

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Pädiatrische Kardiologie des  
Universitätsklinikums Halle (Saale)  
Direktor: Prof. Dr. med. R. Grabitz

**Der Disease Activity Score (DAS28) als Messinstrument der Krankheitsaktivität und des  
Therapieansprechens im Vergleich zum PED-ACR bei Patienten mit einer juvenilen  
idiopathischen Arthritis (JIA)**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)  
für das Fachgebiet Medizin

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ulrike Eschrich  
geboren am 19.09.1971 in Halle/Saale

Betreuer: Prof. Dr. med. G. Horneff

Gutachter: Prof. Dr. med. D. Föll  
Prof. Dr. med. G. Keyßer  
Prof. Dr. med. G. Horneff

Eröffnungsdatum: 02.11.2010  
Datum der Verteidigung: 30.05.2011

## Referat

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste systemische chronische Autoimmunerkrankung im Kindes- und Jugendalter.

Unter Therapie mit „Biologika“ hat sich die Prognose dieser Erkrankung deutlich verbessert.

Der Einsatz dieser neuen Therapeutika erfordert objektive Kriterien zur Beurteilung eines Therapieansprechens.

Neben den Kriterien der American College of Rheumatology (ACR) bzw. der PED-ACR für die Pädiatrie haben sich bei Erwachsenen mit einer Rheumatoiden Arthritis (RA) gemäß der European League Against Rheumatism (EULAR) Ansprechkriterien etabliert, die sich im Disease Activity Score (DAS) bzw. Disease Activity Score 28 (DAS28) abbilden.

In der vorliegenden Arbeit wurden 250 Patienten aus dem Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept im Kindes- und Jugendalter untersucht. Neben dem PED-ACR wurde für jeden Patienten der DAS28 absolut und im Verlauf bestimmt.

In Bezug auf den PED-ACR zeigte der DAS28 eine Sensitivität, d.h. das richtige Erkennen einer Besserung von 95 % und eine Spezifität, d.h. das richtige Erkennen einer fehlenden Besserung, von 58 %.

Bezogen auf das Arzturteil zur Beurteilung des Therapieansprechens bestand für den DAS28 eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 44 % und für den PED-ACR 84 % bzw. 57 %.

Unter Definition eines eigenen Goldstandards mit einer gleichsinnigen Beurteilung durch Arzt und Patient bzw. Eltern zeigte der DAS28 eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 61 % und der PED-ACR 85 % bzw. 70 %.

Für die systemische Arthritis als eine Subklasse der JIA war die Sensitivität des DAS28 gegenüber dem PED-ACR statistisch signifikant (McNemar-Test,  $p=0,024$ ).

Für die Patienten mit einer Polyarthritiden ist der DAS28 in seiner Sensitivität dem PED-ACR überlegen, obwohl im DAS28 nicht alle Gelenke, die erkrankt sein können, erfasst sind. Dies war jedoch nicht statistisch signifikant.

In Bezug auf die Spezifität ist im vorliegenden Patientengut der DAS28 dem PED-ACR unterlegen.

Eschrich, Ulrike: Der Disease Activity Score 28 (DAS28) als Messinstrument der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens im Vergleich zum PED-ACR bei Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)  
Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation, 75 Seiten, 2010

## INHALTSVERZEICHNIS

1	<u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
1.1	Einführung	1
1.2	Juvenile idiopathische Arthritis	2
1.2.1	Ätiologie und Pathogenese	2
1.2.2	Diagnose und Klassifikation	3
1.2.3	Klinisches Bild	4
1.2.4	Diagnostik	5
1.2.5	Prognose	5
1.2.6	Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis	6
1.3	Messung von Krankheitsaktivität und –verbesserung	8
1.3.1	Evidenzbasierte Medizin	8
1.3.2	Entwicklung von Messinstrumenten	9
1.4	Kriterien zur Aktivitätsbestimmung	10
1.4.1	The American College of Rheumatology (ACR)-JRA-Kriterien	10
1.4.2	The European League Against Rheumatism (EULAR)-DAS-Kriterien	12
1.4.3	Andere Scores	14
1.5	Fragestellung	15
2	<u>Material und Methoden</u>	17
2.1	Patienten	17
2.1.1	Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept im Kindes- und Jugendalter	17
2.2	Methoden	18
2.3	Statistik	20
3	<u>Ergebnisse</u>	21
3.1	Patientenkollektiv	21
3.2	Erkrankungsaktivität vor Beginn der Therapie	22
3.3	Therapieansprechen unter Etanercept	22
3.3.1	PED-ACR-Kriterien	24
3.3.2	EULAR-Kriterien (DAS28)	25
3.4	Sensitivität und Spezifität	27
3.4.1	Sensitivität und Spezifität DAS28 bezogen auf das Ansprechen nach dem PED-ACR für alle JIA-Subklassen	27

3.4.2	Sensitivität und Spezifität DAS28 und PED-ACR bezogen auf das Arzturteil für alle JIA-Subklassen	27
3.4.3	Sensitivität und Spezifität DAS28 versus PED-ACR für einzelne JIA-Subklassen und einzelne Untersuchungszeitpunkte	29
3.4.4	Sensitivität und Spezifität DAS28 und PED-ACR versus Arzturteil für alle JIA-Subklassen und einzelne Untersuchungszeitpunkte	33
3.4.5	Sensitivität und Spezifität DAS28 und PED-ACR bezogen auf den Goldstandard (gleichsinnige Wertung durch Arzt- und Patientenurteil) für alle und einzelne JIA-Subklassen	35
3.4.6	Sensitivität und Spezifität DAS28 und PED-ACR versus Goldstandard (gleichsinnige Besserung durch Arzt- und Patientenurteil) für alle JIA-Formen und einzelne Zeitpunkte	39
3.5	Chi-Quadrat-Test nach McNemar	41
3.5.1	Vierfeldertafeln zur Darstellung und Erfassung des Therapieansprechens (Sensitivität) und Nichtansprechens (Spezifität) durch den PED-ACR und DAS28 in Bezug auf den Goldstandard	41
3.5.2	Vierfeldertafeln für Chi-Quadrat-Test nach McNemar mit gemeinsamen Daten („matched sample“) für ein Therapieansprechen und Nichtansprechen	42
3.5.3	Vierfeldertafeln zur Erfassung eines Therapieansprechens im PED-ACR- und DAS28- Score bezogen auf den Goldstandard und Chi-Quadrat-Test nach McNemar für einzelne JIA-Subklassen	43
3.6	Korrelation nach Pearson	55
4	<u>Diskussion</u>	57
5	<u>Zusammenfassung</u>	66
6	<u>Literaturverzeichnis</u>	68
7	<u>Thesen</u>	74

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
ACR	American College of Rheumatology
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CHAQ	Child Health Assessment questionnaire
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
EBM	Evidenzbasierte Medizin
et.al	und Mitarbeiter
EULAR	European League Against Rheumatism
HWS	Halswirbelsäule
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JCA	Juvenile Chronische Arthritis
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
JRA	Juvenile Rheumatoide Arthritis
KÖF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
ln	natürlicher Logarithmus
MS	Morgensteifigkeit
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
Pat.urteil	Patientenurteil
PED-ACR	Pediatric-ACR
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
TNF $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor Alpha
VAS	Visual Analogue Scale
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SDAI	Simplified Disease Activity Index
CDAI	Clinical Disease Activity Index
JAFI	Juvenile Arthritis Foot Disability Index
z.B.	zum Beispiel

# **1 Einleitung und Problemstellung**

## **1.1 Einführung**

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit Beginn im Kindesalter. Neben den Gelenkmanifestationen treten auch extraartikuläre Veränderungen auf.

Nach Ausschluß anderer Erkrankungen z.B. reaktiven oder septischen Arthritiden steht eine interdisziplinäre Therapie zur Erzielung von Schmerzfreiheit, Erhalt einer normalen Gelenkfunktion, Verhinderung von Gelenkdeformierung und -destruktion sowie Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund.

Die medikamentöse Therapie wird nach einem Stufenkonzept durchgeführt. Nach nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) kommen Kortikosteroide und Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) zum Einsatz. Methotrexat (MTX) ist das am häufigsten verwendete DMARD.

Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg können seit fast 10 Jahren „Biologika“ eingesetzt werden wie z.B. der lösliche Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )- Rezeptor Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), der durch Bindung von TNF dessen inflammatorische Wirkung antagonisiert (Horneff 2005).

Zur Beurteilung des Therapieansprechens werden verschiedene Parameter der Entzündungsaktivität wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit, Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke, aber auch eine globale Patienten- und Arzteinschätzung zur Krankheitsaktivität sowie ein Fragebogen zur Gesundheitsbewertung erfasst. Nach den PED-ACR-Kriterien (Giannini, Ruperto et al. 1997) erfolgt die Einschätzung der Verbesserung der Krankheitsaktivität im Kindesalter mittels PED-ACR-30-Score, PED-ACR-50-Score und PED-ACR-70-Score (Besserung um mindestens 30%, 50% oder 70% in 3 von 6 Kriterien).

Der PED-ACR-Score macht aber keine Aussage zur absoluten Krankheitsaktivität, also auch keine Aussage zum absoluten Rückgang der Krankheitsaktivität, sondern nur eine relative Aussage. Als Beispiel sind bei einem Kind von initial 20 Gelenken unter Therapie nur noch 10 Gelenke betroffen. Dies entspricht einer Besserung von 50%. Bei einem zweiten Kind sind zu Beginn 3 Gelenke aktiv und unter Therapie noch 2 Gelenke. Dies entspricht einer 30%igen Besserung, bei diesem Kind besteht aber deutlich weniger Krankheitsaktivität.

Ein Score, der in der Beurteilung der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis im Erwachsenenalter genutzt wird, ist der Disease Activity Score (DAS28). Durch diesen kann die aktuelle Einschätzung der Krankheitsaktivität erfolgen, aber auch die Bewertung der Verbesserung.

## 1.2 Juvenile idiopathische Arthritis

Die juvenile idiopathische Arthritis ist eine seltene Erkrankung und wird in ihrem Auftreten aufgrund verschiedener Faktoren (Nicht-Erkennen, Nicht-zum-Arzt-Gehen) eher unterschätzt (Petty 2002).

Sie ist die häufigste systemische chronische Autoimmunerkrankung im Kindesalter mit einer Inzidenz von 10-20 und einer Prävalenz von 50-150 auf 100.000 Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, denen eine chronische Arthritis und das Auftreten vor dem 16. Lebensjahr gemeinsam ist. Die Hauptmanifestation ist die Synovitis kleiner und/oder großer Gelenke. Daraus folgen an den betroffenen Gelenken Schmerz, Schwellung, Rötung, Überwärmung und Bewegungseinschränkung. Bei Fortschreiten der Entzündung können Knorpel- und Knochenstrukturen, Fehlstellungen und knöchernen Ankylosen resultieren (Horneff und Wahn 2004). Der Verlauf der Erkrankung ist variabel. Während bei einem Drittel der Patienten schon unter NSAR und physikalischer Therapie eine ausreichende Heilung erreicht wird, benötigen die übrigen Patienten eine aggressivere Therapie (Lovell, Giannini et al. 2000).

### 1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der JIA ist unbekannt. Als Autoimmunerkrankung kann sie durch externe Faktoren wie Infektionserreger angestoßen werden und aufgrund genetischer Disposition einen chronischen Verlauf nehmen.

Während bestimmte HLA-Antigene bei der frühkindlichen Oligoarthritis gehäuft vorkommen wie die HLA-Klasse-I-Antigene DR8, DR5 und DR6, scheinen andere wie DR2 und DR4 einen protektiven Effekt zu haben (Huppertz 2002). Pathophysiologisch sind zahlreiche Zellen, T- und B-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen und neutrophile Granulozyten involviert, deren Interaktion, via Zell-Zell-Kontakte oder via sekretorischer Mediatoren, den Zytokinen und anderen Molekülen, die Entzündung unterhält (Horneff 2005). Die Autoimmunphänomene sind vielfältig. Verschiedene Autoantikörper wurden beschrieben, u.a. Autoantikörper gegen Kollagen, antinukleäre Antikörper und Rheumafaktoren (Horneff und Wahn 2004). Auch Anti-Citrullin Antikörper (anti-CCP) konnten in einigen Fällen nachgewiesen werden (Brunner und Sitzmann 2006). Für die rheumatoide Arthritis sind diese hochspezifisch und sensitiv (Braun-Moscovici, Markovits et al. 2006).

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese spielt das proinflammatorische Zytokin Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (Beckham, Caldwell et al. 1992; Lovell, Giannini et al. 2003). Bei Kindern, die an einer JIA erkrankt sind, waren erhöhte Spiegel von TNF $\alpha$  im Serum und in der Synovialflüssigkeit messbar (Grom, Murray et al. 1996).

Neben Polymorphismen von Zytokin- und Zytokinrezeptorgenen wie z.B. Polymorphismen in der Promotorregion des TNF (Schmeling 2006) scheinen ebenso Alter und Geschlecht eine Rolle zu spielen. In einzelnen Unterformen überwiegen Mädchen deutlich (Horneff und Wahn 2004), so dass auch hormonelle Einflüsse bedeutsam scheinen. Sicher ist die Korrelation der Aktivierung des Immunsystems zur Krankheitsaktivität.

### **1.2.2 Diagnose und Klassifikation**

Die Diagnose steht für eine chronische und mindestens 6 Wochen persistierende Arthritis. Der Erkrankungsbeginn liegt vor dem vollendeten 16. Lebensjahr (Petty, Southwood et al. 1998; Hofer und Southwood 2002; Horneff und Wahn 2004). Andere Ursachen wie Trauma oder Infektionen müssen ausgeschlossen werden.

Die Klassifizierung der juvenilen idiopathischen Arthritis erfolgt gemäß der International League Against Rheumatism (ILAR). Sie löst die zuvor verwendete Klassifikation der European League Against Rheumatism (EULAR) und der American Rheumatism Association (ARA), jetzt American College of Rheumatology (ACR) ab (Petty, Southwood et al. 1998; Petty, Southwood et al. 2004; Duffy, Colbert et al. 2005).

Ziel der einheitlichen Klassifizierung ist die Skizzierung und Homogenisierung verschiedener Krankheitsgruppen mit vorraussagbaren Behandlungsergebnissen und -erfolgen (Hofer und Southwood 2002; Ravelli, Felici et al. 2005).

Die Einteilung der JIA erfolgt in sieben Subtypen bzw. Kategorien. Eine Klassifikation erfolgt erst nach Ablauf der ersten sechs Erkrankungsmonate (Horneff und Wahn 2004). Für jede Kategorie müssen Ausschlußkriterien berücksichtigt werden.

