichkeit der Therapie war in beiden Untersuchungsgruppen gut. Johnsen et al untersuchten in einer weiteren randomisierten doppelblinden Studie Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept in einer Dosierung von 50mg zweimal wöchentlich gegenüber 25 mg zweimal wöchentlich an 77 Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis [22]. Zum Endpunkt der Studie nach 24 Wochen zeigte sich weder im ACR-N AUC noch in den erreichten ACR Scores

von 20, 50 und 70 ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch in der Häufigkeit nicht-infektiöser Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied.

Allerdings traten Infektionen des oberen Respirationstraktes signifikant häufiger in der Gruppe der mit 50mg zweimal wöchentlich behandelten Patienten als in der Gruppe der mit 25mg zweimal wöchentlich behandelten Patienten auf (26% gegenüber 4%,  $p=0,027$ ). Es konnte also keine zusätzliche

Wirksamkeitssteigerung durch eine Erhöhung der Etanerceptdosis von zweimal 25mg auf zweimal 50 mg erreicht werden, während die Therapiesicherheit durch die Erhöhung in Frage gestellt wurde.

In der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit JIA wurde die für die Erwachsenenrheumatologie durch die beiden oben beschriebenen Studien ermittelte optimale Etanerceptdosis von 25mg auf 0,4mg pro kg Körpergewicht umgerechnet. Die in der Einleitung in Kapitel 1.2.6.1 beschriebenen Phase II/III Studien von Lovell et al an Patienten mit polyartikulärer JIA arbeiten mit dieser Dosierung. Bei 51 von 69 JIA-Patienten (74%) konnte hier nach drei Monaten ein Ansprechen auf Etanercept festgestellt werden.

Ausgehend von der Frage, ob bei JIA-Patienten, bei denen durch die Standarddosierung von Etanercept von 0,4mg pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich kein Therapieeffekt zu erzielen ist, auf eine höhere Dosierung ansprechen würden, führten Takei et al 2001 [47] eine Studie an acht JIA-Patienten durch, die zuvor auf eine mindestens drei Monate dauernde Therapie mit Etanercept in der Standarddosierung nicht angesprochen hatten. Fünf der acht Patienten litten an einer systemisch beginnenden JIA mit polyartikulärem Verlauf, bei zwei Patienten lag ein polyartikulärer Subtyp vor und bei einem Patient eine erweiterte Oligoarthritis. Die Etanercept-Dosis wurde nun auf das Doppelte (0,8mg/kg Körpergewicht zweimal wöchentlich) erhöht. Bei zwei der Patienten (25%) verbesserten sich die Anzahl der betroffenen Gelenke und Laborparameter, die Begleitmedikation mit Prednisolon konnte reduziert werden. Die übrigen sechs Patienten profitierten nicht von der Dosiserhöhung. Die Verträglichkeit der Hochdosis-Etanercept-Therapie war bei allen Patienten gut.

Die ebenfalls in der Einleitung in Kapitel 1.2.6.2 beschriebenen Studien von Horneff et al zu Langzeitwirkung und Therapiesicherheit bei mehrjähriger Behandlung (Phase IV) arbeiten mit den Daten des Deutschen JIA-Enbrel-Registers. Hier betrug die empfohlene Etanercept-Dosis auch 0,4mg/kg Körpergewicht, diese wurde jedoch bei nicht wenigen Patienten überschritten. Bislang gibt es keine Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der erhöhten Dosierung im Vergleich mit der bislang empfohlenen Dosierung an einem so großen Kollektiv von JIA-Patienten untersucht, wie es anhand des Deutschen JIA-Enbrel-Registers möglich ist.

### **4.3 Ziel dieser Arbeit**

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob es sinnvoll ist, die Ergebnisse zur Dosierung von Etanercept aus der Erwachsenenrheumatologie auch im Bereich der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit JIA anzuwenden. Im Hinblick auf das Risiko schwerwiegender und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen und die Entwicklung von Langzeitschäden ist es gerade bei der Behandlung von Kindern wichtig, zusätzlich zur klinischen Erfahrung auf wissenschaftliche Erkenntnisse für eine gute Risiko-Nutzen-Abschätzung zurückgreifen zu können.

### **4.4 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit**

#### **4.4.1 Übersicht über die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit**

Die wichtigsten Ergebnisse unserer Arbeit sind folgende:

- Die Mehrzahl der untersuchten Patienten wurde über das gesamte erste Therapiejahr oder zumindest abschnittsweise mit einer höheren als der zugelassenen Etanerceptdosis behandelt.
- Die Effektivität der Hochdosistherapie unterschied sich nicht von der Effektivität der Normaldosistherapie.
- Die Effektivität der Etanercepttherapie steigerte sich mit der Dauer der Therapie, unabhängig von der Höhe der Etanerceptdosis.
- Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis oder Psoriasisarthritis wurden signifikant häufiger mit einer erhöhten Etanerceptdosis als mit

der zugelassenen Dosierung behandelt. Auch innerhalb dieser Subtypen konnte keine Überlegenheit der Hochdosistherapie gegenüber der Normaldosistherapie festgestellt werden.

- Insgesamt war die Verträglichkeit der Etanercepttherapie in allen Dosisgruppen gut.
- In der Hochdosisgruppe war die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von Unverträglichkeit höher und es trat eine lebensbedrohliche Nebenwirkung auf, was in der Normaldosisgruppe nicht der Fall war. Ansonsten konnten keine Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen Hochdosisgruppe und Normaldosisgruppe festgestellt werden.

#### **4.4.2 Merkmale des untersuchten Patientenkollektivs**

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv bildet bekannte epidemiologische Daten zur Erkrankung teilweise sehr genau ab, teilweise treten aber auch durch die Selektionierung aufgrund der vorgenommenen Therapie und die Einschlusskriterien der Studie deutliche Unterschiede zur Normalverteilung auf. So ist die Geschlechterverteilung des untersuchten Kollektivs typisch für die JIA im Allgemeinen, Mädchen erkranken in etwa doppelt so häufig wie Knaben, was in unserer Stichprobe mit 34% männlichen Patienten und 65,5% weiblichen Patienten (bei drei Patienten fand sich keine Angabe zum Geschlecht) relativ genau wiederzufinden ist. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt in unserer Stichprobe im Durchschnitt bei 7,1 Jahren (Median 6,6 Jahre). Dies erscheint relativ hoch, wenn man bedenkt, dass der Altersgipfel des Krankheitsbeginns zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr liegt. Es lässt sich jedoch durch den Ausschluss der Patienten unter 4 Jahren sowohl bei der Zulassung des Medikamentes Etanercept als auch in den Einschlusskriterien der vorliegenden Studie erklären. Die Dauer der Erkrankung bis zum Therapiebeginn mit Etanercept weist in unserem Patientenkollektiv eine Spanne von 0,0 Jahren (sofortiger Therapiebeginn bei Diagnosestellung) bis 15,5 Jahren (mehrjährige anderweitige Therapie) auf, liegt jedoch im Durchschnitt bei 4,1 Jahren (Median 3 Jahre). Das zeigt, dass ein breites Spektrum an Krankheitsstadien zu Beginn der Therapie in der Stichprobe

vertreten ist, im Allgemeinen aber eine relativ zeitnahe Therapie erfolgte. Das Alter zu Therapiebeginn in unserem Patientenkollektiv bildet mit minimal 4 Jahren und maximal 16,9 Jahren genau die Einschlusskriterien ab, die ja ein Mindestalter von 4 Jahren fordern und Patienten bei Erreichen des 17. Lebensjahres ausschließen.

