

Aus der Asklepios Klinik Altona  
Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie,  
Nephrologie

**Effektivität von Methotrexat in der Behandlung von  
juveniler idiopathischer Psoriasisarthritis und  
Enthesitis-assoziiierter juveniler idiopathischer Arthritis**

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

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

**vorgelegt von  
Geitz, Katharina Caroline**

**2019**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. I. Kötter  
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Kümmerle-Deschner

Tag der Disputation: 19.12.2018

# A. Inhaltsverzeichnis

A. Inhaltsverzeichnis.....	III
B. Tabellenverzeichnis.....	VI
C. Abbildungsverzeichnis.....	VI
D. Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Juvenile idiopathische Arthritis.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Juvenile idiopathische Psoriasisarthritis (psorJIA).....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Pathogenese der psorJIA.....	6
1.2.2 Klinische Manifestation der psorJIA.....	7
1.2.3 Psoriasis.....	8
1.2.4 Daktylitis.....	8
1.2.5 Nageltüpfelung.....	9
<b>1.3 Enthesitis-assoziierte juvenile idiopathische Arthritis (EAA).....</b>	<b>9</b>
1.3.1 Pathogenese der EAA.....	10
1.3.2 Klinische Manifestation der EAA.....	11
1.3.3 Entesen und Enthesitis.....	12
<b>1.4 Therapie.....</b>	<b>13</b>
1.4.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).....	13
1.4.2 Glucocorticoide.....	13
1.4.3 Basistherapeutika.....	14
1.4.4 Methotrexat.....	14
1.4.5 TNF-Antagonisten.....	16
1.4.6 Nicht-medikamentöse Therapie.....	17
<b>1.5 PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) Kriterien.....</b>	<b>17</b>
<b>2 Fragestellung und Hypothese.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Hypothese.....</b>	<b>19</b>
<b>3 Material &amp; Methodik.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Auswahl der Patienten.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2 Patientenkollektiv.....</b>	<b>20</b>
<b>3.3 Ablauf der Arzttermine.....</b>	<b>20</b>
3.3.1 Krankheitsbezogene Anamnese.....	21
3.3.2 Körperliche Untersuchung.....	21
3.3.3 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).....	21

3.3.4	Laboruntersuchungen .....	22
<b>3.4</b>	<b>Anpassung der Methotrexattherapie .....</b>	<b>22</b>
<b>3.5</b>	<b>Sammeln der Daten .....</b>	<b>22</b>
<b>3.6</b>	<b>JIA ACR Ansprechen.....</b>	<b>24</b>
<b>3.7</b>	<b>Signifikanzniveau <math>\alpha</math>, p-Wert und Nullhypothese .....</b>	<b>24</b>
<b>3.8</b>	<b>Konfidenzintervall (CI).....</b>	<b>25</b>
<b>3.9</b>	<b>Auswertung .....</b>	<b>25</b>
<b>3.10</b>	<b>Ethik .....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientengruppen .....</b>	<b>26</b>
4.1.1	Patienten mit Enthesitis-assoziiierter juveniler idiopathischer Arthritis .....	26
4.1.2	Patienten mit juveniler idiopathischer Psoriasisarthritis .....	26
<b>4.2</b>	<b>Methotrexat-Dosis .....</b>	<b>27</b>
<b>4.3</b>	<b>Aktive Gelenke .....</b>	<b>28</b>
<b>4.4</b>	<b>Eingeschränkt bewegliche Gelenke.....</b>	<b>30</b>
<b>4.5</b>	<b>Schmerzhafte Gelenke .....</b>	<b>32</b>
<b>4.6</b>	<b>Geschwollene Gelenke.....</b>	<b>34</b>
<b>4.7</b>	<b>Enthesitis-Stellen.....</b>	<b>36</b>
<b>4.8</b>	<b>Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).....</b>	<b>39</b>
<b>4.9</b>	<b>PAIN-Score .....</b>	<b>41</b>
<b>4.10</b>	<b>VAS-Score .....</b>	<b>43</b>
<b>4.11</b>	<b>Physician global assessment (Aktivität der Erkrankung).....</b>	<b>45</b>
<b>4.12</b>	<b>CrP-Werte .....</b>	<b>48</b>
<b>4.13</b>	<b>Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) .....</b>	<b>49</b>
<b>4.14</b>	<b>ACR 25/50/70 Ansprechen .....</b>	<b>50</b>
<b>4.15</b>	<b>Uveitis anterior.....</b>	<b>51</b>
<b>4.16</b>	<b>Daktylitis .....</b>	<b>51</b>
<b>4.17</b>	<b>Modifizierter Schober-Test .....</b>	<b>51</b>
<b>4.18</b>	<b>Mundöffnung.....</b>	<b>51</b>
<b>4.19</b>	<b>Radiologische Veränderungen.....</b>	<b>52</b>
<b>4.20</b>	<b>Nebenwirkungen von Methotrexat .....</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>53</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der Methodik .....</b>	<b>53</b>
<b>5.2</b>	<b>Vergleichende Studien .....</b>	<b>54</b>
5.2.1	Studien zur Therapie der JIA mit MTX .....	54

5.2.2	Clipper-Studie.....	56
5.2.3	Vergleichende Studien zu MTX in der Erwachsenenrheumatologie .....	57
<b>5.3</b>	<b>Nebenwirkungen von Methotrexat .....</b>	<b>60</b>
<b>5.4</b>	<b>Ergebnisse psorJIA .....</b>	<b>62</b>
<b>5.5</b>	<b>Ergebnisse EAA.....</b>	<b>63</b>
<b>5.6</b>	<b>Ergebnisse im Vergleich .....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>8</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>VI</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>VII</b>

## **B. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: ILAR-Kriterien der einzelnen JIA-Subgruppen.....	3
Tabelle 2: Typischer Gelenkbefall und extraartikuläre Manifestationen bei den verschiedenen Subgruppen der JIA .....	4
Tabelle 3: Patientencharakteristika vor der Behandlung mit Methotrexat (SD=Standardfehler).....	27
Tabelle 4: Durchschnittliche Anzahl der Werte nach neun Monaten MTX-Therapie und die damit verbundenen Veränderungen der EAA-Patienten in Prozent (SD=Standardfehler) .....	47
Tabelle 5: Durchschnittliche Anzahl der Werte nach neun Monaten MTX-Therapie und die damit verbundenen Veränderungen der psorJIA-Patienten in Prozent (SD=Standardfehler) .....	47

## **C. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Veränderung der aktiven Gelenke der EAA-Patienten während der neun Monate Behandlung mit MTX .....	28
Abbildung 2: Veränderung der aktiven Gelenke der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX.....	29
Abbildung 3: Veränderung der eingeschränkt beweglichen Gelenke der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX.....	30
Abbildung 4: Veränderung der eingeschränkt beweglichen Gelenke der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX.....	31
Abbildung 5: Veränderung der schmerzhaften Gelenke der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	32
Abbildung 6: Veränderung der schmerzhaften Gelenke der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	33
Abbildung 7: Veränderung der geschwollenen Gelenke der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	34
Abbildung 8: Veränderung der geschwollenen Gelenke der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	35

Abbildung 9: Veränderung der Enthesitisstellen der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	36
Abbildung 10: Veränderungen der Enthesitisstellen der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	37
Abbildung 11: Durchschnittliche Anzahl der Werte der EAA-Gruppe zu Beginn der Therapie mit MTX, nach 3, 6 und 9 Monaten .....	38
Abbildung 12: Durchschnittliche Anzahl der Werte der psorJIA-Patienten zu Beginn der Therapie mit MTX, nach 3, 6 und 9 Monaten .....	38
Abbildung 13: Veränderung der CHAQ-Werte der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	39
Abbildung 14: Veränderung der CHAQ-Werte der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX.....	40
Abbildung 15: Veränderung der PAIN-Werte der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	41
Abbildung 16: Veränderung der PAIN-Werte der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	42
Abbildung 17: Veränderung der VAS-Werte der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	43
Abbildung 18: Veränderung der VAS-Werte der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	44
Abbildung 19: Veränderung der PGA der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX .....	45
Abbildung 20: Veränderung der PGA der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX.....	46
Abbildung 21: Veränderung der CrP-Werte der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX.....	48
Abbildung 22: Veränderung der CrP-Werte der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX.....	49
Abbildung 23: ACR25/50/70 und inaktiver Status der EAA-Patienten in Prozent nach 9 Monaten Behandlung mit MTX .....	50
Abbildung 24: ACR25/50/70 und inaktiver Status der psorJIA-Patienten in Prozent nach 9 Monaten Behandlung mit MTX.....	50

## **D. Abkürzungsverzeichnis**

ACR	American College of Rheumatology
Anti-TNF	Anti-Tumornekrosefaktor
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CHAQ	Childhood health assessment questionnaire
CRP	C- reaktives Protein
DIP	distale Interphalangealgelenke
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug
EAA	Enthesitis-assoziierte juvenile idiopathische Arthritis
HLA-B	Human Leukocyt Antigen-B
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MHC	Major Histocompatibility Complex
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PAIN	Patient's assessment of the child's pain-score
PGA	Physician global assessment
PIP	proximale Interphalangealgelenke
psorJIA	juvenile idiopathische Psoriasisarthritis
TLR	Toll-like-Rezeptor
VAS	Patient's global assessment of the child's allover well-being score



# 1. Einleitung

## 1.1 Juvenile idiopathische Arthritis

Die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung im Kindesalter ist die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) (Gare, 1996, Benoit and Hamm, 2009). Die Inzidenz der JIA liegt bei 4-6 Erkrankungen pro 100.000 Kinder. Es werden ca. 750 bis 1500 Neuerkrankungen jedes Jahr verzeichnet. Die Prävalenz beträgt 20-30/100.000 Kinder (Biber, 2006).

Die JIA ist eine fortschreitende Gelenkentzündung, welche zu Schäden an Gelenken, Knorpeln und dem Kapselapparat führen kann.

Die Diagnose JIA wird gestellt, wenn eine chronische, seit mindestens sechs Wochen persistierende Arthritis mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 16. Lebensjahr besteht und andere Ursachen wie beispielsweise Arthritis bei Morbus Crohn oder infektiöse Arthritis ausgeschlossen werden können.

Die bis heute gültigen und verwendeten Kriterien zur Klassifizierung und Diagnostik der JIA wurden 1993 von der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) aufgestellt und verschiedentlich revidiert (Minden, 2008, Petty et al., 2004).

Hierbei wurden insgesamt sieben Subgruppen der JIA festgelegt, für jede dieser ILAR-Kategorien müssen folgende Ausschlusskriterien berücksichtigt werden.

Ausschlusskriterien:

- a) Ärztlich gesicherte Psoriasis beim Patienten selbst oder einem Verwandten 1. Grades
- b) Arthritis bei einem HLA-B27 positiven Jungen mit Erkrankungsbeginn nach dem 6. Lebensjahr
- c) Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom, akute anteriore Uveitis bei einem Verwandten ersten Grades
- d) Rheumafaktor-Nachweis bei zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens drei Monaten
- e) Zeichen einer systemischen Arthritis

Die sieben Subtypen der JIA sind:

- Systemische Arthritis, auch Morbus Still genannt
- Oligoartikuläre Arthritis (die Anzahl der betroffenen Gelenke liegt bei <5)
- Polyartikuläre Arthritis (die Anzahl der betroffenen Gelenke liegt bei >5), Rheumafaktor negativ
- Polyartikuläre Arthritis, Rheumafaktor positiv
- Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)
- Psoriasisarthritis (psorJIA)
- Andere Arthritiden (nicht klassifizierbar)

Bei allen JIA-Formen steht die Arthritis im Mittelpunkt, diese kann mit Schwellung, Schmerz und Bewegungseinschränkungen einher gehen. Auch Überwärmung und Ergussbildung sind typische Beschwerdebilder sowie eine Morgensteifigkeit der Gelenke.

In der Regel werden sowohl die Enthesitis-assoziierte als auch die Psoriasisarthritis zu den Spondyloarthritiden gezählt. Unter Spondyloarthritiden versteht man Erkrankungen, die mit dem Auftreten des HLA-B27 assoziiert sind und bei der die Patienten unter einer Sakroiliitis leiden.

HLA-B27 gehört zum humanen Leukozyten-Antigen-System (HLA), dem Hauptkompatibilitätskomplex (MHC). Die HLA-Gene sind auf dem Chromosom 6 lokalisiert. Die Aufgabe des HLA-Systems besteht darin, Zelloberflächenmoleküle zu kodieren, die wiederum darauf spezialisiert sind den T-Zell-Rezeptoren auf T-Zellen Antigenpeptide zu präsentieren.

Das HLA-System wird in zwei Klassen unterteilt, die Klasse-I-Moleküle kodieren für die HLA-Merkmale A, B und C. Diese Moleküle sind Heterodimere, bestehend aus einer  $\alpha$ -Kette sowie einer  $\beta$ -Kette. Sie werden auf den Oberflächen aller kernhaltigen Zellen exprimiert. An den Oberflächen der Klasse-I-Moleküle befindet sich eine Bindungstasche, die von der  $\alpha$ -Kette gebildet wird, dort kann ein antigenes Peptid gebunden werden. Durch diese Bindung kann eine T-Zelle das Peptid erkennen und aktivieren.

Klasse-I-Moleküle präsentieren von der Zelle selbst synthetisierte Peptide (Wagner and Dannecker, 2013d).

Tabelle 1: ILAR-Kriterien der einzelnen JIA-Subgruppen

<b>JIA-Subgruppe</b>	<b>Definition</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
Systemische Arthritis	Arthritis und intermittierendes Fieber (mindestens zwei Wochen) und min. ein weiteres Kriterium:	a, b, c, d
	flüchtiger erythematöser Hautausschlag	
	generalisierte Lymphknotenvergrößerung	
	Hepato- und/oder Splenomegalie	
	Serositis	
Oligoarthritis	Arthritis in 1-4 Gelenken innerhalb der ersten sechs Erkrankungsmonate	
a) persistierend	kumulativ in Verlauf maximal 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen	a, b, c, d, e
b) erweitert	nach den ersten 6 Monaten werden mehr als 4 Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen	a, b, c, d, e
Polyarthritis, seronegativ	Arthritis in >4 Gelenken	a, b, c, d, e
	Rheumafaktor negativ	
Polyarthritis, seropositiv	Arthritis in >4 Gelenken	a, b, c, e
	Rheumafaktor positiv	
Enthesitis - assoziierte Arthritis	Arthritis und Enthesitis oder min. zwei der folgenden Kriterien	a, d, e
	Druckschmerz über den Iliosakralgelenken	
	entzündlicher Rückenschmerz lumbosakral	
	HLA-B-27-Nachweis	
	Junge mit einem Erkrankungsbeginn >6 Jahre	
	akute anteriore Uveitis	
	ankylosierende Spondylitis, EAA Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reitersyndrom	
Psoriasisarthritis	Arthritis und Psoriasis oder min. zwei der folgenden Kriterien	b, c, d, e
	Daktylitis	
	Nagelveränderungen	
	Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades	

Tabelle 2: Typischer Gelenkbefall und extraartikuläre Manifestationen bei den verschiedenen Subgruppen der JIA

<b>JIA- Subgruppe</b>	<b>Gelenkbefall</b>	<b>Extraartikuläre Manifestation</b>
Systemische Arthritis	jeder Gelenkbefall möglich	Fieberspitzen, Exanthem, Hepatomegalie, Splenomegalie, Lymphadenopathie, Perikarditis, Pleuritis, Vaskulitis, Minderwuchs
Oligoarthritis	asymmetrischer Befall, v.a. der unteren Extremitäten (Sprung-und Kniegelenke)	Chronische anteriore Uveitis
Extended Oligoarthritis	im Verlauf symmetrisch, Übergang auf die oberen Extremitäten (Hand und Ellenbogen)	Chronische anteriore Uveitis
Polyarthritis, seronegativ	symmetrisch, alle Gelenke, besonders Finger und Hand	Subfebrile Temperaturen, Tenosynovitis, anteriore Uveitis
Polyarthritis, seropositiv	symmetrisch, alle Gelenke, besonders Finger und Hand	Subfebrile Temperaturen, Tenosynovitis, Episkleritis, Vaskulitis, Rheumaknoten
Enthesitis - assoziierte Arthritis	asymmetrisch, meist Befall der unteren Extremitäten	Enthesitis, akute anteriore Uveitis
Psoriasisarthritis	asymmetrisch, alle Gelenke, Daktylitis	Psoriasis, chronische anteriore Uveitis

## 1.2 Juvenile idiopathische Psoriasisarthritis (psorJIA)

2-11% aller Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) fallen in die Subgruppe juvenile idiopathische Psoriasisarthritis (psorJIA) (Ravelli and Martini, 2007). Die psorJIA ist eine Kombination aus Psoriasis und Arthritis. Die Prävalenz beträgt zwischen 10 und 15 pro 100.000, die Inzidenzrate liegt bei 2 bis 3 pro 100.000 pro Jahr (Malleon et al., 1996, Gare and Fasth, 1992, Symmons et al., 1996). Es können sich Psoriasis und Arthritis gleichzeitig entwickeln, dies ist allerdings nur bei 10% der Patienten der Fall, in ca. 50% der

Fälle geht die Arthritis der Psoriasis voraus (Minden, 2008). Bei gemeinsamen Vorliegen von Arthritis und Hautveränderungen, die typischerweise für Psoriasis sprechen, ist die Diagnose psorJIA relativ schnell zu stellen.

In etwa der Hälfte der Fälle findet sich eine positive Familienanamnese bei Verwandten ersten oder zweiten Grades (Miehle, 2003).

Die ILAR Kriterien für psorJIA sind persistierende Arthritis über mehr als sechs Wochen, beginnend vor dem 16. Lebensjahr zusammen mit Psoriasisplaques oder auch, falls der Patient selber noch keine psoriatischen Hautveränderungen hat, mindestens zwei der folgenden Minorkriterien: Verwandte ersten Grades mit Psoriasis, Nagelveränderungen oder Onycholysis, und Daktylitis (Butbul Aviel et al., 2013).

Typisch für die psorJIA ist ein asymmetrischer oligo- oder polyartikulärer, sowie axialer (Butbul Aviel et al., 2013) Gelenkbefall. Das meistbetroffene Gelenk bei der psorJIA ist das Kniegelenk sowie die Gelenke der Hand, vorrangig die distalen Interphalangealgelenke (DIP-Gelenke) sowie die proximalen Interphalangealgelenke (PIP-Gelenke) und das Daumensattelgelenk. Charakteristisch ist ein Strahlbefall der Finger, auch Daktylitis genannt, dies tritt auch in den Zehengelenken häufig auf (Hettenkofer, 2003). Durch den Befall der Zehengelenke haben die Patienten Schwierigkeiten beim Zehengang.

Ebenfalls häufig betroffen ist das Kiefergelenk/Temporomandibulargelenk. Als erstes Anzeichen für eine Arthritis in diesem Gelenk sieht man meist eine verminderte Mundöffnung oder Asymmetrie und der Patient verspürt Schmerzen beim Kauen sowie ein Knacken im Gelenk (Muller et al., 2013, Twilt et al., 2004, Muller et al., 2009).

Bei circa 70-80% der Kinder finden sich Nagelveränderungen, auch eine akute anteriore Uveitis und Enthesiopathien treten gehäuft auf.

Es gibt zwei Erkrankungsgipfel bei der psorJIA, der erste Gipfel befindet sich im Kleinkindalter zwischen 2 und 4 Jahren und der zweite Gipfel befindet sich im mittleren bis späten Kindesalter, das heißt zwischen 9 und 11 Jahren (Nigrovic, 2013b, Ravelli and Martini, 2007). Im Kleinkindalter erkranken häufiger Mädchen als Jungen, auch insgesamt sind häufiger Mädchen von psorJIA betroffen (Huemer, 2008).

Es gibt einige radiologische Besonderheiten, die durch ein gleichzeitiges Auftreten von Knochenabbau und Knochenanbau entstehen.

Butbul et al. (Butbul Aviel et al., 2013) veröffentlichten 2013 eine Studie, in der untersucht wurde, ob es sinnvoll ist, die psorJIA weiterhin als spezielle Subgruppe der JIA zu betrachten. Dabei stellte man fest, dass die psorJIA wiederum in vier Untergruppen geteilt werden sollte, die vergleichbar sind mit den restlichen Subgruppen der JIA. Butbul et al. raten dazu die Psoriasis als extraartikuläre Manifestation der JIA anzusehen und die bisherigen psorJIA-Patienten auf die Subgruppen Oligoarthritis, erweiterte Oligoarthritis, Polyarthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis aufzuteilen und dementsprechend zu behandeln.

### **1.2.1 Pathogenese der psorJIA**

Die psorJIA ist eine Autoimmunerkrankung deren Ätiologie noch weitestgehend unbekannt ist. Allerdings kann man davon ausgehen, dass eine genetische Veranlagung eine große Rolle spielt (Cauza and Dunky, 2006). Außerdem lässt sich ein Zusammenhang zwischen viralen Infekten sowie Streptokokken-Infektionen herstellen (Sticherling et al., 2007).

CD8+ T-Lymphozyten sind in der Synovialis der betroffenen Gelenke deutlich erhöht. Daher scheint eine MHC-I-vermittelte zelluläre Immunantwort sehr wahrscheinlich zu sein (Miehle, 2003).

Ein noch unbekanntes Autoantigen, durch Keratinozyten oder Synoviozyten präsentiert, scheint eine spezifische CD8-vermittelte Immunantwort auszulösen, auch CD4+Zellen spielen eine Helferrolle.

Durch diese T-Zellaktivierung wird eine Reihe verschiedener Ereignisse in der Haut und der Synovialis eingeleitet, wodurch Keratinozyten und Synoviozyten aktiviert werden und proliferieren. Außerdem kommt es zur Angiogenese, das heißt zu einer Entstehung neuer Blutgefäße.

Als Folge bilden sich entzündliches Infiltrat und Ödeme. Pathologisch kann man die psorJIA in zwei Phasen unterteilen.

### **1.2.1.1 Exsudative Phase**

Die exsudative Phase ist die frühe Phase der Psoriasisarthritis, sie geht mit einer Fibrinexsudation einher sowie mit einer Proliferation der Synovialdeckzellen. Dies führt im weiteren Verlauf zu einer Fibrosierung. Das Narbengewebe breitet sich im Gelenksspalt aus und verdrängt so den Knorpel, welcher später zugrunde geht und somit den Markraum öffnet. Anschließend findet eine fibröse Ankylose statt.

### **1.2.1.2 Osteoklastäre/osteoblastäre Phase**

Osteoklastärer Knochenabbau sowie osteoblastärer Knochenaufbau laufen zeitlich gesehen nebeneinander ab. Der Knochenabbau führt zu einer Destruktion, wodurch es zu einer unregelmäßig berandeten Kortikalis kommt. Osteoblasten lagern sich an und so kommt es zur Neubildung von Bindegewebsknochen im periartikulären Gewebe. Periostales Narbengewebe, welches sich im Bereich der Kortikalisdurchbrüche bildet tritt schließlich mit dem Markraum in Verbindung.

## **1.2.2 Klinische Manifestation der psorJIA**

Die psorJIA kann sich von Patient zu Patient sehr unterschiedlich manifestieren. Vor allem durch ein zeitversetztes Auftreten von Psoriasis und Arthritis kann sich die endgültige Diagnosefindung oft sehr lange herauszögern bzw. ist es auch möglich, dass Patienten mit psorJIA nie eine Psoriasis entwickeln.