Als systemische Arthritis, früher auch Still-Syndrom, wird eine Arthritis mit dem Auftreten von Fieber (von mindestens 2 Wochen Dauer und an mindestens 3 Tagen intermittierend bis 39° Celsius und darüber) sowie einem der Kriterien Exanthem, generalisierte Lymphknotenschwellung, Hepato- und/oder Splenomegalie und Serositis definiert.

Ein zweiter Subtyp beinhaltet die Rheumafaktor(RF)-negative Polyarthritits, wobei 5 und mehr Gelenke in den ersten sechs Monaten betroffen sind, während die Rheumafaktor(RF)-positive Polyarthritits (mindestens 2 mal positive RF im Abstand von 3 Monaten) mit mehr als 5 Gelenken innerhalb der ersten sechs Monate als ein dritter Subtyp definiert ist.

Von einer Oligoarthritits spricht man, wenn nicht mehr als 4 Gelenke in den ersten sechs Monaten betroffen sind. In Abhängigkeit vom weiteren klinischen Verlauf erfolgt die Unterteilung in eine persistierende Oligoarthritits und eine extended Oligoarthritits, wenn nach den ersten sechs Monaten mehr als 4 Gelenke betroffen sind.

Ein weiterer Subtyp beinhaltet die Enthesitisassozierte Arthritis.

Zur Kategorie JIA-Subform Arthritis und Psoriasis gehören Patienten mit einer Arthritis und Psoriasis oder mindestens zwei der Kriterien Daktylitis, Nagelauffälligkeiten und bestätigte Psoriasis bei einem Angehörigen 1. Grades.

Wenn eine Arthritis vorliegt, die keine der anderen Kategorien oder mehrere gleichzeitig erfüllt, erfolgt eine Zuordnung in einen weiteren, nicht weiter klassifizierbaren Subtyp.

Klassifikationskriterien helfen bei der Erkennung von Patienten mit der Erkrankung und werden zur standardisierten Definition der Erkrankung zentrums- und studienübergreifend genutzt (Singh, Solomon et al. 2006).

Bei der Definition der rheumatoiden Arthritis (RA) des Erwachsenen erfolgt keine Klassifizierung in verschiedene Kategorien.

Nach den Kriterien der American Rheumatism Association von 1987 liegt eine Rheumatoide Arthritis vor, wenn 4 oder mehr folgender Kriterien erfüllt werden:

1. anhaltende Morgensteifigkeit über mindestens 1 Stunde,
2. Weichteilschwellung im Sinne einer Arthritis von 3 oder mehr Gelenkarealen mit Bestätigung durch einen Arzt,
3. Schwellung im Sinne einer Arthritis der proximalen interphalangealen, der metacarpophalangealen oder der Hand-gelenke,
4. symmetrische Gelenkschwellung,
5. Rheumaknoten,
6. Nachweis von Rheumafaktoren und
7. radiologische Erosionen und/oder periartikuläre Osteopenie der Hände und/oder der Handgelenke (Arnett, Edworthy et al. 1988).

### **1.2.3 Klinisches Bild**

Zur Erfassung des Krankheitsbildes wird nach Art, Beginn und Dauer, Tageszeitabhängigkeit und Belastungsabhängigkeit der arthritischen Beschwerden gefragt. Wichtig sind Daten zu vorausgegangenen Infekten, Fieber, Hauterscheinungen, Zeckenbissen, Durchfällen, Blutungen und Morgensteifigkeit. Auch Traumen sollten erfasst werden. In der Familienanamnese sind Angaben wichtig zum Auftreten von gleichartigen Beschwerden bei Verwandten, Gelenkerkrankungen, Schmerzen des Rückens oder der Fersen, Hauterkrankungen, insbesondere Psoriasis, sowie andere entzündliche Erkrankungen (z.B. Uveitis und Konjunktivitis).

Zur klinischen Untersuchung sind Arthritiszeichen (Rötung, Schwellung, Überwärmung, Druck- oder Bewegungsschmerz, Ergussbildung, Bewegungseinschränkung), Gelenkdeformierungen, eine HWS-Beteiligung, Tenosynovitis und Baker-Zysten zu beachten.

Bei 10-15% der Kinder mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis tritt zusätzlich eine Uveitis auf (Foeldvari, Nielsen et al. 2007).

Als Besonderheit des Kindesalters ist zu beachten, dass nicht immer Schmerzen geäußert werden. Deshalb muß genau nach Bewegungseinschränkungen, Schonhaltungen und Fehlstellungen gesucht werden, ebenso nach Mehr- und Minderwachstum von Gliedmaßen sowie nach Minderwuchs und Dystrophie (Horneff und Wahn 2004).

#### **1.2.4 Diagnostik**

Die JIA ist eine Ausschlußdiagnose. Initiale labormedizinische Untersuchungen sind deshalb unverzichtbar (Horneff und Wahn 2004).

Wichtig ist die Bestimmung der entzündlichen Aktivität (BSG-Beschleunigung, CRP-Aktivität, Leukozytose, Thrombozytose, Neutrophilie, hypochrome Anämie). Der differentialdiagnostischen Einordnung dienen der Nachweis von Rheumafaktoren, antinukleären Antikörpern, Antikörpern gegen Yersinien, Shigellen, Salmonellen, Streptokokken, Chlamydien, Mykoplasmen, Hepatitisviren und Parvoviren. Auch Laborparameter wie Aspartataminotransferase (ASAT), Alaninaminotransferase (ALAT), Laktatdehydrogenase (LDH), Kreatinin, Harnstoff und Kreatininkinase dienen der differentialdiagnostischen Beurteilung, werden aber auch zur Therapiesicherheit und -überwachung benötigt.

Insbesondere bei mono- und oligoarthritischen und fieberhaften Verläufen ist eine Gelenkpunktion notwendig zum Ausschluß einer bakteriellen beziehungsweise septischen Genese. Im Punktat kann ein entzündliches Exsudat nachgewiesen werden, dies ist aber nicht spezifisch.

Abzugrenzen sind weiterhin para- und postinfektiöse Arthritiden durch Bakterien, Viren, Rickettsien und Parasiten. Auch Vaskulitiden, Autoimmunerkrankungen, Arthritiden bei chronischen Darmerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Koagulopathien, Immundefekte und maligne Erkrankungen sind differentialdiagnostisch auszuschließen (Horneff und Wahn 2004).

Bildgebende Untersuchungen dienen der stadienmäßigen Erfassung von Destruktionen, werden aber auch aus differentialdiagnostischen Überlegungen heraus individuell notwendig. Hierzu gehören konventionelle Röntgenaufnahmen, im Einzelfall auch eine Magnetresonanztomographie und eine Szintigraphie.

#### **1.2.5 Prognose**

Durch multimodale Therapieoptionen und die Entwicklung neuer Therapiestrategien hat sich die Prognose der JIA deutlich gebessert. In früheren Untersuchungen wurde von einer Mortalitätsrate von 4 % ausgegangen. Nach neueren Untersuchungen liegt diese unter 1 %, wobei hauptsächlich Patienten mit einer systemischen Verlaufsform gefährdet sind (Horneff und Wahn 2004). Neben

krankheitsbezogenen Todesursachen wie kardiologischen Komplikationen, Amyloidosen, einer Encephalitis und einem Makrophagenaktivierungssyndrom treten auch therapiebedingte Komplikationen auf.

Daten zur Remission variieren durch die Heterogenität des Patientengutes.

Ca. ein Drittel aller Patienten erreichen eine klinische Remission (Fantini, Gerloni et al. 2003).

Persistierend aktive Arthritiden werden bei 27- 41 % der Kinder mit oligoartikulärem Beginn, bei ca. 50 % mit polyartikulärem und bei 27- 48% mit systemischem Beginn über einen Zeitraum von 10 Jahren beschrieben (Petty 1999).

Eine schlechte Prognose haben scheinbar Patienten mit einer systemischen Arthritis und der rheumafaktorpositiven Arthritis (Duffy 2004).

Neben der Beurteilung der Krankheitsaktivität hat auch die psychosoziale Entwicklung und die Wiedereingliederung in das häusliche Umfeld einen hohen Stellenwert.

Ob sich die Prognose der JIA unter den derzeitigen Therapiemöglichkeiten mit dem Einsatz von Zytokinantagonisten verbessert und die Kinder vor lebenslanger Invalidisierung bewahrt werden können, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten (Horneff und Wahn 2004).

### **1.2.6 Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis**

Die Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis stellt für den Kliniker immer noch eine Herausforderung dar (Brandt Onel 2000). Sie hat sich in den letzten 15 Jahren deutlich verändert. Wichtig ist eine frühe Behandlung, bevor Weichteilveränderungen und irreversible Gelenkdestruktionen auftreten (Hashkes und Laxer 2005).

Behandlungsziele sind weiterhin die Erreichung von Schmerzfreiheit, die Erzielung und der Erhalt einer normalen Gelenkbeweglichkeit, die Vorbeugung von Gelenkdeformitäten sowie eine Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung einer Invalidisierung (Horneff und Wahn 2004).

Der Therapieansatz ist interdisziplinär und bezieht den Pädiater, den pädiatrischen Rheumatologen, Orthopäden, Ophthalmologen sowie Physio- und Ergotherapeuten ein. Sie umfasst eine medikamentöse, physikalische, physiotherapeutische und Hilfsmittelversorgung. Die Indikation zu operativen Maßnahmen wird zunehmend zurückhaltender gestellt. Die Synovektomie wird aber noch eingesetzt bei nicht beherrschbaren Arthritiden einzelner Gelenke (Heubner, Grosche et al. 2002; Horneff und Wahn 2004).

Bei der medikamentösen Therapie muß beachtet werden, dass der Verlauf einerseits sehr aggressiv, aber auch gutartig sein kann. Zudem ist eine Reihe von Medikamenten zur Behandlung im Kindesalter nicht zugelassen oder es fehlen kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit ausreichend belegen (Horneff und Wahn 2004). Wichtig ist deshalb auch die

Identifikation von negativen Vorhersagewerten, um Patienten mit einem schlechten Verlauf frühzeitig einer aggressiveren Therapie zuzuführen (Hashkes und Laxer 2005).

Prinzipiell erfolgt die medikamentöse Therapie nach einem Stufenschema. Zuerst werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eingesetzt (Brandt Onel 2000). Diese wirken analgetisch, antiphlogistisch und z.T. antipyretisch. Verabreicht werden können Naproxen, Meloxicam, Diclofenac, Ibuprofen, Piroxicam und Rofecoxib (Hashkes und Laxer 2005). Ca. ein Drittel aller Patienten erreichen damit eine Remission (Lovell, Giannini et al. 2000).

Fieberhafte und schwere Verläufe erfordern dagegen auch schon frühzeitig den Einsatz anderer Medikamente wie Kortikosteroide. Bei Persistenz der Krankheitsaktivität ist eine Therapie mit Basistherapeutika und Immunsuppressiva notwendig. In den letzten Jahren hat sich niedrig dosiertes Methotrexat (MTX) als ein wichtiges Basistherapeutikum („disease-modifying antirheumatic drug“, DMARD) in der Behandlung der JIA durchgesetzt (Heubner, Grosche et al. 2002; Seeliger, Niehues et al. 2002). Eine höhere Dosierung von MTX parenteral mit mehr als 15mg/m<sup>2</sup>KÖF/Woche hat auch bei Non-Respondern keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt (Ruperto, Murray et al. 2004).

Andere Immunsuppressiva sind u.a. Leflunomid, Azathioprin und Cyclosporin A, die vor allem bei der Behandlung polyartikulärer und systemischer Formen der JIA etabliert sind. Langzeittherapeutika wie die Antimalariamittel Chloroquin und Hydroxychloroquin, Goldverbindungen und Sulfasalazin sind in Ihrer Anwendung zugunsten der Immunsuppressiva deutlich zurückgegangen (Horneff und Wahn 2004).

Einen festen Stellenwert in der Therapie haben heute auch so genannte „Biologika“ wie der lösliche Tumornekrose-Faktor- $\alpha$ -Rezeptor Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>). Dessen Wirkung sowie die Sicherheit ist in mehreren Studien sowie Kurz- und Langzeitbeobachtungen belegt (Lovell, Giannini et al. 2003; Horneff, Schmeling et al. 2004; Keystone, Schiff et al. 2004; Mori, Takei et al. 2005; Schotte, Schorat et al. 2005; Lovell, Reiff et al. 2006; Lovell, Reiff et al. 2008)

Etanercept ist das erste zugelassene Anti-TNF-Agens für die juvenile idiopathische Arthritis, weitere eingesetzte TNF-Antikörper sind Infliximab und Adalimumab (Martini und Zulian 2006; Ruperto, Lovell et al. 2007; Lovell, Ruperto et al. 2008).

Sidiropoulos et al. zeigten 2004 durch Infliximab-Infusionen eine Besserung bis 67% von Patienten mit einer bis dahin aktiven rheumatoiden Arthritis unter MTX und DMARD (Sidiropoulos, Bertsias et al. 2004) .

Für Kinder mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis ließ sich eine Besserung bis 80% unter Infliximab nachweisen (Lahdenne, Vähäsalo et al. 2003). Für Patienten mit einer Uveitis scheint Infliximab effektiver zu sein als Etanercept (Foeldvari, Nielsen et al. 2007).

Unter der Gabe von Adalimumab und MTX war ein Ansprechen bis 94% zu erkennen (Lovell, Ruperto et al. 2008).

Für die Therapie mit einem Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper (Tocilizumab) existieren bereits Ergebnisse von randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studien (Bongartz 2008; Yokota, Imagawa et al. 2008).

Noch experimentell gilt derzeit die Therapie mit Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (Anakinra) oder inhibitorischen Liganden des co-stimulatorischen T-Zellmembranmoleküls CD28 (Abatacept). Bei anhaltender Krankheitsaktivität können Patienten von einer autologen Stammzelltransplantation profitieren (Brandt Onel 2000; Wulffraat und Kuis 2001).

### **1.3 Messung von Aktivität und Verbesserung**

Zur Beurteilung eines Therapieerfolges können unterschiedliche Kriterien herangezogen werden. Neben objektiven Parametern wie Entzündungsparametern und Anzahl betroffener Gelenke dienen subjektive Einschätzungen zur Bestimmung der Krankheitsaktivität. Zur Vergleichbarkeit werden aber auch einheitliche Therapien gebraucht, die durch Leitlinien und Empfehlungen vorgegeben werden.

Zur Einschätzung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Therapien wurde eine Objektivität notwendig, die zur Entwicklung und Einführung der Evidenzbasierten Medizin (EBM) geführt hat. Dies betrifft auch die Pädiatrische Rheumatologie (Brunner und Giannini 2000).

#### **1.3.1 Evidenzbasierte Medizin**

Die Ursprünge der Evidenzbasierten Medizin (EBM) liegen im 19. Jahrhundert.

„Evidenzbasierte Medizin ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten, externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“ (Rosenberg und Sackett 1996).