Bei einem Vergleich der Subtypenverteilung unserer Stichprobe mit der normalen epidemiologischen Verteilung (Daten nach Angabe der Kinderkerndokumentation 2007 [7]) ergeben sich gewisse Unterschiede. Die Gründe hierfür sollen durch folgende Überlegungen erörtert werden. Die Zulassung des Medikamentes beschränkt sich bislang auf die seronegative Polyarthritits (Subtyp 2). In unserem Patientenkollektiv macht dieser Subtyp einen Anteil von 32,7 % aus, während er epidemiologisch nur zu 13% vertreten ist. Andersherum ist die persistierende Oligoarthritits (Subtyp 4a), die mit 45% den größten Anteil der juvenilen idiopathischen Arthritiden ausmacht in unserer Stichprobe nur mit 7,1% vertreten, da sie meist gut konventionell zu therapieren ist und eine gute Prognose hat. Vergleichsweise hohe Anteile in der Stichprobe der vorliegenden Studie haben die Systemische Arthritits (Subtyp 1) mit 12,2% vs 6%, die seropositive Polyarthritits (Subtyp 3) mit 9,1% vs 2% und die erweiterte Oligoarthritits (Subtyp 4b) mit 18,3% vs 8%. Dies könnte durch die häufig schwierige Therapierbarkeit und die daraus resultierende schlechtere Prognose dieser Subtypen bedingt sein. Der Anteil an Psoriasisarthritiden (Subtyp 6) entspricht mit 6,9% in unserer Stichprobe dem der bekannten Verteilung, die Enthesitis-assoziierte Arthritits (Subtyp 5) mit 10,1 vs 15% und die nicht klassifizierbare Arthritits (Subtyp 7) mit 3,5% vs 5% sind in unserem Patientenkollektiv seltener.

Insgesamt gesehen lassen also Geschlechts- und Altersverteilung auf eine repräsentative Stichprobe der Grundgesamtheit schließen. Die Unterschiede in der Subtypenverteilung sind wahrscheinlich größtenteils durch die systematische Stichprobenziehung (Vorauswahl durch das Deutsche JIA-Enbrel-Register) bedingt. Da ja eine Aussage über die mit Etanercept behandelten und zu behandelnden Patienten getroffen werden soll, kann aber

angenommen werden, dass die Ergebnisse auf eben diese Patienten anwendbar sind.

#### **4.4.3 Etanerceptdosierung im untersuchten Patientenkollektiv**

Nur knapp ein fünftel der Patienten unseres Untersuchungskollektivs (19,9%) wurden mit der zugelassenen Dosierung von Etanercept behandelt. Fast die Hälfte der Patienten (48,3%) wurde über die gesamte Therapiezeit innerhalb des ersten Therapiejahres und die restlichen Patienten unseres Kollektivs (31,8%) für bestimmte Therapieabschnitte mit höheren Etanerceptdosen behandelt. Eine Ursache hierfür könnten die Kosten für das Medikament sein, die aus Ersparnisgründen die Verabreichung der gesamten Dosis suggerieren. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit weist aber darauf hin, dass hierdurch keine zusätzliche Wirkung erzielt werden kann. Die fehlende Effektivitätssteigerung durch Erhöhung der Dosierung wurden bislang ebenfalls von Johnsen et al für die Rheumatoide Arthritis und ebenso von Takei et al für die Juvenile idiopathische Arthritis gezeigt, auf letztere Studie wird weiter unten nochmals näher eingegangen.

#### **4.4.4 Einfluss der Etanerceptdosis auf die Effektivität der Therapie**

##### **4.4.4.1 Interpretation und Zusammenfassung der LOCF-Analyse**

Die LOCF Analyse als erster Analyseschritt zur Untersuchung der Effektivität der Etanercepttherapie in der vorliegenden Arbeit bezog alle 547 Patienten des Untersuchungskollektivs mit ein, die unseren Einschlusskriterien entsprachen. Bei Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt die Therapie bereits abgebrochen hatten oder bei denen zu diesem Zeitpunkt keine Untersuchungsergebnisse vorlagen, wurde auf die Ergebnisse der jeweils vorherigen Untersuchung zurückgegriffen (LOCF, last observation carried forward). Das Untersuchungskollektiv wurde auf drei Dosisgruppen aufgeteilt: in Gruppe  $>0,8$  hatten die Patienten mehr als die in der Fachinformation empfohlene Dosis von  $2 \times 0,4$  mg Etanercept pro kg Körpergewicht pro Woche erhalten, in Gruppe  $\leq 0,8$  entsprach die Etanerceptdosis der empfohlenen

Dosierung von 2x 0,4 mg pro kg Körpergewicht pro Woche oder war geringer als diese und bei Patienten der Gruppe gemischt wechselte die Dosierung innerhalb des Untersuchungszeitraums zwischen den Dosierungen der ersten beiden Gruppen. Im Folgenden werden hauptsächlich die Therapieergebnisse der erstgenannten beiden Gruppen untereinander verglichen, da dieser Vergleich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit beantworten soll. Die statistischen Tests bezogen sich immer auf Unterschiede zwischen allen drei Dosisgruppen.

Nach 3 Monaten Therapiedauer war die Ansprechrate auf Etanercept in der Hochdosisgruppe höher als in der Normaldosisgruppe (kein Ansprechen in Gruppe  $>0,8$  bei 34,8% der Patienten versus 38,7% der Patienten der Gruppe  $\leq 0,8$ ). Gute Therapieergebnisse entsprechend einem PedACR 70 wurden ebenfalls häufiger in der Hochdosisgruppe erreicht (37,7% der Patienten der Gruppe  $>0,8$  versus 31,4% der Patienten der Gruppe  $\leq 0,8$ ). Einen PedACR 30 erreichten 9,8% der Patienten der Hochdosisgruppe und 8,0% der Patienten der Normaldosisgruppe. Den PedACR 50 hingegen erreichten 21,9% der Patienten der Normaldosisgruppe und nur 18,4% der Patienten der Hochdosisgruppe. Der zu diesem Analyse-Schritt gerechnete Kruskal-Wallis-Test, der auf statistische Signifikanz jeglicher zwischen den Gruppen in der Kontingenztafel bestehender Unterschiede untersucht, ergab allerdings einen p-Wert von 0,053. Dieser Wert liegt über dem festgelegten Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5%, das heißt, die Wahrscheinlichkeit ist zu hoch, dass die beobachteten Unterschiede durch Zufall zustande gekommen sind und die Nullhypothese kann deshalb nicht verworfen werden.

Nach 6 Monaten Therapiedauer glichen sich die Ergebnisse der beiden Untersuchungsgruppen noch stärker aneinander an, die Ergebnisse der Normaldosisgruppe waren jetzt außer beim PedACR 70 geringgradig besser als die der Hochdosisgruppe. Die Rate der Therapieversager lag in der Hochdosisgruppe bei 23,1% versus 21,8% in der Normaldosisgruppe. In Gruppe  $>0,8$  erreichten 9,9% einen PedACR 30, 17,0% einen PedACR 50 und 50,0% einen PedACR 70. In Gruppe  $\leq 0,8$  erreichten 10,1% einen PedACR 30, 18,5% einen PedACR 50 und 49,6% einen PedACR 70. Der Kruskal-Wallis-

Test zu diesem Analyseschritt ergab einen p-Wert von 0,774, übersteigt also wieder das festgelegte Signifikanzniveau und spricht für die Richtigkeit der Nullhypothese.