Die Entzündung kann entweder nur ein Gelenk oder auch sehr viele Gelenke betreffen. Außerdem kann eine Beteiligung des Iliosakralgelenks (5-11%) (Roberton et al., 1996, Southwood et al., 1989), der Wirbelsäule und auch peripherer Entesen stattfinden. Die Halswirbelsäule ist nach Studien (Southwood et al., 1989, Roberton et al., 1996) initial zu 3% und kumulativ zwischen 17 und 25% betroffen. Die Lendenwirbelsäule dagegen nur bis zu 9%. Neben dem Kniegelenk sind deutliche Prädilektionsstellen die PIP- und DIP-Gelenke sowie die Metacarpo- und Metatarsophalangelagelenke (MCP-, MTP-Gelenke) (Huemer, 2008). Somit entspricht das typische Gelenkbefallsmuster einer asymmetrischen Polyarthritis.

Jüngere Kinder die vor dem 5. oder 6. Lebensjahr erkranken, haben häufig einen schwereren Verlauf mit einer höheren Anzahl von erkrankten Gelenken als Kinder die erst im Jugendalter erkranken. Im Jugendalter erkranken die Patienten häufiger an Enthesitis und haben eine axiale Beteiligung (Shore and Ansell, 1982, Stoll et al., 2006). Zusätzlich weisen jüngere Kinder häufiger einen positiven Antinukleären Antikörpertiter (ANA-Titer) auf (Shore and Ansell, 1982, Stoll et al., 2006).

### **1.2.3 Psoriasis**

Die Psoriasis ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen (Prävalenz 2-3%, im Kindesalter 0,8%) (Benoit and Hamm, 2009), die durch verstärkte Schuppung der Haut imponiert. Im Bereich der Streckseiten der Ellenbogen-, Interphalangeal- und Kniegelenke finden sich demarkierte, erythematöse und desquamative Hautläsionen. Aber auch an weniger sichtbaren Hautregionen, wie beispielsweise retroaurikulär, periumbilikal, inguinal, perineal und am Haaransatz können diese Hautveränderungen auftreten (Huemer, 2008).

Der Leidensdruck für Patienten mit Hautveränderungen an gut sichtbaren Stellen ist verständlicherweise besonders groß.

Bei der psorJIA muss sich nicht zwingend eine Psoriasis entwickeln. Robertson et al. zeigten, dass etwa 25% der Patienten mit psorJIA ohne Psoriasis etwa zwei Jahren nach der Diagnosestellung eine Psoriasis entwickeln (Robertson et al., 1996).

### **1.2.4 Daktylitis**

Die Daktylitis ist eine Schwellung der Finger und Zehen, die sich über mehrere Gelenke erstreckt. Diese Finger und Zehen präsentieren sich als sogenannte „Wurstfinger“ bzw. „-zehen“. Zur Entstehung einer Daktylitis gibt es mehrere Untersuchungen in denen demonstriert wurde, dass es sich um eine Entzündung der Flexorsehnen, der nahegelegenen Gelenke, des subperiostalen Knochenwachstums und einer Enthesitis der verschiedenen Sehnen und Bänder handelt (Olivieri et al., 1996). Bis zu 49% der psorJIA Patienten leiden unter einer Daktylitis (Petty et al., 1998, Huemer et al., 2002).



Meist sind der Zeigefinger und die zweite Zehe betroffen (Shore and Ansell, 1982). Für die EAA wird eine Daktylitis bisher noch nicht offiziell beschrieben.

### **1.2.5 Nageltüpfelung**

Auffälligkeiten an den Finger- und Zehennägeln können in Form von Längsrillen, Querrillen oder auch Tüpfelnägeln auftreten (Miehle, 2003). Eine Tüpfelung ist durch das Übergreifen einer Psoriasis auf die Nagelplatte bedingt. Sie tritt bei bis zu 33% der Patienten auf (Wagner and Dannecker, 2013c).

## **1.3 Enthesitis-assoziierte juvenile idiopathische Arthritis (EAA)**

Die EAA ist mit ca. 25% die zweithäufigste Form der JIA und zählt zu den Spondyloarthritis. Es sind zu 80% männliche Patienten betroffen (Sitzmann, 2007), diese Form der JIA wird auch als „Großjungenform“ bezeichnet. Die Inzidenzrate liegt zwischen 2-22 Betroffenen pro 100.000 Kinder pro Jahr (Wagner and Dannecker, 2013e).

Es müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose der EAA zu stellen:

- Jungen mit einem Erkrankungsalter über 8 Jahre
- Druckschmerz über den Iliosakralgelenken oder entzündlicher Rückenschmerz
- Positive Familienanamnese bei einem Angehörigen ersten Grades oder zweiten Grades mit einer HLA-B27-assoziierten Erkrankung
- Anteriore Uveitis

Der Gelenkbefall ist typischerweise asymmetrisch und mono- oder oligoartikulär. Meist sind die unteren Extremitäten betroffen, Knie-, Sprung- und Zehengrundgelenke. Eine Beteiligung des Iliosakralgelenks ist sehr häufig, allerdings nicht unbedingt notwendig. Ca. 39% der Patienten entwickeln nach mehrjähriger Erkrankung eine ankylosierende Spondylitis (Wahn, 2001, Minden et al., 2002). Die häufigsten Stellen, an denen Enthesitis entsteht sind die Achillessehnen- und Plantaraponeurosenansätze. Bei etwa 5-15% der EAA-Patienten tritt im Verlauf eine akute Uveitis anterior auf, typischerweise ist nur ein Auge betroffen (Hafner, 1987, Michels et al., 1987).

### **1.3.1 Pathogenese der EAA**

Bei der EAA besteht eine genetische Disposition, 75% aller EAA Patienten sind HLA-B27 positiv. Häufig liegen bei Verwandten HLA-B27-assoziierte Erkrankungen vor. Wie auch bei der psorJIA ist die Ätiologie noch weitestgehend unbekannt. Es gibt Hinweise auf Prädispositionen durch bestimmte Veränderungen in Genen des Immunsystems, die zur JIA führen (Niehues et al., 2008). Es wird vermutet, dass es zu einer Kreuzreaktion mit körpereigenen Antigenen kommt. Dies geschieht durch Peptide, die über das HLA-B27-Molekül präsentiert werden. Auslöser hierfür können Infektionserreger wie Yersinien, Salmonellen, Shigellen und Klebsiellen sein. Auch das angeborene Immunsystem scheint eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der EAA zu spielen. Myles und Aggarwal (Myles and Aggarwal, 2011, Myles et al., 2012) beschreiben, dass die Toll-like-Rezeptoren (TLR) 1,2,3,4,6 vermehrt auf mononukleären Zellen im Blut und der Synovia exprimiert werden. TLR sind im Immunsystem Erkennungsstrukturen für bakterielle Erreger, durch die es zu einer Aktivierung von Entzündungskaskaden kommen kann, wodurch es im Endeffekt zu einer Produktion von Zytokinen kommen kann.

Zu einer vermehrten Produktion von Zytokinen kommt es auch durch erhöhte Interleukin-17-Werte in der Synovialflüssigkeit von EAA-Patienten (Agarwal et al., 2008).

Zhang et al. (Zhang et al., 2015) untersuchten die Mund- und Darm-Mikrobiome bei 77 erwachsenen Patienten mit neudiagnostizierter rheumatoider Arthritis und stellten eine Dysbalance zwischen grampositiven und gramnegativen Bakterien bei diesen Patienten fest. Die individuelle Zusammensetzung des Mikrobioms korreliert mit der Krankheitsaktivität und dem Therapieansprechen.

Ebenso scheint das adaptive Immunsystem eine große Rolle in der Entzündungsentstehung zu spielen. Sherlock et al. (Sherlock et al., 2012) beschreiben, dass es über das Interleukin-23 zu einer Induktion von T-Zellen in Sehnen kommen kann, dies wiederum kann zu Sehnencheidenentzündungen führen.

Eine Untersuchung (Appel et al., 2006) fand eine subchondrale Infiltration von CD3<sup>+</sup>-T-Zellen und bei kompletter Knorpelzerstörung eine reduzierte Anzahl von CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen bei erwachsenen Patienten mit ankylosierender Spondylitis. Zudem wurde bei diesen Patienten an den Knorpeln eine vermehrte Angiogenese und Osteoklasten gefunden, dieses Zusammenspiel könnte auf eine zelluläre Immunantwort gegen Knorpel hinweisen (Appel et al., 2006).

### **1.3.2 Klinische Manifestation der EAA**

Die EAA manifestiert sich häufig als Mon- oder Oligoarthritis der großen Gelenke der unteren Extremitäten (Wahn, 2001). Das typische Befallsmuster der Gelenke ist asymmetrisch. Bei 60-70 % der Patienten sind die Knie- und Sprunggelenke betroffen. Nicht selten steht zu Anfang der Erkrankung eine isolierte Coxitis, im Verlauf tritt immer häufiger eine Hüftbeteiligung auf. Auch die Wirbelsäule und die Iliosakralgelenke sind in vielen Fällen mitbetroffen, dies wird vor allem durch den Abscherschmerz, das so genannte Mennell-Zeichen, über den Iliosakralgelenken überprüft.

Eine Enthesitis entsteht vorrangig an den unteren Extremitäten, beispielsweise der Ansatz der Plantarfaszie an der Tuberositas calcanei, Sehnenansatz des M. quadriceps femoris der Patella sowie der Ansatz des Lig. patellae an der Patellaspitze und dem Tuberculum tibiae (D'Agostino and Olivieri, 2006, Haibel and Sieper, 2015). Rücken- und Hüftschmerzen können durch Enthesitis an den muskulären Ansätzen am Trochanter major und minor, der Tuberositas ossis isciae und ossis pubis ausgelöst werden. Aber auch die oberen Extremitäten sind durch die Sehnenansätze am Epicondylus humeri am Humeruskopf betroffen. Enthesitiden, die oberflächlich gelegen sind, gehen in der Regel mit einer Weichteilschwellung einher (Olivieri et al., 2004), wohingegen tiefer gelegene Enthesitiden einen Palpationsschmerz hervorrufen, beispielsweise am Trochanter major (Haibel and Sieper, 2015).

### **1.3.3 Entesen und Enthesitis**

Als Entesen bezeichnet man den Übergang (Insertionsstellen) von Sehnen, Bändern, Gelenkkapseln und Faszien in den Knochen. Nach Hermann et al. (Hermann et al., 2006) lassen sich zwei Arten von Entesen unterscheiden: die fibröse und die fibrocartilaginäre Form.

Die fibrösen Entesen bestehen aus reinem dichten, fibrösem Bindegewebe am Knochenansatz von Sehnen und Bändern, typischerweise finden sie sich an den Metaphysen und Diaphysen langer Röhrenknochen. Fibrocartilaginäre Entesen dagegen weisen eine Übergangszone aus Faserknorpel am Knochenansatz auf, meistens sind dies die Sehnenansätze an den Epiphysen der langen Röhrenknochen (Hermann et al., 2006). Es gibt auch Mischformen, wie beispielsweise das mediale Kollateralband des Kniegelenks.

Die Enthesitis ist eine akute Entzündung der Entesen, deren Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist, allerdings konnte man feststellen, dass bei Patienten mit Spondyloarthritis eine Infiltration des Faserknorpels durch Makrophagen besteht (McGonagle et al., 2002). Auch könnten mikrotraumatische Verletzungen im Bereich der Knochenansätze ein Auslöser der Enthesitis sein (Anandarajah and Ritchlin, 2004).

Bei Spondyloarthritis kommt es gehäuft zu Entzündungen der fibrocartilaginären Entesen (Hermann et al., 2006).

In der Frühphase der Enthesitis kommt es zu einer Ödembildung, entzündlichen Infiltraten und Mikroläsionen des Faserknorpels. Daraufhin findet eine Gefäßproliferation im subchondralen Knochen und Faserknorpel mit Knochenerosionen und Entstehung von Enthesiophyten statt (McGonagle et al., 2002). Die Folge einer Enthesitis kann neugebildeter Knochen sein.

Spontane Schmerzen, Druckschmerzhaftigkeit und eingeschränkte Bewegungsausmaße sind typische Symptome der Enthesitis, Weichteilschwellungen treten vor allem bei oberflächlichen Sehnenansätzen auf (Hermann et al., 2006).

Röntgenologisch finden sich unregelmäßig begrenzte und ausgefranste Knochensporne und die umgebende Spongiosa ist verdichtet (Freyschmidt, 2007).

## **1.4 Therapie**

Das Ziel der Therapie ist die Kontrolle der Entzündungsaktivität und dadurch Schmerzfreiheit, volle Beweglichkeit und Belastbarkeit für die Patienten zu erlangen. Außerdem ist es wichtig, die Synovitis aufzuhalten, um damit Schäden an Knochen und Knorpeln zu vermeiden (Nigrovic, 2013a). Auch der Erhalt der Sehkraft bei der Uveitis anterior spielt eine große Rolle bei der Therapie.

Es gibt für die juvenile idiopathische Arthritis eine S2- Therapieleitlinie (Niehues, 2011), nach der die Therapie in verschiedene Schritte unterteilt wurde. Zusätzlich hat die ACR eine Leitlinie (Beukelman et al., 2011) erstellt, an die man sich ebenfalls halten kann. Beide Leitlinien sind nicht spezifisch für die psorJIA und die EAA, sondern beziehen sich auf die oligo- und polyartikuläre Form der JIA. Die Leitlinien sehen eine medikamentöse Stufentherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Glucocorticoiden, Methotrexat (MTX) und Biologika vor.

### **1.4.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)**

Nichtsteroidale Antirheumatika werden als Mittel erster Wahl bei JIA eingesetzt. Eine nichtselektive Blockade der Cyclooxygenase, das für die Entzündungsreaktion verantwortlich ist, über die Isoenzyme COX-1 und COX-2, bewirkt eine Entzündungs- und Schmerzlinderung. Außerdem wirken NSAR antipyretisch. Unerwünschte Wirkungen bei NSARs sind gastrointestinale Beschwerden und zentralnervöse Störungen, z.B. Konzentrationsstörungen. Die antiinflammatorische Wirkung der NSAR wird durch hohe Dosen erreicht. Hauptsächlich eingesetzt werden Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen und Meloxicam (Niehues, 2011).

### **1.4.2 Glucocorticoide**

Glucocorticoide wirken entzündungshemmend und immunsuppressiv. In der Therapie der JIA werden Glucocorticoide in der Regel oral oder lokal intraartikulär verabreicht. Die orale Applikation der Glucocorticoide wird meist als Überbrückungstherapie, bis zum Wirkeintritt einer Basistherapie oder einer

Therapie mit Biologika eingesetzt, da eine langfristige Glucocorticoidgabe eine hohe Nebenwirkungsrate hat. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen in einer Langzeittherapie zählen vorrangig das iatrogene Cushing-Syndrom und Wachstumshemmung, sowie eine erhöhte Infektionsgefahr (Niehues, 2011, Beukelman et al., 2011). Glucocorticoide können die Zellemembran überwinden und im Zellplasma an zytosolische Glucocorticoidrezeptoren binden, daraufhin werden sie in den Zellkern transloziert. Dort wird die Synthese von Regulatorproteinen entweder gefördert oder gehemmt. Durch die Hemmung kommt es im Endeffekt zur Suppression der Synthese von proinflammatorischen Proteinen und damit zur antientzündlichen Wirkung (Wagner and Dannecker, 2013a).

Intraartikulär applizierte Glucocorticoide sind Depot-Corticosteroide, z.B. Triamcinolonhexacetonid, sie tragen zur langfristigen Besserung der lokalen Entzündungsaktivität bei sowie zur Linderung der Schmerzen, Verminderung der Schwellungen und dadurch zur Verbesserung der Beweglichkeit. Fettgewebsnekrosen können als unerwünschte Nebenwirkung auftreten (Niehues, 2011).

### **1.4.3 Basistherapeutika**

Basistherapeutika, auch Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) genannt, sind Medikamente, die die Progression der psorJIA und ERA unterschiedlich beeinflussen. Sie können die Erkrankung verlangsamen oder auch eine Remission erreichen. Um irreparable Schäden an Knochen und Gelenken zu vermeiden, sollten DMARDs möglichst frühzeitig eingesetzt werden. DMARDs verursachen zum Teil erhebliche Nebenwirkungen. Bei der psorJIA sowie der EAA kommen unter anderem Methotrexat und Sulfasalazin zum Einsatz.

### **1.4.4 Methotrexat**

Methotrexat wurde 1948 zur Behandlung von Tumorleiden entwickelt und erfolgreich in der Behandlung von Leukämien im Kindesalter verwendet. Seit den 80er Jahren wird MTX in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. In Deutschland besteht seit 2004 die Zulassung für MTX zur Therapie der JIA als

Basistherapeutikum (disease modifying antirheumatic drug DMARD). Es ist ein Immunsuppressivum, das bei EAA und psorJIA sowohl in Kombination mit NSARs als auch als Monotherapie zum Einsatz kommt. Auch eine Kombinationstherapie mit MTX und Biologika ist möglich. Durch MTX kommt es zur Freisetzung von Adenosin aus Monozyten, wodurch ein anti-inflammatorischer Effekt ausgelöst wird (Cutolo et al., 2001).

MTX zählt, in hohen Dosen gegeben, zu den Folsäureantagonisten, es ähnelt in seiner chemischen Struktur der Folsäure und kann so Enzyme blockieren, die normalerweise Folsäure in Di- und Tetrahydrofolsäure umwandeln. Tetrahydrofolsäure ist im menschlichen Körper für den Aufbau der intakten DNS im Zellkern verantwortlich.

MTX kann oral, subkutan, intramuskulär und auch intravenös appliziert werden. Nach oraler Gabe beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit 70% (Laufer, 2002). Die Bioverfügbarkeit zeigt zwischen oraler und subkutaner Applikation keinen wesentlichen Unterschied (Wagner and Dannecker, 2013c, Klein et al., 2012). Erst 4-8 Wochen nach der ersten Gabe ist ein Wirkeintritt zu erwarten (Burgis, 2008). Die übliche Dosis für die JIA beträgt 10-15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche. In Doppelblindstudien von Giannini et al. konnte die Effektivität bei Kindern über Beobachtungszeiträume unter einem Jahr belegt werden (Giannini et al., 1992). In der multizentrischen PRINTO-Studie wurde dargestellt, dass eine Standarddosierung von 8-12,5 mg/m<sup>2</sup> KOF bei Kindern mit polyartikulärer JIA innerhalb von 9 Monaten zum Ansprechen führt, bei Ausbleiben des Ansprechens war eine erhöhte Dosis von 15-20 mg/m<sup>2</sup> KOF bei 62% der Patienten effektiv (Ruperto et al., 2004).

MTX wird über aktiven Transport ins Zellinnere aufgenommen und zu Polyglutamaten metabolisiert, dadurch wird es über einen längeren Zeitraum im Zellinneren gehalten (Galivan, 1980). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6-8 Stunden (Laufer, 2002), 50-80% werden durch glomeruläre Filtration ausgeschieden.

Unerwünschte Nebenwirkungen von MTX sind vor allem leichte gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit und auch Aversion. Eine Überwachung der Transaminasen aufgrund einer Lebertoxizität ist indiziert (Niehues, 2011).

Zusätzlich sollten regelmäßige Blutkontrollen stattfinden, um Makrozytosen, Leuko- und Thrombozytopenien frühzeitig zu erkennen. Um einem Methotrexatmalformationssyndrom beim ungeborenen Kind vorzubeugen, muss eine sichere Kontrazeption durchgeführt werden.

#### **1.4.5 TNF-Antagonisten**

Tumornekrosefaktor-(TNF-)Antagonisten gehören zu den sogenannten Biologika. Als Biologika werden gentechnisch hergestellte Eiweißstoffe bezeichnet, die aus lebenden Zellkulturen gewonnen werden.

Aktivierte Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten sezernieren proinflammatorische Zytokine, wozu auch das TNF- $\alpha$  gehört. Bei JIA-Patienten existiert in der Synovialflüssigkeit eine hohe Konzentration von TNF- $\alpha$ . Durch TNF- $\alpha$ -Antagonisten werden proinflammatorische Zytokine, z.B. IL-6 blockiert, weshalb in der Folge die Akute-Phase-Proteine im Serum abnehmen (Wagner and Dannecker, 2013b).

Unter anderem stehen als TNF- $\alpha$ -Antagonist Etanercept und Adalimumab zur Verfügung. Etanercept ist ein löslicher Rezeptor, der nur freies TNF- $\alpha$  bindet, wohingegen Adalimumab ein monoklonaler TNF-Antagonist ist, der freies und membrangebundenes TNF- $\alpha$  bindet und dadurch neutralisiert.

Als unerwünschte Nebenwirkung findet sich hier ein erhöhtes Infektionsrisiko. Vor der Anwendung müssen chronische Infektionskrankheiten wie Tuberkulose und Hepatitis B und Hepatitis C ausgeschlossen werden.

TNF-Antagonisten werden vor allem als Kombinationstherapie mit MTX eingesetzt, hierbei dient das MTX zur Wirkverstärkung und zum Abfangen sogenannter antiidiotypischer Antikörper, welche die Wirkung des TNF-Antagonisten behindern könnten. Sie können je nach Präparat ein- bis zweimal wöchentlich subkutan oder intravenös appliziert werden und wirken nach 4-6 Wochen und häufig auch bei Patienten, bei denen Basistherapeutika unzureichend angeschlagen haben.

Neue Wirkstoffe, die zur Zeit in Studien getestet werden, sind der Anti-Interleukin-17-Antikörper Ixekizumab (Leonardi et al., 2012) und der Anti-Interleukin-17-Rezeptor-Antikörper Brodalumab (Papp et al., 2012). Beides sind monoklonale Antikörper, Ixekizumab neutralisiert das Interleukin 17A und Brodalumab



blockiert seinen Rezeptor (Papp et al., 2012, Leonardi et al., 2012). Der Phosphodiesterase-Inhibitor (PDE<sub>4</sub>-Inhibitor) Apremilast ist in der Erwachsenenrheumatologie ebenfalls für die Therapie der Psoriasisarthritis zugelassen. Apremilast hemmt PDE<sub>4</sub>, wodurch es zu einer erhöhten cAMP-Konzentration in der Zelle kommt und zu einer verminderten Freisetzung von TNF- $\alpha$ .

#### **1.4.6 Nicht-medikamentöse Therapie**

In Kombination mit der medikamentösen Therapie sollten auch Physio- und Ergotherapie mit eigenem Übungsprogramm erfolgen, um die Gelenkbeweglichkeit zu erhalten bzw. zu verbessern. Frühzeitig begonnen hilft die Physiotherapie Gelenkkontrakturen und Fehlstellungen zu vermeiden. Außerdem sollten körperliche Aktivitäten wie Freizeitsport stattfinden und auch der Schulsport besucht werden.

### **1.5 PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) Kriterien**

In den 1990ern definierten Felson et al. (Felson et al., 1995) und Gianni et al. (Giannini et al., 1997) verschiedene Kriterien, um bei Studien die Verbesserung der Krankheit beurteilen zu können. Es entstanden die „American College of Rheumatology (ACR) response criteria“ für juvenile idiopathische Arthritis. Auch heute werden diese Kriterien noch genutzt. Verbesserungen im Krankheitsverlauf lassen sich so durch die prozentuale Verbesserung der verschiedenen Kriterien darstellen. Gleichbedeutend damit sind die für den pädiatrischen Bereich genutzten PRINTO-Kriterien, welche von der Paediatric Rheumatology International Trials Organisation aufgestellt wurden.