Zur Beurteilung des Stellenwertes einer Therapie hat sich eine Hierarchie der Evidenz durchgesetzt. Basierend auf der Grundlage von Validitätskriterien, deren wichtigstes Element klinische Studien sind, wurden verschiedene Evidenz-Stufen entwickelt.

Die höchste Stufe (1a) ergibt sich, wenn wenigstens ein systematischer Review (SR, Metaanalyse) auf der Basis übereinstimmender methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien (RCT) vorliegt. 1b erhält man beim Vorhandensein wenigstens einer ausreichend großen, methodisch hochwertigen Studie (RCT) mit ausreichend engem Konfidenzintervall.

Die Evidenz-Stufe 2a enthält mindestens einen systematischen Review (SR) zu übereinstimmenden Kohortenstudien, 2b wenigstens eine Kohortenstudie oder einen systematischen Review niederer Qualität und 2c Langzeitbeobachtungen oder Feldstudien.

Beim Vorliegen von einem systematischen Review mit übereinstimmenden Case-Control-Studien handelt es sich um die Evidenz-Stufe 3a, bei einzelnen Case-Control-Studien um 3b.

Zur Evidenz-Stufe 4 gehören Fallbeschreibungen oder Case-Control- und Kohortenstudien minderer Qualität.

Beim Fehlen von Studien, aber dem Vorliegen von übereinstimmenden Expertenmeinungen und einer Plausibilität aus pathophysiologischen Erwägungen erfolgt die Einordnung in die Stufe 5.

Basierend auf den Evidenz-Stufen haben sich die sogenannten Grades of Recommendation etabliert (Oxford Centre for Evidence Based Medicine). Diese Empfehlungen für eine Therapie anhand des aktuellen Wissenstandes werden zunehmend für die Erstellung von Leitlinien genutzt.

Zu Grad A gehören übereinstimmende Studien der Stufe 1, zu Grad B übereinstimmende Studien der Stufe 2 oder 3 oder die Extrapolation von Studien der Stufe 1.

Grad C beinhaltet das Vorliegen von Studien der Stufe 4 oder die Extrapolation von Studien der Stufe 2 oder 3.

Bei Daten mit Evidenz der Stufe 5 oder uneindeutigen oder widersprüchlichen Studien jeglicher Stufe erhält man Grad D (Keyszer 2007).

### **1.3.2. Entwicklung von Messinstrumenten**

Für das Kindesalter fehlen für viele Fragestellungen und auch für die Beurteilung von Therapieerfolgen Daten aus kontrollierten Studien mit hoher Evidenz, da pädiatrische Patienten insgesamt nur eine kleine Patientengruppe darstellen. Für die juvenile idiopathische Arthritis als seltene Erkrankung gilt dies erst recht. Zudem gibt es keinen „Goldstandard“ zur quantitativen Messung, um den klinischen Status einzuschätzen (Pincus, Amara et al. 2005; Lurati, Pontikaki et al. 2006). Erschwerend kommt hinzu, dass die JIA eine hohe klinische Variabilität und eine hohe phänotypische Heterogenität aufweist. Zum Vergleich von Krankheitsaktivitäten und zur Beurteilung von Therapieerfolgen sind aber einheitliche Kriterien unabdingbar. Sie erlauben auch eine bessere Standardisierung und Interpretation klinischer Prüfungen (Wells, Boers et al. 2005).

Mit effektiven Messinstrumenten und gesicherter statistischer Signifikanz reichen kleinere Versuchsgruppen zum Beweis eines Therapieansprechens (Anderson und Chernoff 1993).

Dies gilt auch für andere seltene Autoimmunerkrankungen wie z.B. den juvenilen systemischen Lupus erythematosus (Ruperto, Ravelli et al. 2006).

Klinische Krankheitszeichen, subjektive und objektive Beurteilungen wurden so zu Messinstrumenten. Dazu gehören Entzündungsparameter wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein, die Anzahl betroffener schmerzhafter und/oder geschwollener Gelenke, das Ausmaß der Morgensteifigkeit, die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patient und behandelnden Arzt sowie ein Fragebogen zur Beeinträchtigung der normalen Lebensaktivität durch die Erkrankung.

Bei unterschiedlichen Untersuchern und unterschiedlichen Krankheitsverläufen können all diese Parameter nur in einer Zusammenschau objektiv beurteilt werden.

## **1.4 Kriterien zur Aktivitätsbestimmung**

Aus den einzelnen Parametern der Krankheitsaktivität, die die verschiedenen Aspekte der Erkrankung erfassen (van Gestel, Prevoo et al. 1996), wurden Kriterien zur Aktivitätsbestimmung erarbeitet, die die Einschätzung eines Therapieansprechens oder eines Therapieversagens ermöglichen.

In Bezug auf ein Therapieansprechen ist die Abgrenzung eines „Placeboeffektes“ notwendig (Pincus, Amara et al. 2005).

Auch die Beurteilung einer inaktiven Erkrankung und einer Remission ist damit möglich (Wallace, Ruperto et al. 2004).

Die Messinstrumente aus klinischen Krankheitszeichen, subjektiven und objektiven Beurteilungen werden anhand statistischer Tests nach Validitätskriterien in verschiedenen Scores erfasst.

### **1.4.1 The American College of Rheumatology (ACR)-JRA-Kriterien**

Die American College of Rheumatology definiert die Ansprechkriterien für die RA über eine mindestens 20-prozentige Verbesserung (ACR 20) verschiedener Parameter (Felson, Anderson et al. 1995; van Gestel, Prevoo et al. 1996). Dies beinhaltet die Verbesserung um mindestens 20 Prozent der Anzahl der geschwollenen Gelenke, mindestens 20 Prozent der Anzahl der schmerzhaften Gelenke sowie die mindestens 20-prozentige Verbesserung in 3 der folgenden 5 Kriterien:

- die Patienten- und Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität,
- die Patienteneinschätzung des Schmerzes,
- ein Akut-Phase-Reagens sowie
- die Invalidität des Patienten bzw. die Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Der ACR 20 kann ein Therapieansprechen identifizieren, reicht aber nicht immer zur Diskriminierung des Ansprechens unter einer aktiven Therapie, so dass der ACR erweitert wurde (Pincus und Stein 1999; Albert, Huang et al. 2004; Chung, Thompson et al. 2006).

Bei einer jeweils 50-prozentigen Verbesserung bzw. einer 70-prozentigen Verbesserung handelt es sich dann um den ACR 50 bzw. ACR 70 (Felson, Anderson et al. 1998; Pincus, Strand et al. 2003; Wells, Boers et al. 2005)

Eine absolute Bestimmung der Krankheitsaktivität ist mit diesem Score nicht möglich (Aletaha, Ward et al. 2005).

Der ACR-Score bestimmt die Verbesserung im Verlauf, erfasst aber nicht eine vergleichbare Aktivitätsbestimmung zur Ausgangsuntersuchung. Allerdings gehen viele verschiedene klinisch relevante Parameter in ihn ein (Wells, Boers et al. 2005).

Auch die Beurteilung gemäß der PED-ACR-Kriterien kann nur ein Ansprechen der Erkrankung im Verlauf beurteilen (Giannini, Ruperto et al. 1997).

In Anlehnung an die ACR-Kriterien bei der RA wurde hier ein Kernsatz verschiedener Variablen bei der Untersuchung von Kindern mit einer juvenilen Arthritis entwickelt, nach denen eine klinisch bedeutsame Verbesserung demonstriert werden kann und mit denen sichere Messungen für klinische Studien von JIA-Patienten erfolgen sollen. Die ausgewählten Variablen zeigen ein Therapieansprechen (Ruperto, Ravelli et al. 1998) und sind auch geeignet zur Bestimmung von Krankheitsmarkern der JIA (Brunner, Lovell et al. 2002).

Neben den klinischen Parametern wurden statistische Tests und Konsensus-Vereinbarungen verankert.

Die Variablen bestehen aus:

1. dem globalen Arzturteil zur Krankheitsaktivität mit einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS),
2. der Patienten oder Elterneinschätzung zum Gesamtbefinden mit einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS),
3. den funktionellen Fertigkeiten, gemessen mit dem Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ),
4. der Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis,
5. der Anzahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkung und
6. der Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Unter Nutzung des Arzturteils als Goldstandard sowie verschiedener statistischer Berechnungen (Chi<sup>2</sup>, Sensitivität und Spezifität) wurde eine Besserung von 30 % (PED-ACR 30) definiert, wenn 3 von 6 Parametern sich um 30% verbessert haben und in nicht mehr als einer Variablen eine Verschlechterung von 30 % auftrat. In Anlehnung daran wird eine Verbesserung von 50 % (PED-ACR 50) sowie eine Verbesserung von 70 % (PED-ACR 70) definiert.

Neben der Einschätzung einer Verbesserung kann mit Hilfe der verschiedenen Kriterien zur Krankheitsaktivität auch die Beurteilung einer Remission erfolgen.

Durch die ACR wird eine Remission für die rheumatoide Arthritis dann definiert, wenn von den nachfolgenden 6 Kriterien 5 erfüllt sind:

- eine Morgensteifigkeit von weniger als 15 Minuten,
- fehlende Müdigkeit (fatigue),
- fehlende Gelenkschmerzen,
- fehlende Schmerzhaftigkeit bei Bewegung und fehlende Bewegungseinschränkung,
- fehlende Gelenk- oder Weichteilschwellung sowie
- eine Blutsenkungsgeschwindigkeit weniger als 30 mm (Frauen) bzw. 20 mm (Männer) nach 1 Stunde (Prevoo, van Gestel et al. 1996).

Von der Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), der Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) und der Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) wurden Remissionskriterien für Kinder und Jugendliche mit einer JIA etabliert (Wallace, Ruperto et al. 2004).

Für die JIA-Patienten sind 2 Formen einer klinischen Remission vorgesehen, zum einen die Beurteilung unter einer antirheumatischen Therapie sowie ohne Therapie.

Eine Remission unter Therapie bezeichnet eine mindestens sechsmonatige inaktive Erkrankung mit einer antirheumatischen Therapie und eine Remission ohne Therapie eine anhaltende inaktive Erkrankung zwölf Monate nach Therapieende.

Die Erkrankung wird als inaktiv gewertet, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- keine Gelenke zeigen eine aktive Arthritis im Sinne einer Schwellung und/oder schmerzhaften Bewegungseinschränkung,
- kein Nachweis von Fieber, Serositis, Splenomegalie oder Lymphknotenschwellung,
- kein Nachweis einer Uveitis,
- normale BSG oder normales CRP bzw. Normalwerte für beide Parameter sowie
- die Wertung als inaktive Erkrankung durch den Arzt mittels VAS.

Weitere Parameter der Krankheitsaktivität wie die Morgensteifigkeit und Hepatomegalie werden derzeit nicht genutzt zur Beurteilung einer Remission.

#### **1.4.2 The European League Against Rheumatism (EULAR)-DAS-Kriterien**

Durch die European League Against Rheumatism wurden Ansprechkriterien entwickelt, die auf einer Kombination einer klinischen Beurteilung und einer statistischen Berechnung basieren. Sie erlauben eine Klassifizierung des individuellen Patienten in „Non-, Moderate- oder Good-Responder“ (Fransen und van Riel 2005).

Ein wesentlicher und sensitiver Bestandteil der klinischen Beurteilung ist die Gelenkuntersuchung (Anderson und Chernoff 1993; Fuchs und Pincus 1994).

Dieses beinhaltet der Disease Activity Score (DAS). Er verbindet den Ritchie Articular Index (RAI) (Ritchie, Boyle et al. 1968), der die Anzahl betroffener Gelenke erfasst, mit der Anzahl geschwollener Gelenke, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und einer generellen Patienteneinschätzung zum Gesundheitsstatus - auf einer 100 mm visuellen analogen Skala (VAS) (Fuchs 1993; van Gestel, Prevoo et al. 1996).

Durch Regressionsanalysen ergeben sich Wertigkeiten für die einzelnen Parameter, die in folgender Formel eingehen (van der Heijde, van't Hof et al. 1990):

$$\text{DAS} = 0,53938 \times \sqrt{(\text{RAI})} + 0,06465 \times (\text{SwG}) + 0,330 \times \ln(\text{BSG}) + 0,00722 \times (\text{VAS})$$

(RAI = Ritchie Articular Index, SwG = Anzahl geschwollener Gelenke, VAS = Krankheitsaktivität auf 100mm visueller analoger Skala).

Wenn nur 3 Parameter erfaßt werden, ergibt sich :

$$\text{DAS} = 0,53938 \times \sqrt{(\text{RAI})} + 0,06465 \times (\text{SwG}) + 0,330 \times \ln(\text{BSG}) + 0,224$$

(RAI = Ritchie Articular Index, SwG = Anzahl geschwollener Gelenke, VAS = Krankheitsaktivität auf 100 mm visueller analoger Skala).

Der DAS erlaubt die Trennung der Krankheitsaktivität in inaktiv, mäßig und sehr aktiv zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten sowie die Einschätzung einer Besserung im Verlauf, erfasst aber nicht so viele Messvariablen wie der ACR-Score (van Riel und van Gestel 2000).

Im DAS werden für den Ritchie-Index 52 bzw. 53 Gelenke beurteilt (Fuchs, Brooks et al. 1989) und hinsichtlich ihrer Berührungsempfindlichkeit graduiert (Prevoo, van't Hof et al. 1995).

Zur Definition einer Remission wurde ein DAS-Wert von <1,6 ermittelt (Prevoo, van Gestel et al. 1996; Balsa, Carmona et al. 2004), zum Vergleich hat ein Patient ohne schmerzhafte oder geschwollene Gelenke mit einer Blutsenkungsgeschwindigkeit von 10 mm in 1 Stunde einen DAS von 1.

Während der DAS als „Original“-DAS den Ritchie-Index als graduierten Index betroffener Gelenke sowie insgesamt 44 Gelenke für die Anzahl geschwollener Gelenke erfasst und für die tägliche klinische Arbeit relativ aufwändig ist, erlaubt der DAS 28 eine schnellere Erfassung.

Der DAS28 umfaßt 28 potentiell betroffene schmerzhafte und/oder geschwollene Gelenke ohne eine Graduierung (Prevoo, van Riel et al. 1993; Wells, Boers et al. 2005), ist aber ebenso valide (Fuchs und Pincus 1994; Prevoo, van't Hof et al. 1995).

Zur Vereinfachung der Anwendung der EULAR-Kriterien wird der DAS 28 bevorzugt genutzt (Prevoo, van Riel et al. 1993; van Gestel, Anderson et al. 1999).