Nach 12 Monaten Therapiedauer sprachen die Therapieergebnisse wie schon nach 6 Therapiemonaten eher für eine Überlegenheit der Normaldosistherapie gegenüber der Hochdosistherapie, der Unterschied zwischen den Gruppen vergrößerte sich wieder etwas. Die Rate der Therapieversager war in der Normaldosisgruppe kleiner (15,6% in der Gruppe  $\leq 0,8$  versus 18,6% in der Gruppe  $> 0,8$ ). Der PedACR 30 wurde von 10,1% der Patienten der Normaldosisgruppe erreicht und nur von 6,4% der Patienten der Hochdosisgruppe, der PedACR 70 wurde von 59,6% der Patienten der Normaldosisgruppe erreicht versus 56,8% in der Hochdosisgruppe. Beim PedACR 50 jedoch lag die Rate in der Hochdosisgruppe bei 18,2% und in der Normaldosisgruppe nur bei 14,7%. Der Kruskal-Wallis-Test zu diesem Analyseschritt ergab einen p-Wert von 0,565, das heißt, auch hier muss davon ausgegangen werden, dass die beobachteten Unterschiede zufällig sind. Zusammenfassend muss gesagt werden: Nach 3 Monaten Therapiedauer war die Effektivität der Hochdosisgruppe geringgradig höher als die der Normaldosisgruppe, nach 6 und 12 Therapiemonaten kehrte sich der Unterschied zugunsten der Normaldosistherapie. Die Unterschiede zwischen den Dosisgruppen erreichten aber zu keinem der Untersuchungszeitpunkte nach 3, 6 und 12 Monaten statistische Signifikanz.

#### **4.4.4.2 Interpretation und Zusammenfassung der PP-Analyse**

In der Per-Protokoll-Analyse wurde eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchungsgruppen durch gleiche Behandlungsdauer angestrebt. Es wurden nur die Patienten mit einbezogen, bei denen die Behandlungszeiträume und Termine für Kontrolluntersuchungen genau eingehalten werden konnten. Dadurch kamen ein deutlich kleineres Patientenkollektiv (272 Patienten nach 3 Monaten, 182 Patienten nach 6 Monaten und 148 Patienten nach 12 Monaten) und größere Schwankungen zwischen den Ergebnissen zustande. Insgesamt entsprechen die Ergebnisse aber denen der LOCF-Analyse.

Nach 3 Monaten Therapiedauer waren die Ergebnisse der Hochdosisgruppe auch in der Per-Protokoll-Auswertung geringgradig besser als die der Normaldosisgruppe. Der Anteil der Therapieversager lag in Dosisgruppe  $>0,8$  bei 17,6%, während er in Dosisgruppe  $\leq 0,8$  bei 25,4% lag. Der PedACR 30 wurde von 11,9% der Hochdosisgruppe und 7,9% der Normaldosisgruppe erreicht, der PedACR 70 wurde von 47,2% der Hochdosisgruppe und 38,1% der Normaldosisgruppe erreicht. Nur beim PedACR 50 war der Anteil in der Gruppe  $\leq 0,8$  höher, nämlich bei 28,5% versus 23,3% in Gruppe  $>0,8$ . Der Kruskal-Wallis-Test ergab einen p-Wert von 0,457, das heißt, die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant und die Nullhypothese erscheint weiterhin gültig.

Nach 6 Monaten Therapiedauer waren die Ergebnisse der Hochdosisgruppe wieder geringgradig besser als die der Normaldosisgruppe. Hier lag der Anteil der Therapieversager in Gruppe  $>0,8$  bei 12,8% versus 14,7% in Gruppe  $\leq 0,8$ . In der Hochdosisgruppe erreichten 6,8% den PedACR 30 und 17,7% den PedACR 50, in der Normaldosisgruppe verteilten sich die Anteile in etwa umgekehrt, nämlich 17,7% auf den PedACR 30 und 5,9% auf den PedACR 50. Der PedACR 70 wurde von 62,8% der Hochdosisgruppe und 61,8% der Normaldosisgruppe erreicht. Auch hier spricht der Kruskal-Wallis-Test, der zu diesem Analyseschritt einen p-Wert von 0,905 ergab, für die Gültigkeit der Nullhypothese.

Nach 12 Monaten Therapiedauer überragten die Ergebnisse der Normaldosisgruppe diejenigen der Hochdosisgruppe. Der Anteil der Therapieversager lag in Gruppe  $>0,8$  bei 11,1%, während es in Gruppe  $\leq 0,8$  nur 4,5% waren. Die PedACR 30/50/70 wurden in Gruppe  $\leq 0,8$  von 9,1% / 9,1% / 77,3% erreicht, in Gruppe  $>0,8$  von 2,8% / 23,6% und 62,5%. Auch für diesen Analyseschritt konnte die Nullhypothese jedoch bei einem p-Wert von 0,479 (Kruskal-Wallis-Test) nicht verworfen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Nach 3 und 6 Monaten Therapiedauer war die Effektivität der Hochdosisgruppe geringgradig höher als die der Normaldosisgruppe, nach 12 Therapiemonaten kehrte sich der Unterschied zugunsten der Normaldosistherapie. Die Unterschiede zwischen den

Dosisgruppen erreichten aber zu keinem der Untersuchungszeitpunkte nach 3, 6 und 12 Monaten statistische Signifikanz.

#### **4.4.4.3 Interpretation und Zusammenfassung der ITT-Analyse**

Unsere dritte Auswertungsstrategie zur Untersuchung des Einflusses der Etanerceptdosis auf die Effektivität der Therapie, die Intention-to-treat-(ITT)-Analyse, kam durch folgende Annahme zustande: In die gemischte Dosisgruppe der LOCF- und PP-Analyse könnten im Verlauf der Therapie aus der Hochdosisgruppe eher die Patienten mit gutem Behandlungserfolg wechseln, da bei Körpergewichtszunahme die Etanerceptdosis nicht entsprechend erhöht würde, aus der Normaldosisgruppe aber eher die Patienten mit schlechtem Behandlungserfolg, da man sich von einer Erhöhung der Dosis ein besseres Therapieergebnis versprechen könnte. So käme mit länger andauernder Therapie folgender Fehler zustande: in der Hochdosisgruppe würden dauerhaft eher die Patienten mit schlechtem Behandlungserfolg bleiben, in der Normaldosisgruppe eher die Patienten mit gutem Behandlungserfolg und ein eventuell bestehender Vorteil der Hochdosistherapie könnte deshalb durch die beiden ersten Auswertungsstrategien nicht entdeckt werden.

Für die ITT-Analyse wurde die Etanercept-Dosierung zu Beginn der Therapie als die vom Arzt intendierte Dosierung angesehen. Für alle Beobachtungszeitpunkte wurde hier die anfängliche Dosisgruppeneinteilung beibehalten.