Erforderlich für eine ACR25/50/70 sind (Felson et al., 1995):

- $\geq 25/50/70\%$  Besserung bei der Zahl der schmerzhaften Gelenke
- $\geq 25/50/70\%$  Besserung bei der Zahl der geschwollenen Gelenke

sowie mindestens 25/50/70% Besserung in 3 der folgenden Parameter:

- Schmerzbeurteilung durch den Patienten (PAIN)

- Globale Patientenbeurteilung (VAS)
- Globale Arztbeurteilung (PGA)
- Durch den Patienten festgelegte Funktionseinschränkung (CHAQ)
- Akute-Phase-Proteine (CRP oder BSG).

## **2 Fragestellung und Hypothese**

### **2.1 Hypothese**

Methotrexat ist die Standardtherapie für Arthritis und Enthesitis bei der juvenilen idiopathischen Psoriasisarthritis und der Enthesitis-assoziierten juvenilen idiopathischen Arthritis.

Obwohl die EAA und psorJIA Subgruppen der juvenilen idiopathischen Arthritis sind, zeigen sich einige Unterschiede in der Behandlung bzw. deren Effektivität. Beispielsweise beziehen sich die Leitlinien (Niehues, 2011, Beukelman et al., 2011) zur Therapie auf die Subgruppen Poly- und Oligoarthritis, da für die EAA und psorJIA bisher kaum Studien durchgeführt wurden.

In dieser Arbeit soll retrospektiv überprüft werden, ob Methotrexat eine effektive Therapie für den peripheren Gelenkbefall und die Enthesitis bei der juvenilen idiopathischen psoriatischen Arthritis sowie der Enthesitis-assoziierten juvenilen idiopathischen Arthritis ist.

Zudem soll geprüft werden, inwiefern sich die Ergebnisse zwischen den beiden Subgruppen der idiopathischen Arthritis unterscheiden.

## **3 Material & Methodik**

### **3.1 Auswahl der Patienten**

Ausgewählt wurden Patienten mit gesicherter Diagnose nach den ILAR-Kriterien für die juvenile idiopathische Psoriasisarthritis und Enthesitis-assoziierte juvenile idiopathische Arthritis, die im Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie seit 2005 mindestens drei Monate mit Methotrexat behandelt wurden und keine axiale Beteiligung aufwiesen.

In der EAA-Gruppe lag das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose bei 10,9 Jahren. Die Spannweite lag zwischen 4,8 und 15,8 Jahren. Bei manchen Kindern wurde zuerst eine juvenile idiopathische Oligoarthritis diagnostiziert und im Follow-up bei Auftreten der Enthesitis die Diagnose der EAA gestellt. Das Alter der Patienten bei der Erstdiagnose lag in der psorJIA-Gruppe im Durchschnitt bei 8,1 Jahren. Das jüngste Kind war bei der Erstdiagnose 15 Monate alt und das älteste Kind 15 Jahre.

### **3.2 Patientenkollektiv**

In dieser retrospektiven Querschnittsauswertung wurden 73 EAA-Patienten und 23 psorJIA-Patienten untersucht, davon waren insgesamt 51 Mädchen und 45 Jungen.

### **3.3 Ablauf der Arzttermine**

Die Patienten stellten sich im Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie zu Beginn der MTX-Therapie vor, es folgte eine Wiedervorstellung alle drei Monate über insgesamt 9 Monate.

Bei jedem dieser Termine wurden eine krankheitsbezogene Anamnese, eine körperliche Untersuchung, ein Childhood Health Assessment Questionnaire-Fragebogen (CHAQ) und eine Laboruntersuchung durchgeführt. Bei Bedarf wurden röntgenologische Untersuchungen angefordert und ausgewertet. Den Patienten wurde eine augenärztliche Kontrolle zum Ausschluss einer Uveitis anterior nach den Leitlinien empfohlen.

### **3.3.1 Krankheitsbezogene Anamnese**

Bei der Erstvorstellung der Patienten wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, die Fragen zu einer familiären Prädisposition, einer möglichen Konsanguinität und dem bisherigen Verlauf der Erkrankung enthielten. Die Anamnese der übrigen Besuche erfasste die Veränderungen zum zurückliegenden Termin und die Erhebung der Beschwerden der Patienten. Es wurde nach Leistungsfähigkeit, Morgensteifigkeit, Schmerzen und Einschränkungen im Alltag gefragt.

### **3.3.2 Körperliche Untersuchung**

Bei der Untersuchung wurde neben der allgemeinen körperlichen Untersuchung ein ausführlicher Gelenkstatus erhoben. Dokumentiert wurden mögliche Bewegungseinschränkungen, Schwellungen, Schmerzen, Rötungen und Überwärmung der Gelenke, Hinweis auf Daktylitis, Enthesitis.

Die ausführliche Gelenksuntersuchung wurde wie üblich in der Neutral-Null-Methode gemessen. 0° bedeutet hier die Ruhestellung der Gelenke bei einem aufrecht stehenden gesunden Patienten.

Zur Wirbelsäulenuntersuchung wurde zusätzlich das Schober-Maß erhoben. Hierbei wurde die Ventralbeugung lumbal ermittelt. Von L5 aus wurde nach oben eine 10 cm und nach unten eine 5 cm lange Strecke markiert, die Zunahme bei maximaler Ventralbeugung wurde gemessen. Der Normalwert des Schobertests liegt bei 21 cm.

Um eine Kiefergelenksbeteiligung festzustellen wurde auch die maximale Mundöffnung bei jeder Untersuchung erfasst. Gemessen wurde der Abstand zwischen der Oberkante der unteren Schneidezähne bis zur Unterkante der oberen Schneidezähne. Inzwischen wird die Mundöffnung nach Alter und Geschlecht auf Grund von Perzentiltabellen beurteilt (Müller et al., 2013), wobei die durchschnittliche Mundöffnung zwischen 40,1 mm und 51,2 mm liegt.

### **3.3.3 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)**

Der CHAQ ist ein Fragebogen zum Gesundheitszustand im Kindesalter für Kinder mit rheumatischen Erkrankungen. Dieser beinhaltet Fragen über die Fähigkeit, alltägliche Bewegungsabläufe auszuführen und ob Hilfsmittel für diese

Tätigkeiten benötigt werden. Der Fragebogen wird entweder vom Kind selbst ausgefüllt oder falls dieses zu jung war entsprechend von einem Elternteil.

Ebenfalls im CHAQ enthalten sind der Patient's global assessment of the child's all-over well-being score (VAS) sowie der Patient's assessment of the child's pain-score (PAIN). Der VAS-Score ist eine visuelle Erfassung, wie gut das Kind mit seiner Krankheit und den daraus resultierenden Einschränkungen zurechtkommt.

Der PAIN-Score erfasst die Schmerzen des Kindes der vorangegangenen sieben Tage, wobei 0 bedeutet, dass der Patient schmerzfrei war und 10, dass der Patient unerträgliche Schmerzen hatte.

### **3.3.4 Laboruntersuchungen**

Zur Laboruntersuchung gehörten die Messung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CrP). Nach einer Stunde sollte die BSG 20 mm nicht überschreiten. Der CrP-Wert liegt im Normalfall bei unter 5 mg/l. Einige Patienten ließen die Blutentnahme bei ihrem zuständigen Pädiater machen.

## **3.4 Anpassung der Methotrexattherapie**

Alle Patienten sind mit verschiedenen entzündungshemmenden Medikamenten wie beispielsweise Naproxen, Ibuprofen oder Sulfasalazin, vorbehandelt worden, bei unzureichender Besserung der Beschwerden wurde zusammen mit den Patienten bzw. deren Eltern eine MTX-Therapie abgestimmt. Die Patienten wurden daraufhin auf MTX eingestellt, die Zieldosis lag bei 15 mg/m<sup>2</sup>/Woche. Die Verabreichung von MTX erfolgte bei den Patienten dieser Querschnittuntersuchung entweder oral oder subkutan.

## **3.5 Sammeln der Daten**

Der erste Schritt bestand darin, aus einer von Dr. Ivan Foeldvari, Leiter des Hamburger Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie, zur Verfügung gestellte Liste mit anonymisierten Patientenakten. Dies waren Akten von Patienten mit der Diagnose der juvenilen idiopathischen Psoriasisarthritis und juveniler idiopathischer Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die im Hamburger

Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie im Zeitraum Januar 2005 bis August 2012 über mindestens drei Monate mit Methotrexat behandelt wurden. Die Einschlusskriterien wurden nach ILAR definiert (Minden, 2008, Petty et al., 2004).

Die Daten wurden vollständig anonymisiert erfasst und ausgewertet, so dass ein Patientenbezug zu keinem Zeitpunkt gegeben war.

Als nächstes wurde eine Tabelle mit den folgenden Parametern erstellt:

1. Zeitpunkte der Besuche im Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
2. JIA- Subtyp
3. Vorhandensein von Psoriasis beim Patienten oder bei einem Verwandten ersten Grades
4. Alter des Patienten bei Diagnosestellung
5. Geschlecht des Patienten
6. Beginn der Symptome
7. Beginn der Methotrexatbehandlung
8. Anzahl der aktiven Gelenke
9. Betroffenheit der Sakroiliacal-Gelenke
10. Betroffenheit der Wirbelsäule
11. Anzahl der Gelenke mit eingeschränkter Bewegung
12. Anzahl der schmerzhaften Gelenke
13. Anzahl der geschwollenen Gelenke
14. Anzahl der Enthesitis-Stellen
15. Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)
16. Patient's assessment of the child's pain-score (PAIN)
17. Patient's global assessment of the child's allover well-being score (VAS)
18. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)
19. C-reaktives Protein (CRP)
20. Physician Global Assessment (Aktivität der Erkrankung)
21. Nebenwirkungen von Methotrexat
22. Bestehen einer Uveitis

- 23. Ist die Uveitis aktiv oder inaktiv
- 24. Daktylitis
- 25. Schober
- 26. Mundöffnung
- 27. Weitere Medikation (DMARD)
- 28. Biologika

### **3.6 JIA ACR Ansprechen**

Das JIA ACR Ansprechen wurde errechnet, um bessere Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Studien zu haben. Folgende Kriterien wurden mit einbezogen, um den ACR zu berechnen: Physician global assessment (PGA); Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis; Anzahl der schmerzhaften Gelenke; Anzahl der geschwollenen Gelenke; CHAQ; PAIN; VAS. Es wurde der JIA ACR 25, 50 und 70 errechnet, sowie die Anzahl der Patienten mit inaktivem Status.

Zum Zeitpunkt der Auswertung war es Standard im Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie den JIA ACR-Score zu verwenden, anstelle des JADAS.

### **3.7 Signifikanzniveau $\alpha$ , p-Wert und Nullhypothese**

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=5\%$  festgelegt. In unserer Arbeit besagt die Nullhypothese, dass der Mittelwert der verschiedenen Parameter den Wert 0 annimmt und somit keine Verbesserung unter der Therapie mit MTX eintritt. Der p-Wert bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass unter der Annahme der Nullhypothese Werte gefunden werden, die wenigstens so extrem sind, wie der gefundene Wert. Je kleiner der p-Wert, umso kleiner ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese zutrifft. Ist der p-Wert kleiner als das Signifikanzniveau, ist das Ergebnis signifikant und die Nullhypothese kann verworfen werden.



### **3.8 Konfidenzintervall (CI)**

Das Konfidenzintervall entspricht dem Bereich, der den wahren Wert mit der vorgegebenen Wahrscheinlichkeit von 95% deckt. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=5\%$  liegt der wahre Wert des Parametes außerhalb des CI. Die statistische Signifikanz ist dann gegeben, wenn der von der Nullhypothese geforderte Wert 0 außerhalb des Konfidenzintervalls liegt.

### **3.9 Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte sowohl mit Microsoft Excel Mac 2011 Version 14.2.3 als auch mit GraphPad Prism 5. Es wurden aus allen Parametern die Mittelwerte berechnet, anschließend wurde der Standardfehler miteinbezogen. Zur besseren Übersicht wurden Tabellen und Graphiken erstellt.

### **3.10 Ethik**

Es wurde Kontakt zur Ethikkommission der Universität Tübingen aufgenommen. Bei der vorliegenden Arbeit ist kein Ethikvotum notwendig, da die Daten vollkommen anonymisiert ausgewertet wurde und keine Rückverfolgung zu den betreffenden Patienten vorgenommen werden kann.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientengruppen**

#### **4.1.1 Patienten mit Enthesitis-assoziiierter juveniler idiopathischer Arthritis**

Es wurden 73 Patienten mit EAA untersucht, davon waren 36 Patienten männlich und 37 Patienten weiblich. Bei Diagnosestellung lag das Durchschnittsalter bei 10,9 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Beginn der MTX-Therapie lag bei 11,68 Jahren. Bis zum Beginn der Methotrexat-Therapie litten die Patienten durchschnittlich 2,42 Jahre unter EAA.

Alle Patienten erhielten zusätzlich zur Methotrexattherapie NSARs. Naproxen erhielten 45,2%, mit Meloxicam wurden 26,0% der Patienten und mit Ibuprofen 12,3% behandelt. Zudem erhielten 27,4% der Patienten Methylprednisolon, entweder als Stoßtherapie oder oral. Mit Celecoxib, einem COX-2-Hemmer, wurden 9,5% behandelt sowie mit Sulfasalazin 5,5% der Patienten.

#### **4.1.2 Patienten mit juveniler idiopathischer Psoriasisarthritis**

23 psorJIA-Patienten wurden untersucht. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei 8,1 Jahren.

Das durchschnittliche Alter bei MTX-Beginn lag bei 9,25 und die Patienten wurden durchschnittlich 1,47 Jahre mit folgenden anderen Medikamenten behandelt, bis sie auf MTX eingestellt wurden. 60,9% der Patienten wurden zusätzlich mit Ibuprofen, 43,5% mit Naproxen und 13,0% mit Meloxicam behandelt.

Unter Psoriasis litten 30,4%. 60,9% der Patienten hatten Verwandte ersten Grades mit Psoriasis und 17,4% hatten weder selbst noch einer der Verwandten eine Psoriasis.

Tabelle 3: Patientencharakteristika vor der Behandlung mit Methotrexat (SD=Standardfehler)

Patientencharakteristika	psorJIA (n=23)	EAA (n=73)
Männlich, n (%)	9	36
Weiblich, n (%)	14	37
Durchschnittliches Alter bei Diagnosestellung ±SD, Jahre	8,1±4,22	10,9±2,5
Durchschnittliches Alter bei Beginn MTX ±SD, Jahre	9,25 ± 4,25	11,68 ± 2,2
Durchschnittliche Dauer psorJIA/EAA ±SD, Jahre	1,47 ± 1,47	2,42 ± 2,22
Durchschnitt aktive Gelenke ± SD	2,44 ± 2,16	3,21 ± 4,61
Durchschnitt eingeschränkte Gelenke ± SD	2,76 ± 1,94	2,34 ± 1,39
Durchschnitt schmerzhafte Gelenke ± SD	1,92 ± 2,03	2,78 ± 4,37
Durchschnitt geschwollene Gelenke ± SD	1,08 ± 1,38	0,73 ± 1,41
Durchschnitt Enthesitisstellen ± SD	0,16 ± 0,55	0,85 ± 1,43
Durchschnitt CHAQ-Wert ± SD	0,24 ± 0,34	0,71 ± 0,85
Durchschnitt PAIN-Wert ± SD	0,71 ± 0,72	1,24 ± 0,87
Durchschnitt VAS-Wert ± SD	0,57 ± 0,59	1,3 ± 1,34
Durchschnitt Aktivität ± SD	1,87 ± 0,61	1,72 ± 0,68

## 4.2 Methotrexat-Dosis

Die Patienten der EAA-Gruppe wurden mit einer durchschnittlichen MTX-Dosis von 14,57 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche eingestellt. Die Spannbreite der EAA-Gruppe lag zwischen 11,68 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche und 18,77 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche. Die Verabreichung von MTX erfolgte bei 95,8% der Patienten oral und nur 4,2% erhielten subkutane Injektionen. 11 Patienten wechselten im Verlauf von oral auf subkutan und zwei Patienten von subkutan auf oral.

Die Patienten der psorJIA-Gruppe erhielten durchschnittlich 14,35 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche MTX. Bei der psorJIA-Gruppe lag die Spannbreite zwischen 10,7 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche und 16,2 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche, die Patienten erhielten alle eine orale MTX-Applikation.

### 4.3 Aktive Gelenke

In der EAA-Gruppe lag zu Beginn der Behandlung mit MTX der Mittelwert der aktiven Gelenke bei 3,205. Die Spannweite lag zwischen 1 und 24 aktiven Gelenken. Nach drei Monaten lag der Mittelwert noch bei 2,34 (CI: 1,326-3,359;  $p < 0,0001$ ), nach sechs Monaten 1,92 (CI: 0,9667-2,877;  $p = 0,0002$ ) und nach neun Monaten 1,27 (CI: 0,9563-1,953;  $p = 0,0004$ ) aktiven Gelenken. Diese Ergebnisse sind somit signifikant. Prozentual gesehen konnte insgesamt eine Verbesserung der aktiven Gelenke um 60,44% erzielt werden (Abb.1).

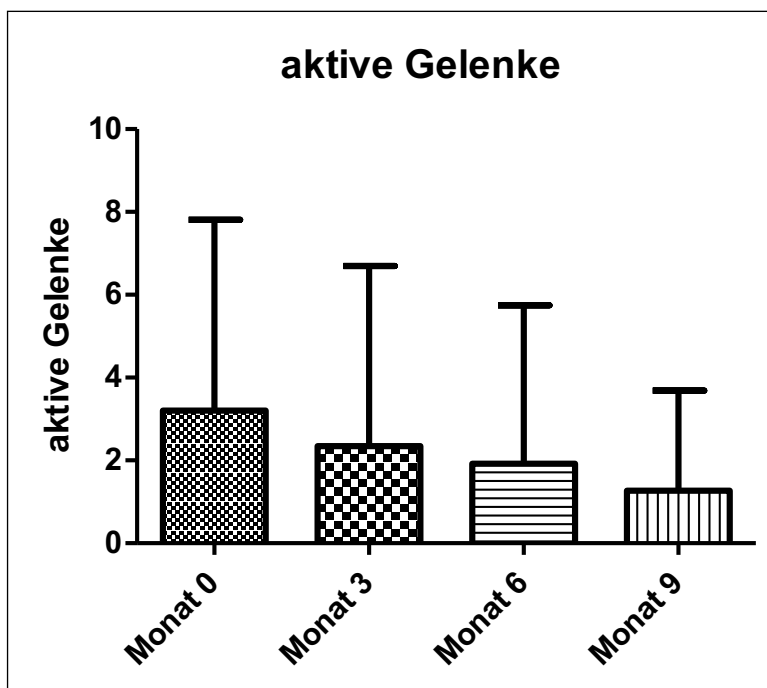


Abbildung 1: Veränderung der aktiven Gelenke der EAA-Patienten während der neun Monate Behandlung mit MTX

In der psorJIA-Gruppe lag der Mittelwert der aktiven Gelenke bei Beginn der MTX-Behandlung bei 2,44. Die Spannweite lag zwischen 0 und 9 aktiven Gelenken. Nach drei Monaten waren es nur noch 1,08 (CI: 0,5350-1,625;  $p=0,0004$ ), ebenso nach sechs Monaten (CI: 0,4392- 1,721;  $p=0,0019$ ). Nach neun Monaten waren es noch 0,3 (CI: 0,03265- 0,5673;  $p=0,0298$ ) aktive Gelenke. Somit ist das Ergebnis signifikant. Prozentual gesehen konnte eine Verbesserung der aktiven Gelenke um 87,7% erzielt werden (Abb.2).

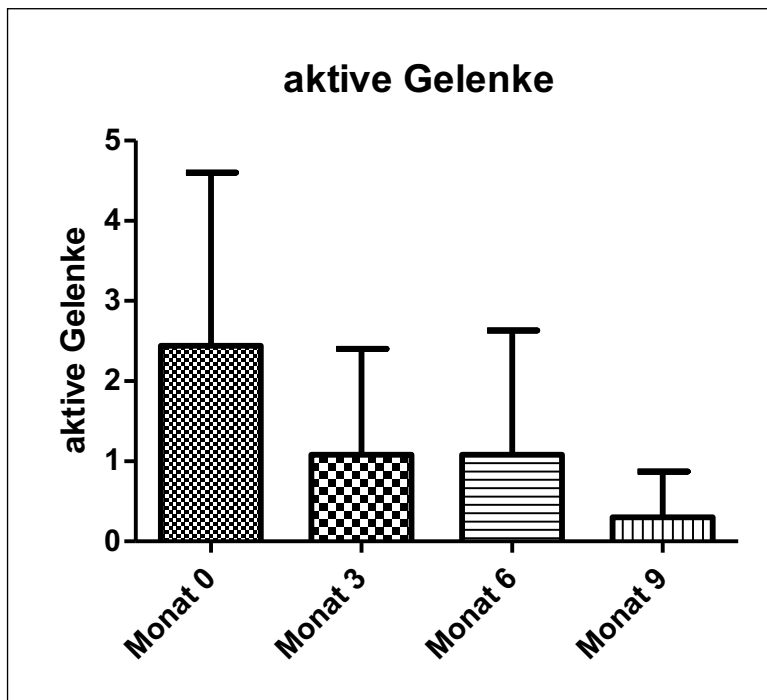


Abbildung 2: Veränderung der aktiven Gelenke der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX

#### 4.4 Eingeschränkt bewegliche Gelenke

Die Anzahl der eingeschränkt beweglichen Gelenke der EAA-Gruppe lag zu Beginn der MTX-Behandlung im Mittelwert bei 2,342. Die Spannweite lag zwischen 0 und 8 Gelenken. Nach drei Monaten stieg die Anzahl auf 2,479 (CI: 2,042- 2,917;  $p < 0,0001$ ), nach sechs Monaten sank die Anzahl auf 2,281 (CI: 1,811- 2,751;  $p < 0,0001$ ) und nach neun Monaten stieg sie erneut auf 2,314 (CI: 1,834-2,793;  $p < 0,0001$ ) eingeschränkt beweglicher Gelenke. Diese Ergebnisse sind somit signifikant. Es konnte hier insgesamt eine Verbesserung von Beginn der Therapie bis Ende der Untersuchung um 1,29% verzeichnet werden (Abb.3).

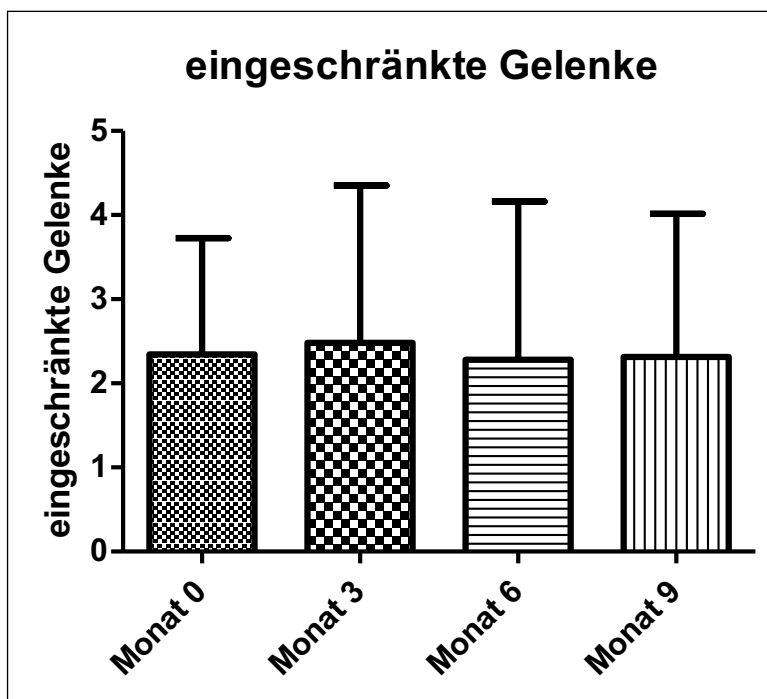


Abbildung 3: Veränderung der eingeschränkt beweglichen Gelenke der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX

In der psorJIA-Gruppe lag die Anzahl der eingeschränkt beweglichen Gelenke anfangs im Mittelwert bei 2,76. Die Spannweite lag zwischen 0 und 7 eingeschränkt beweglichen Gelenken. Nach drei Monaten waren es nur noch 2,12 (CI: 1,464- 2,776;  $p < 0,0001$ ), nach sechs Monaten stieg der Wert auf 2,28 (CI: 1,392- 3,168;  $p < 0,0001$ ) an. Allerdings konnte nach neun Monaten ein durchschnittlicher Wert von 1,6 (CI: 0,8655- 2335;  $p = 0,0002$ ) eingeschränkt beweglichen Gelenken erreicht werden. Dieses Ergebnis ist somit signifikant. Es bedeutet eine Verbesserung um 42% (Abb.4).