Folgende Gelenke werden im DAS28 berücksichtigt:

- die 10 proximalen Interphalangealgelenke und
- die 10 Metacarpophalangealgelenke der Hände,
- die Handgelenke,
- die Ellenbogengelenke,
- die Schultergelenke sowie
- die Kniegelenke (Fuchs, Brooks et al. 1989).

Die Berechnung des DAS28 erfolgt mittels nachstehender Formel (Prevoo, van't Hof et al. 1995; Mäkinen, Kautiainen et al. 2005):

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{(\text{ScG})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{SwG})} + 0,70 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 (\text{VAS})$$

( ScG = Anzahl schmerzhafter Gelenke, SwG = Anzahl geschwollener Gelenke, VAS = Krankheitsaktivität nach 100 mm visueller analoger Skala).

Durch Extrapolation und Umrechnung der DAS- Werte in den DAS28- Score wird ein Wert von  $\leq 2,6$  als Remission bewertet (Balsa, Carmona et al. 2004). Unter Verwendung der Remissionskriterien des American College of Rheumatology ergeben sich Werte von 2,4 (Aletaha, Ward et al. 2005) bis 2,32 (Mäkinen, Kautiainen et al. 2005) als „cut-off-value“.

Unter Beachtung der Remissionskriterien der American College of Rheumatology korrespondiert ein DAS28- Wert  $< 2,6$  mit den Kriterien für eine klinische Remission (Fransen, Creemers et al. 2004)

Der DAS28 wurde entwickelt und validiert in Patientengruppen mit konventioneller anti-rheumatischer Therapie, zeigt aber auch gute Korrelationen im Monitoring und bei der Therapieoptimierung von Patienten, die mit „Biologika“ behandelt werden (Gülfe, Geborek et al. 2005; Wells, Boers et al. 2005)

Bei Ausschluß des Patientenurteils zur Krankheitsaktivität werden noch 3 Variablen erfasst und es ergibt sich der DAS28-3 als weiterer leicht erfassbarer Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis (Balsa, Carmona et al. 2004).

### **1.4.3. Andere Scores**

Durch die numerische Erfassung von 5 verschiedenen Krankheitsparametern ergibt sich der Simplified Disease Activity Index (SDAI), auch Smolen-Index genannt (Smolen, Breedveld et al. 2003). Es wird die Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke basierend auf einer 28-Gelenk-Untersuchung, die Arzt- und Patienteneinschätzung zur Krankheitsaktivität auf einer visuell-analogen Skala (VAS) von 0 – 10 cm sowie die Höhe des C-reaktiven Proteins als Entzündungsparameter (in mg/dl mit einem Wert von  $<1$  mg/dl als Normalwert ) erfasst bzw. addiert (Aletaha und Smolen 2005). Im Gegensatz zum DAS28 ist keine komplexe Formel notwendig.

Er erfasst ebenso das Therapieansprechen von Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (Cuomo, Molinaro et al. 2006).

Alle enthaltenen Krankheitsparameter sind genau wie beim DAS28 Bestandteil der Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität gemäß PED-ACR und EULAR. Absolutwerte zur Remission liegen für den SDAI bei 3,3 (Aletaha, Ward et al. 2005).

Der Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) beinhaltet 4 Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität gemäß ACR: die Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität auf einer visuell-

analogen Skala (VAS) von 0 - 10 cm, die Beurteilung durch den Patienten oder die Eltern mittels visuell-analoger Skala (VAS) von 0 - 10 cm, die Anzahl aktiver Gelenke und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Es existieren 3 Versionen, basierend auf der Erfassung von 71 Gelenken, 27 Gelenken oder 10 Gelenken (Consolaro, Ruperto et al. 2009).

Ein weiterer einfach anwendbarer Index ist der Clinical Disease Activity Index (CDAI), der als einziger kein Akut-Phase-Reagens beinhaltet und somit jederzeit bestimmbar ist (Aletaha und Smolen 2005).

Auch das C-reaktive Protein allein ist ein günstiger und sensitiver Marker der Inflammation in der praktischen Arbeit und kann hilfreich sein, Nonresponder bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis zu identifizieren.

Zur Erfassung des Ausmaßes von Gelenk- und extraartikulären Schäden dient der Juvenile Arthritis Damage Index (JADI). Er beinhaltet die Beurteilung der Gelenkschäden (JADI-A) und der extraartikulären Manifestation (JADI-E) und dient insbesondere der Langzeiterfassung von Schäden bei Patienten mit Juveniler Idiopathischer Arthritis und kann Behandlungserfolge durch neue Therapien aufzeigen (Viola, Felici et al. 2005).

Ein anderer Index zur Erfassung der Veränderungen durch die JIA ist der Juvenile Arthritis Foot Disability Index (JAFI), der Einschränkungen der Gelenkmobilität und -funktionalität hauptsächlich über verschiedene Fragebögen erfasst (Andre, Hagelberg et al. 2004).

Zur Beurteilung des Therapieansprechens bei dem juvenilen systemischen Lupus erythematosus als Form einer Autoimmunerkrankung wurde der Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) entwickelt (Brunner, Jones et al. 2003).

## **1.5 Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Nutzung des DAS28 zur Beurteilung eines Therapieansprechens bei kindlichen Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis im eigenen Patientengut und dem Vergleich mit dem bereits angewendeten und verbreiteten PED-ACR-Score. Zu untersuchen ist, ob eine Abnahme der Krankheitaktivität durch den DAS28 besser abgebildet werden kann als durch den PED-ACR-Score, da z.B. durch Patienten Therapieabbrüche erfolgen bei subjektiv unzureichender Wirkung trotz einem PED-ACR70 im Verlauf.

Genutzt werden soll eine einzigartige, prospektive Datensammlung für Deutschland und Österreich von Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis, die mit dem Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept im Kindes- und Jugendalter zur Verfügung steht.

Die juvenile idiopathische Arthritis weist eine hohe klinische Variabilität und eine hohe phänotypische Heterogenität auf.

Der bisher genutzte PED-ACR-Score beinhaltet sechs verschiedene und für die JIA typische Parameter der Krankheitsaktivität, die bei einer gleichsinnigen Besserung um mindestens 30%, 50% oder 70% bei drei von sechs Parametern einem PED-ACR30, PED-ACR50 oder PED-ACR70 entsprechen. Damit kann eine Beurteilung nur im Verlauf erfolgen und keine Einschätzung der absoluten Krankheitsaktivität. Einzelne Parameter können unverändert hochbleiben und trotzdem eine gute Besserung nach PED-ACR-Kriterien anzeigen.

Bei Änderung einer Therapie im Verlauf der Erkrankung ist ein Vergleich mittels PED-ACR-Score ebenfalls nicht möglich.

Der DAS28 ist ein einfach zu erfassender Score aus einer Kombination einer klinischen Beurteilung und einer statistischen Berechnung, der absolute Werte zur Krankheitsaktivität liefert und im täglichen klinischen Alltag verwendbar ist.

Die Einschätzung des Therapieerfolges durch den Arzt wird nicht erfasst und damit „unabhängig“ davon.

Er erlaubt die Trennung der Krankheitsaktivität in inaktiv, mäßig und sehr aktiv zu jedem Untersuchungszeitpunkt sowie die Einschätzung einer Besserung im Verlauf. Ein Vergleich der absoluten Werte des DAS28 kann auch genutzt werden bei einer Therapieänderung im Verlauf und damit der Erfassung der effektivsten Therapie bzw. Therapiekombination dienen.

Der DAS28 erfaßt jedoch nur 28 Gelenke ohne Beachtung eventuell befallender Fußgelenke und weniger Parameter der Krankheitsaktivität als der PED-ACR-Score.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Untersucht wurden die Daten von 250 pädiatrischen Patienten, die an einer juvenilen idiopathischen Arthritis erkrankt sind und unter einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Korticosteroiden, Basistherapeutika und/oder Immunsuppressiva nur eine unzureichende Besserung zu verzeichnen war, so dass eine Therapie mit Etanercept als Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Hemmer begonnen wurde.

Die Erfassung dieser Patienten erfolgt im Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept im Kindes- und Jugendalter.

#### **2.1.1 Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept im Kindes- und Jugendalter**

Das Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept im Kindes- und Jugendalter ist eine einzigartige, prospektive Datensammlung. Es erfasst Patienten, die mit Etanercept in Deutschland und Österreich behandelt werden.

Etanercept ist ein lösliches TNF $\alpha$ -Rezeptor-Immunglobulin-Fusionsprotein, das nach einer randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie an pädiatrischen Patienten (Lovell, Giannini et al. 2000) in Deutschland zugelassen wurde bei Therapieresistenz bzw. Unverträglichkeit der Vorbehandlung mit Methotrexat.

Das Register wurde 2001 an der Universität Halle nach Evaluation durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät und dem Konsensus der teilnehmenden Ärzte der verschiedenen Zentren gestartet (Horneff, Schmeling et al. 2004).

Die Daten der Patienten sind pseudonymisiert.

Voraussetzung für den Therapiestart mit Etanercept ist ein fehlendes Ansprechen der juvenilen idiopathischen Arthritis auf die Therapie mit MTX.

Das empfohlene Dosierungs- und Behandlungsschema von Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht subcutan zweimal wöchentlich, maximal 25 mg als Einzeldosis.

In einem Ersterhebungsbogen erfolgt die Dokumentation der Patientenanamnese mit Geburtsdatum, einem Patientencode, dem Geschlecht sowie dem Erkrankungsbeginn und dem Diagnosedatum.

Es werden die Diagnose der einzelnen Patienten entsprechend der Klassifizierung nach ILAR sowie weitere, z.T. assoziierte Erkrankungen, erfasst.

Im Ersterhebungsbogen werden dann die bisherige Therapie und die jeweilige Therapiedauer sowie die Begründung für den Therapiebeginn mit Etanercept dokumentiert.

Zum Therapiestart wird die Dosis von Etanercept als Einzeldosis und wöchentliche Dosis sowie die begleitende Therapie mit NSAR, Steroiden, MTX oder anderen registriert. Zudem erfolgt eine aktuelle Stuserhebung zur Krankheitsaktivität mit Größe, Gewicht, Erfassung der Morgensteifigkeit, der betroffenen geschwollenen, schmerzhaften und bewegungseingeschränkten Gelenke, die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch Patient und Arzt mittels Visuell-analoger Skala 0-10 cm und Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des C-reaktiven Proteins.

In den Verlaufsbögen zur Untersuchung der Effektivität erfolgt die Dokumentation folgender Daten: Arzturteil und Patienten - bzw. Elternurteil zur Krankheitsaktivität mittels VAS 0-10 cm bzw. einer Wertung des Therapieerfolges mit den Noten von 1 bis 5, wobei 1 einen sehr guten Therapieerfolg bedeutet, 2 einen guten, 3 einen nur geringen, 4 keinen und 5 eine Verschlechterung.

In einem Fragebogen zur Gesundheitsbewertung und Beurteilung funktioneller Fähigkeiten (Child Health Assessment questionnaire, CHAQ) wird nach einer Einschränkung bei der Verrichtung täglicher Dinge wie Anziehen, Essen, Gehen, Treppensteigen, Fahrradfahren oder Spielen gefragt.

Zudem wird im Verlauf die Anzahl der geschwollenen, schmerzhaften und bewegungseingeschränkten Gelenke, die BSG, das CRP sowie Dauer der Morgensteifigkeit dokumentiert.

Die einzelnen Verlaufskontrollen unter Therapie mit Etanercept finden initial nach einem Monat und nach drei Monaten statt, dann nach jeweils sechs Monaten.

In der Auswertung erfolgt die Beurteilung hinsichtlich des Therapieerfolges, aber auch der Sicherheit mit Dokumentation insbesondere ernsthafter unerwünschter Ereignisse.

## **2.2 Methoden**

Aus dem Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept im Kindes- und Jugendalter wurden die Daten der erfassten Patienten genutzt und das Therapieansprechen beurteilt. Dazu erfolgte die Einschätzung einer Verbesserung mittels PED-ACR 30-, PED-ACR 50 - sowie PED-ACR 70-Score.

Parallel wurde der DAS28 für jeden Patienten zu jedem Zeitpunkt berechnet sowie der DAS28 im Verlauf zur Beurteilung einer moderaten (mäßig guten) oder guten Besserung der Erkrankung.

Tabelle 1: Beurteilung des Therapieansprechens mittels DAS28 aktuell und im Verlauf, für die Ergebnisse entsprechen folgende Werte den verschiedenen Beurteilungen:

„DAS 0“ = keine Verbesserung, „DAS 1“ = mäßige Verbesserung, „DAS 2“ = gute Verbesserung

DAS28 aktuell	Differenz zum Ausgangswert > 1,2	Differenz zum Ausgangswert > 0,6 und ≤ 1,2	Differenz zum Ausgangswert ≤ 0,6
≤ 3,2: inaktiv	Gute Verbesserung	Mäßige Verbesserung	Keine Verbesserung
> 3,2 ≤ 5,1: mäßige aktiv	Mäßige Verbesserung	Mäßige Verbesserung	Keine Verbesserung
> 5,1: sehr aktiv	Mäßige Verbesserung	Keine Verbesserung	Keine Verbesserung

Die Erfassung des Therapieansprechens durch den DAS28 erfolgte durch Sensitivitäts- und Spezifitätsbestimmungen des DAS28 gegenüber dem PED-ACR sowie durch Korrelationsbestimmungen des DAS28 gegenüber dem PED-ACR sowie der einzeln erfassten Kriterien zur Aktivitätsbestimmung.

Im weiteren wurde das Arzturteil aus dem Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept zur Beurteilung genutzt und ein Therapieansprechen mittels DAS28 und PED-ACR durch Sensitivitäts- und Spezifitätsbestimmungen bezogen auf das Arzturteil ermittelt.

Bisher existiert für die Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens für alle Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis kein „Goldstandard“.

Als eigener Goldstandard wurde die gleichsinnige Einschätzung einer Besserung durch Arzt und Patient gewertet und mit der Abbildung eines Ansprechens der Therapie gemäß PED-ACR-Score bzw. DAS28 hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität geprüft.

Die Sensitivität entspricht dem Anteil von richtig als positiv erkannten (eines Tests oder z.B. Scores) der wahr positiven Ergebnisse (hier einem Therapieansprechen).

Die Spezifität entspricht dem Anteil der richtig als negativ erkannten der wahr negativen Ergebnisse (hier Nicht-Ansprechen der Therapie).

Zur Bestimmung der Sensitivität wird im folgenden die erfasste Besserung der Aktivität der JIA unter Etanercept bezeichnet, die sich in den entsprechenden PED-ACR-Scores und DAS28-„Bewertungen“ abbildet. Hierzu zählen der PED-ACR 30, PED-ACR 50 und der PED-ACR 70 sowie die Besserung nach DAS28 als moderate/mäßige (DAS 1) und gute Besserung (DAS 2).