Nach drei Therapiemonaten waren die Ergebnisse der Hochdosisgruppe geringgradig besser als die der Normaldosisgruppe, außer beim PedACR50. Der Anteil der Therapieversager lag in Dosisgruppe  $>0,8$  bei 32,6%, während er in Dosisgruppe  $\leq 0,8$  bei 38,7% lag. Der PedACR 30 wurde von 9,6% der Hochdosisgruppe und 7,8% der Normaldosisgruppe erreicht, der PedACR 70 wurde von 38,9% der Hochdosisgruppe und 33,1% der Normaldosisgruppe erreicht. Nur beim PedACR 50 war der Anteil in der Gruppe  $\leq 0,8$  höher, nämlich bei 20,4% versus 18,9% in Gruppe  $>0,8$ . Der Kruskal-Wallis-Test ergab einen p-Wert von 0,186, dieser überschreitet deutlich das festgelegte Signifikanzniveau von 0,05. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass die

in unserer Stichprobe beobachteten Unterschiede zufälliger Natur sind und es muss davon ausgegangen werden, dass kein Unterschied in der Effektivität zwischen Hochdosistherapie und Normaldosistherapie besteht.

Nach sechs Therapiemonaten waren die Ergebnisse der Hochdosisgruppe immer noch (mit Ausnahme des PedACR 30) geringgradig besser als die der Normaldosisgruppe. In Gruppe  $>0,8$  lag der Anteil der Therapieversager bei 21,5% versus 25,4% in Dosisgruppe  $\leq 0,8$ . Die Ped ACR 30/50/70 wurden in der Hochdosisgruppe von 9,6% / 17,6% / 51,3% erreicht, in der Normaldosisgruppe von 10,6% / 16,2% / 47,9%. Der Kruskal-Wallis-Test zu diesem Analyseschritt ergab aber ebenfalls einen sehr hohen p-Wert, nämlich 0,354 und spricht für die Gültigkeit der Nullhypothese.

Nach zwölf Therapiemonaten überragten die Therapieergebnisse der Hochdosisgruppe immer noch, außer beim PedACR 30, geringfügig die der Normaldosisgruppe. Der Anteil der Therapieversager lag jetzt in Dosisgruppe  $>0,8$  bei 16,8%, während er in Dosisgruppe  $\leq 0,8$  bei 17,6% lag. Die Ped ACR 30/50/70 wurden in der Hochdosisgruppe von 7,8% / 15,8% / 59,6% erreicht, in der Normaldosisgruppe von 9,2% / 14,1% / 59,2%. Aber auch hier wurde, wie der durch den Kruskal-Wallis-Test errechnete p-Wert von 0,805 zeigt, keine statistische Signifikanz erreicht.

Im Gegensatz zu den beiden anderen Auswertungsstrategien, der LOCF- und der PP-Analyse, übertreffen in der ITT-Analyse die Therapieergebnisse der Hochdosisgruppe auch nach 6 und 12 Therapiemonaten noch geringfügig die der Normaldosisgruppe. Das spricht für die oben geschilderte Annahme, dass in der Hochdosisgruppe mit steigender Therapiedauer eher mehr Patienten mit schlechtem Behandlungserfolg bleiben und in der Normaldosisgruppe eher mehr Patienten mit gutem Behandlungserfolg. Aber auch durch die ITT-Analyse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen festgestellt werden.

#### **4.4.4.4 Interpretation der Subtypenanalyse**

Die Untersuchung der Hochdosis- und Normaldosisgruppe hinsichtlich der JIA-Subtypen-Zusammensetzung entsprang der Überlegung, dass sich diese in relevanter Weise in ihrer Subtypen-Zusammensetzung unterscheiden könnten,

nämlich derart, dass prognostisch ungünstige Subtypen signifikant häufiger mit hohen Etanerceptdosen behandelt würden und Subtypen mit besserer Prognose eher mit der zugelassenen Etanercept-Dosis. Dann würde ein schlechteres Therapie-outcome der höherdosierten Gruppe durch die subtypbedingte Einschränkung der therapeutischen Möglichkeiten erklärt werden und ein eigentlich vorhandener Unterschied zwischen den Dosisgruppen würde verschleiert.

Tatsächlich machten die Subtypen 5 (Enthesitis-assoziierte Arthritis) und 6 (Psoriasisarthritis) in der Hochdosisgruppe einen signifikant größeren Anteil aus als in der Normaldosisgruppe ( $p=0,036$  im  $\chi^2$ -Test). Die Enthesitis-assoziierte Arthritis lag in Dosisgruppe  $>0,8$  bei 12,58% der Patienten vor, während in Dosisgruppe  $\leq 0,8$  5,84% der Patienten daran erkrankt waren. Die Psoriasisarthritis machte in der Hochdosisgruppe einen Anteil von 9,82% aus, in der Normaldosisgruppe hingegen nur einen Anteil von 2,19%.

Nun wurde für diese beiden Subtypen gesondert eine Aufstellung der erreichten Therapieergebnisse nach der oben beschriebenen Vorgehensweise der LOCF-Analyse für den Therapiezeitraum von drei Monaten gemacht, um zu untersuchen, ob für diese Subtypen eine Hochdosistherapie von Vorteil sein könnte. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt war bei den anderen Analyseschritten der Unterschied zwischen den Gruppen am größten, deshalb hätte hier am ehesten mit einem signifikanten Ergebnis gerechnet werden können. Wie in den im Ergebnisteil vorgestellten Kontingenztafeln ersichtlich, waren jedoch für beide Subtypen die Therapieergebnisse unter Normaldosis durchweg besser als die unter erhöhter Dosis. Auch für die Enthesitis-assoziierte Arthritis und die Psoriasisarthritis muss also angenommen werden, dass eine Erhöhung der Dosis keinen therapeutischen Nutzen hat.

#### **4.4.4.5 Zusammenfassung der Effektivitätsanalyse und Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien**

Alle drei von uns angewandten Auswertungsstrategien und auch die Subtypenanalyse kamen zu dem Ergebnis, dass durch eine höhere als die zugelassene Etanercept-Dosis keine Verbesserung des Therapieergebnisses gegenüber der Normaldosis erreicht wird. Dieses Ergebnis entspricht den

Erkenntnissen der Studie von Johnsen et al 2006 [22] an Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis. Auch in der bislang einzigen uns bekannten Publikation in der Kinderrheumatologie zum Thema Hochdosis- versus Normaldosis-Therapie mit Etanercept von Takei et al [45] galt das für 6 der 8 untersuchten Patienten. Alle 8 JIA-Patienten hatten während einer vorausgehenden, mindestens dreimonatigen Therapie mit Etanercept in Normaldosis keinen Behandlungserfolg gezeigt. Es wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass bei Therapieversagen nach drei Monaten Etanercepttherapie in Normaldosis die Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen auf eine höhere Dosis oder längere Therapiedauer zu gering ist und in diesem Fall eher auf eine Kombinationstherapie mit anderen DMARDs umgestiegen werden sollte.

Wichtig zu vermerken ist, dass bei der Studie von Takei et al die Aussagekraft durch die geringe Anzahl an eingeschlossenen Patienten (8 Kinder) sowie den hohen Anteil an Patienten mit einer systemischen Arthritis, die bekanntlich auf eine TNF $\alpha$ -Blockade nur unzureichend ansprechen, gering war. Durch die vorliegende Arbeit wurde an 547 JIA-Patienten zum ersten Mal der fehlende Zusammenhang zwischen einer höheren Dosis und einer höheren Wirksamkeit gezeigt. Laut unserer Studie muss zusätzlich davon ausgegangen werden, dass durch eine Hochdosistherapie kaum ein schnellerer Wirkungseintritt und auch keine bessere Wirksamkeit in einem bestimmten Zeitraum erzielt werden kann, als das durch eine Normaldosistherapie möglich ist.