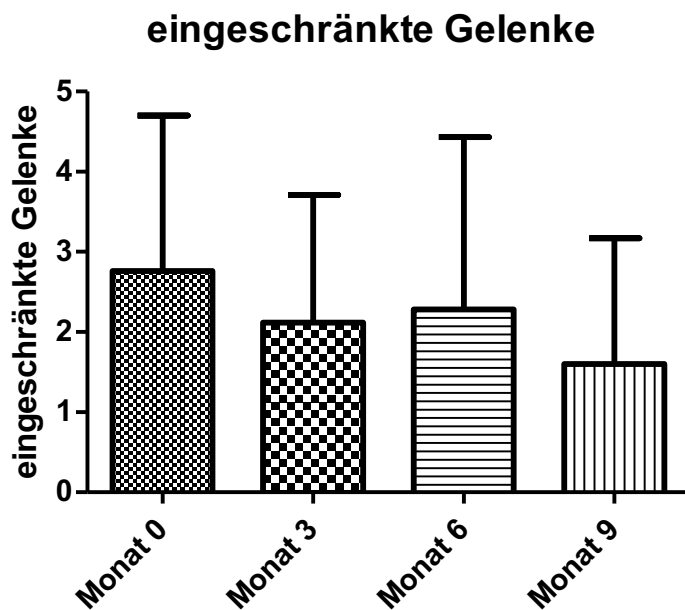


Abbildung 4: Veränderung der eingeschränkt beweglichen Gelenke der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX

## 4.5 Schmerzhaftes Gelenke

Bei Beginn der Behandlung mit MTX lag in der EAA-Gruppe die Anzahl der schmerzhaften Gelenke im Mittelwert bei 2,781. Die Spannweite lag zwischen 0 und 24 Gelenken. Die Anzahl sank kontinuierlich, nach drei Monaten auf 2,219 (CI: 1,225- 3,214;  $p < 0,0001$ ), nach sechs Monaten auf 1,797 (CI: 0,8377- 2,756;  $p = 0,0004$ ) und nach neun Monaten auf 1,137 (CI: 0,4615- 1,8123;  $p = 0,0014$ ). Auch diese Ergebnisse sind signifikant. Es liegt eine Verbesserung um 59,0% vor (Abb.5).

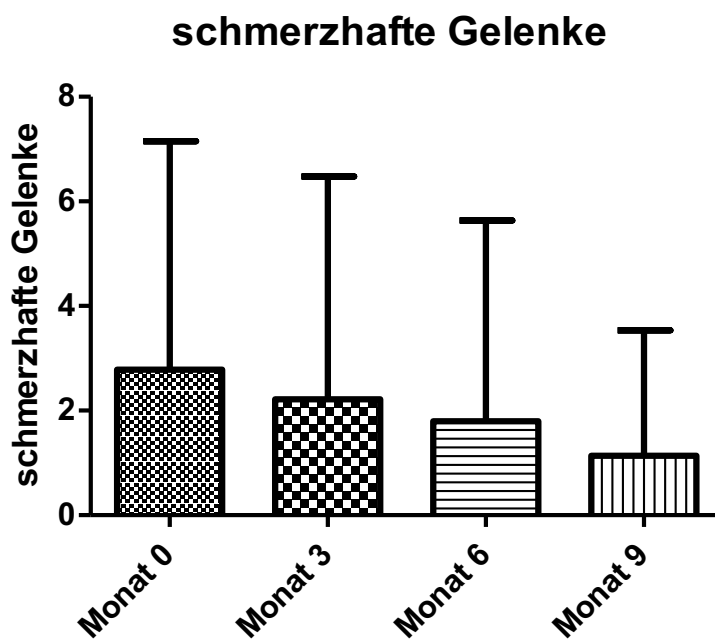


Abbildung 5: Veränderung der schmerzhaften Gelenke der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX



Im Mittelwert hatten die Patienten der psorJIA-Gruppe 1,92 schmerzhaftes Gelenke zu Beginn der MTX-Behandlung. Die Spannweite lag zwischen 0 und 9 schmerzhaften Gelenken. Nach drei Monaten waren es 0,68 (CI: 0,2386- 1,121;  $p=0,0040$ ) und nach sechs Monaten 0,96 (CI: 0,3130- 1,607;  $p=0,0053$ ). Nach neun Monaten konnte die Anzahl der schmerzhaften Gelenke auf 0,25 (CI: 0,007461- 0,5075;  $p=0,0563$ ) im Mittelwert gesenkt werden und ist damit nicht signifikant. Hier konnte somit eine Verbesserung um 86,98% erzielt werden (Abb.6).

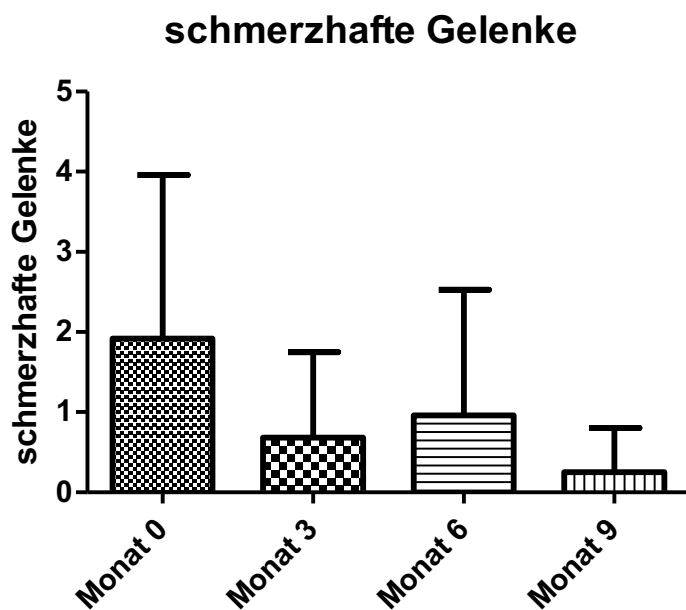


Abbildung 6: Veränderung der schmerzhaften Gelenke der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX

## 4.6 Geschwollene Gelenke

Die Patienten der EAA-Gruppe zeigten zu Beginn der Behandlung im Mittelwert 0,726 geschwollene Gelenke. Die Spannweite lag zwischen 0 und 8 Gelenken. Nach drei Monaten lag die Anzahl bei 0,384 (CI: 0,1789-0,5882;  $p=0,0004$ ), nach sechs Monaten bei 0,281 (CI: 0,1179-0,4446;  $p=0,0010$ ) und nach neun Monaten bei 0,275 (CI: 0,07883- 0,4702;  $p=0,0069$ ). Somit liegt ein signifikantes Ergebnis vor. Dies ergibt eine Verbesserung um 63,02% (Abb.17).

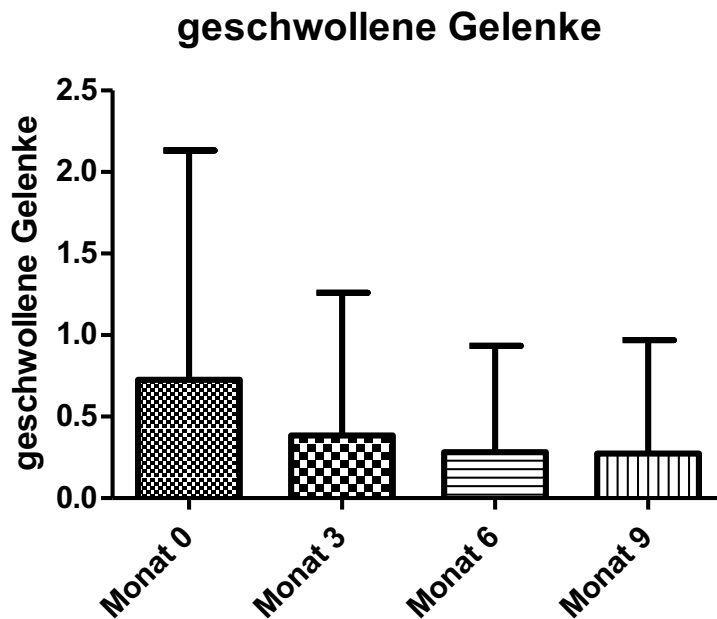


Abbildung 7: Veränderung der geschwollenen Gelenke der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX

Zu Beginn der MTX-Behandlung hatten die psorJIA-Patienten im Mittelwert 1,08 geschwollene Gelenke. Die Spannweite lag zwischen 0 und 6 geschwollenen Gelenken. Nach drei Monaten 0,52 (CI: 0,02694- 1,013;  $p=0,0369$ ), nach sechs Monaten 0,2 (CI: -0,03833- 0,4383;  $p=0,0961$ ). Nach neun Monaten wurden im Mittelwert 0,1 (CI: -0,04405- 0,2441;  $p=0,1625$ ) geschwollene Gelenke verzeichnet. Die Veränderungen nach sechs und neun Monaten sind als nicht signifikant zu werten. Die prozentuale Verbesserung beläuft sich auf 90,74% (Abb.8).

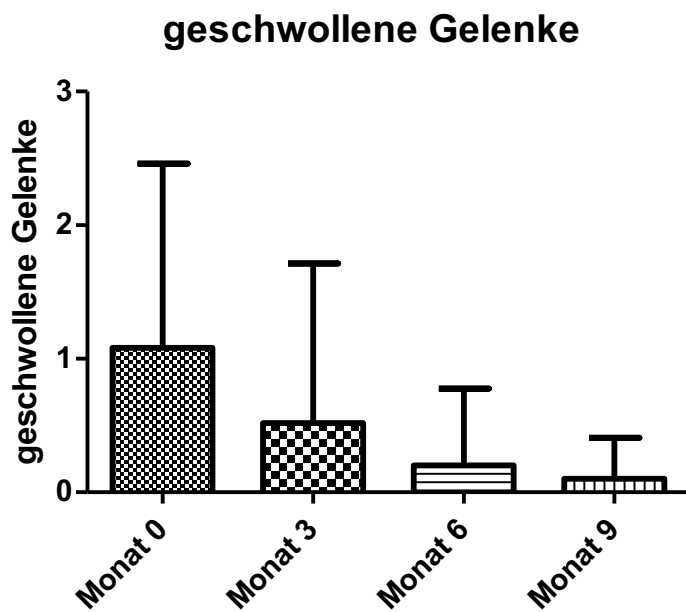


Abbildung 8: Veränderung der geschwollenen Gelenke der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX

## 4.7 Enthesitis-Stellen

Die Patienten der EAA-Gruppe hatten zu Beginn der Behandlung mit MTX eine durchschnittliche Anzahl Enthesitis-Stellen von 0,849. Die Spannweite lag zwischen 0 und 6 Enthesitis-Stellen. Nach drei Monaten waren es im Mittelwert noch 0,671 (CI: 0,4041- 0,9383;  $p < 0,0001$ ) Enthesitis-Stellen, nach sechs Monaten 0,453 (CI: 0,1683- 0,7380;  $p = 0,0023$ ) und nach neun Monaten 0,44 (CI: 0,2019- 0,6781;  $p = 0,0005$ ). Das Ergebnis ist somit signifikant. Es konnte eine prozentuale Verbesserung von 48,24% erzielt werden (Abb.9).

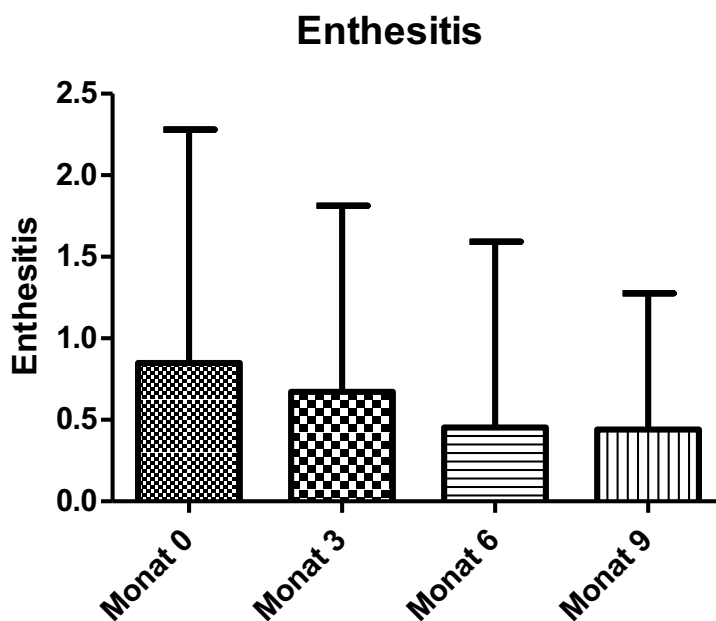


Abbildung 9: Veränderung der Enthesitisstellen der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX

Die Patienten der psorJIA-Gruppe hatten zu Beginn der Therapie durchschnittlich 0,16 Enthesitis-Stellen. Die Spannweite lag zwischen 0 und 2. Nach drei Monaten 0,08 (CI: -0,08512- 0,2451;  $p=0,3273$ ) und nach sechs Monaten 0,12 (CI: -0,1277- 0,3677;  $p=0,3273$ ). Eine Verschlechterung auf 0,2 (CI: -0,04484- 0,4448;  $p=0,1036$ ) war nach neun Monaten sichtbar. Die Veränderungen dieser Auswertung sind insgesamt als nicht signifikant zu werten. Dies bedeutet eine prozentuale Verschlechterung um 25% (Abb. 10).

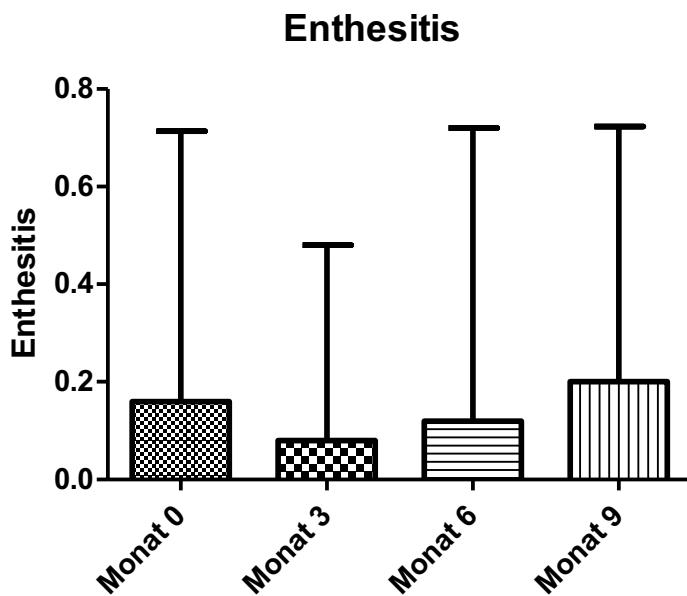


Abbildung 10: Veränderungen der Enthesitisstellen der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX

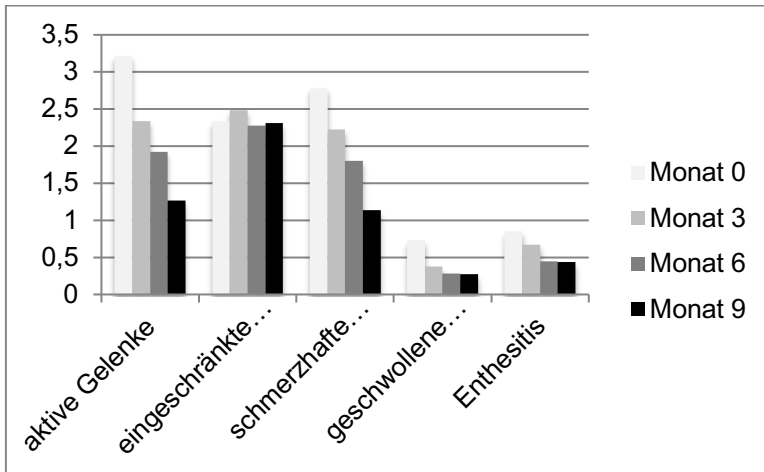


Abbildung 11: Durchschnittliche Anzahl der Werte der EAA-Gruppe zu Beginn der Therapie mit MTX, nach 3, 6 und 9 Monaten

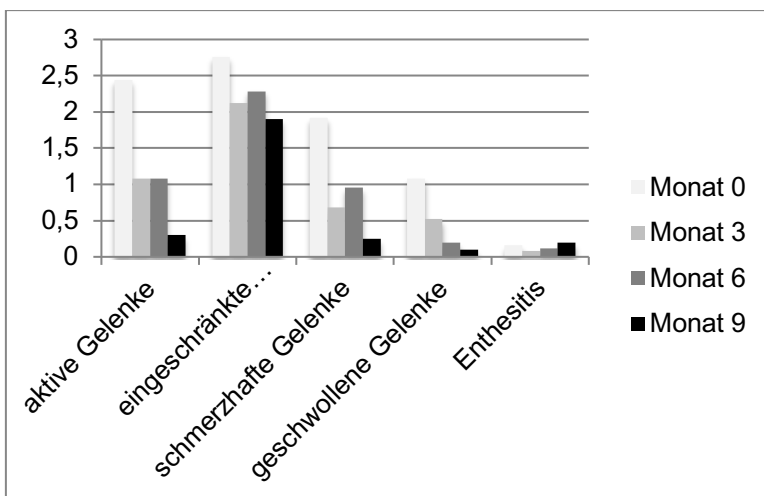


Abbildung 12: Durchschnittliche Anzahl der Werte der psorJIA-Patienten zu Beginn der Therapie mit MTX, nach 3, 6 und 9 Monaten

#### 4.8 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Die CHAQ-Werte lagen zu Beginn der Therapie bei der EAA-Gruppe im Mittelwert bei 0,708. Nach drei Monaten bei 0,479 (CI: 0,2254- 0,7321;  $p=0,0005$ ), nach sechs Monaten bei 0,274 (CI: 0,1203- 0,4285;  $p=0,0009$ ) und nach neun Monaten bei 0,224 (CI: 0,05379-0,3950;  $p=0,0122$ ). Das Ergebnis ist signifikant. Die prozentuale Verbesserung der CHAQ-Werte liegt bei 69,02% (Abb.13).

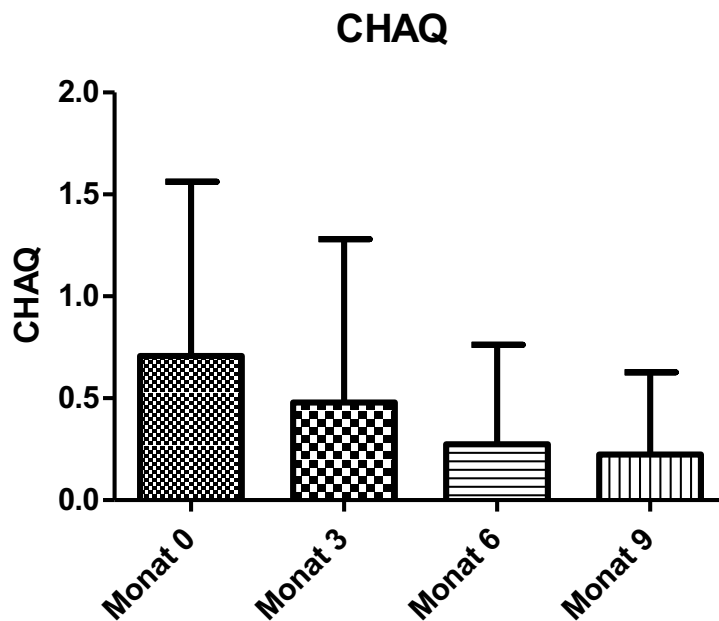


Abbildung 13: Veränderung der CHAQ-Werte der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX

In der psorJIA-Gruppe bekamen wir anfangs beim CHAQ einen Mittelwert von 0,242. Nach drei Monaten lag der Wert bei 0,204 (CI: 0,01965- 0,3882;  $p=0,0320$ ) und nach sechs Monaten bei 0,191 (CI: -0,01783- 0,3989;  $p=0,0700$ ). Nach neun Monaten verbesserte sich der CHAQ-Wert auf 0,106 (CI: -0,01700- 0,2285;  $p=0,850$ ). Nach sechs und neun Monaten haben wir nicht signifikante Werte. Somit haben wir eine prozentuale nicht signifikante Verbesserung um 56,33% (Abb.14).

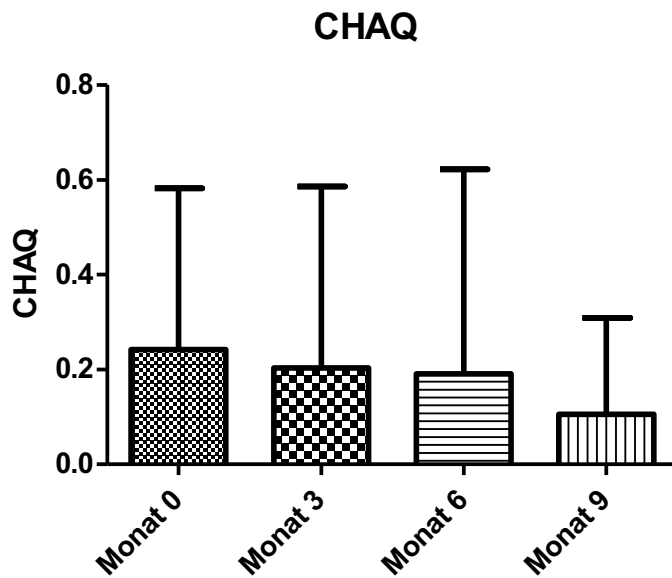


Abbildung 14: Veränderung der CHAQ-Werte der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX



## 4.9 PAIN-Score

Der PAIN-Score der EAA-Gruppe betrug im Mittelwert zu Beginn der Behandlung 1,243. Im Verlauf konnte dieser nach drei Monaten auf 0,854 (CI: 0,5909- 1,116;  $p < 0,0001$ ) und nach sechs Monaten auf 0,532 (CI: 0,3044- 0,7590;  $p < 0,0001$ ) gesenkt werden, nach neun Monaten stieg er auf 0,596 (CI: 0,2483- 0,9430;  $p = 0,0018$ ). Dieses Ergebnis war signifikant. Insgesamt ergab das eine Verbesserung um 51,62% (Abb.15).