Zur Untersuchung der Spezifität wird die Erfassung eines Nichtansprechens bezeichnet, die den PED-ACR 0 bzw. DAS 0 beinhaltet.

Für das Arzturteil gilt dies in ähnlicher Form. Im Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept wird ein Therapieansprechen vom Arzt gemäß Visuell-analoger Scala beurteilt und zur Bewertung in Gruppen (1-5) geordnet, wobei 1 und 2 (sehr gut und gut) als Verbesserung und damit als Sensitivität sowie 3 -5 (minimale und keine Besserung sowie Verschlechterung) als fehlende Verbesserung und damit als Spezifität bezeichnet werden.

Für das Patientenurteil erfolgt dies in gleicher Weise.

Zur Nutzung des oben definierten Goldstandards wurden die beurteilten Patienten in 3 Gruppen aufgeteilt. Die gleichsinnige Beurteilung einer Besserung (sehr gut und gut) durch den Arzt und die Eltern wurde definiert als Besserung. Als fehlende Besserung wurde die gleichsinnige minimale und fehlende Besserung sowie eine Verschlechterung gewertet. Die widersprüchlichen Aussagen von Arzt und Patient zu einer Änderung der Krankheitsaktivität wurden ausgeschlossen.

Zur Auswertung wurden die vorhandenen Daten von den Untersuchungszeitpunkten vor Therapiebeginn sowie nach einem Monat, drei, sechs, zwölf und vierundzwanzig Monaten Therapie mit Etanercept gewählt. Weitere, im Register vorhandene Untersuchungszeitpunkte, wurden bei zu geringen Patientenzahlen nicht berücksichtigt.

### **2.3 Statistik**

Zur Auswertung wurden verschiedene statistische Methoden genutzt. Hauptsächlich erfolgten Sensitivitäts- und Spezifitätsbestimmungen als Qualitätsnachweise. Zudem wurden Verteilungen, Mittelwert, Standardabweichung und Korrelationen nach Pearson bestimmt.

Zur Erfassung einer statistischen Signifikanz der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Tests bzw. Scores wurden Vierfeldertafeln erstellt und der Mc Nemar- Test für abhängige Stichproben genutzt. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet

Die statistischen Berechnungen wurden mittels Excel und SPSS 11.0 für Windows durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden Daten von 250 Patienten verwendet und ausgewertet, die an einer juvenilen idiopathischen Arthritis erkrankt sind und aufgrund einer fehlenden Besserung unter herkömmlicher Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Korticosteroiden und Methotrexat als Basistherapeutikum mit Etanercept (Enbrel®) behandelt werden.

Mit Therapiebeginn erfolgte die Erfassung im Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept im Kindes- und Jugendalter. Die weitere Dokumentation und Datenerfassung erfolgte zu festen, ausgewählten Untersuchungszeitpunkten (nach 1 Monat, 3 Monaten, 6 Monaten, 12 Monaten und 24 Monaten).

Bei der initialen Dokumentation zum Therapiebeginn bestand bei 43 von 250 Patienten (17%) eine systemische Arthritis (JIA 1), 65 von 250 (26%) litten an einer seronegativen Polyarthritits (JIA 2), 34 von 250 (14%) hatten eine seropositive Polyarthritits (JIA 3), bei 9 von 250 (4%) bestand eine persistierende Oligoarthritits (JIA 4a) und bei 44 von 250 (18%) eine extended Oligoarthritits (JIA 4b), 25 von 250 (10%) litten an einer enthesitisassozierten Arthritis (JIA 5) und 14 von 250 (5%) an einer Arthritis mit Psoriasis (JIA 6). 16 von 250 (6%) Patienten ließen sich nicht eindeutig zuordnen (JIA 7).

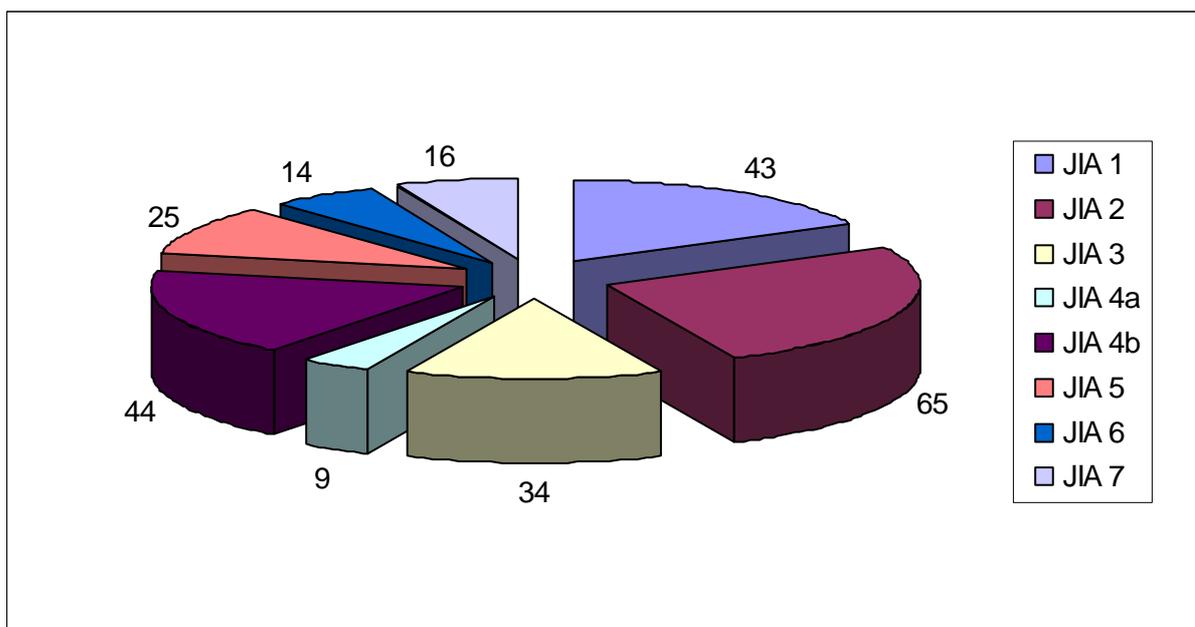


Abbildung 1: Verteilung der Patienten nach JIA-Subklassen, Erklärung der Formen im Text

### 3.2. Erkrankungsaktivität vor Beginn der Therapie

Vor Beginn der Therapie mit Etanercept bestand eine durchschnittliche Anzahl geschwollener Gelenke von 8 (maximal 54), eine durchschnittliche Anzahl schmerzhafter Gelenke von 8,8 (maximal 57) und eine durchschnittliche Morgensteifigkeit von 44 Minuten (maximal 300 Minuten).

Die Einschätzung zur globalen Krankheitsaktivität mittels VAS durch den Arzt betrug durchschnittlich 54 mm (maximal 100 mm) und durch den Patienten 66 mm (maximal 100 mm).

Es bestand eine durchschnittliche Entzündungsaktivität mit einer Blutsenkungsgeschwindigkeit von 38 mm/h (maximal 135 mm/h) und ein CRP von 21,8 mg/l (maximal 93 mg/l).

Der durchschnittliche DAS28 war 4,7 mit einem Maximalwert von 8,41.

Bei einem DAS28 von  $>5,1$  ist die Erkrankung als sehr aktiv zu werten. Mäßig aktiv wird sie bewertet bei einem DAS28 zwischen 5,1 und 3,2. Bei einem  $\text{DAS28} \leq 3,2$  zählt die Erkrankung als inaktiv.

Tabelle 2: Durchschnittliche Erkrankungsaktivität vor Beginn der Therapie (Mittelwert  $\pm$  SD und Range)

Anzahl geschwollener Gelenke	<b>8,0 <math>\pm</math> 9,3</b>	<b>(0-54)</b>
Anzahl schmerzhafter Gelenke	<b>8,8 <math>\pm</math> 9,1</b>	<b>(0-57)</b>
Morgensteifigkeit (min)	<b>46 <math>\pm</math> 67</b>	<b>(0-300)</b>
VAS Arzt (1-100 mm)	<b>66,1 <math>\pm</math> 24,2</b>	<b>(1-100)</b>
VAS Patient (1-100 mm)	<b>57,3 <math>\pm</math> 26,7</b>	<b>(1-100)</b>
BSG (mm/h)	<b>39,4 <math>\pm</math> 29,8</b>	<b>(2-135)</b>
CRP (mg/l)	<b>35,2 <math>\pm</math> 46,5</b>	<b>(0-305)</b>
DAS28	<b>4,7 <math>\pm</math> 1,42</b>	<b>(1,11-8,41)</b>

### 3.3 Therapieansprechen unter Etanercept

Unter der Therapie mit Etanercept war eine deutliche Abnahme der Krankheitsaktivität nachweisbar.

Nach 1 Monat war eine mittlere Abnahme der schmerzhaften Gelenke um 64 % zu verzeichnen, nach 3 Monaten um 76 % und nach 6 Monaten um 68 %. Nach 1 Jahr Therapie mit Etanercept waren sogar im Mittel 81 % weniger Gelenke schmerzhaft und nach 2 Jahren ebenfalls 81 %. Für die geschwollenen Gelenke zeigte sich eine mittlere Reduktion um 43 % nach 1 Monat, um 58 % nach 3 Monaten und um 55 % nach 6 Monaten. Nach 1 Jahr Therapie waren im Mittel 68 % weniger Gelenke geschwollen und nach 2 Jahren 65 %.

Die Dauer der Morgensteifigkeit zeigte einen mittleren Rückgang um 73 % nach 4wöchiger Behandlung, um 84 % nach 3monatiger Behandlung, um 86 % nach 6monatiger Behandlung, um 84 % nach 1jähriger Behandlung und um 82 % nach 2jähriger Behandlung.

Die Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels VAS durch den Patienten reduzierte sich im Mittel nach 1 Monat um 59 %, nach 3 Monaten um 67 %, nach 6 Monaten um 69 %, nach 1 Jahr um 70 % und nach 2 Jahren um 69 %.

Für die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt mittels VAS zeigte sich eine mittlere Abnahme um 55 % nach 1 Monat, um 63 % nach 3 Monaten, um 68 % nach 3 Monaten und um 71 % nach 1 und 2 Jahren.

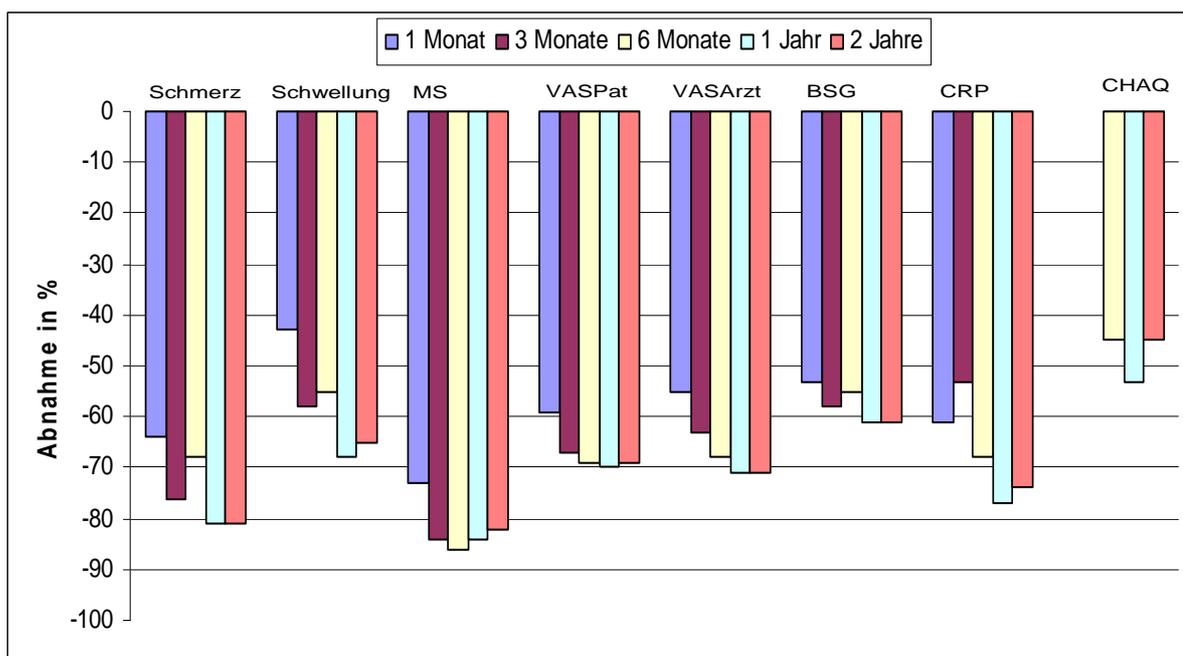


Abbildung 2: Prozentuale Verbesserung unter der Therapie mit Etanercept, jeweils bezogen auf die Erkrankungsaktivität vor Beginn der Therapie, MS: Morgensteifigkeit, CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire, erst nach 6, 12 und 24 Monaten

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war nach 1 Monat Therapie im Mittel um 53 % rückläufig, nach 3 Monaten um 58 %, nach 6 Monaten um 55 % und nach 1 Jahr bzw. 2 Jahren um 61 %.

Das C-reaktive Protein reduzierte sich im Mittel um 61 % nach 1 Monat, um 53 % nach 3 Monaten, um 68 % nach 6 Monaten, um 77 % nach 1 Jahr und um 74 % nach 2 Jahren.

Die Einschätzung der Gesundheitsbewertung und funktioneller Fähigkeiten (Child Health Assessment questionnaire) wurde erstmals nach 6 Monaten Behandlung mit Etanercept erfasst und

zeigte eine mittlere Abnahme um 45%. Nach 1 Jahr bestand eine mittlere Reduktion um 53 % und nach 2 Jahren um 45 %.

### 3.3.1 PED-ACR- Kriterien

Gemäß den PED-ACR- Kriterien (Giannini, Ruperto et al. 1997) erfolgte die Beurteilung des Therapieansprechens.

Nach 1 Monat erreichten 68% der Patienten eine Besserung um 30 % (PED-ACR30), 54 % aller Patienten einen PED-ACR50, d.h. eine Besserung um 50 %, und 28 % aller Patienten mit einem PED-ACR70 eine Besserung um 70%.

Nach einer Therapiedauer von 3 Monaten konnte für 77 % eine Besserung um 30 % (PED-ACR30), für 61% aller Patienten ein PED-ACR50 mit einer Besserung von 50 % und für 36 % aller Patienten eine Besserung um 70 % (PED-ACR70) gezeigt werden.