Unabhängig von dem erstgenannten zusammenfassenden Ergebnis konnte in allen drei Auswertungsstrategien der Effektivitätsanalyse beobachtet werden, dass höhere PedACR Werte erreicht wurden, je später der Untersuchungszeitpunkt stattfand. Das heißt, im ersten Therapiejahr konnten durchschnittlich bessere Therapieergebnisse erzielt werden, je länger die Therapie fortgesetzt wurde. Dies gilt sowohl für die Patienten der Hochdosisgruppe als auch für die Patienten der Normaldosisgruppe als auch für die Patienten mit gemischter Dosis. Beobachtungen in diese Richtung wurden schon durch mehrere Studien gemacht, dazu gehören zum Beispiel die Studien von Lovell et al 2003 [30] und Horneff et al 2004 [16], aber auch kleinere Studien und Fallbeschreibungen wie die von Henrikson und Reiff 2004

[12], Kietz et al 2001 [23] und 2002 [24], Lahdenne et al 2003 [28] und Schmeling et al 2001 [45]. Die aufgeführten Studien geben teilweise kürzere oder längere Untersuchungszeiträume an als die vorliegende Arbeit und berichten zum Teil von einem anfänglich guten therapeutischen Effekt, der über die gesamte Zeitspanne erhalten blieb und in der sich nur noch einzelne Parameter weiter verbesserten. Generell können die Ergebnisse jedoch als übereinstimmend mit denen der vorliegenden Arbeit gesehen werden. Bei der Literaturrecherche fand sich jedoch auch eine Studie von Quartier et al 2003 [42], die das Gegenteil berichtet. Dies ist eine prospektive multizentrische Studie an 61 JIA-Patienten aus 18 französischen Zentren. 73% der Patienten erreichten nach dreimonatiger Therapie mindestens einen PedACR Score von 30, nach 12 Monaten Therapie lag der Anteil dieser Patienten jedoch nur noch bei 39%.

#### **4.4.5 Einfluss der Etanerceptdosis auf die Verträglichkeit der Therapie**

##### **4.4.5.1 Interpretation und Zusammenfassung der Nebenwirkungsanalyse auf Patientenebene**

Der Anteil der Patienten, die während des ersten Therapiejahres an unerwünschten Arzneimittelwirkungen litten, betrug 13,2%. Dieses Ergebnis bestätigt die gute Verträglichkeit von Etanercept, von der nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen ausgegangen wird [16, 27, 31]. Horneff et al hatten 2004 [16] die Daten des Deutschen Enbrel-Registers ausgewertet, hier wurde ein Anteil von 16,8% der Patienten ermittelt, bei denen Nebenwirkungen aufgetreten waren. Der etwas geringere Anteil in der vorliegenden Arbeit könnte zum einen an statistischen Schwankungen aufgrund der längeren Laufzeit des Registers und der höheren Patientenanzahl in unserer Studie liegen, zum anderen an unterschiedlichen Einschlusskriterien.

In der Gruppe der Patienten, die eine Hochdosistherapie mit Etanercept erhielten, waren anteilmäßig mehr Patienten betroffen (15,15%) als in der Gruppe der Patienten mit normaldosierter Etanercepttherapie (11,93%). Der  $\chi^2$ -Test, der hierfür einen p-Wert von 0,40 berechnet, zeigt jedoch keine

statistische Signifikanz. Demgegenüber hatten aber in der Hochdosisgruppe anteilmäßig weniger Patienten (37,50% der betroffenen Patienten dieser Gruppe bzw 5,68% der Gesamtgruppe) mehr als eine Nebenwirkung als in der Normaldosisgruppe (53,85% der betroffenen Patienten dieser Gruppe bzw 6,42% der Gesamtgruppe). Der  $\chi^2$ -Test für diesen Analyseschritt ergab einen p-Wert von 0,41. Dieser spricht ebenfalls nicht für statistische Signifikanz. Die Höchstzahl an unerwünschten Arzneimittelwirkungen pro Patient war in der Normaldosisgruppe höher (n=4) als in der Hochdosisgruppe (n=3). Die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von Therapieunverträglichkeit war dagegen in der Hochdosisgruppe höher (7,95% vs 3,67% in der Normaldosisgruppe). Insgesamt gesehen kann also gesagt werden, dass in diesem Vergleich Patienten, die eine Hochdosistherapie mit Etanercept erhielten, im ersten Therapiejahr nicht mehr Nebenwirkungen erlitten als Patienten unter Normaldosistherapie.

#### **4.4.5.2 Interpretation und Zusammenfassung der Nebenwirkungsanalyse auf Ereignisebene**

Die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen betrug, auf das Gesamtkollektiv gesehen, 0,32 Ereignisse pro Behandlungsjahr. Verglichen mit den Ergebnissen von Horneff et al [16], die mit den Daten aus demselben Register arbeiten und auf eine Rate von 0,12 Ereignissen pro Behandlungsjahr kommen, erscheint das oben genannte Ergebnis relativ hoch. Dies könnte in der Beobachtungsdauer der Patienten begründet sein, diese betrug in der vorliegenden Studie maximal 12 Monate, in der Studie von Horneff et al bis 48 Monate. Es könnte sein, dass Patienten, die während des ersten Behandlungsjahres keine Nebenwirkungen erleiden, auch bei fortgesetzter Behandlungsdauer eine geringe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen haben, während andere Patienten im ersten Behandlungsjahr mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen erleiden und die Therapie im ersten Behandlungsjahr abbrechen. Das oben genannte Ergebnis übersteigt auch den in der Studie von Lovell et al genannten Wert von 0,13 Ereignissen pro Behandlungsjahr, in dieser Studie wurden allerdings im Gegensatz zu unserer Lokalreaktionen und leichte Nebenwirkungen nicht miteinbezogen.

Nun zum Vergleich der Nebenwirkungen auf Ereignisebene zwischen Hochdosis- und Normaldosisgruppe: In der Hochdosisgruppe war die Häufigkeit von Ereignissen etwas geringer als in der Normaldosisgruppe (0,029 Ereignisse pro Monat vs 0,032 Ereignisse pro Monat). Auch das Verhältnis von leichten und schweren Nebenwirkungen war in der Hochdosisgruppe günstiger (73,33% vs 60% leichte Nebenwirkungen). Allerdings war die Fallzahl teilweise relativ gering (25 UAW gesamt in der Normaldosisgruppe), was die Aussagekraft einschränkt. Der  $\chi^2$ -Test ergab mit einem p-Wert von 0,18 keine statistische Signifikanz. Die einzige lebensbedrohliche Nebenwirkung trat in der Hochdosisgruppe auf.

Der Verlauf der aufgetretenen Nebenwirkungen war insgesamt gesehen günstig. Die meisten Nebenwirkungen heilten spontan aus (53,3% in der Hochdosisgruppe und 36,0% in der Normaldosisgruppe). Zu einem hohen Anteil an unerwünschten Ereignissen wurde keine Angabe zum Verlauf gemacht (26,7% der Gruppe  $>0,8$  und 48% der Gruppe  $\leq 0,8$ ). Der  $\chi^2$ -Test für den Vergleich zwischen spontaner Ausheilung und Ausheilung nach Intervention ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Hochdosis- und Normaldosisgruppe, der p-Wert betrug hier 0,76.