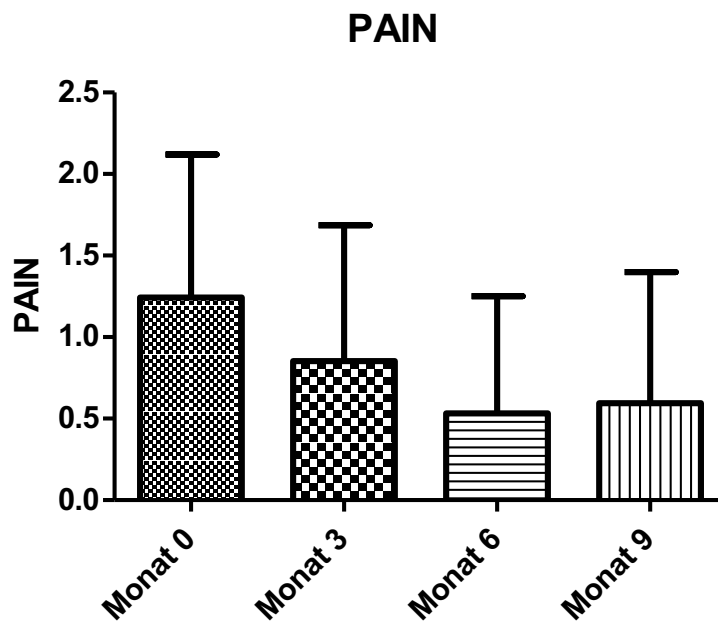


Abbildung 15: Veränderung der PAIN-Werte der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX

In der psorJIA-Gruppe lag der Mittelwert zunächst bei 0,71. Nach drei Monaten verminderte dieser sich auf 0,65 (CI: 0,2394- 1,061;  $p=0,0039$ ) und nach sechs Monaten auf 0,542 (CI: 0,1666- 0,9176;  $p=0,0072$ ). Nach neun Monaten hatte sich der PAIN-Wert nicht signifikant auf 0,146 (CI: -0,02409- 0,3164;  $p=0,0860$ ) verbessert. Es liegt eine prozentuale Verbesserung um 79,32% vor (Abb.16).

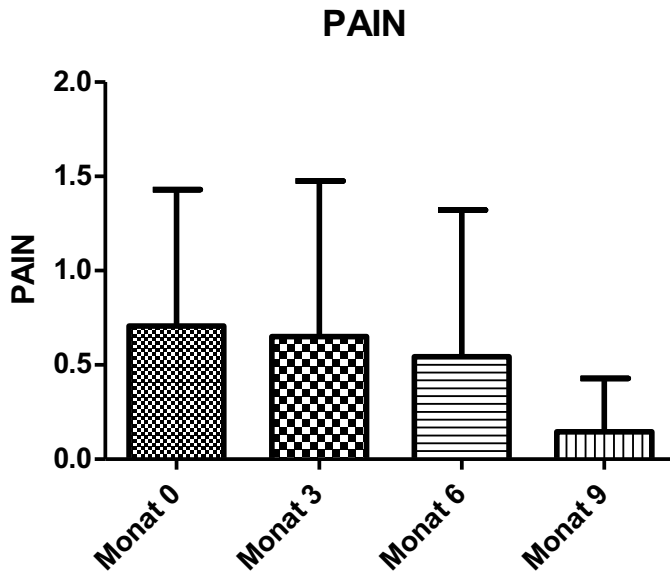


Abbildung 16: Veränderung der PAIN-Werte der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX

#### 4.10 VAS-Score

Der Mittelwert des VAS-Scores beliefen sich in der EAA-Gruppe Anfangs auf 1,3. Nach drei Monaten lag der Wert bei 0,709 (CI: 0,4921- 0,9274;  $p < 0,0001$ ), nach sechs Monaten bei 0,498 (CI: 0,2993- 0,6959;  $p < 0,0001$ ) und nach neun Monaten bei 0,491 (CI: 0,2267- 0,7559;  $p = 0,0009$ ). Auch dieses Ergebnis ist signifikant. Es konnte eine prozentuale Verbesserung um 62,31% erzielt werden (Abb.17).

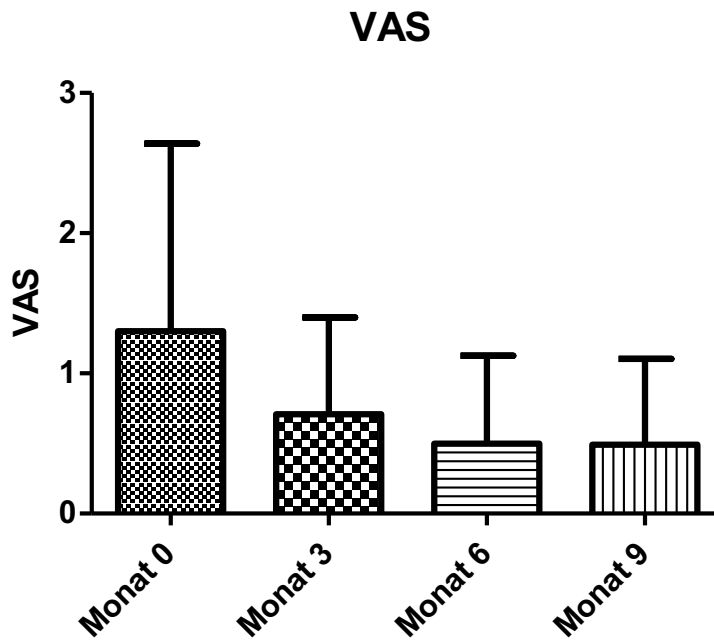


Abbildung 17: Veränderung der VAS-Werte der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX

Der Mittelwert des VAS-Scores in der psorJIA-Gruppe lag zu Beginn der Therapie bei 0,569, nach drei Monaten lag dieser Wert bei 0,539 (CI: 0,1362- 0,9415;  $p=0,0117$ ), nach sechs Monaten bei 0,532 (CI: 0,1719- 0,8912;  $p=0,0061$ ). Nach neun Monaten lag ein Wert von 0,146 (CI: 0,01189- 0,2804;  $p=0,0353$ ) vor. Auch hier konnte eine signifikante prozentuale Verbesserung um 74,3% vermerkt werden (Abb.18).

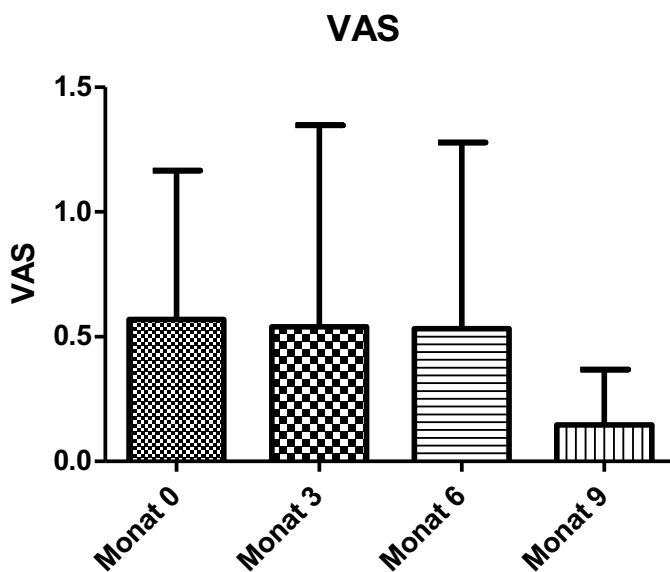


Abbildung 18: Veränderung der VAS-Werte der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX

#### 4.11 Physician global assessment (Aktivität der Erkrankung)

Der Physician global assessment (PGA) der Patienten der EAA-Gruppe lag zu Beginn der Behandlung bei durchschnittlich 1,723. Die Spannweite lag zwischen 0,5 und 3,5. Nach drei Monaten verminderte sich der Wert auf 0,855 (CI: 0,6788-1,031;  $p < 0,0001$ ), nach sechs Monaten auf 0,698 (CI: 0,5350- 0,8616;  $p < 0,0001$ ) und nach neun Monaten auf 0,644 (CI: 0,4614- 0,8275;  $p < 0,0001$ ). Dies ist ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Hier konnte eine prozentuale Veränderung um 63,43% erzielt werden (Abb.19).

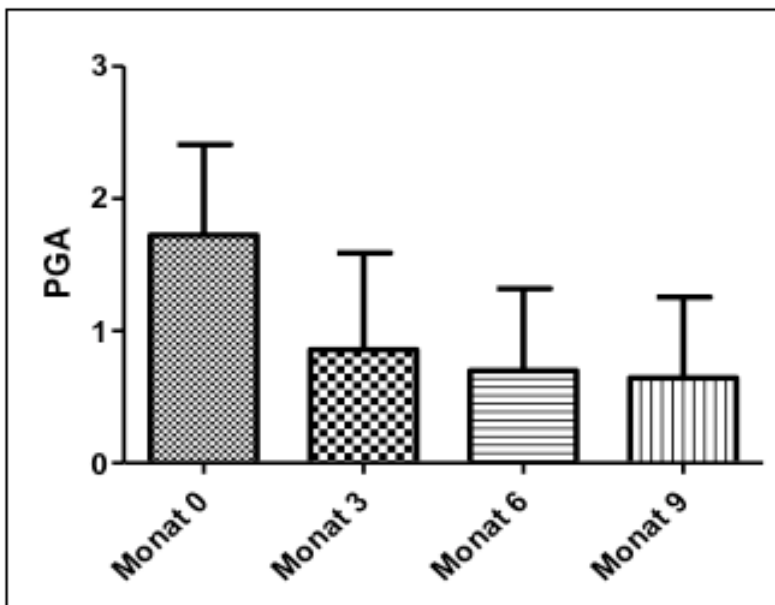


Abbildung 19: Veränderung der PGA der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX

Der durchschnittliche PGA der Patienten der psorJIA-Gruppe lag zu Beginn der Behandlung bei 1,870. Die Spannweite lag zwischen 1 und 3,5. Nach drei Monaten konnte eine Verbesserung auf 0,521 (CI: 0,3009- 0,7426;  $p < 0,0001$ ) verzeichnet werden, allerdings stieg der Wert nach sechs Monaten auf 0,625 (CI: 0,2825- 0,9675;  $p = 0,001$ ). Nach neun Monaten lag der physician global bei 0,368 (CI: 0,09197- 0,6449;  $p = 0,0118$ ). Dies ergibt eine signifikante prozentuale Verbesserung von 80,3% (Abb.20).

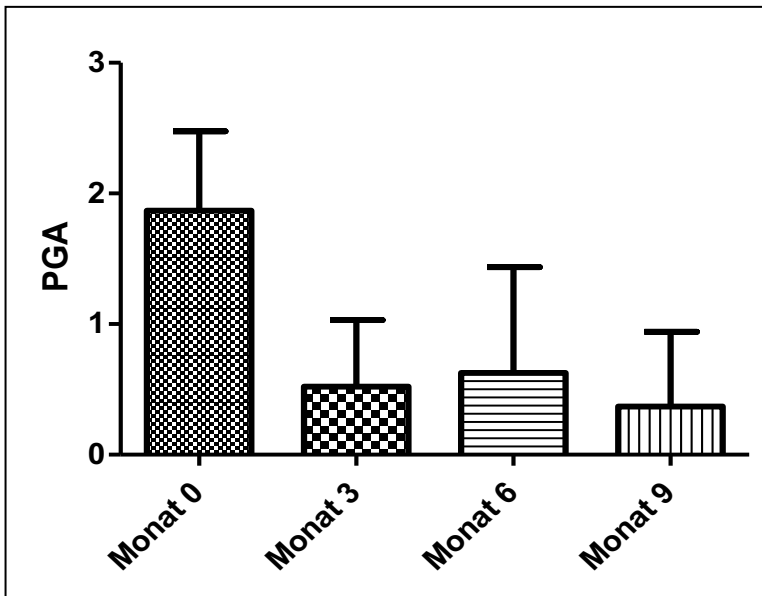


Abbildung 20: Veränderung der PGA der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX

Tabelle 4: Durchschnittliche Anzahl der Werte nach neun Monaten MTX-Therapie und die damit verbundenen Veränderungen der EAA-Patienten in Prozent (SD=Standardfehler)

<b>Charakteristika EAA (n=73)</b>	<b>nach 9 Monaten</b>	<b>Veränderung in %</b>	<b>Signifikanz z p</b>
Durchschnitt aktive Gelenke $\pm$ SD	1,25 $\pm$ 2,41	-60,4	0,0004
Durchschnitt eingeschränkt bewegliche Gelenke $\pm$ SD	2,31 $\pm$ 1,70	-1,3	<0,0001
Durchschnitt schmerzhafte Gelenke $\pm$ SD	1,13 $\pm$ 2,40	-59	0,0014
Durchschnitt geschwollene Gelenke $\pm$ SD	0,27 $\pm$ 0,69	-63	0,0069
Durchschnitt Enthesitisstellen $\pm$ SD	0,44 $\pm$ 0,83	-48,2	0,0005
Durchschnitt CHAQ-Wert $\pm$ SD	0,22 $\pm$ 0,40	-69	0,0122
Durchschnitt PAIN-Wert $\pm$ SD	0,59 $\pm$ 0,80	-51,6	0,0018
Durchschnitt VAS-Wert $\pm$ SD	0,49 $\pm$ 0,61	-62,3	0,0009
Durchschnitt physician global $\pm$ SD	0,64 $\pm$ 0,61	-63,4	<0,0001

Tabelle 5: Durchschnittliche Anzahl der Werte nach neun Monaten MTX-Therapie und die damit verbundenen Veränderungen der psorJIA-Patienten in Prozent (SD=Standardfehler)

<b>Charakteristika psorJIA (n=23)</b>	<b>nach 9 Monaten</b>	<b>Veränderung in %</b>	<b>Signifikanz p</b>
Durchschnitt aktive Gelenke $\pm$ SD	0,3 $\pm$ 0,57	-87,7	0,0289
Durchschnitt eingeschränkt bewegliche Gelenke $\pm$ SD	1,6 $\pm$ 1,57	-42	0,0002
Durchschnitt schmerzhafte Gelenke $\pm$ SD	0,25 $\pm$ 0,55	-86,9	0,0563
Durchschnitt geschwollene Gelenke $\pm$ SD	0,1 $\pm$ 0,31	-90,7	0,1625
Durchschnitt Enthesitisstellen $\pm$ SD	0,2 $\pm$ 0,52	25	0,1036
Durchschnitt CHAQ-Wert $\pm$ SD	0,11 $\pm$ 0,20	-56,3	0,085
Durchschnitt PAIN-Wert $\pm$ SD	0,15 $\pm$ 0,28	-79,3	0,086
Durchschnitt VAS-Wert $\pm$ SD	0,15 $\pm$ 0,22	-74,3	0,0353
Durchschnitt physician global $\pm$ SD	0,36 $\pm$ 0,57	-80,3	0,0118

## 4.12 CrP-Werte

Pathologische CrP-Werte wurden definiert als  $> 5\text{mg/l}$ . Zu Beginn unserer Untersuchungen zeigten sich bei 21,9% der EAA-Patienten pathologische Werte. Die Spannweite der zu Beginn der Therapie bestimmten CrP-Werte lag zwischen  $5,5\text{ mg/l}$  und  $85\text{ mg/l}$ . Nach neun Monaten konnten nur noch bei drei der Patienten pathologische Werte bestimmt werden, bei einem Patienten stieg der CrP-Wert allerdings auf  $134\text{ mg/l}$  (Abb. 21).

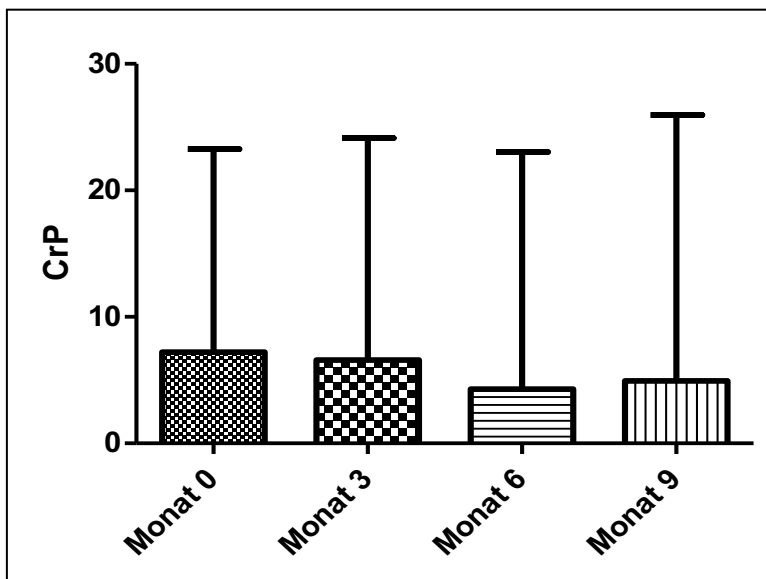


Abbildung 21: Veränderung der CrP-Werte der EAA-Patienten während der Behandlung mit MTX



In der psorJIA-Gruppe fanden wir bei sechs Patienten erhöhte CrP-Werte. Die Spannweite der Anfangswerte lag zwischen 5,2 mg/l und 78,5 mg/l. Nach 9 Monaten war der CrP-Wert nur noch bei einem Patienten auf 7,67 mg/l erhöht, bei allen anderen Patienten konnten Werte im Normalbereich gemessen werden (Abb. 22).

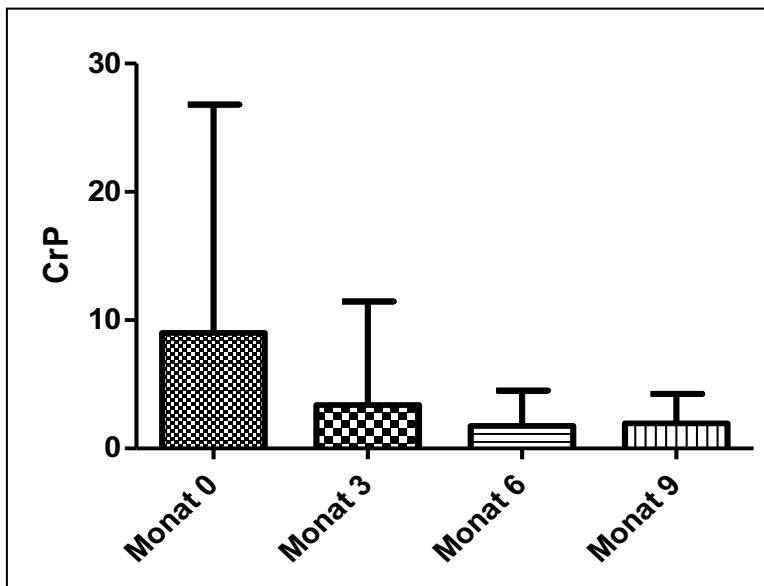


Abbildung 22: Veränderung der CrP-Werte der psorJIA-Patienten während der Behandlung mit MTX

#### 4.13 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

13,7% der Patienten der EAA-Gruppe hatten pathologische BSG-Werte nach einer Stunde zu Beginn der Behandlung, nach neun Monaten hatte noch 6,8% der Patienten pathologische Werte. Insgesamt lag die Spannweite der BSG-Werte anfangs zwischen 28 mm/h und 90 mm/h, nach neun Monaten zwischen 22-50 mm/h.

Die Spannweite der BSG-Werte nach einer Stunde der psorJIA-Patienten lag zwischen 25 mm/h und 68 mm/h. Bei 17,4% der Patienten zeigten sich erhöhte Werte am Anfang der Behandlung. Nach neun Monaten lagen die Werte aller Patienten im Normalbereich unter 20 mm/h nach einer Stunde.

#### 4.14 ACR 25/50/70 Ansprechen

In der Gruppe der EAA-Patienten konnte nach neun Monaten 17,81% eine Inaktivität im Sinne der ACR erreicht werden. ACR25 erreichten 21,97%, ACR50 erreichten 13,70% und ACR70 erreichten 10,96% (Abb.23). 34,24% der EAA-Patienten zeigten keine Verbesserung.

Nach neun Monaten konnte bei 17,4% der psorJIA-Patienten eine Inaktivität der Erkrankung erreicht werden. ACR25 erreichten 13,04%, ACR50 erreichten 26,09% und ACR70 erreichten 13,04% (Abb.24). Keine Verbesserung im Sinne der ACR Kriterien wurde bei 30,43% der Patienten der psorJIA-Gruppe festgestellt.

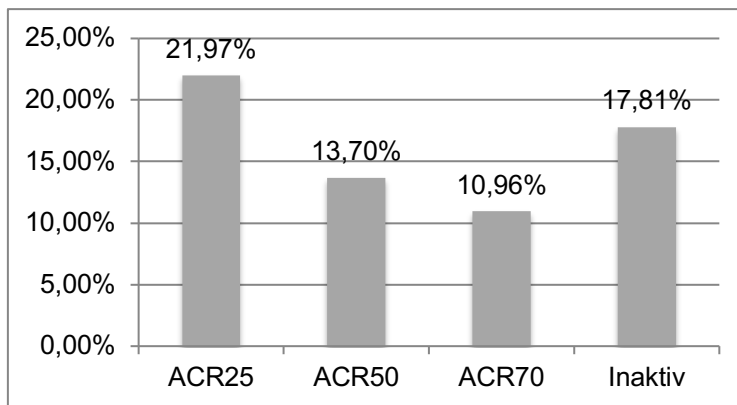


Abbildung 23: ACR25/50/70 und inaktiver Status der EAA-Patienten in Prozent nach 9 Monaten Behandlung mit MTX

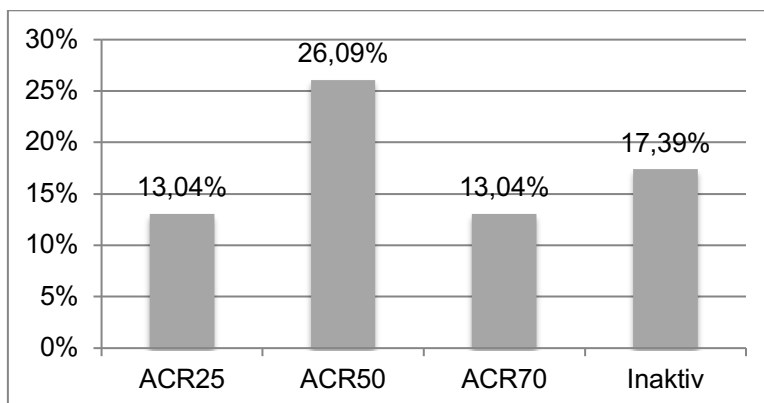


Abbildung 24: ACR25/50/70 und inaktiver Status der psorJIA-Patienten in Prozent nach 9 Monaten Behandlung mit MTX

#### **4.15 Uveitis anterior**

8,22% Patienten der EAA-Gruppe litten zu Beginn der Behandlung zusätzlich unter einer Uveitis anterior, nach neun Monaten hatte nur noch ein Patient eine aktive Uveitis. In der psorJIA-Gruppe wurde bei 8,69% der Patienten eine Uveitis anterior diagnostiziert. Auch in dieser Patientengruppe hatte noch ein Patient nach neun Monaten eine aktive Uveitis anterior. Dieser Patient erhielt zusätzlich zu MTX eine Behandlung mit Corticosteroiden in Form von Augentropfen.

#### **4.16 Daktylitis**

In der EAA-Gruppe litten 10,9% der 73 Patienten unter einer Daktylitis, bei einem Patienten waren vier verschiedene Finger betroffen.

Bei 47,8% der 23 psorJIA-Patienten fand sich eine Daktylitis.

In beiden Patientengruppen konnte unter MTX keine Verbesserung erzielt werden.

#### **4.17 Modifizierter Schober-Test**

Der modifizierte Schober-Test wird angewendet, um die Beweglichkeit der lumbalen Wirbelsäule zu testen. Hierbei wird die Längenzunahme bei Ventralbeugung gemessen. Bei Kindern sollte dieser Wert 21 cm nicht unterschreiten. In unserer Auswertung wurden bei 4,1% der Patienten der EAA-Gruppe sowohl zu Anfang der Behandlung als auch nach neun Monaten pathologische Werte zwischen 19 und 20 cm gemessen, alle anderen Patienten der EAA- und der psorJIA-Gruppe hatten regelrechte Schober-Werte.