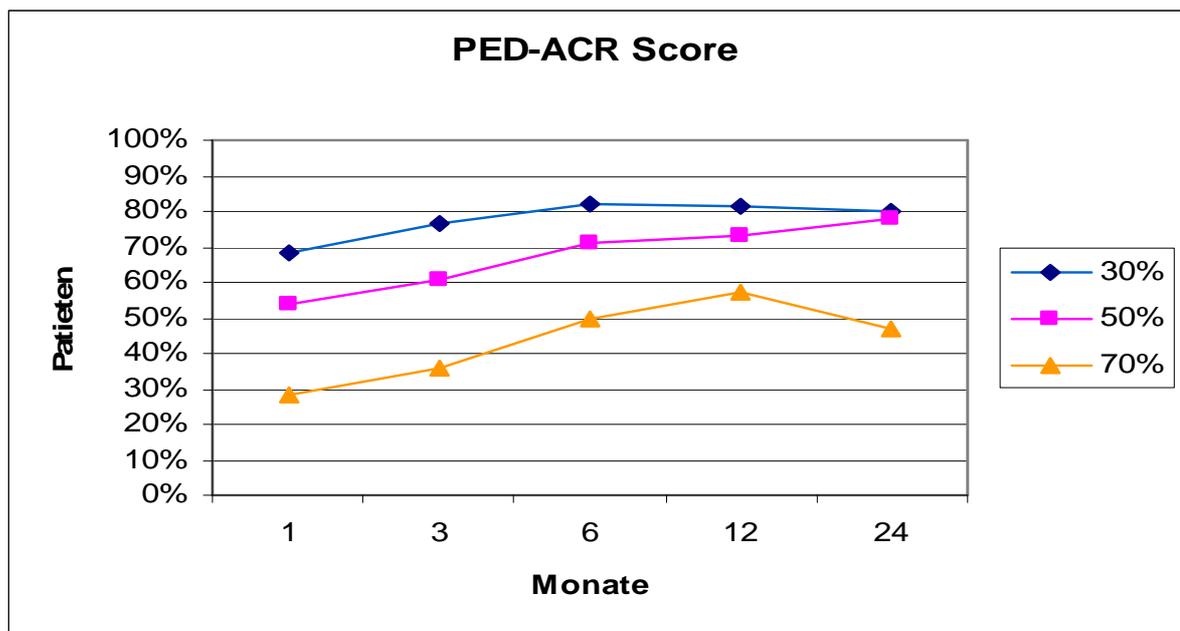


Abbildung 3: Ansprechen aller Patienten im Verlauf nach PED-ACR (PED-ACR30=30%, PED-ACR50=50%, PED-ACR70=70%)

Ein PED-ACR 30 mit einer Besserung um 30 % wurde nach 6 Monaten bei 82 % der Patienten bestimmt, eine Besserung um 50 % (PED-ACR50) bei 71 % aller Patienten und eine Besserung um 70 % (PED-ACR70) bei 50 % aller Patienten.

Nach 1 Jahr Therapie zeigten 81 % der Patienten eine Besserung um 30 % (PED-ACR30), 73 % aller Patienten eine Besserung um 50 % (PED-ACR50) und 57 % aller eine Besserung um 70 % (PED-ACR70).

Nach 2 Jahren Therapie zeigten 80 % der Patienten eine Besserung um 30 % (PED-ACR30), 78 % aller Patienten eine Besserung um 50 % (PED-ACR50) und 47 % aller eine Besserung um 70 % (PED-ACR70).

### 3.3.2 EULAR-Kriterien (DAS28)

Vor Beginn der Therapie mit Etanercept bestand bei allen Patienten ein durchschnittlicher DAS28 von 4,7 (SD 1,42). Nach 1 Monat Abnahme des DAS28 auf durchschnittlich 2,87 (SD 1,29). Nach 3 Monaten Berechnung eines durchschnittlichen DAS28 von 2,6 (SD 1,2).

Zum Untersuchungszeitpunkt nach 6 Monaten Darstellung eines durchschnittlichen DAS28 von 2,67 (SD 1,44). Nach 1 Jahr Therapie Erreichen eines durchschnittlichen DAS28 von 2,45 (SD 1,22) und nach 2 Jahren eines durchschnittlichen DAS28 von 2,53 (SD 1,03)

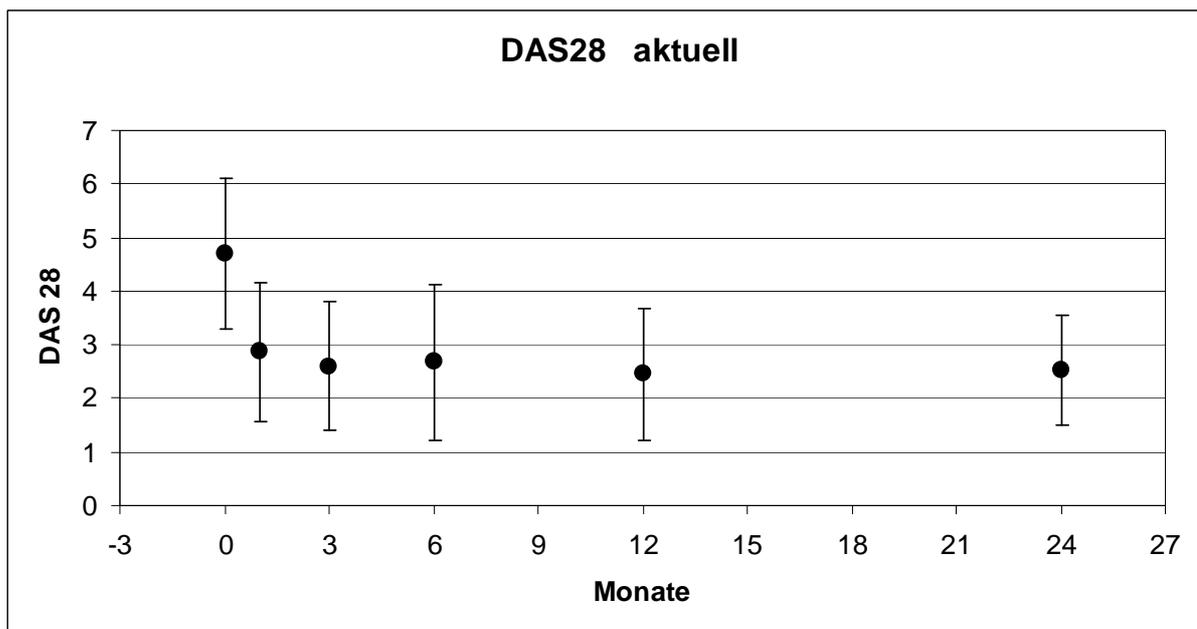


Abbildung 4: Absolutwerte des DAS28 zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt (Mittelwert $\pm$  SD)

Für alle Patienten wurde auf der Grundlage des aktuellen DAS28 zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt die Differenz zum Ausgangswert (vor Therapiebeginn) bestimmt und als Therapieansprechen im Verlauf dargestellt (Abb.5).

80 % der Patienten zeigten nach 1 Monat eine mäßig gute/moderate Besserung, 47 % aller eine gute Besserung.

Nach 3 Monaten wurde für 82 % eine moderate Besserung gezeigt und für 60 % eine gute Besserung.

Nach 6 Monaten Therapiedauer erreichten 83 % eine mäßig gute und 61 % aller Patienten eine gute Besserung.

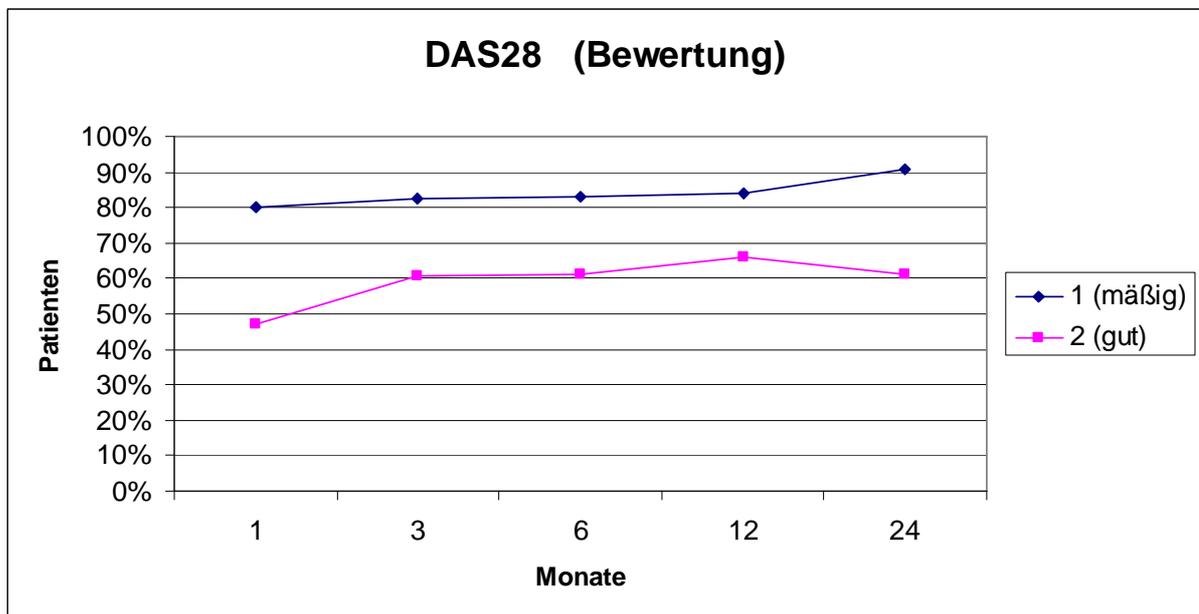


Abbildung 5: Ansprechen aller Patienten im Verlauf nach DAS28 (1=mäßig gut/moderat, 2=gut)

84 % der Patienten erreichten nach 1 Jahr eine moderate , 66 % aller eine gute Besserung.

Nach 2 Jahren bestand bei 91 % eine mäßig gute bzw. moderate Besserung und bei 61 % aller Patienten eine gute Besserung.

Als gute Verbesserung zählt ein aktueller DAS28 von  $\leq 3,2$  mit einer Differenz (Abnahme) von mehr als 1,2 zum Ausgangswert.

Als moderate bzw. mäßige Verbesserung zählt bei einem aktuellen DAS28 von  $\leq 3,2$  eine Differenz zwischen 0,6 und 1,2, bei einem DAS28 zwischen 3,2 und 5,1 eine Differenz (Abnahme) von mehr als 0,6 und bei einem DAS28  $> 5,1$  eine Differenz von mehr als 1,2.

Keine Verbesserung besteht bei einem DAS28  $> 5,1$  und einer Differenz zum Ausgangswert von weniger oder gleich 1,2, einem DAS28 zwischen 3,2 und 5,1 mit einer Differenz von weniger oder gleich 0,6 und einem DAS28  $\leq 3,2$  und einer Differenz von weniger oder gleich 0,6 (siehe auch Tabelle 1)

Wie bereits in den Methoden beschrieben entspricht in den folgenden Ergebnissen eine fehlende Besserung im DAS28 dem DAS 0, eine mäßige bzw. moderate Besserung dem DAS 1 und eine gute Besserung dem DAS 2.

### 3.4 Sensitivität und Spezifität

#### 3.4.1 Sensitivität und Spezifität DAS28 bezogen auf das Ansprechen nach dem PED-ACR für alle JIA-Subklassen

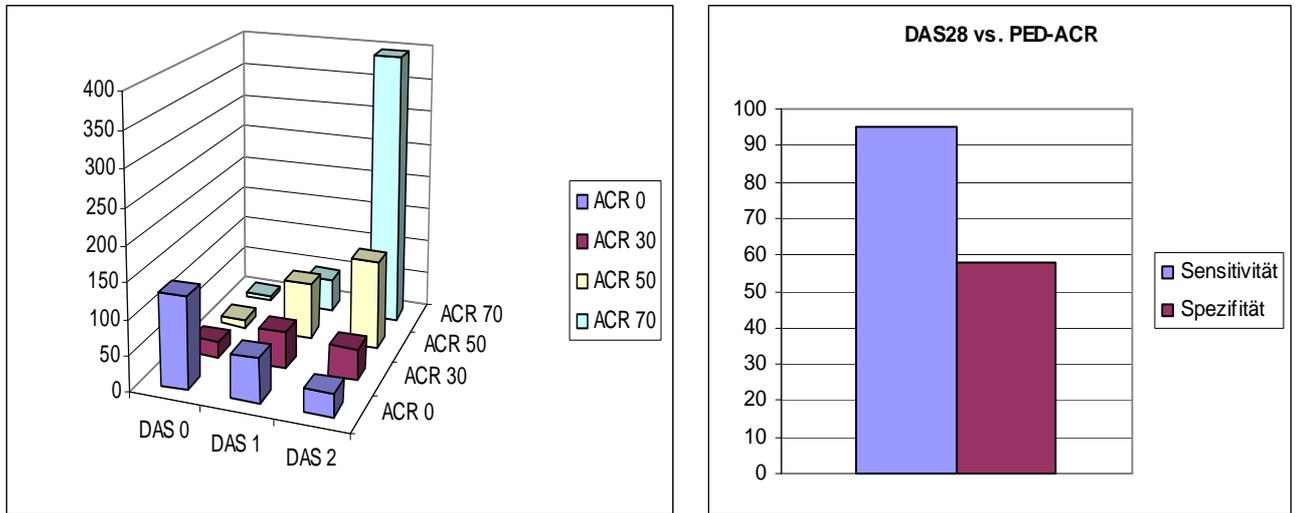


Abbildung 6: Sensitivität und Spezifität DAS28 vs. PED-ACR für alle JIA-Subklassen und Untersuchungszeitpunkte summiert

Bezogen auf alle JIA-Formen und Untersuchungszeitpunkte konnte bei 748 Patientendaten eine Besserung nach EULAR- Kriterien (DAS28) gezeigt werden im Vergleich zu insgesamt 789 Patientendaten, bei denen eine Besserung nach PED-ACR-Kriterien sichtbar war (95 % Sensitivität). Eine nachweisbare fehlende Besserung nach PED-ACR-Kriterien (PED-ACR 0) bestand bei 223, von denen nur 129 (58 % Spezifität) die fehlende Besserung im DAS28 (DAS 0) zeigten.

#### 3.4.2 Sensitivität und Spezifität DAS28 und PED-ACR bezogen auf das Arzturteil für alle JIA-Subklassen

Zur Beurteilung im Bezug auf das Arzturteil wurden die Arzturteile 1 (sehr gut) und 2 (gut) als Besserung gewertet. Arzturteil 3 (geringe Besserung), 4 (keine Besserung) und 5 (Verschlechterung) dagegen wurden als fehlende Besserung gewertet.