#### **4.4.5.3 Zusammenfassung der Nebenwirkungsanalyse insgesamt**

Insgesamt gesehen kann also gesagt werden, dass im Hinblick auf Häufigkeit, Schweregrad und Verlauf von Nebenwirkungen kein Unterschied gefunden werden konnte zwischen Patienten, die eine Hochdosistherapie mit Etanercept erhielten, und Patienten unter Normaldosistherapie. Zu vermerken ist allerdings, dass die einzige Nebenwirkung, die vom behandelnden Arzt als lebensbedrohlich eingestuft wurde, in der Gruppe der hochdosiert behandelten Patienten auftrat.

#### **4.4.6 Einschränkungen durch das Studiendesign**

Bedeutende erkenntnistheoretische Nachteile ergeben sich aus der Tatsache, dass zur Beantwortung unserer Fragestellung keine interventionelle, randomisierte und verblindete Studie durchgeführt werden konnte. Die vorgestellten Ergebnisse können nur zur Erstellung begründeter Hypothesen

dienen oder empirische Evidenz zur Stärkung bereits bestehender Hypothesen liefern, prospektive, randomisierte, placebokontrollierte und doppelverblindete Studien sind zur Überprüfung dieser Hypothesen notwendig.

Die Arbeit mit Daten aus dem Deutschen Enbrel-Register birgt sowohl in der Erhebung der Daten wie auch in der Auswertung ein gewisses Fehlerpotential. Die aus dem Register extrahierten Daten wurden teilweise bereits Jahre zuvor von vielen verschiedenen Ärzten und anderem medizinischen Personal aus verschiedenen Behandlungszentren erhoben, sind teilweise lückenhaft oder nicht mehr vollständig nachvollziehbar. Bestimmte Daten, die für unsere Fragestellung entscheidend wären, wie Dosisänderungen oder Nebenwirkungen, wurden vielleicht nicht oder nicht so zuverlässig erhoben, weil die erhebende Person nicht unbedingt unsere Fragestellung im Blick hatte.

Die Zuteilung der Patienten zu Hochdosis- und Normaldosisgruppe erfolgte nicht in einem randomisierten Verfahren, sondern die Höhe der Dosis wurde vom behandelnden Arzt festgelegt und ist durch die Erfahrungswerte des Arztes, den Ausprägungstyp und –grad der Krankheit und individuelle Faktoren des Patienten und seiner Sorgeberechtigten beeinflusst. Außerdem wurde die Höhe der Dosis nicht selten variiert, was zu einer relativ großen gemischten Dosisgruppe in unserer Studie führt, die zu unserer Fragestellung keinen Beitrag leisten kann. Des Weiteren wurden in unserer Arbeit, um möglichst viele Patienten in die Studie einschließen zu können, zur Hochdosisgruppe alle Patienten gezählt, die mehr als die zugelassene Dosierung erhalten hatten. Schon eine Überschreitung der zugelassenen Dosis von 0,01mg pro kg Körpergewicht pro Woche führte zur Zuteilung des Patienten in die Hochdosisgruppe. Der Unterschied zwischen der Etanerceptdosis eines Patienten der Normaldosisgruppe und eines Patienten der Hochdosisgruppe kann also teilweise auch nur gering sein. Eine weitere Studie, die für die Hochdosisgruppe eine 1,5fache oder doppelte Dosis fordert, würde in diesem Punkt zu genaueren Ergebnissen führen.

Die Zeitabstände zwischen den Untersuchungszeitpunkten und die Gesamtbehandlungsdauer wurden ebenfalls vom behandelnden Arzt individuell festgelegt. Deshalb wurden verschiedene Auswertungsstrategien entwickelt, um

hier retrospektiv zum einen (in der LOCF-Analyse) möglichst alle Patienten erfassen zu können, andererseits aber auch (in der Per Protokoll-Analyse) durch exakte Einhaltung der definierten Zeitabstände eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu erzielen. Durch prospektiv festgelegte Behandlungszeiträume und Kontrolluntersuchungen hätte eine größere Genauigkeit und eine höhere Evidenz erzielt werden können.

Viele der von uns analysierten Patienten erhielten im untersuchten Zeitraum außer Etanercept verschiedenste andere Medikamente in unterschiedlichen Dosierungen über unterschiedlich lange Behandlungszeiträume. Der Einfluss dieser Begleitmedikationen auf das aufgetretene Nebenwirkungsspektrum konnte aufgrund der Vielschichtigkeit nicht näher untersucht werden, er muss aber als Störgröße im Blick behalten werden.

Das in dieser Arbeit definierte Einschlusskriterium, das mindestens eine Follow-up Untersuchung fordert, war für die Analyse der Effektivität notwendig. Bei der Untersuchung der aufgetretenen Nebenwirkungen ergibt sich hieraus jedoch folgender Nachteil: Patienten, bei denen im Zeitintervall zwischen Behandlungsbeginn und erstem Kontrolluntersuchungstermin unerwünschte Arzneimitteluntersuchungen auftraten und die die Etanercepttherapie vor der ersten Follow-up Untersuchung abbrachen, wurden nicht in die Studie aufgenommen, d.h. diese Daten gehen nicht in die Nebenwirkungsanalyse ein.

Da der Beobachtungszeitraum auf das erste Behandlungsjahr beschränkt bleibt, können auch keine Aussagen über Nebenwirkungen gemacht werden, die nach dieser Zeit auftraten.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

In der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis mit Etanercept muss konsequenter auf die Einhaltung der zugelassenen Dosis von 2x0,4mg/kg KG/Woche geachtet werden. Bei höherer Dosis kann nicht von einer Steigerung der Effektivität der Therapie ausgegangen werden. Auch bei Vorliegen der Subtypen Enthesitis-assoziierte Arthritis oder Psoriasisarthritis, bei denen eine Etanercepttherapie häufig hochdosiert erfolgt, scheint die höhere Dosierung keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen zu bringen.

Gerade bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen sollte die Gefahr der Entwicklung von schwerwiegenden Nebenwirkungen mit Folgeschäden und das bislang unzureichend erforschte Risiko der Entwicklung von Langzeitschäden und Neoplasien Grund genug für mehr Vorsicht und Genauigkeit sein. Die mittlerweile vorhandene Präparation mit niedrigeren Dosen (10 mg/Flasche) kann eine exakte Dosierung erleichtern und helfen, Kosten einzusparen.

Die Ergebnisse dieser Studie können nur als explorativ und somit hypothesengenerierend betrachtet werden. Weitere Dosis-Wirkungsuntersuchungen von Etanercept bei Kindern und Jugendlichen in Studien mit höheren wissenschaftlichen Evidenzgraden wären wünschenswert.

## 5 Zusammenfassung

**Ziel:** Wirksamkeit und Verträglichkeit der Hochdosistherapie mit Etanercept ( $>0,8\text{mg/kg KG/Woche}$ ) im Vergleich zur Normaldosistherapie an Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis zu untersuchen.