#### **4.18 Mundöffnung**

Aufgrund des hohen Risikos einer Kiefergelenksbeteiligung wird bei jeder Untersuchung die Mundöffnung ausgemessen. Es sollte mindestens eine Öffnung von 4 cm möglich sein. In unseren Untersuchungen hatten 6,8% der Patienten der EAA-Gruppe eine verminderte Mundöffnung zwischen 2,5 und 3,5 cm. 13,04% der Patienten der psorJIA-Gruppe eine geringere Mundöffnung vom 3,0 bis 3,5 cm. Hier zeigte sich bei 5,48% der EAA-Patienten und bei 4,35% der psorJIA-Patienten eine Verbesserung durch MTX nach einer Behandlungsdauer

von drei Monaten. Bei den anderen betroffenen Patienten beider Patientengruppen konnte keine Verbesserung festgestellt werden.

#### **4.19 Radiologische Veränderungen**

Die radiologischen Veränderungen der Patienten wurden in dieser Auswertung nicht untersucht.

#### **4.20 Nebenwirkungen von Methotrexat**

Bei unseren Untersuchungen wurden auch die unerwünschten Wirkungen von MTX aufgezeichnet. 21,74% der Patienten der psorJIA-Gruppe, in der 100% der Patienten MTX oral einnahmen, und insgesamt 32,88% der Patienten der EAA-Gruppe klagten über Übelkeit und Erbrechen nach der Einnahme von MTX.

In der EAA-Gruppe, in der 95,8% der Patienten MTX oral und 4,2% der Patienten subkutan erhielten, wurde bei der oralen Einnahme von 28,76% der Patienten und bei der subkutanen Gabe von 4,12% der Patienten über Nebenwirkungen berichtet. Ein Patient, der von oral auf subkutan wechselte, beschrieb unter beiden Applikationen Übelkeit.

Weitere unerwünschte Wirkungen wurden nicht angegeben. In keinem der Fälle musste die Therapie aufgrund der unerwünschten Wirkungen abgebrochen werden.

Blutbildveränderungen sowie Leberwerterhöhungen wurden während unserer Untersuchungen bei keinem Patienten verzeichnet.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Diskussion der Methodik**

In dieser retrospektiven Querschnittsauswertung konnten die Daten von 23 Patienten mit psorJIA und 73 Patienten mit EAA des Hamburger Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie untersucht werden. Die unterschiedlich großen Patientengruppen sind dadurch bedingt, dass die Psoriasisarthritis im Kindesalter mit 2-11% aller JIA-Patienten deutlich seltener vorkommt als die Enthesitis-assoziierte Arthritis mit ca. 25%.

In der Datenerhebung und Auswertung unterliegt eine retrospektive Querschnittsuntersuchung einem gewissen Fehlerpotential, da auf bereits vorhandene Daten zurückgegriffen werden muss. Die CHAQ-, PAIN- und VAS-Scores wurden in der vorliegenden Arbeit je nach Alter von den Patienten bzw. deren Eltern ausgefüllt und unterliegen damit immer der subjektiven Empfindung. Auch gab es keinen lückenlosen Rücklauf der CHAQ-, PAIN- und VAS-Scores. Da die Patienten dieser Auswertung ihre Laboruntersuchungen teilweise bei ihrem niedergelassenen Pädiater durchführen ließen und diese zur Auswertung dadurch nicht immer vollständig vorlagen, konnten Blutbildveränderungen nicht sicher aufgezeichnet werden.

Die Auswertung der psorJIA-Gruppe ist bei vielen Parametern, vor allem in den Monaten 6 und 9 nicht signifikant, dies kann durch die geringe Patientenzahl zustande kommen, dennoch sieht man eine positive Tendenz bei den Ergebnissen. Die Auswertung der EAA-Gruppe liefert dagegen bei allen Parametern signifikante Ergebnisse.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden keine Patienten mit einbezogen, die unter einer axialen Beteiligung der beiden Erkrankungen litten, da diese Patienten in der täglichen Praxis eher auf einen TNF-Antagonisten eingestellt werden.

Die Patienten erhielten alle MTX über mindestens drei Monate, keiner der Patienten wurde während des Beobachtungszeitraums auf einen TNF-Antagonisten eingestellt.

Die Kinder waren vor der Einstellung auf MTX alle unter einer NSAR-Therapie, diese konnte während der Untersuchung fortgesetzt werden. Keiner unserer Patienten beendete die MTX-Therapie während der Beobachtungszeit.

## **5.2 Vergleichende Studien**

### **5.2.1 Studien zur Therapie der JIA mit MTX**

MTX gilt als Basistherapeutikum, es ist die erste Wahl nach dem Einsatz von NSARs für oligo- und polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis. Jedoch wurden bisher erst wenige Studien über MTX speziell für die Subgruppen EAA und psorJIA gemacht. Die Standarddosis beträgt durchschnittlich 15mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche bei der JIA. In der randomisierten Studie vom Evidenzlevel Ib von Ruperto et al. (Ruperto et al., 2004) konnte gezeigt werden, dass eine höhere Dosis MTX als eben diese 15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche keine weiteren Verbesserungen in der Therapie der polyartikulär verlaufenden JIA erbringt.

Schon 1992 veröffentlichten Giannini et al. (Giannini et al., 1992) eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie vom Evidenzlevel Ib über die Effektivität von MTX in der Behandlung von polyartikulärer JIA mit dem Ergebnis, dass 10 mg/m<sup>2</sup>/Woche MTX eine deutlich höhere Wirkung als nur 5 mg/m<sup>2</sup>/Woche haben. Ruperto et al. (Ruperto et al., 2004) beobachteten in der multizentrischen PRINTO-Studie des Evidenzlevels Ib Patienten mit polyartikulärer Verlaufsform der JIA unter MTX-Behandlung, es konnte gezeigt werden, dass 72% der Patienten bei einer Dosierung zwischen 8-12,5 mg/m<sup>2</sup> KOF innerhalb von neun Monaten auf MTX ansprachen.

Auch Wallace (Wallace, 1998) erklärte 1998, dass MTX eine effektive Therapie für polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis sei.

Ein entscheidender Faktor für die Wirksamkeit und das Ansprechen auf MTX ist der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns. Die Studie von Albers et al. (Albers et al., 2009) vom Evidenzlevel IIa zeigte, dass das Ansprechen umso besser ist, je früher mit der Therapie begonnen wird.

Albarouni et al. (Albarouni et al., 2014) untersuchte im Jahr 2014 in seiner Studie vom Evidenzlevel IIa unter anderem über 90 Patienten mit EAA bzw. Faktoren,

die sich auf die Effektivität von MTX auswirken. Dabei zeigte sich, dass MTX bei Patienten mit höherer Anzahl aktiver Enthesitisstellen, längerer Erkrankungsdauer, einer geringeren Anzahl aktiver Gelenke und einem geringeren CHAQ-Wert zu Beginn der Behandlung weniger wirksam ist.

Anfang des Jahres 2018 haben Weiss et al. (Weiss et al., 2018) in einer retrospektiven Studie des Evidenzlevels IIa ausgewertet, welche Behandlungsmethoden nach einem Jahr bei Patienten mit EAA am effektivsten war. Die Kinder wurden entweder mit einer Monotherapie mit Anti-TNF (Adalimumab, Etanercept, Infliximab), mit einer Monotherapie DMARD (wie MTX, Sulfasalazin, Leflunomid) oder mit einer Kombinationstherapie aus Anti-TNF und DMARD behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass die Enthesitisstellen in der Gruppe der DMARD-Patienten signifikant rückläufig waren im Gegensatz zur Gruppe der Anti-TNF-Patienten. Der Rückgang der aktiven Gelenke sowie die Scores waren in der Anti-TNF-Gruppe nicht signifikant besser rückläufig. Leider wurden in dieser Studie keine Unterschiede zwischen den verschiedenen DMARDs MTX, Sulfasalazin und Leflunomid sowie den Anti-TNFs Adalimumab, Etanercept und Infliximab gemacht, sondern nur im Gesamten DMARD- und Anti-TNF-Gruppen gebildet, so dass man die Ergebnisse nicht detailliert vergleichen kann. Allerdings kann man sagen, dass mit einem frühen Beginn mit Anti-TNF in dieser Studie ein gutes Ansprechen auf die aktiven Gelenke und die Scores erzielt wurde und nur ein geringes Ansprechen auf die Enthesitisstellen.

Ob man MTX bei der JIA nach einer gewissen Zeit der Remission absetzen kann, ist schwer zu sagen. Foell et al. (Foell et al., 2004) untersuchten Kinder in einer Studie vom Evidenzlevel IIa mit Oligo- und Polyarthritiden und stellte fest, dass 52% der Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Absetzen von MTX einen Rückfall erlitten. In dieser Studie wurde bei Patienten mit Oligo- und Polyarthritiden MRP8/MRP14 als Biomarker untersucht. Patienten, die in Remission waren hatten einen signifikant niedrigeren Serumwert an MRP8/MRP14 als die Patienten, die einen Rückfall erlitten haben. Die Studie hatte insgesamt eine sehr kleine Patientengruppe von 25 Patienten. Die Höhe der Serumkonzentration von

MRP8/MRP14 scheint eine gute Korrelation zur lokalen Entzündungsreaktion zu zeigen.

Ein wichtiger Faktor für den Therapieerfolg ist die Compliance der Patienten, denn nur bei regelmäßiger Einnahme kann MTX seine volle Wirkung entfalten.

### **5.2.2 Clipper-Studie**

Die deutsche Phase 3b, prospektive multizentrische Studie vom Evidenzlevel Ib von Horneff et al. (Horneff et al., 2013) untersuchte die Effektivität von Etanercept bei Patienten mit erweiterter oligo- JIA, EAA und psorJIA, die auf MTX und andere DMARDs nicht angesprochen hatten. Von 28 psorJIA-Patienten erreichten in dieser Studie 6,9% einen inaktiven Status. Bei den EAA-Patienten erreichten 17% einen inaktiven Status. Die eingeschränkt beweglichen Gelenke haben sich in dieser Studie mit 71,7% bei Patienten mit psorJIA und mit 67,4% bei EAA-Patienten unter Etanercept sehr gut zurückentwickelt. Die Entwicklung der Enthesitisstellen wurde nur bei Patienten mit EAA untersucht, es konnte eine Verbesserung um 57,8% festgestellt werden. Insgesamt scheint das Ansprechen der Patienten auf Etanercept effektiv zu sein.



## **5.2.3 Vergleichende Studien zu MTX in der Erwachsenenrheumatologie**

### **5.2.3.1 Rheumatoide Arthritis/Psoriasisarthritis**

Die 2014 erschienene Metaanalyse des Evidenzlevels Ia von Lopez-Olivo et al. (Lopez-Olivo et al., 2014) untersuchte die Ergebnisse sieben verschiedener Studien über MTX als Monotherapie im Gegensatz zu Placebo. Alle Studien zeigten signifikante Verbesserungen bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, die MTX (in wöchentlichen Dosen zwischen 5 und 25 mg per os) erhalten hatten, sowohl in den klinischen Parametern als auch im PGA.

Eine weitere Metaanalyse vom Evidenzlevel Ia von Hazlewood et al. (Hazlewood et al., 2016) aus dem Jahr 2016 untersuchte die Unterschiede zwischen MTX als Monotherapie und als Kombinationstherapie mit DMARDs bei rheumatoider Arthritis aus 158 Studien. Das Ergebnis war, dass Kombinationstherapien signifikant bessere Ergebnisse erzielten als eine Monotherapie mit MTX. Allerdings konnte auch festgestellt werden, dass eine Kombination aus MTX, Sulfasalazin und Hydrochloroquin gleichwertige Ergebnisse erzielte wie eine Kombination aus MTX und Biologika.

Eine weitere Metaanalyse vom Evidenzlevel Ia aus dem Jahr 2015 von Costa et al. (Costa Jde et al., 2015) zeigte eine deutliche Überlegenheit bei einer Kombinationstherapie mit Infliximab und MTX als bei Monotherapien beider Medikamente.

Schon im Jahr 1964 untersuchten Black et al. (Black et al., 1964) in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie des Evidenzlevels Ib mit 21 Psoriasisarthritis-Patienten die Wirkung von parenteral verabreichtem MTX über drei Monate. Sowohl die schmerzhaften als auch die eingeschränkt beweglichen Gelenke besserten sich signifikant unter der Therapie mit MTX.

1984 untersuchten Willkens et al. (Willkens et al., 1984) in einer Studie vom Evidenzlevel Ib die Wirkung von 7,5 mg bzw. 15 mg pro Woche oral verabreichtem MTX im Vergleich zu Placebo bei 37 Patienten mit Psoriasisarthritis. Er stellte eine nicht signifikante Verbesserung der Enthesitis und geschwollenen Gelenke fest, der PGA verbesserte sich signifikant.

Kingsley et al. (Kingsley et al., 2012) veröffentlichte 2012 eine placebo-kontrollierte Studie vom Evidenzlevel Ib, in der Patienten mit Psoriasisarthritis über sechs Monate mit Methotrexat bzw. Placebo behandelt wurden. In den ersten vier Wochen erhielten die Patienten 7,5 mg/Woche MTX, nach vier Wochen wurde die Dosis auf 10 mg/Woche erhöht und nach weiteren vier Wochen wurde die Enddosis von 15 mg/Woche erreicht, die Dosis konnte individuell auf 25 mg/Woche erhöht werden. Insgesamt erhielten 109 Patienten MTX. In beiden Versuchsgruppen wurden ähnliche Ergebnisse festgestellt. Die Patienten der MTX-Gruppe zeigten nur beim PGA und CHAQ signifikante Verbesserungen. Die geschwollenen sowie schmerzhaften Gelenke konnten durch MTX nicht reduziert werden. Daraus wurde geschlossen, dass MTX bei Patienten mit Psoriasisarthritis nicht krankheitsmodifizierend sei.

Im Gegensatz dazu zeigte die im Jahr 2011 erschienene Studie vom Evidenzlevel Ib von Baranauskaite et al. (Baranauskaite et al., 2012), in der MTX als Monotherapie (14,6 mg MTX/Woche) im Vergleich zu MTX (15,4 mg MTX/Woche) plus Infliximab untersucht wurde, dass zwar die Kombinationstherapie deutlich bessere Ergebnisse erzielte, allerdings waren die Gelenkbefunde in der Monotherapie ebenfalls deutlich rückläufig. Auch die TICOPA (Tight Control in Psoriatic Arthritis)-Studie vom Evidenzlevel IIa von Coates et al. (Coates and Helliwell, 2016) aus dem Jahr 2016, in der 188 Patienten mit Psoriasisarthritis Methotrexat über 12 Wochen erhalten haben, kommt zu dem Ergebnis, dass durch mindestens 15 mg Methotrexat pro Woche als Monotherapie signifikante Verbesserungen sowohl bei geschwollenen und schmerzhaften Gelenken als auch bei Enthesitis und Daktylitis erreicht werden.

Fraser et al. (Fraser et al., 2005) untersuchten in der Studie vom Evidenzlevel Ib die Effektivität von mindestens 15mg/Woche MTX mit Placebo und in Kombination mit 2,5-4 mg/kg/Tag Ciclosporin bei erwachsenen Patienten mit Psoriasisarthritis. Hierbei stellte sich heraus, dass sich bestimmte Parameter wie die Anzahl der Enthesitisstellen, PGA und PAIN in beiden Patientengruppen etwa gleich gut verbessert hatten. Allerdings konnte nur eine deutlich geringere

Verbesserung bei der Anzahl der geschwollen Gelenke bei den Patienten die eine Monotherapie mit MTX erhalten hatten festgestellt werden.

Weitere Studien aus der Erwachsenenmedizin stammen von Combe et al. (Combe et al., 1996), Fraser et al. (Fraser et al., 1993) und Gupta et al. (Gupta et al., 1995). Hier wurde untersucht wie gut Patienten mit Psoriasisarthritis auf eine Therapie mit Sulfasalazin ansprechen. Im Gegensatz zu Combe et al. (Combe et al., 1996) bei deren Studie 2g Sulfasalazin täglich verabreicht wurde, konnte bei den anderen beiden Studien (Fraser et al., 1993, Gupta et al., 1995) eine sehr gute Effektivität nachgewiesen werden, wobei jeweils 3g Sulfasalazin täglich verabreicht wurden.

### **5.2.3.2 Spondyloarthritis**

Die im Jahr 2002 veröffentlichte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie vom Evidenzlevel Ib von Roychowdhury et al. (Roychowdhury et al., 2002) konnte keine Verbesserung der axialen Problematik und der peripheren Gelenke bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis beobachten. Die Patienten erhielten 10 mg MTX pro Woche per os bzw. Placebo. Die von Altan et al. (Altan et al., 2001) 2001 veröffentlichte Studie des Evidenzlevels Ib, in der die Wirkung von Naproxen plus MTX mit MTX als Monotherapie (7,5 mg MTX/Woche per os) über 12 Monate bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis verglichen wurde, ergab ebenfalls keine Verbesserung der verschiedenen Parameter.

In der von Haibel et al. (Haibel et al., 2007) 2007 erschienen Studie vom Evidenzlevel IIa erhielten 20 Patienten mit ankylosierender Spondylitis 15 mg in den ersten vier Wochen und danach 20 mg MTX subkutan pro Woche. Auch in dieser Studie konnten keine signifikanten Verbesserungen bei den verschiedenen Parametern inklusive Enthesitis verzeichnet werden. Nur bei einer kleinen Gruppe von sieben Patienten verbesserten sich die geschwollenen Gelenke.

Marzo-Ortega et al. (Marzo-Ortega et al., 2005) und Li et al. (Li et al., 2008) haben in ihren doppelblinden, placebokontrollierten Studien, jeweils vom Evidenzlevel Ib, untersucht, ob ein Unterschied zwischen einer Infliximab-Monotherapie und einer Kombinationstherapie mit Infliximab und MTX bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis besteht, in beiden Studien wurden keine

signifikanten Unterschiede im Endergebnis gesehen. Auch Mulleman et al. (Mulleman et al., 2011), Evidenzlevel Ib, kamen 2011 zu diesem Ergebnis. Es scheint demnach keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Kombinationstherapie mit Infliximab und MTX im Gegensatz zu einer Infliximab-Monotherapie zu geben. Allerdings veröffentlichten Perez-Guijo et al. (Perez-Guijo et al., 2007) 2007 ebenfalls eine Studie vom Evidenzlevel Ib über die Kombinationstherapie Infliximab mit MTX, in der die Patienten mit dieser Kombinationstherapie eine signifikante Verbesserung im Gegensatz zur Infliximab-Monotherapie erreichten.

In der aus 2012 veröffentlichten Studie vom Evidenzlevel Ib von Kingsley et al. (Kingsley et al., 2012) wurden Patienten mit Psoriasisarthritis mit Methotrexat bzw. Placebo behandelt, es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Roussou und Bouraoui (Roussou and Bouraoui, 2017) veröffentlichten 2017 eine retrospektive Analyse vom Evidenzlevel IIb zur Effektivität von DMARDs (MTX, Sulfasalazin und Leflunomid) bei Spondyloarthritis bei Psoriasisarthritis im Vergleich zu Spondyloarthritis anderer Entitäten. Die besten Ergebnisse konnten in beiden Gruppen durch Sulfasalazin erreicht werden, zwischen Leflunomid und MTX konnten keine signifikanten Unterschiede gesehen werden.

### **5.3 Nebenwirkungen von Methotrexat**

In der entzündungshemmenden Dosis von MTX, wie es bei der EAA und psorJIA eingesetzt wird, gibt es relativ wenig toxische Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen von MTX bei der Behandlung sind Übelkeit und Aversion. Auch Blutbildveränderungen können unter MTX auftreten, so dass regelmäßige Laborkontrollen der Leber- und Nierenwerte nach Leitlinie stattfinden sollten, um mögliche Veränderungen frühzeitig zu erkennen und die Medikation gegebenenfalls umzustellen. Singsen und Glodbach-Mansky (Singsen and Glodbach-Mansky, 1997) haben 1997 festgestellt, dass bei ca. 9% der Kinder unter MTX eine transiente Erhöhung der Transaminasen stattfindet. Selten kann es unter der Therapie zu einer methotrexatbedingten Makrozytose, Leuko- und Thrombozytopenie kommen (McKendry, 1997).

Kontroverse Diskussionen gibt es über die Entstehung maligner Erkrankungen unter niedrig dosierter MTX-Therapie (Mariette et al., 2002, Rau, 1994). Mariette et al. (Mariette et al., 2002) haben 25 rheumatologische Patienten, die während einer MTX-Therapie an verschiedenen Lymphomen erkrankten, untersucht und sind zu dem Schluss gekommen, dass das Risiko an einem Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken nicht in Zusammenhang mit der MTX-Therapie steht. 2012 stellten Beukelman et al. (Beukelman et al., 2012) und Nordstrom et al. (Nordstrom et al., 2012) in ihren Studien fest, dass Kinder mit JIA scheinbar ein erhöhtes Risiko haben, an einer malignen Erkrankung wie beispielsweise einer Leukämie zu erkranken als Kinder, die nicht unter einer JIA leiden. Es stellte sich in der Studie von Beukelman et al. (Beukelman et al., 2012) allerdings ebenfalls heraus, dass JIA-Patienten, die mit MTX oder einem TNF-Antagonisten behandelt werden, seltener an einer malignen Krankheit erkranken. Im Gegensatz dazu stellten Nordstrom et al. (Nordstrom et al., 2012) retrospektiv fest, dass JIA-Patienten, die mit MTX behandelt wurden häufiger an malignen Lymphomen erkrankten als JIA-Patienten, die mit Anti-TNF behandelt wurden.

In der vorliegenden Auswertung wurden die unerwünschten Wirkungen von MTX bei den verschiedenen Patienten aufgezeichnet. Lediglich 21,74% der Patienten der psorJIA-Gruppe und 32,88% der Patienten der EAA-Gruppe klagten über Übelkeit und Erbrechen nach der MTX-Einnahme. Wobei Nebenwirkungen von insgesamt 21 Patienten, die MTX oral eingenommen haben und von 3 Patienten, die MTX subkutan erhalten haben beschrieben wurden. Keiner der Patienten beider Gruppen musste auf Grund der Nebenwirkungen die Therapie mit MTX abbrechen.

Während der Auswertung der vorliegenden Arbeit traten bei keinem der Patienten, deren Laboruntersuchungen vorlagen, Veränderungen des Blutbildes oder Leberwerterhöhungen auf. Insgesamt lagen allerdings nur bei drei Patienten psorJIA- Gruppe und bei 8 Patienten der EAA-Gruppe vor, weshalb hier keine qualifizierte Aussage über Laborveränderungen getroffen werden kann.

Da der Beobachtungszeitraum mit 9 Monaten sehr gering ist, kann über die Entwicklung maligner Lymphome keine Aussage getroffen werden.

Schon in der Studie von Giannini et al. 1992 (Giannini et al., 1992) wurde darauf hingewiesen, dass das Nebenwirkungsprofil von MTX akzeptabel ist. Wie auch in unserer Auswertung wurde dort hauptsächlich über gastrointestinale Beschwerden berichtet.