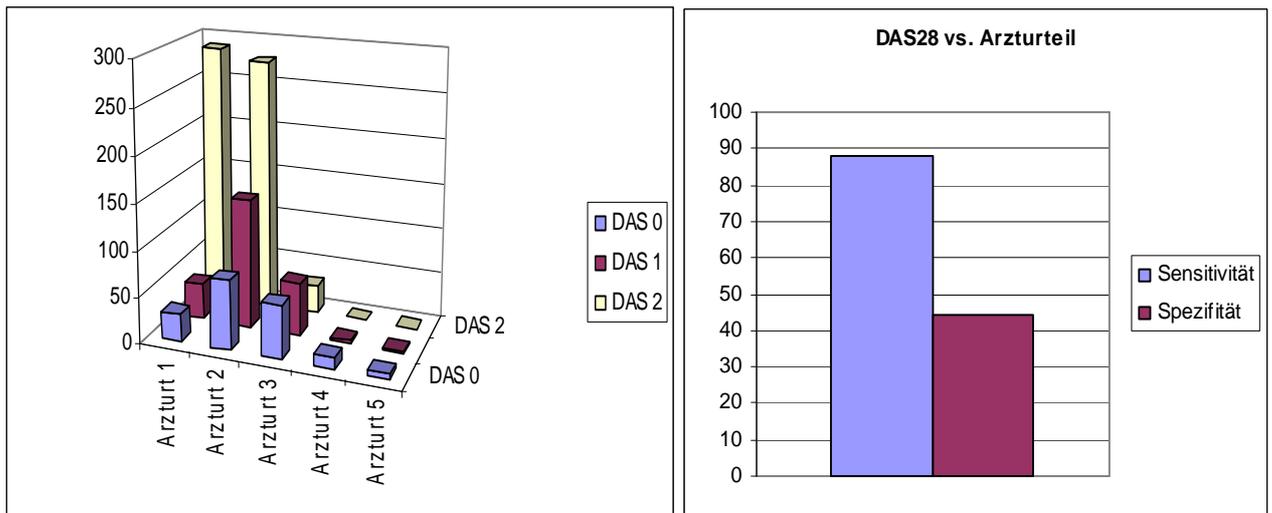


Abbildung 7: Sensitivität und Spezifität DAS28 vs. Arzturteil (Arzturteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für alle JIA-Subklassen und Zeitpunkte

Bezogen auf eine Besserung im Arzturteil für alle JIA-Subklassen und Zeitpunkte zeigten insgesamt 746/852 Patientendaten (88% Sensitivität) im DAS28 eine Besserung, aber nur 76/171 (44% Spezifität) das Fehlen einer Besserung im DAS28 (DAS 0) bei Fehlen einer Besserung im Arzturteil (Abb.7).

Nach PED-ACR-Kriterien zeigten insgesamt zu allen Untersuchungszeitpunkten 776/929 Patientendaten (85% Sensitivität) eine Besserung bezogen auf die Besserung im Arzturteil für alle JIA-Subklassen und 105/183 (57% Spezifität) das Fehlen einer Besserung im PED-ACR (PED-ACR 0) bei Fehlen einer Besserung im Arzturteil (Abb.8).

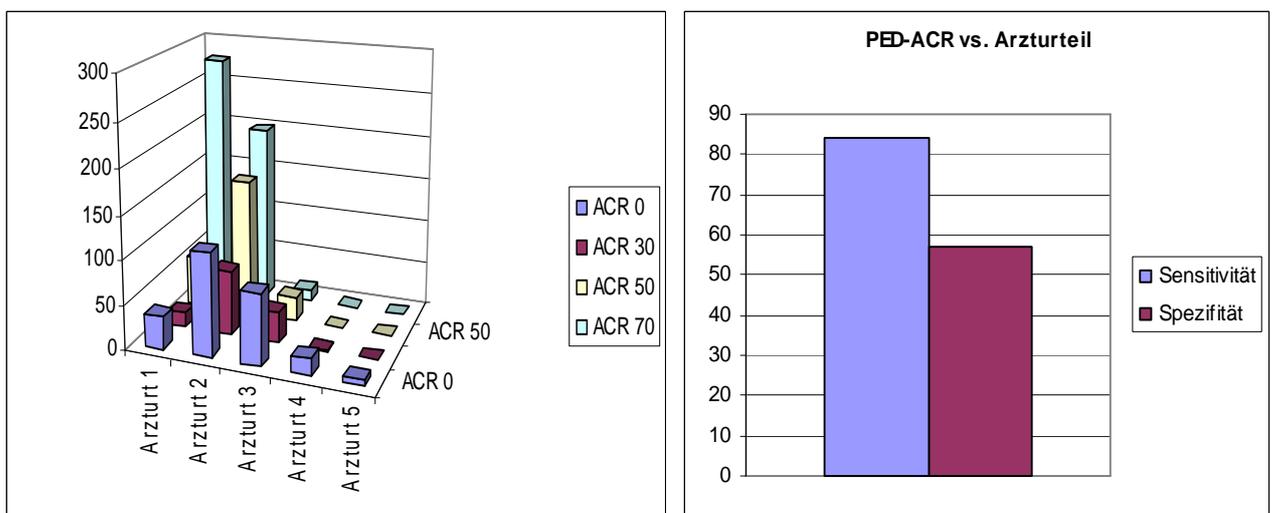


Abbildung 8: Sensitivität und Spezifität PED-ACR vs. Arzturteil (Arzturteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für alle JIA-Subklassen und Zeitpunkte

### 3.4.3 Sensitivität und Spezifität DAS28 versus PED-ACR für einzelne JIA-Subklassen und einzelne Untersuchungszeitpunkte

Für alle Zeitpunkte und JIA-Subklassen zeigten im DAS28 748/789 Patientendaten (95 % Sensitivität) ein Ansprechen wie im PED-ACR-Score und 129/223 (58 % Spezifität) das Nicht-Ansprechen wie im PED-ACR-Score (Abb.9).

Für die systemische JIA (JIA1) (Abb.10) zeigten bei initial insgesamt 43 Patienten nach 1 Monat nach DAS28 17/19 Patienten (89 %) eine Besserung wie im PED-ACR-Score, 15/21 (71 %) eine fehlende Besserung wie im PED-ACR.

Nach 3 Monaten Nachweis einer Besserung bei 21/23 Patienten (91 % Sensitivität) und der Nachweis einer fehlenden Besserung bei 13/15 (87 % Spezifität).

Für 19/20 Patienten (95 % Sensitivität) zeigte der DAS28 nach 6 Monaten ein Therapieansprechen wie der PED-ACR, für 8/11 (73 % Spezifität) das Nicht-Ansprechen, nach 12 Monaten das Therapieansprechen für 8/8 (100 % Sensitivität) und das Nichtansprechen für 8/12 (67 % Spezifität) bei insgesamt noch 22 erfaßten Patienten.

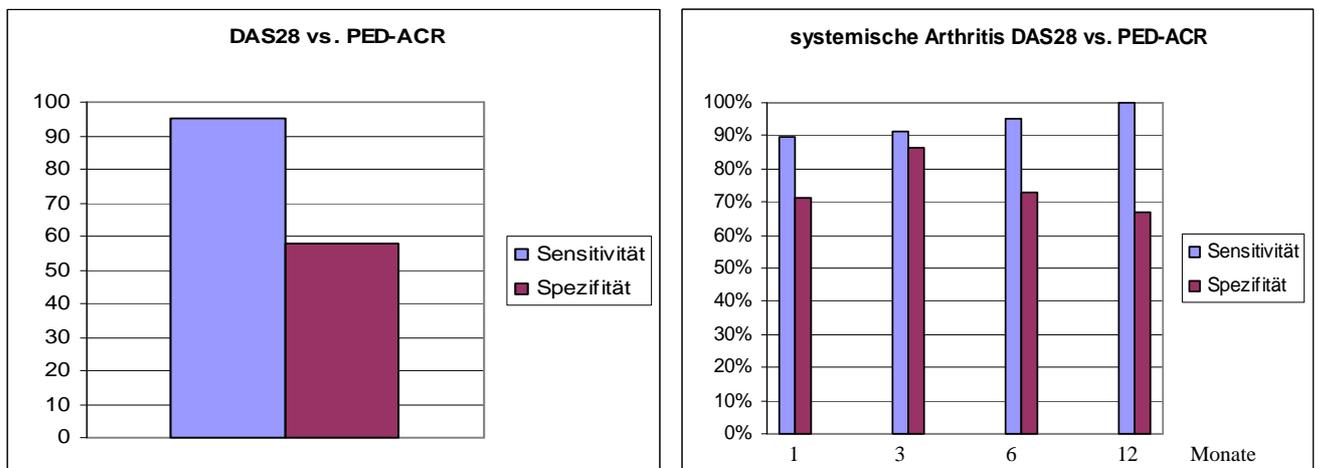


Abbildung 9 und 10: Sensitivität und Spezifität des DAS28 versus PED-ACR für alle JIA-Subklassen bzw. Zeitpunkte und für die systemische JIA (JIA1) nach 1,3,6 und 12 Monaten Therapie

Mit einer seronegativen Polyarthritis (JIA2) wurden insgesamt 65 Patienten ausgewertet (Abb.11) Für 30/34 Patienten (88 % Sensitivität) zeigte der DAS28 eine Besserung wie der PED-ACR nach 1 Monat Therapie, für 7/21 (33 % Spezifität) die fehlende Besserung wie der PED-ACR. Nach 3 Monaten Nachweis einer Besserung im DAS28 bei 39/43 Patienten (91 % Sensitivität) und das Fehlen einer Besserung bei 4/10 Patienten (40 % Spezifität) bezogen auf den PED-ACR.

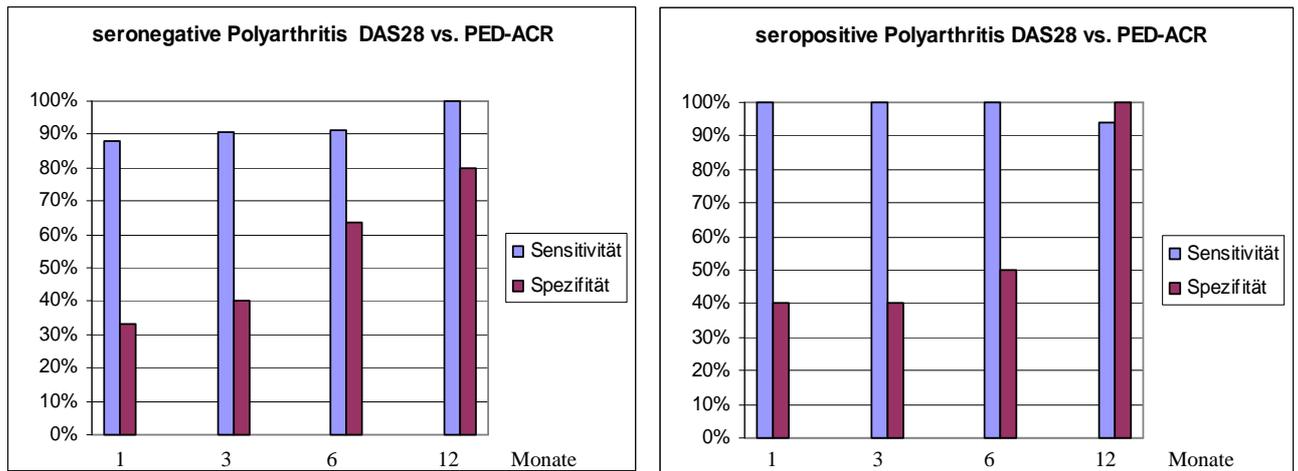


Abbildung 11 und 12: Sensitivität und Spezifität des DAS28 versus PED-ACR für die seronegative Polyarthritis (JIA2) und die seropositive Polyarthritis (JIA3) nach 1,3,6 und 12 Monaten Therapie

Nach 6 Monaten zeigten 42/46 Patienten (91 % Sensitivität) eine Besserung im DAS28 und 7/11 (64 % Spezifität) eine fehlende Besserung im Vergleich zum PED-ACR, nach 12 Monaten Nachweis der Besserung im DAS28 für 29/29 Patienten (100 % Sensitivität) und eine Nicht-Besserung für 4/5 (80% Spezifität) bei insgesamt noch 40 behandelten Patienten.

Für die 34 Patienten, die mit einer seropositiven Polyarthritis ( JIA3) ausgewertet wurden, bestand nach 1 Monat bei 24 / 24 Patienten (100 % Sensitivität) ein Therapieansprechen im DAS28 und bei 2/5 (40 % Spezifität) stellte sich das Nicht-Ansprechen im DAS28 im Vergleich zu den PED-ACR-Kriterien (Abb.12).

Nach 3 Monaten zeigte sich ein Therapieansprechen im DAS28 bei 20/20 Patienten (100 % Sensitivität) und ein Nichtansprechen bei 2/5 (40 % Spezifität) bezogen auf den PED-ACR. Nach 6 Monaten war ebenfalls bei 20/20 Patienten (100 % Sensitivität) ein Therapieansprechen im DAS28 sichtbar und das Nicht-Ansprechen bei 2/4 (50 % Spezifität) bezogen auf den PED-ACR.

Nach 12 Monaten zeigte sich von insgesamt 23 Patienten eine Besserung im DAS28 bei 16/17 Patienten (94 % Sensitivität) und bei 2/2 (100 % Spezifität) eine fehlende Besserung im DAS28 bezogen auf den PED-ACR.

Mit einer persistierenden Oligoarthritis (JIA4a) wurden 9 Patienten erfasst (Abb. 13).

Nach 1 Monat Therapie wurde bei 3/5 Patienten (60 % Sensitivität) eine Besserung im DAS28 und bei 1/2 (50 % Spezifität) die fehlende Besserung im Vergleich zum PED-ACR dokumentiert.

Nach 3 Monaten zeigten 4/5 Patienten (80 % Sensitivität) eine Besserung im DAS28 bezogen auf den PED-ACR, die fehlende Besserung wurde für keinen von 2 Patienten gezeigt.

Nach 6 Monaten Dokumentation einer Besserung im DAS28 bei 3/3 Patienten (100 % Sensitivität) und die fehlende Besserung bei 1/2 (50 % Spezifität) in Bezug auf den PED-ACR-Score.

Nach 12 Monaten zeigte sich von insgesamt 7 Patienten eine Besserung im DAS28 bei 2/3 Patienten (67 % Sensitivität) und bei keinem von 1 eine fehlende Besserung im DAS28 bezogen auf den PED-ACR.