**Methoden:** Es wurden Daten aus dem Deutschen JIA-Enbrel-Register ausgewertet. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: Hochdosisgruppe ( $>0,8\text{mg/kg KG/Woche}$ ), Normaldosisgruppe ( $\leq 0,8\text{mg/kg KG/Woche}$ ), und gemischte Dosisgruppe (Dosierung wechselte zwischen  $>0,8\text{mg}$  und  $\leq 0,8\text{mg/kg KG/Woche}$ ). Die Effektivität der Therapie wurde anhand der PedACR-Scores 30, 50 und 70 nach 3, 6 und 12 Monaten bestimmt. Zur Untersuchung der Verträglichkeit der Etanercepttherapie wurden in den verschiedenen Dosisgruppen jeweils die Häufigkeit, der Schweregrad und der Verlauf der Nebenwirkungen ermittelt sowie die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von Unverträglichkeit.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten 547 Patienten aus dem Deutschen JIA-Enbrel-Register rekrutiert werden. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten wurde über das gesamte erste Therapiejahr oder zumindest abschnittsweise mit einer höheren als der zugelassenen Etanerceptdosis behandelt. Hierbei unterschied sich die Effektivität der Hochdosistherapie nicht von der Effektivität der Normaldosistherapie.

In der Hochdosisgruppe war die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von Unverträglichkeit höher und es trat eine lebensbedrohliche Nebenwirkung auf, was in der Normaldosisgruppe nicht der Fall war. Ansonsten konnten keine Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen Hochdosisgruppe und Normaldosisgruppe festgestellt werden.

**Schlussfolgerung:** In der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis mit Etanercept muss konsequenter auf die Einhaltung der zugelassenen Dosis von  $2 \times 0,4\text{mg/kg KG/Woche}$  geachtet werden. Bei Erhöhung der Dosis kann nicht

von einer Steigerung der Effektivität der Therapie ausgegangen werden. Gerade bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen sollte das bislang unzureichend erforschte Risiko der Entwicklung von Langzeitschäden und Neoplasien Grund genug für mehr Vorsicht und Genauigkeit sein.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 BATHON JM, MARTIN RW, FLEISCHMANN RM, TESSER JR, SCHIFF MH, KEYSTONE EC, GENOVESE MC, WASKO MC, MORELAND LW, WEAVER AL, MARKENSON J, FINCK BK: *A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis* N Engl J Med 2000; 343(22):1586-93
- 2 BORTZ J, SCHUSTER C: *Statistik für Human und Sozialwissenschaftler* Springer 7. Aufl 2010
- 3 CASSIDY JT, LEVINSON JE, BASS JC, BAUM J, BREWER EJ, FINK CW, HANSON V, JACOBS JC, MASI AT, SCHALLER JG, FRIES JF, MCSHANE D, YOUNG D: *A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis* Arthritis Rheum 1986; 29(2):274-81
- 4 CASSIDY JT, PETTY RE: *Textbook of pediatric rheumatology* Saunders 5. Auflage 2005, 88-238
- 5 DANNER S, SORDET C, TERZIC J, DONATO L, VELTEN M, FISCHBACH M, SIBILIA J: *Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France* J Rheumatol 2006; 33:1377–81
- 6 DUFFY CM: *Health outcomes in pediatric rheumatic diseases* Curr Opin Rheumatol 2004; 16: 102-8
- 7 GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDRHEUMATOLOGIE: *Informationen über juvenile idiopathische Arthritis* 2009; <http://www.agkjr.de/jiaa.98.html>
- 8 GIANNINI EH, RUPERTO N, RAVELLI A, LOVELL DJ, FELSON DT, MARTINI A: *Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis* Arthritis Rheum 1997; 40:1202-1209
- 9 GROM AA, MURRAY KJ, LUYRINK L, EMERY H, PASSO MH, GLASS DN ET AL: *Patterns of expression of tumor necrosis factor  $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\beta$ , and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy* Arthritis Rheum 1996; 39:1703–10
- 10 HASHKES PJ, LAXER RM: *Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis* JAMA 2005; 294(13):1671-84
- 11 HEILIGENHAUS A, HORNEFF G, GREINER K, MACKENSEN F, ZIERHUT M, FOELDVARI I, MICHELS H: *Die Inhibitoren von Tumor Nekrose Faktor alpha zur Behandlung von Arthritis und Uveitis im Kindesalter* Klin Monatsbl Augenheilkd 2007; 224:526-31
- 12 HENRIKSON M, REIFF A: *Prolonged Efficacy of Etanercept in Refractory Entesitis-Related Arthritis* J Rheumatol 2004; 31:2055–61

- 13 HORNEFF G, DE BOCK F, FOELDVARI I, GIRSCHICK HJ, MICHELS H, MOEBIUS D, SCHMELING H AND THE GERMAN AND AUSTRIAN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY COLLABORATIVE STUDY GROUP: *Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) - preliminary data from the German JIA Registry* Ann Rheum Dis 2009; 68:519-525
- 14 HORNEFF G, ECKERT MW: *Complete Control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis: Data of the German registry on 909 JIA patients* Ann Rheum Dis 2008; 67:68
- 15 HORNEFF G, FORSTER J, SEYBERTH HW, MICHELS H FÜR DIE ARBEITSGEMEINSCHAFT KINDER- UND JUGENDRHEUMATOLOGIE: *Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Kinder und Jugendrheumatologie zur Therapie mit Etanercept (P75 TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Immunglobulininfusionsprotein)* Z Rheumatol 2000; 59:365-369
- 16 HORNEFF G, SCHMELING H, BIEDERMANN T, FOELDVARI I, GANSER G, GIRSCHICK HJ, HOSPACH T, HUPPERTZ HI, KEITZER R, KÜSTER RM, MICHELS H, MOEBIUS D, ROGALSKI B, THON A FOR THE PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY COLLABORATIVE GROUP: *The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis* Ann Rheum Dis 2004; 63:1638–1644
- 17 HORNEFF G, WAHN V: *Juvenile idiopathische Arthritis* in Bachert C: *Pädiatrische Allergologie und Immunologie* Elsevier, Urban&Fischer 2005; 768-82
- 18 HORNEFF G: *Einsatz von Biologika bei der juvenilen idiopathischen Arthritis - Konsensus-Statement des 7. Wörlitzer Expertengesprächs 2004 für die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie* Z Rheumatol 2006; 65:152–158
- 19 HORNEFF G: *Stellenwert der neuen Biologicals und Zytokinantagonisten in der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)* Z Rheumatol 2005; 64:317–326
- 20 HUPPERTZ HI, HORNEFF G, ZEPP F: *Juvenile Idiopathische Arthritis* in LENTZE MJ, SCHAUB J, SCHULTE FJ, SPRANGER J: *Pädiatrie Grundlagen und Praxis* Springer 3. Aufl 2003; 662-676
- 21 HYRICH KL, SYMMONS DPM, WATSON KD, SILMAN AJ ON BEHALF OF THE BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY BIOLOGICS REGISTER: *Comparison of the Response to Infliximab or Etanercept Monotherapy With the Response to Cotherapy With Methotrexate or Another Disease-Modifying Antirheumatic Drug in Patients With Rheumatoid Arthritis* Arthritis Rheum 2006; 54(6):1786-94
- 22 JOHNSEN AK, SCHIFF MH, MEASE PJ, MORELAND LW, MAIER AL, COBLYN JS, HELFGOTT SM, LEFF JA, WEINBLATT ME: *Comparison of 2 Doses of Etanercept (50 vs 100 mg) in Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Double Blind Study* J Rheumatol 2006; 33: 659-64
- 23 KIETZ DA, PEPMUELLER PH, MOORE TL: *Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis* J Rheumatol 2001;28:360–2.