#### **5.4 Ergebnisse psorJIA**

Mittlerweile werden neben NSARs und MTX viele verschiedene Medikamente zur Behandlung der psorJIA eingesetzt, bevorzugt Sulfasalazin (van Rossum et al., 1998, van Rossum et al., 2007) und Biologika, wie Etanercept (Horneff et al., 2013, Lovell et al., 2000, Lovell et al., 2003, Lovell et al., 2008a, Lovell et al., 2006, Minden et al., 2012, Giannini et al., 2009) oder Adalimumab (Lovell et al., 2008b). Die Behandlung folgt in der Regel der Leitlinie zur Therapie der JIA, obwohl zur psorJIA bisher nur unzureichend Studien gemacht wurden.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die aktiven und eingeschränkt beweglichen Gelenke signifikant verbessert haben. Die aktiven Gelenke ( $p=0,0289$ ) haben sich insgesamt um 87,7% vermindert und die eingeschränkt beweglichen Gelenke ( $p=0,0002$ ) um 42%. Die schmerzhaften Gelenke haben sich nur bis sechs Monate nach der Behandlung signifikant ( $p=0,0053$ ) verbessert. Insgesamt konnte jedoch nach neun Monaten eine Verbesserung um 86,98% erzielt werden. Auch die geschwollenen Gelenke sind insgesamt bis zum Ende der Beobachtung um 90,74% zurückgegangen, allerdings ergaben sich nur im dritten Monat signifikante Veränderungen mit  $p=0,0369$ . Es lässt sich insgesamt demnach eine Tendenz sehen, dass MTX auf die peripheren Gelenke einen positiven Effekt hat.

Auf die Enthesitis scheint MTX in der Gruppe der psorJIA-Patienten nicht effektiv zu sein, da unter der Therapie sogar eine nicht signifikante Verschlechterung ( $p=0,1036$ ) von 25% stattgefunden hat. Passend dazu sind die Ergebnisse in verschiedenen Studien der Erwachsenenrheumatologie. Diese zeigen, dass MTX zwar einen sehr guten Effekt in Bezug auf die aktiven Gelenke hat, aber nur wenig und meist nicht signifikante Veränderungen auf die Enthesitis (Willkens et

al., 1984, Haibel et al., 2007, Marzo-Ortega et al., 2005, Li et al., 2008, Mulleman et al., 2011).

Der PGA verbesserte sich innerhalb der neun Monate mit einem p-Wert= 0,0118 signifikant um 80,3%. Der durch Fragebögen ermittelte CHAQ-Wert verbesserte sich nicht signifikant um 56,33%. Der PAIN-Wert verbesserte sich um 79,32%, allerdings gab es auch hier nur bis zum Monat 6 eine Signifikanz von p=0,0072%. Der VAS-Score verbesserte sich signifikant (p=0,0353) um 74,3%.

Auffällig ist, dass bei vielen unserer Parameter eine kurzzeitige Verschlechterung in der Untersuchung im sechsten Monat vorliegt. Bei den Untersuchungen im neunten Monat konnte dann aber wieder eine deutliche Verbesserung festgestellt werden.

Nach neun Monaten Therapie mit MTX erreichten 13,04% der Patienten mit psorJIA einen ACR25, 26,09% erreichten einen ACR50 und einen ACR70 erreichten 13,04%. Bei 17,4% der psorJIA-Patienten konnte eine Inaktivität der Erkrankung erreicht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich die Auswirkung von MTX auf die peripheren Gelenke und Enthesitis untersucht. Die Auswirkungen von MTX auf die Psoriasis der Haut der Patienten wurde nicht mit untersucht.

## **5.5 Ergebnisse EAA**

Die EAA ist eine Erkrankung, über die allgemein bisher sehr wenige Studien existieren. Zudem haben die meisten bisherigen Studien eine relativ geringe Patientenanzahl.

In der vorliegenden Auswertung gab es im Gegensatz zur psorJIA-Gruppe in der Gruppe der EAA-Patienten ausschließlich signifikante Ergebnisse.

Die aktiven Gelenke verbesserten sich mit einem p-Wert=0,0004 signifikant um 60,44%. Die eingeschränkt beweglichen Gelenke verbesserten sich mit einem p-Wert=0,0002 allerdings insgesamt nur um 1,29%, dies könnte an einer bereits sehr starken Schädigung der Knorpel liegen.

Die schmerzhaften Gelenke konnten sich signifikant ( $p=0,0014$ ) um 59% vermindern und auch die geschwollenen Gelenke verbesserten sich signifikant ( $p=0,0069$ ) um 63,02%.

Im Gegensatz zu den Patienten der psorJIA-Gruppe zeigte sich eine deutliche und signifikante Verbesserung der Enthesitis ( $p=0,0005$ ) um 48,2%. In diesem Ergebnis zeigt sich ein erheblicher Unterschied zu den Ergebnissen der Erwachsenenrheumatologie (Marzo-Ortega et al., 2005, Haibel et al., 2007, Li et al., 2008, Mulleman et al., 2011).

Der PGA verbesserte sich signifikant ( $p=0,0001$ ) um 63,43%, der CHAQ-Wert ( $p=0,0122$ ) um 69,02%. Der PAIN-Wert verminderte sich signifikant ( $p=0,0018$ ) um 51,62% und der VAS-Wert mit einem  $p$ -Wert=0,0009 um 62,31%.

21,97% erreichten einen ACR25, 13,70% einen ACR50 und 10,96% einen ACR70. 17,81% der Patienten konnten nach neun Monaten nach den Kriterien der ACR (Felson et al., 1995, Giannini et al., 1997) als inaktiv bezeichnet werden.

## **5.6 Ergebnisse im Vergleich**

Die EAA zeichnet sich durch einen asymmetrischen peripheren Gelenksbefall aus, der in der Regel die großen Gelenke der unteren Extremitäten befällt. Zudem entwickelt sich in den ersten fünf bis zehn Jahren nach Krankheitsbeginn eine axiale Beteiligung. Die Enthesitis tritt am häufigsten in der Patellarsehne sowie der Achillessehne auf. In einer Studie von Weiss et al. (Weiss et al., 2011) hatten 66% der EAA-Patienten mindestens eine und 44% mindestens zwei Enthesitisstellen. Die Daktylitis ist keine typische Veränderung der EAA-Patienten, in dieser Arbeit zeigte sich allerdings bei 10,9% der EAA-Patienten eine Daktylitis. 8,22% der EAA-Patienten leiden unter einer Uveitis anterior (Saurenmann et al., 2007).

Die psorJIA zeichnet sich ebenfalls durch einen asymmetrischen oligo- oder polyartikulären peripheren Gelenkbefall aus. Wie auch bei der EAA sind häufig die großen Gelenke der unteren Extremitäten betroffen, allerdings ist bei der psorJIA ein Befall der kleinen Zehen- und Fingergelenke typisch. Eine Daktylitis



wird bei bis zu 49% der psorJIA-Patienten beobachtet (Petty et al., 1998, Huemer et al., 2002), in dieser Arbeit litten 47,8% der psorJIA-Patienten unter Daktylitis. Eine Uveitis anterior wird bei 10% der an psorJIA erkrankten Kinder gefunden, in der vorliegenden Arbeit wurde bei 8,69% der psorJIA-Patienten eine Uveitis anterior diagnostiziert.

In beiden Subgruppen konnte insgesamt tendenziell eine deutliche Verbesserung festgestellt werden, aufgrund der geringen Fallzahl von 23 Patienten in der psorJIA-Gruppe konnten in dieser Arbeit allerdings nur wenig Signifikanzen im Vergleich zur EAA-Gruppe erreicht werden.

Eine genauere Betrachtung zeigt, dass sich die aktiven Gelenke bei den Patienten der EAA um 60,44%, bei den Patienten der psorJIA sogar um 87,70% verbesserten. Dies kann in beiden Gruppen als sehr effektiv angesehen werden. Die schmerzhaften Gelenke reagierten mit 59% bei der EAA-Gruppe und mit 86,98% bei der psorJIA-Gruppe ebenfalls sehr gut auf MTX. Die größte prozentuale Verbesserung konnte allerdings in beiden Gruppen bei den geschwollenen Gelenken festgestellt werden, hier verbesserte sich die Anzahl der Gelenke in der Gruppe der EAA um 63,02% und in der Gruppe der psorJIA um 90,74%.

Die Bewegungseinschränkung der Gelenke konnte durch MTX nur wenig beeinflusst werden. In der psorJIA-Gruppe konnte immerhin eine Verbesserung um 42% erreicht werden. Bei den Patienten der EAA hingegen wurde mit 1,29% keinerlei Verbesserung der Einschränkung festgestellt. Dieses Ergebnis zeigt, dass MTX keinen Einfluss auf bereits eingetretene Schäden an Knochen und Gelenken hat und dass MTX frühzeitig bei psorJIA und EAA eingesetzt werden sollte.

In der vorliegenden Arbeit litten 10,9% der EAA-Patienten und 47,8% der psorJIA-Patienten unter einer Daktylitis, in keinem der Fälle konnte durch die Therapie mit MTX eine Verbesserung erzielt werden.

Wenn man sich die Ergebnisse der Fragebögen CHAQ, PAIN und VAS im Vergleich anschaut, so sieht man, dass sich auch hier deutlich Verbesserungen unter der Behandlung mit MTX ergeben und die Patienten ihren Alltag leichter und schmerzfreier meistern können. Der CHAQ-Wert hat sich im Laufe der neun Monate bei den Patienten der psorJIA um 56,3% und bei der EAA sogar um 69% verbessert. Der PAIN-Wert hat sich ebenfalls deutlich vermindert, bei den psorJIA-Patienten um 79,3% und bei den EAA-Patienten immerhin um 51,6%. In der vorliegenden Arbeit litten 24,66% der EAA-Patienten unter einer Enthesitisstelle, 32,88% der Patienten unter mindestens zwei Enthesitisstellen. Die Enthesitis sprach in unserer Auswertung nur bei der EAA-Gruppe auf MTX an, hier zeigte sich eine Verbesserung um 48,2%. In der psorJIA-Gruppe litten 4,35% der Patienten unter einer Enthesitisstelle und 17,39% unter mindestens zwei Enthesitisstellen. Bei den Patienten der psorJIA wurde eher eine Verschlechterung der Enthesitis beobachtet. Ein inaktiver Status konnte bei 18% der EAA-Patienten und bei 17% der psorJIA-Patienten erreicht werden.

Auch wenn viele der vorliegenden Ergebnisse in der psorJIA-Gruppe nicht signifikant sind, sieht man eine deutliche Tendenz, dass sich die Erkrankung unter der Behandlung mit MTX bessert.

Aber auch in der EAA-Gruppe konnten gute Ergebnisse erzielt werden, die alle signifikant sind. Interessanterweise scheint MTX bei Patienten mit EAA wirksam für die Enthesitis zu sein.

Die Pathogenese der Enthesitis der EAA-Patienten scheint wie bei der Spondyloarthritis in der Erwachsenenrheumatologie durch eine fehlerhafte Faltung des HLA-B27-Moleküls ausgelöst zu werden. Durch die fehlerhafte Faltung kommt es bei der Produktion von IL-23 zu einer Induktion von Th17-Zellen, die eine Freisetzung von proinflammatorische Zytokinen IL-17 in der Synovia begünstigt (Colbert et al., 2010) und somit zur Enthesitis in den betroffenen Gelenken führt. Sowohl bei Patienten mit EAA als auch Patienten mit

Spondyloarthritis konnten erhöhte IL-17-Werte in der Synovialflüssigkeit festgestellt werden (Agarwal et al., 2008). Daraus wurde geschlossen, dass es eine Korrelation zwischen synovialen IL-17 und der Erkrankungsaktivität gibt.

Entsprechende Studien wurden auch für die Psoriasisarthritis durchgeführt, auch dort nimmt die IL-23/IL-17-Achse eine zentrale Rolle in der Entstehung der Enthesitis ein. Sherlock et al. (Sherlock et al., 2012) zeigten an einem Modell mit Mäusen, die an PsA erkrankt waren, dass ein erhöhtes Level an IL-23 zu einer Proliferation von speziellen T-Zellen in Enthesitisstellen geführt hat. Zudem konnten erhöhte Werte von IL-6, IL-17 und IL-22 in der Synovialflüssigkeit festgestellt werden.

Abgesehen von der fehlerhaften Faltung des HLA-B27-Moleküls scheint somit die Enthesitis bei beiden Erkrankungen in ähnlicher Weise abzulaufen. Somit ist immunologisch nicht erklärbar, weshalb in dieser Arbeit die EAA-Patienten besser auf MTX ansprechen als die psorJIA-Patienten in Bezug auf die Enthesitis.

Es könnte vermutet werden, dass sich die Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung befanden, als sie die Therapie mit MTX begannen. Allerdings zeigte sich in der Untersuchung, dass bei den EAA-Patienten die unter Enthesitis litten durchschnittlich 28,24 Monate vergingen, bevor sie mit MTX behandelt wurden und bei psorJIA-Patienten nur 20,8 Monate. Ein Grund für das schlechtere Ansprechen von MTX auf die Enthesitis bei den hier untersuchten psorJIA-Patienten liegt am ehesten in der zu geringen Patientenzahl, zudem ist das Ergebnis nicht signifikant.

In beiden Patientengruppen haben sich die akuten Beschwerden deutlich gebessert, lediglich die Bewegungseinschränkung konnte nur geringfügig verbessert werden. Dies lässt darauf schließen, dass MTX vor allem die Entzündungsaktivität unterdrückt und damit frühzeitig eingesetzt durchaus eine sehr wirksame Behandlungsmethode für die EAA und die psorJIA in Bezug auf die peripheren Gelenke darstellt.

Wie schon erwähnt, hatte MTX bei den psorJIA-Patienten keinerlei Einfluss auf die Enthesitis und somit ist es hier als nicht wirksam anzusehen. Das

unzureichende und nicht signifikante Ergebnisse führen wir auf die zu geringe Patientenzahl in der psorJIA-Gruppe zurück, da keine immunologischen Unterschiede zwischen der Enthesitis in beiden Subgruppen der JIA zu bestehen scheinen.

Bei den EAA-Patienten haben sich die Enthesitisstellen immerhin um 42% vermindert, so dass MTX hier als wirksam anzusehen ist.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei Erwachsenen mit Psoriasisarthritis erzielt werden (Lopez-Olivo et al., 2014, Black et al., 1964, Willkens et al., 1984, Baranauskaitė et al., 2012, Coates and Helliwell, 2016, Roussou and Bouraoui, 2017). In diesen Studien kam heraus, dass MTX einen sehr guten Effekt auf die geschwollenen und schmerzhaften Gelenke bei Psoriasisarthritis hat, auf die Enthesitis jedoch keine positive Wirkung hat. Im Gegensatz dazu zeigen Studien bei Erwachsenen mit Spondyloarthritis, dass die Therapie mit MTX weder einen positiven Effekt die peripheren Gelenke noch auf die Enthesitis hat (Roychowdhury et al., 2002, Altan et al., 2001, Haibel et al., 2007, Marzo-Ortega et al., 2005, Li et al., 2008, Mulleman et al., 2011, Perez-Guijo et al., 2007).

Diese retrospektive Arbeit ist die erste, die die Effektivität von Methotrexat auf die peripheren Gelenke und Enthesitis speziell in den JIA-Subgruppen EAA und psorJIA im Vergleich untersucht.

## 6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effektivität von Methotrexat auf die peripheren Gelenke und Enthesitis bei psorJIA und EAA zu untersuchen.

Sowohl die EAA als auch die psorJIA sind Subgruppen der juvenilen idiopathischen Arthritis, auf die die Leitlinien der JIA bisher nicht zufriedenstellend abgestimmt sind. Es gibt nur wenige Studien, die sich speziell mit diesen beiden Subgruppen beschäftigen und dadurch nur wenige Daten, die beweisen, welche Medikamente bei der EAA und der psorJIA am wirksamsten sind.

Retrospektiv zusammengetragene Daten von Patienten mit EAA und psorJIA machten es in dieser Auswertung möglich, den peripheren Gelenkbefall und die Enthesitis im Laufe von jeweils neun Monaten zu dokumentieren und so eine statistisch relevante Auswertung zu erhalten.

Insgesamt konnten 73 Patienten mit EAA und 23 Patienten mit psorJIA in die Auswertung eingeschlossen werden. Ausgewertet wurden die aktiven, eingeschränkt beweglichen, schmerzhaften und geschwollenen Gelenke. Zudem die Enthesitisstellen, der Physician Global Assessment, der CHAQ, PAIN und VAS. Aus einem Teil dieser Werte errechnete sich der ACR-Wert.

Eine untergeordnete Rolle spielten in dieser Studie der CRP, BSG, der modifizierte Schobertest und die Mundöffnung, allerdings wurden diese Parameter ebenfalls mit aufgezeichnet.

24,66% der untersuchten EAA-Patienten litten unter einer Enthesitisstelle, 32,88% der Patienten unter mindestens zwei Enthesitisstellen. In der psorJIA-Gruppe litten 4,35% der Patienten unter einer Enthesitisstelle und 17,39% unter mindestens zwei Enthesitisstellen. Eine Verbesserung der Enthesitis zeigte sich nur bei den Patienten der EAA-Gruppe.

In der vorliegenden Arbeit litten 10,9% der EAA-Patienten und 47,8% der psorJIA-Patienten unter einer Daktylitis. In beiden Untersuchungsgruppen konnte keine Verbesserung der Daktylitis mit MTX erzielt werden. 8,22% der EAA-Patienten leiden unter einer Uveitis anterior, in der psorJIA-Gruppe wurde bei 8,69% der Patienten eine Uveitis anterior diagnostiziert. Jeweils ein Patient

pro Untersuchungsgruppe litt am Ende der Auswertung weiterhin unter einer Uveitis anterior.

Insgesamt zeigte sich in dieser Auswertung MTX als effektive Medikation für den peripheren Gelenkbefall bei Patienten mit EAA sowie psorJIA, allerdings war es in beiden Gruppen wenig wirksam in Bezug auf die Einschränkung der Beweglichkeit. Die Enthesitis verbesserte sich ausschließlich bei den Patienten mit EAA signifikant ( $p=0,0005$ ) um 48,2%. Die Enthesitis hat sich bei den psorJIA-Patienten nicht signifikant ( $p=0,1036$ ) um 25% verschlechtert, so dass man daraus schließen kann, dass MTX in dieser Subgruppe für die Enthesitis nicht effektiv ist. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen bei Erwachsenen mit Psoriasisarthritis überein, in verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass MTX einen sehr guten Effekt auf die geschwollenen und schmerzhaften Gelenke bei Psoriasisarthritis hat, auf die Enthesitis jedoch keine positive Wirkung.

Verschiedene andere Medikamente, wie z.B. Etanercept und Sulfasalazin erzielen in den bisherigen Studien ebenfalls gute Ergebnisse und sind somit auch als effektiv anzusehen.

In den „Protokollen zu Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinder- und Jugendrheumatologie (PRO-KIND)“ aus Anfang 2018 von Hospach et al. (Hospach et al., 2018) wurde eine Anleitung für das erste Behandlungsjahr für EAA-Patienten erstellt, um die Diagnostik und Behandlung von EAA-Patienten zu optimieren. Dafür wurde ein Therapiealgorithmus festgelegt, der eine Reevaluation alle 4 - 12 Wochen mit Therapiemodifikation bei nicht ausreichendem Ansprechen vorschlägt.

Da die EAA wie auch die psorJIA Erkrankungen sind, deren Therapieoptionen noch nicht hinlänglich untersucht wurden, besteht hier großer Bedarf an nachfolgenden Studien.

Es wäre daher sinnvoll, eine prospektive Studie zu diesem Thema durchzuführen, um unsere Ergebnisse zu überprüfen.

## 7 Literaturverzeichnis

- AGARWAL, S., MISRA, R. & AGGARWAL, A. 2008. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Rheumatol*, 35, 515-9.
- ALBAROUNI, M., BECKER, I. & HORNEFF, G. 2014. Predictors of response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 12, 35.
- ALBERS, H. M., WESSELS, J. A., VAN DER STRAATEN, R. J., BRINKMAN, D. M., SUIJLEKOM-SMIT, L. W., KAMPHUIS, S. S., GIRSCHICK, H. J., WOUTERS, C., SCHILHAM, M. W., LE CESSIE, S., HUIZINGA, T. W., TEN CATE, R. & GUCHELAAR, H. J. 2009. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 61, 46-51.
- ALTAN, L., BINGOL, U., KARAKOC, Y., AYDINER, S., YURTKURAN, M. & YURTKURAN, M. 2001. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*, 30, 255-9.
- ANANDARAJAH, A. P. & RITCHLIN, C. T. 2004. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 16, 338-43.
- APPEL, H., KUHNE, M., SPIEKERMANN, S., KOHLER, D., ZACHER, J., STEIN, H., SIEPER, J. & LODDENKEMPER, C. 2006. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum*, 54, 1805-13.
- BARANAUSKAITE, A., RAFFAYOVA, H., KUNGUROV, N. V., KUBANOVA, A., VENALIS, A., HELMLE, L., SRINIVASAN, S., NASONOV, E., VASTESAEGER, N. & INVESTIGATORS, R. 2012. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis*, 71, 541-8.
- BENOIT, S. & HAMM, H. 2009. [Psoriasis in childhood and adolescence: clinical features and therapy]. *Hautarzt*, 60, 100-8.
- BEUKELMAN, T., HAYNES, K., CURTIS, J. R., XIE, F., CHEN, L., BEMRICH-STOLZ, C. J., DELZELL, E., SAAG, K. G., SOLOMON, D. H., LEWIS, J. D. & SAFETY ASSESSMENT OF BIOLOGICAL THERAPEUTICS, C. 2012. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*, 64, 1263-71.
- BEUKELMAN, T., PATKAR, N. M., SAAG, K. G., TOLLESON-RINEHART, S., CRON, R. Q., DEWITT, E. M., ILOWITE, N. T., KIMURA, Y., LAXER, R. M., LOVELL, D. J., MARTINI, A., RABINOVICH, C. E. & RUPERTO, N. 2011. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63, 465-82.
- BIBER, D. 2006. Methylentetrahydrofolatreduktasegenpolymorphismen und Toxizität und Effektivität von Methotrexat bei juveniler idiopathischer Arthritis.

- BLACK, R. L., O'BRIEN, W. M., VANSCOTT, E. J., AUERBACH, R., EISEN, A. Z. & BUNIM, J. J. 1964. Methotrexate Therapy in Psoriatic Arthritis; Double-Blind Study on 21 Patients. *JAMA*, 189, 743-7.
- BURGIS, E. 2008. Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie. 402 ed.: Elsevier GmbH, Urban&Fischer.
- BUTBUL AVIEL, Y., TYRRELL, P., SCHNEIDER, R., DHILLON, S., M, B. F., LAXER, R., SAURENMANN, R., LYNN, S., BONNIE, C., TSE, S. M. & SILVERMAN, E. 2013. Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatr Rheumatol Online J*, 11, 11.
- CAUZA, E. & DUNKY, A. 2006. [Psoriatic arthritis]. *Wien Med Wochenschr*, 156, 587-95.
- COATES, L. C. & HELLIWELL, P. S. 2016. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol*, 43, 356-61.
- COLBERT, R. A., DELAY, M. L., KLENK, E. I. & LAYH-SCHMITT, G. 2010. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER. *Immunol Rev*, 233, 181-202.
- COMBE, B., GOUPILLE, P., KUNTZ, J. L., TEBIB, J., LIOTE, F. & BREGEON, C. 1996. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*, 35, 664-8.
- COSTA JDE, O., LEMOS, L. L., MACHADO, M. A., ALMEIDA, A. M., KAKEHASI, A. M., ARAUJO VDE, E., CHERCHIGLIA, M. L., ANDRADE, E. I. & ACURCIO FDE, A. 2015. Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol*, 55, 146-58.
- CUTOLO, M., SULLI, A., PIZZORNI, C., SERIOLO, B. & STRAUB, R. H. 2001. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 60, 729-35.
- D'AGOSTINO, M. A. & OLIVIERI, I. 2006. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 20, 473-86.
- FELSON, D. T., ANDERSON, J. J., BOERS, M., BOMBARDIER, C., FURST, D., GOLDSMITH, C., KATZ, L. M., LIGHTFOOT, R., JR., PAULUS, H., STRAND, V. & ET AL. 1995. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 38, 727-35.
- FOELL, D., FROSCHE, M., SCHULZE ZUR WIESCH, A., VOGL, T., SORG, C. & ROTH, J. 2004. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? *Ann Rheum Dis*, 63, 206-8.
- FRASER, A. D., VAN KUIJK, A. W., WESTHOVENS, R., KARIM, Z., WAKEFIELD, R., GERARDS, A. H., LANDEWE, R., STEINFELD, S. D., EMERY, P., DIJKMANS, B. A. & VEALE, D. J. 2005. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 64, 859-64.
- FRASER, S. M., HOPKINS, R., HUNTER, J. A., NEUMANN, V., CAPELL, H. A. & BIRD, H. A. 1993. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*, 32, 923-5.



- FREYSCHMIDT, J. 2007. Produktive und destruktive Veränderungen im fibroossären Übergangsbereich (Enthesiopathien). *In: SPRINGER (ed.) Skeletterkrankungen.*
- GALIVAN, J. 1980. Evidence for the cytotoxic activity of polyglutamate derivatives of methotrexate. *Mol Pharmacol*, 17, 105-10.
- GARE, B. A. 1996. Epidemiology of rheumatic disease in children. *Curr Opin Rheumatol*, 8, 449-54.
- GARE, B. A. & FASTH, A. 1992. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden: a 5-year prospective population study. *Pediatrics*, 90, 950-8.
- GIANNINI, E. H., BREWER, E. J., KUZMINA, N., SHAIKOV, A., MAXIMOV, A., VORONTSOV, I., FINK, C. W., NEWMAN, A. J., CASSIDY, J. T. & ZEMEL, L. S. 1992. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med*, 326, 1043-9.
- GIANNINI, E. H., ILOWITE, N. T., LOVELL, D. J., WALLACE, C. A., RABINOVICH, C. E., REIFF, A., HIGGINS, G., GOTTLIEB, B., SINGER, N. G., CHON, Y., LIN, S. L., BAUMGARTNER, S. W. & PEDIATRIC RHEUMATOLOGY COLLABORATIVE STUDY, G. 2009. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 60, 2794-804.
- GIANNINI, E. H., RUPERTO, N., RAVELLI, A., LOVELL, D. J., FELSON, D. T. & MARTINI, A. 1997. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*, 40, 1202-9.
- GUPTA, A. K., GROBER, J. S., HAMILTON, T. A., ELLIS, C. N., SIEGEL, M. T., VOORHEES, J. J. & MCCUNE, W. J. 1995. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*, 22, 894-8.
- HAFNER, R. 1987. [Juvenile spondarthritis. Retrospective study of 71 patients]. *Monatsschr Kinderheilkd*, 135, 41-6.
- HAIBEL, H., BRANDT, H. C., SONG, I. H., BRANDT, A., LISTING, J., RUDWALEIT, M. & SIEPER, J. 2007. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*, 66, 419-21.
- HAIBEL, H. & SIEPER, J. 2015. [Enthesitis in the context of spondyloarthritides]. *Z Rheumatol*, 74, 39-48; quiz 49-50.
- HAZLEWOOD, G. S., BARNABE, C., TOMLINSON, G., MARSHALL, D., DEVOE, D. J. & BOMBARDIER, C. 2016. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, CD010227.
- HERMANN, K. G., ESHED, I. & BOLLOW, M. 2006. [Imaging of enthesitis: a new field for the radiologist?]. *Rofo*, 178, 578-89.
- HETTENKOFER, H. 2003. *Rheumatologie*, Thieme Verlag.
- HORNEFF, G., BURGOS-VARGAS, R., CONSTANTIN, T., FOELDVARI, I., VOJINOVIC, J., CHASNYK, V. G., DEHOORNE, J., PANAVIENE, V., SUSIC, G., STANEVICA, V., KOBUSINSKA, K., ZUBER, Z., MOUY, R.,

- RUMBA-ROZENFELDE, I., BREDA, L., DOLEZALOVA, P., JOB-DESLANDRE, C., WULFFRAAT, N., ALVAREZ, D., ZANG, C., WAJDULA, J., WOODWORTH, D., VLAHOS, B., MARTINI, A. & RUPERTO, N. 2013. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*.
- HOSPACH, A., TRAUZEDDEL, R., WINDSCHALL, D., KEKOW, M., HARDT, S., KÜSTER, R.-M., HAAS, J.-P., FOELDVARI, I., VON BISMARCK, P., HORNEFF, G., MINDEN, K. 2018. Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinder- und Jugendrheumatologie (PRO-KIND): Enthesitis-assoziierte Arthritis. *Arthritis + Rheuma*, 38, 132-140.
- HUEMER, C., KAULFERSCH, W 2008. *Kindliches Rheuma*, Springer Vienna.
- HUEMER, C., MALLESON, P. N., CABRAL, D. A., HUEMER, M., FALGER, J., ZIDEK, T. & PETTY, R. E. 2002. Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 29, 1531-5.
- KINGSLEY, G. H., KOWALCZYK, A., TAYLOR, H., IBRAHIM, F., PACKHAM, J. C., MCHUGH, N. J., MULHERIN, D. M., KITAS, G. D., CHAKRAVARTY, K., TOM, B. D., O'KEEFFE, A. G., MADDISON, P. J. & SCOTT, D. L. 2012. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 51, 1368-77.
- KLEIN, A., KAUL, I., FOELDVARI, I., GANSER, G., URBAN, A. & HORNEFF, G. 2012. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64, 1349-56.
- LAUFER, S., GAY, S, BRUNA, K 2002. *Rheumatische Erkrankungen und Entzündungen: Von den molekularen Grundlagen zur medikamentösen Therapie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- LEONARDI, C., MATHESON, R., ZACHARIAE, C., CAMERON, G., LI, L., EDSON-HEREDIA, E., BRAUN, D. & BANERJEE, S. 2012. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 366, 1190-9.
- LI, E. K., GRIFFITH, J. F., LEE, V. W., WANG, Y. X., LI, T. K., LEE, K. K. & TAM, L. S. 2008. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology (Oxford)*, 47, 1358-63.
- LOPEZ-OLIVO, M. A., SIDDHANAMATHA, H. R., SHEA, B., TUGWELL, P., WELLS, G. A. & SUAREZ-ALMAZOR, M. E. 2014. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000957.
- LOVELL, D. J., GIANNINI, E. H., REIFF, A., CAWKWELL, G. D., SILVERMAN, E. D., NOCTON, J. J., STEIN, L. D., GEDALIA, A., ILOWITE, N. T., WALLACE, C. A., WHITMORE, J. & FINCK, B. K. 2000. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 342, 763-9.

- LOVELL, D. J., GIANNINI, E. H., REIFF, A., JONES, O. Y., SCHNEIDER, R., OLSON, J. C., STEIN, L. D., GEDALIA, A., ILOWITE, N. T., WALLACE, C. A., LANGE, M., FINCK, B. K., BURGE, D. J. & PEDIATRIC RHEUMATOLOGY COLLABORATIVE STUDY, G. 2003. 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*, 48, 218-26.
- LOVELL, D. J., REIFF, A., ILOWITE, N. T., WALLACE, C. A., CHON, Y., LIN, S. L., BAUMGARTNER, S. W., GIANNINI, E. H. & PEDIATRIC RHEUMATOLOGY COLLABORATIVE STUDY, G. 2008a. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 58, 1496-504.
- LOVELL, D. J., REIFF, A., JONES, O. Y., SCHNEIDER, R., NOCTON, J., STEIN, L. D., GEDALIA, A., ILOWITE, N. T., WALLACE, C. A., WHITMORE, J. B., WHITE, B., GIANNINI, E. H. & PEDIATRIC RHEUMATOLOGY COLLABORATIVE STUDY, G. 2006. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 54, 1987-94.
- LOVELL, D. J., RUPERTO, N., GOODMAN, S., REIFF, A., JUNG, L., JAROSOVA, K., NEMCOVA, D., MOUY, R., SANDBORG, C., BOHNSACK, J., ELEWAUT, D., FOELDVARI, I., GERLONI, V., ROVENSKY, J., MINDEN, K., VEHE, R. K., WEINER, L. W., HORNEFF, G., HUPPERTZ, H. I., OLSON, N. Y., MEDICH, J. R., CARCERERI-DEPRATI, R., MCILRAITH, M. J., GIANNINI, E. H., MARTINI, A., PEDIATRIC RHEUMATOLOGY COLLABORATIVE STUDY, G. & PEDIATRIC RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL TRIALS, O. 2008b. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 359, 810-20.
- MALLESON, P. N., FUNG, M. Y. & ROSENBERG, A. M. 1996. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol*, 23, 1981-7.
- MARIETTE, X., CAZALS-HATEM, D., WARSZAWKI, J., LIOTE, F., BALANDRAUD, N., SIBILIA, J. & INVESTIGATORS OF THE CLUB RHUMATISMES ET, I. 2002. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood*, 99, 3909-15.
- MARZO-ORTEGA, H., MCGONAGLE, D., JARRETT, S., HAUGEBERG, G., HENSOR, E., O'CONNOR, P., TAN, A. L., CONAGHAN, P. G., GREENSTEIN, A. & EMERY, P. 2005. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis*, 64, 1568-75.
- MCGONAGLE, D., MARZO-ORTEGA, H., O'CONNOR, P., GIBBON, W., HAWKEY, P., HENSHAW, K. & EMERY, P. 2002. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 61, 534-7.
- MCKENDRY, R. J. 1997. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am*, 23, 939-54.

- MICHELS, H., HAFNER, R., MORHART, R., SCHUCHMANN, L. & TRUCKENBRODT, H. 1987. Five year follow-up of a prospective cohort of juvenile chronic arthritis with recent onset. *Clin Rheumatol*, 6 Suppl 2, 87-92.
- MIEHLE, W. 2003. *Arthritis psoriatica*, Rheumamed Verlag.
- MINDEN, K., NIEWERTH, M., LISTING, J., BIEDERMANN, T., BOLLOW, M., SCHONTUBE, M. & ZINK, A. 2002. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 46, 2392-401.
- MINDEN, K., NIEWERTH, M., ZINK, A., SEIPELT, E., FOELDVARI, I., GIRSCHICK, H., GANSER, G. & HORNEFF, G. 2012. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)*, 51, 1407-15.
- MINDEN, K., NIEWERTH M. 2008. Klinische Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis und ihre Klassifikation. *Z Rheumatol*, 67, 100-110.
- MULLEMAN, D., LAUFERON, F., WENDLING, D., TERNANT, D., DUCOURAU, E., PAINTAUD, G. & GOUPILLE, P. 2011. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. *Arthritis Res Ther*, 13, R82.
- MULLER, L., KELLENBERGER, C. J., CANNIZZARO, E., ETTLIN, D., SCHRANER, T., BOLT, I. B., PELTOMAKI, T. & SAURENMANN, R. K. 2009. Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford)*, 48, 680-5.
- MÜLLER, L., VAN WAES, H., LANGERWEGER, C., MOLINARI, L. & SAURENMANN, K. 2013. Maximal mouth opening capacity: percentiles for healthy children 4-17 years of age. *Pediatric Rheumatology*, 11, 17.
- MULLER, L., VAN WAES, H., LANGERWEGER, C., MOLINARI, L. & SAURENMANN, R. K. 2013. Maximal mouth opening capacity: percentiles for healthy children 4--17 years of age. *Pediatr Rheumatol Online J*, 11, 17.
- MYLES, A. & AGGARWAL, A. 2011. Expression of Toll-like receptors 2 and 4 is increased in peripheral blood and synovial fluid monocytes of patients with enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 50, 481-8.
- MYLES, A., RAHMAN, M. T. & AGGARWAL, A. 2012. Membrane-bound toll-like receptors are overexpressed in peripheral blood and synovial fluid mononuclear cells of enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis (JIA-ERA) patients and lead to secretion of inflammatory mediators. *J Clin Immunol*, 32, 488-96.
- NIEHUES, T. 2011. Aktualisierte, interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen idiopathischen Arthritis. 10/2011 ed. AWMF online: Niehues, T.
- NIEHUES, T., FEYEN, O. & TELIEPS, T. 2008. [Concepts on the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol*, 67, 111-6, 118-20.
- NIGROVIC, L. E. 2013a. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: Management and prognosis. 2.0.
- NIGROVIC, P. A. 2013b. psoriatic juvenile idiopathic arthritis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis.

- NORDSTROM, B. L., MINES, D., GU, Y., MERCALDI, C., AQUINO, P. & HARRISON, M. J. 2012. Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologic agents. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64, 1357-64.
- OLIVIERI, I., BAROZZI, L., FAVARO, L., PIERRO, A., DE MATTEIS, M., BORGHINI, C., PADULA, A., FERRI, S. & PAVLICA, P. 1996. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*, 39, 1524-8.
- OLIVIERI, I., SCARANO, E., CIANCIO, G., GIASI, V. & PADULA, A. 2004. Lateral epicondylitis with marked soft tissue swelling in spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*, 23, 275-6.
- PAPP, K. A., LEONARDI, C., MENTER, A., ORTONNE, J. P., KRUEGER, J. G., KRICORIAN, G., ARAS, G., LI, J., RUSSELL, C. B., THOMPSON, E. H. & BAUMGARTNER, S. 2012. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*, 366, 1181-9.
- PEREZ-GUIJO, V. C., CRAVO, A. R., CASTRO MDEL, C., FONT, P., MUNOZ-GOMARIZ, E. & COLLANTES-ESTEVEZ, E. 2007. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 74, 254-8.
- PETTY, R. E., SOUTHWOOD, T. R., BAUM, J., BHETTAY, E., GLASS, D. N., MANNERS, P., MALDONADO-COCCO, J., SUAREZ-ALMAZOR, M., OROZCO-ALCALA, J. & PRIEUR, A. M. 1998. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*, 25, 1991-4.
- PETTY, R. E., SOUTHWOOD, T. R., MANNERS, P., BAUM, J., GLASS, D. N., GOLDENBERG, J., HE, X., MALDONADO-COCCO, J., OROZCO-ALCALA, J., PRIEUR, A. M., SUAREZ-ALMAZOR, M. E., WOO, P. & INTERNATIONAL LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR, R. 2004. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*, 31, 390-2.
- RAU, R. 1994. [Treatment of chronic polyarthritis with methotrexate 1994--a review]. *Z Rheumatol*, 53, 199-229.
- RAVELLI, A. & MARTINI, A. 2007. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 369, 767-778.
- ROBERTON, D. M., CABRAL, D. A., MALLESON, P. N. & PETTY, R. E. 1996. Juvenile psoriatic arthritis: followup and evaluation of diagnostic criteria. *J Rheumatol*, 23, 166-70.
- ROUSSOU, E. & BOURAOUI, A. 2017. Real-life experience of using conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in psoriatic arthritis (PsA). Retrospective analysis of the efficacy of methotrexate, sulfasalazine, and leflunomide in PsA in comparison to spondyloarthritis other than PsA and literature review of the use of conventional DMARDs in PsA. *Eur J Rheumatol*, 4, 1-10.
- ROYCHOWDHURY, B., BINTLEY-BAGOT, S., BULGEN, D. Y., THOMPSON, R. N., TUNN, E. J. & MOOTS, R. J. 2002. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)*, 41, 1330-2.

- RUPERTO, N., MURRAY, K. J., GERLONI, V., WULFFRAAT, N., DE OLIVEIRA, S. K., FALCINI, F., DOLEZALOVA, P., ALESSIO, M., BURGOS-VARGAS, R., CORONA, F., VESELY, R., FOSTER, H., DAVIDSON, J., ZULIAN, F., ASPLIN, L., BAILDAM, E., CONSUEGRA, J. G., OZDOGAN, H., SAURENMANN, R., JOOS, R., PISTORIO, A., WOO, P., MARTINI, A. & PEDIATRIC RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL TRIALS, O. 2004. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*, 50, 2191-201.
- SAURENMANN, R. K., LEVIN, A. V., FELDMAN, B. M., ROSE, J. B., LAXER, R. M., SCHNEIDER, R. & SILVERMAN, E. D. 2007. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*, 56, 647-57.
- SHERLOCK, J. P., JOYCE-SHAIKH, B., TURNER, S. P., CHAO, C. C., SATHE, M., GREIN, J., GORMAN, D. M., BOWMAN, E. P., MCCLANAHAN, T. K., YEARLEY, J. H., EBERL, G., BUCKLEY, C. D., KASTELEIN, R. A., PIERCE, R. H., LAFACE, D. M. & CUA, D. J. 2012. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*, 18, 1069-76.
- SHORE, A. & ANSELL, B. M. 1982. Juvenile psoriatic arthritis--an analysis of 60 cases. *J Pediatr*, 100, 529-35.
- SINGSEN, B. H. & GOLDBACH-MANSKY, R. 1997. Methotrexate in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and other pediatric rheumatoid and nonrheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am*, 23, 811-40.
- SITZMANN, F. 2007. Duale Reihe Pädiatrie. Thieme.
- SOUTHWOOD, T. R., PETTY, R. E., MALLESON, P. N., DELGADO, E. A., HUNT, D. W., WOOD, B. & SCHROEDER, M. L. 1989. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum*, 32, 1007-13.
- STICHERLING, M., MINDEN, K., KUSTER, R. M., KRAUSE, A. & BORTE, M. 2007. [Psoriasis und Psoriasis arthritis in childhood and adolescence. Overview and consensus statement of the 9th Worlitz Expert Round Table Discussion 2006 for the Society for Child and Adolescent Rheumatology]. *Z Rheumatol*, 66, 349-54.
- STOLL, M. L., ZURAKOWSKI, D., NIGROVIC, L. E., NICHOLS, D. P., SUNDEL, R. P. & NIGROVIC, P. A. 2006. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum*, 54, 3564-72.
- SYMMONS, D. P., JONES, M., OSBORNE, J., SILLS, J., SOUTHWOOD, T. R. & WOO, P. 1996. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol*, 23, 1975-80.
- TWILT, M., MOBERS, S. M., ARENDS, L. R., TEN CATE, R. & VAN SUIJLEKOM-SMIT, L. 2004. Temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 31, 1418-22.
- VAN ROSSUM, M. A., FISELIER, T. J., FRANSSSEN, M. J., ZWINDERMAN, A. H., TEN CATE, R., VAN SUIJLEKOM-SMIT, L. W., VAN LUIJK, W. H., VAN SOESBERGEN, R. M., WULFFRAAT, N. M., OOSTVEEN, J. C., KUIS, W., DIJKSTRA, P. F., VAN EDE, C. F. & DIJKMANS, B. A. 1998.

- Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum*, 41, 808-16.
- VAN ROSSUM, M. A., VAN SOESBERGEN, R. M., BOERS, M., ZWINDERMAN, A. H., FISELIER, T. J., FRANSSEN, M. J., TEN CATE, R., VAN SUIJLEKOM-SMIT, L. W., WULFFRAAT, N. M., VAN LUIJK, W. H., OOSTVEEN, J. C., KUIS, W., DIJKMANS, B. A. & DUTCH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS STUDY, G. 2007. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis*, 66, 1518-24.
- WAGNER, N. & DANNECKER, G. 2013a. pädiatrische Rheumatologie. *pädiatrische Rheumatologie*. p. 125-127 ed. Springer Verlag: Springer.
- WAGNER, N. & DANNECKER, G. 2013b. pädiatrische Rheumatologie. *pädiatrische Rheumatologie*. p. 148-149 ed. Springer Verlag: Springer.
- WAGNER, N. & DANNECKER, G. 2013c. pädiatrische Rheumatologie. *pädiatrische Rheumatologie*. p. 134-136 ed. Springer Verlag: Springer.
- WAGNER, N. & DANNECKER, G. 2013d. pädiatrische Rheumatologie. *pädiatrische Rheumatologie*. p. 4-6 ed. Springer Verlag: Springer.
- WAGNER, N. & DANNECKER, G. 2013e. pädiatrische Rheumatologie. *pädiatrische Rheumatologie*. p. 227 ed. Springer Verlag: Springer.
- WAHN, V., OPPERMAN, J, HUPPERTZ, H.I., ZEPP, F. 2001. *Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter*, Hans Marseille Verlag GmbH München.
- WALLACE, C. A. 1998. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*, 41, 381-91.
- WEISS, P. F., KLINK, A. J., BEHRENS, E. M., SHERRY, D. D., FINKEL, T. H., FEUDTNER, C. & KEREN, R. 2011. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63, 1307-12.
- WEISS, P.F., XIAO, R., BRANDON, T.G., PAGNINI, I., WRIGHT, T.B., BEUKELMAN, T., MORGAN-DEWITT, E., FEUDTNER, C. 2018. Comparative Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Agents and Disease-modifying Antirheumatic Therapy in Children with Enthesitis-related Arthritis: The First Year after Diagnosis. *J Rheumatol*, 45, 107-114.
- WILLKENS, R. F., WILLIAMS, H. J., WARD, J. R., EGGER, M. J., READING, J. C., CLEMENTS, P. J., CATHCART, E. S., SAMUELSON, C. O., JR., SOLSKY, M. A., KAPLAN, S. B. & ET AL. 1984. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 27, 376-81.
- ZHANG, X., ZHANG, D., JIA, H., FENG, Q., WANG, D., LIANG, D., WU, X., LI, J., TANG, L., LI, Y., LAN, Z., CHEN, B., LI, Y., ZHONG, H., XIE, H., JIE, Z., CHEN, W., TANG, S., XU, X., WANG, X., CAI, X., LIU, S., XIA, Y., LI, J., QIAO, X., AL-AAMA, J. Y., CHEN, H., WANG, L., WU, Q. J., ZHANG, F., ZHENG, W., LI, Y., ZHANG, M., LUO, G., XUE, W., XIAO, L., LI, J., CHEN, W., XU, X., YIN, Y., YANG, H., WANG, J., KRISTIANSEN, K., LIU, L., LI, T., HUANG, Q., LI, Y. & WANG, J. 2015. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*, 21, 895-905.

## **8 Erklärung zum Eigenanteil**

Frau Katharina Geitz hat die Auswertung der anonymisierten Patientendaten durchgeführt, sie war an der Konzeption der Studie beteiligt und hat das Manuskript selbständig verfasst.

Herr Dr. Foeldvari war an der Konzeption der Studie beteiligt und hat die anonymisierten Patientendaten zur Verfügung gestellt.

Frau Professor Dr. Kötter hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

---

Datum, Unterschrift



## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Möglichkeit nutzen, mich bei einigen Personen, die mich besonders bei dieser Arbeit unterstützt haben zu bedanken.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Ina Kötter, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und mir die Möglichkeit der Promotion überhaupt erst eröffnet hat.

Ebenfalls ein besonderer Dank gilt Dr. Ivan Foeldvari, der mir die Daten zur Verfügung gestellt hat.

An dieser Stelle möchte ich mich auch ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mit viel Liebe und Geduld die vorliegende Arbeit häufig Korrektur gelesen haben und mich immer wieder auf Fehler hingewiesen haben. Und ich danke meinen Eltern, dass sie stets an mich geglaubt haben.

Meiner gesamten Familie danke ich von Herzen für Ihre Liebe und Unterstützung!

Vielen lieben Dank!