- 24 KIETZ DA, PEPMUELLER PH, MOORE TL: *Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period* Ann Rheum Dis 2002;61:171–3.
- 25 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 1998; 57: 241-242
- 26 KRÜGER K, MANGER B UND DIE KOMMISSION PHARMAKOTHERAPIE DER DGRH: *Leflunomid als Kombinationspartner von TNF-Blockern bei Methotrexat-Unverträglichkeit* Z Rheumatol 2009; 68:165-8
- 27 KUEMMERLE-DESCHNER JB, HORNEFF G: *Safety and efficacy of once-weekly application of Etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis* Rheumatol Int 2007; 28:153–156
- 28 LAHDENNE P, VAHASALO P, HONKANEN V: *Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study.* Ann Rheum Dis 2003;62:245–7.
- 29 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 2000; 342:763-769
- 30 LOVELL DJ, GIANNINI EH, REIFF A, JONES OY, SCHNEIDER R, OLSON JC, STEIN LD, GEDALIA A, ILOWITE NT, WALLACE CA, LANGE M, FINCK BK BURGE DJ FOR THE PEDIATRIC RHEUMATOLOGY COLLABORATIVE STUDY GROUP: *Long-Term Efficacy and Safety of Etanercept in Children With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis - Interim Results From an Ongoing Multicenter, Open-Label, Extended-Treatment Trial* Arthritis Rheum 2003; 48:218-26
- 31 LOVELL DJ, REIFF A, JONES OY, SCHNEIDER R, NOCTON J, STEIN LD, GEDALIA A, ILOWITE NT, WALLACE CA, WHITMORE JB, WHITE B, GIANNINI EH FOR THE PEDIATRIC RHEUMATOLOGY COLLABORATIVE STUDY GROUP: *Long-Term Safety and Efficacy of Etanercept in Children With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis* Arthritis Rheum 2006; 54(6):1987-94
- 32 MANGER B, MICHELS H, NÜSSLEIN HG, SCHNEIDER M, SIEPER J UND DIE KOMMISSION PHARMAKOTHERAPIE DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR RHEUMATOLOGIE: *Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Stand März 2006)* Z Rheumatol 2007; 66(1):72-5
- 33 MANNERS PJ, BOWER C: *Worldwide prevalence of juvenile arthritis: why does it vary so much?* J Rheumatol 2002; 29:1520-1530

- 34 MEASE PJ, GOFFE BS, METZ J, VANDERSTOEP A, FINCK B, BURGE DJ: *Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis - a randomised trial* Lancet 2000; 356:385–90
- 35 MINDEN K, NIEWERTH M, LISTING J, BIEDERMANN T, BOLLOU M, SCHÖNTUBE M, ZINK A: *Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis* Arthritis Rheum 2002; 46:2392–2401
- 36 MINDEN K: *What are the costs of childhood-onset rheumatic disease?* Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20(2):223-240
- 37 MORELAND LW, SCHIFF MH, BAUMGARTNER SW, TINDALL EA, FLEISCHMANN RM, BULPITT KJ, WEAVER AL, KEYSTONE EC, FURST DE, MEASE PJ, RUDERMAN EM, HORWITZ DA, ARKFELD DG, GARRISON L, BURGE DJ, BLOSCH CM, LANGE MLM, McDONNELL ND, WEINBLATT ME: *Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis - A Randomized, Controlled Trial* Ann Intern Med 1999; 130:478-486
- 38 NIVEDITHA MOHAN N, EDWARDS ET, CUPPS TR, OLIVERIO PJ, SANDBERG G, CRAYTON H, RICHERT JR, SIEGEL JN: *Demyelination Occurring During Anti-Tumor Necrosis Factor a Therapy for Inflammatory Arthritides* Arth Rheum 2001; 44(12): 2862-9
- 39 OBERPICHLER-SCHWENK H: *Frühe Rheumatherapie* MMP 2008; 31:323
- 40 OEN K, MALLESON PN, CABRAL DA, ROSENBERG AM, PETTY RE, CHEANG M: *Disease Course and Outcome of Juvenile Rheumatoid Arthritis in a Multicenter Cohort* J Rheumatol 2002; 29:1989–99
- 41 PETTY RE, SOUTHWOOD TR, MANNERS P, BAUM J, GLASS DN, GOLDENBERG J, HE X, MALDONALDO-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 2001; 31:390-392
- 42 QUARTIER P, TAUPIN P, BOURDEAUT F, LEMELLE I, PILLET P, BOST M, SIBILIA J, KONE-PAUT I, GANDON-LALOUM S, LEBIDEAU M, BADER-MEUNIER B, MOUY R, DEBRE M, LANDAIS P, PRIEUR AM: *Efficacy of Etanercept for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis According to the Onset Type* Arthritis Rheum 2003; 48(4):1093-1101
- 43 REIFF A, SHAHAM B, WOOD BP, BERNSTEIN BH, STANLEY P, SZER IS: *High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis* Clin Exp Rheumatol 1995; 13(1):113-8
- 44 RUPERTO N, RAVELLI A, FALCINI F, LEPORE L, DE SANCTIS R, ZULIAN F, BUONCOMPAGNI A, SARDELLA ML, STRANO C, ALLESIO M, VIOLA S, MARTINI A: *Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate* Ann Rheum Dis 1998; 57:38-41

- 45 SCHMELING H, MATHONY K, JOHN V, KEYBER G, BURDACH S, HORNEFF G: *A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study* Ann Rheum Dis 2001; 60:410-412
- 46 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
- 47 TAKEI S, GROH D, BERNSTEIN B, SHAHAM B, GALLAGHER K, REIFF A: *Safety and Efficacy of High Dose Etanercept in Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis* J Rheumatol 2001; 28:1677–80
- 48 TSE SML, LAXER RM, BABYN PS, DORIA AS: *Radiologic Improvement of Juvenile Idiopathic Arthritis-Enthesitis-Related Arthritis Following Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Blockade with Etanercept* J Rheumatol 2006; 33:1186–8
- 49 TZARIBACHEV N, KÜMMERLE-DESCHNER J, EICHNER M, HORNEFF G: *Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years* Rheumatol Int 2008; 28(10):1031-34
- 50 WEINBLATT ME, KREMER JM, BANKHURST AD, BULPITT KJ, FLEISCHMANN RM, FOX RI, JACKSON CG, LANGE M, BURGE DJ: *A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate* N Engl J Med 1999; 340(4):253-59
- 51 WYETH PHARMA GMBH: *Fachinformation Enbrel* 2009
- 52 ZINK A, HUSCHER D, SCHNEIDER M: *Die Kerndokumentation der Rheumazentren – Bilanz nach 12 Jahren* Z Rheumatol 2006; 65:144–151

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Nikolay Tzaribachev für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung und Zusammenarbeit. Er gab mir immer wieder wichtige gedankliche Anstöße, beantwortete meine Fragen und begleitete den Entwicklungsprozess meiner Promotion.

Herrn Christoph Meißner danke ich für die Beratung und die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Frau Prof. Dr. Reinhild Klein danke ich für die freundliche Übernahme der Betreuung meiner Promotionsarbeit.

Frau Doris Hertle danke ich für ihr aufmerksames Korrekturlesen.

Ein spezieller Dank geht an meinem Ehemann Markus für Tipps und Kniffe zum Umgang mit Computern und Datenmengen, klaglose Übernahme von Haushalts- und Elternpflichten und unermüdliches liebevolles Anspornen und Motivieren.

Meine vier Kinder wurden während meiner vielen Stunden am Computer liebevoll betreut von meinen Eltern Wilhelm und Irma Tamm, meinen Geschwistern Alexander, Daniel, Esther und Benjamin, Rico und Sophie Kröher und Daniel und David Soldner. Ich danke euch!