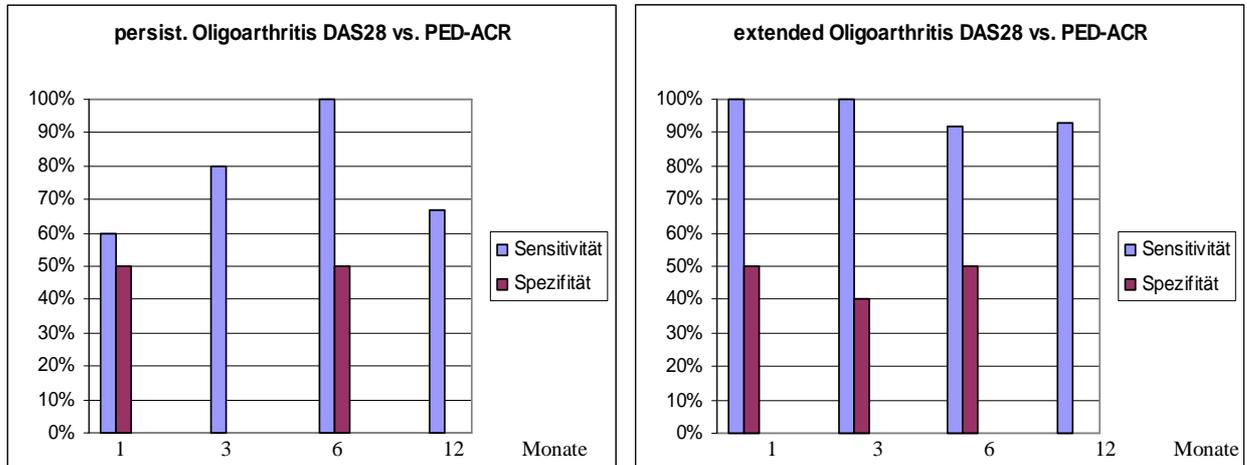


Abbildung 13 und 14: Sensitivität und Spezifität des DAS28 versus PED-ACR für die persistierende Oligoarthritis (JIA4a) und die extended Oligoarthritis (JIA4b) nach 1,3,6 und 12 Monaten Therapie

Für die 44 Patienten, die mit einer extended Oligoarthritis (JIA4b) ausgewertet wurden, bestand nach 1 Monat bei 31 / 31 Patienten (100 % Sensitivität) ein Therapieansprechen im DAS28 und bei 4/8 (50 % Spezifität) ein Nicht-Ansprechen im DAS28 im Vergleich zu den PED-ACR-Kriterien (Abb.14).

Nach 3 Monaten zeigte sich ein Therapieansprechen im DAS28 bei 35/35 Patienten (100 % Sensitivität) und ein Nichtansprechen bei 2/5 (40 % Spezifität) bezogen auf den PED-ACR. Nach 6 Monaten war ebenfalls bei 35/38 Patienten (100 % Sensitivität) ein Therapieansprechen im DAS28 sichtbar und das Nicht-Ansprechen bei 1/2 (50 % Spezifität) bezogen auf den PED-ACR.

Nach 12 Monaten zeigte sich von insgesamt 32 Patienten eine Besserung im DAS28 bei 27/29 Patienten (93 % Sensitivität) und bei keinem von 2 eine fehlende Besserung im DAS28 bezogen auf den PED-ACR.

Mit einer enthesitisassozierten Arthritis (JIA5) wurden insgesamt 25 Patienten ausgewertet (Abb.15)

Für 17/17 Patienten (100 % Sensitivität) zeigte der DAS28 eine Besserung wie der PED-ACR nach 1 Monat Therapie, für 4/6 (67 % Spezifität) die fehlende Besserung wie der PED-ACR. Nach 3 Monaten Nachweis einer Besserung im DAS28 bei 15/16 Patienten (94 % Sensitivität) und das Fehlen einer Besserung bei 4/5 Patienten (80 % Spezifität) bezogen auf den PED-ACR.

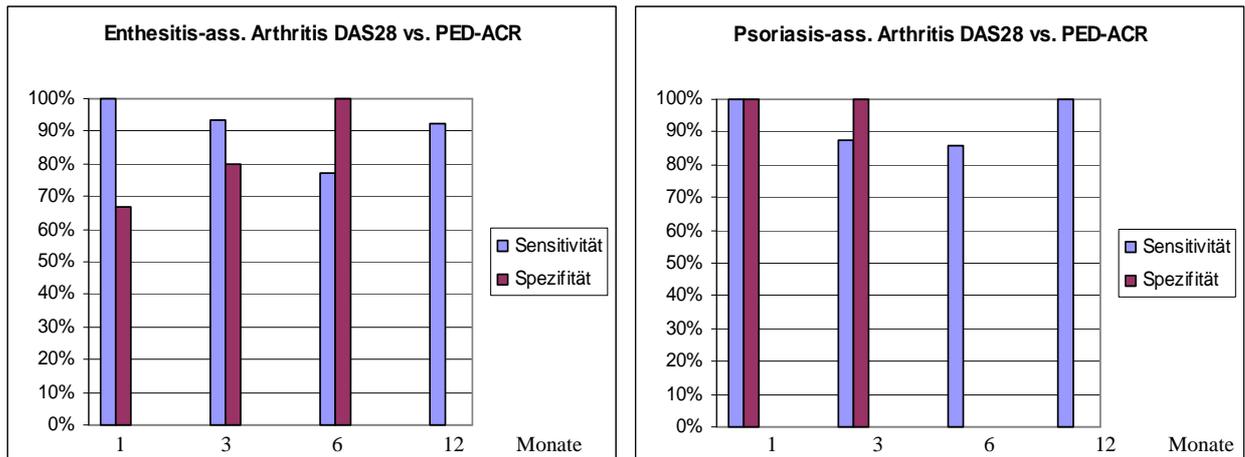


Abbildung 15 und 16: Sensitivität und Spezifität des DAS28 versus PED-ACR für die Enthesitis-assoziierte Arthritis (JIA5) und die Psoriasis-assoziierte Arthritis (JIA6) nach 1,3,6 und 12 Monaten Therapie

Nach 6 Monaten zeigten 10/13 Patienten (77 % Sensitivität) eine Besserung im DAS28 und 2/2 (100 % Spezifität) eine fehlende Besserung im Vergleich zum PED-ACR, nach 12 Monaten Nachweis der Besserung im DAS28 für 12/13 Patienten (93% Sensitivität) und eine Nicht-Besserung für keinen bei insgesamt noch 15 behandelten Patienten.

Mit einer psoriasis-assoziierten Arthritis (JIA6) wurden 14 Patienten erfasst (Abb. 16).

Nach 1 Monat Therapie wurde bei 10/10 Patienten (100 % Sensitivität) eine Besserung im DAS28 und bei 3/3 (100 % Spezifität) die fehlende Besserung im Vergleich zum PED-ACR dokumentiert.

Nach 3 Monaten zeigten 7/8 Patienten (88 % Sensitivität) eine Besserung im DAS28 bezogen auf den PED-ACR, die fehlende Besserung wurde für 1/1 Patienten (100 % Spezifität) gezeigt. Nach 6 Monaten Dokumentation einer Besserung im DAS28 bei 6/7 Patienten (86 % Sensitivität) und die fehlende Besserung bei 0/1 in Bezug auf den PED-ACR-Score.

Nach 12 Monaten zeigte sich bei insgesamt 12 Patienten eine Besserung im DAS28 bei 4/4 Patienten (100 % Sensitivität) und bei keinem von 1 eine fehlende Besserung im DAS28 bezogen auf den PED-ACR.

### 3.4.4 Sensitivität und Spezifität DAS28 und PED-ACR versus Arzturteil für alle JIA-Subklassen und einzelne Untersuchungszeitpunkte

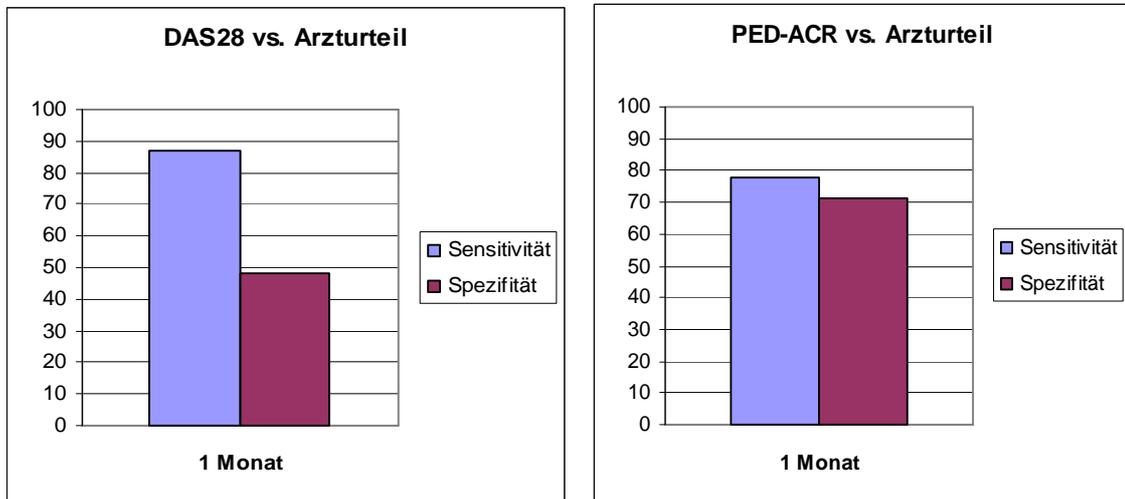


Abbildung 17 und 18: Sensitivität und Spezifität des DAS28 und PED-ACR versus Arzturteil (Arzturteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für alle JIA-Subklassen nach 1 Monat

Bezogen auf das Arzturteil hinsichtlich eines Therapieansprechens zeigten nach 1 Monat Therapie 155/ 178 Patienten (87 % Sensitivität) eine Besserung nach EULAR-Kriterien (DAS28). Eine fehlende Besserung zeigten dagegen nur 23/48 Patienten (48 % Spezifität) im DAS28 bezogen auf das Arzturteil (Abb.17). Nach PED-ACR-Kriterien zeigten 152/195 Patienten (78 % Sensitivität) eine Besserung bezogen auf das Arzturteil und 37/52 (71 % Spezifität) eine fehlende Besserung in Bezug auf das Arzturteil (Abb.18).

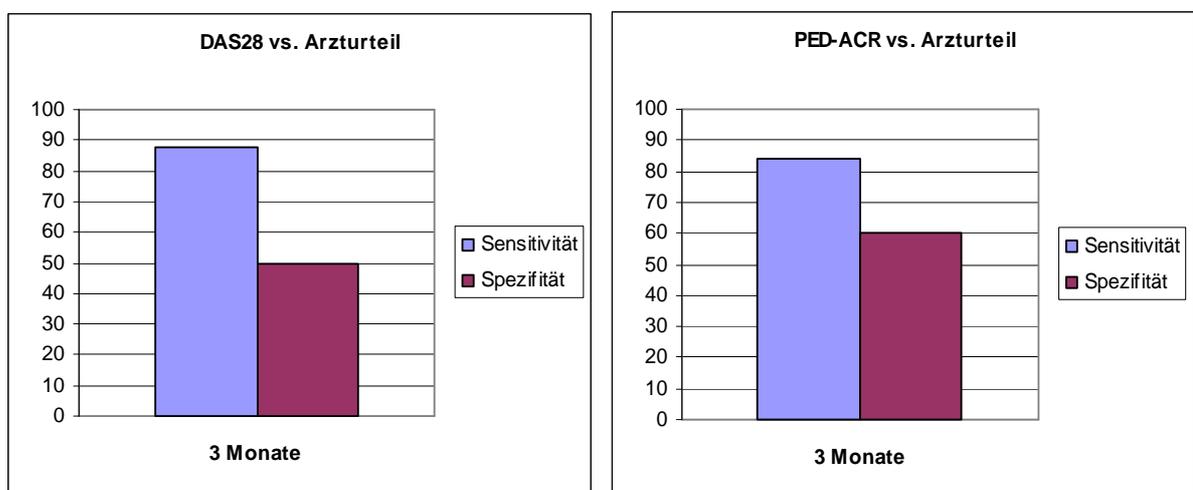


Abbildung 19 und 20: Sensitivität und Spezifität des DAS28 und PED-ACR versus Arzturteil (Arzturteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für alle JIA-Subklassen nach 3 Monaten

Nach 3 Monaten Dokumentation eines Therapieansprechens im DAS28 bei 156/177 Patienten (88 % Sensitivität) und ein Nichtansprechen bei 16/32 (50 % Spezifität) im Vergleich zum Arzturteil (Abb.19).

Das Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien war bei 164/196 Patienten (84 % Sensitivität) darstellbar, ein Nicht-Ansprechen bei 21/35 (60 % Spezifität) bezogen auf das Arzturteil (Abb.20).

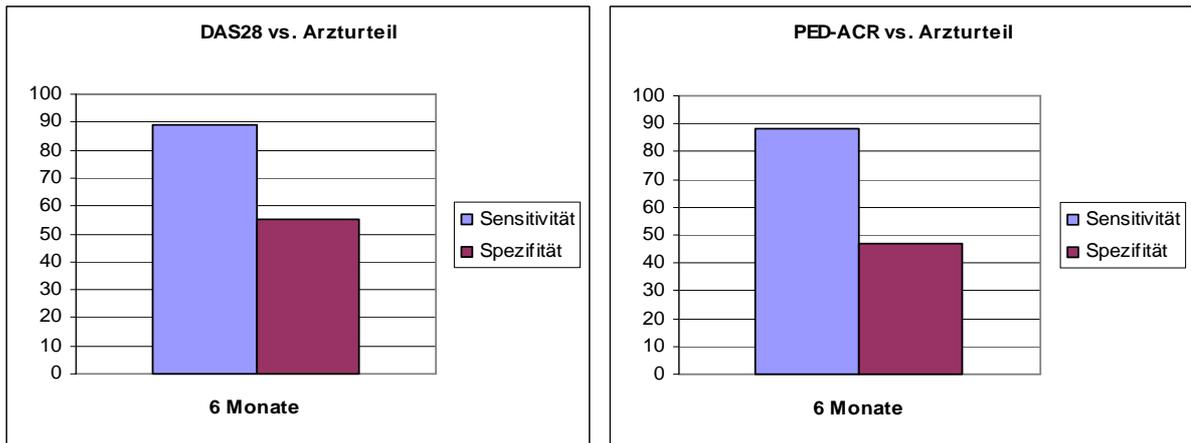


Abbildung 21 und 22: Sensitivität und Spezifität des DAS28 und PED-ACR versus Arzturteil (Arzturteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für alle JIA-Subklassen nach 6 Monaten

Bei der Beurteilung des Therapieansprechens im Vergleich zum Arzturteil zeigte nach 6 Monaten der DAS28 ein Ansprechen bei 147/165 Patienten (89 % Sensitivität) und ein Nichtansprechen bei 17/31 (55 % Spezifität) (Abb.21).

Nach PED-ACR-Kriterien zeigten nach 6 Monaten 157/179 Patienten (88 % Sensitivität) ein Ansprechen und 15/32 (47 % Spezifität) ein Nichtansprechen in Bezug auf das Arzturteil (Abb.22)

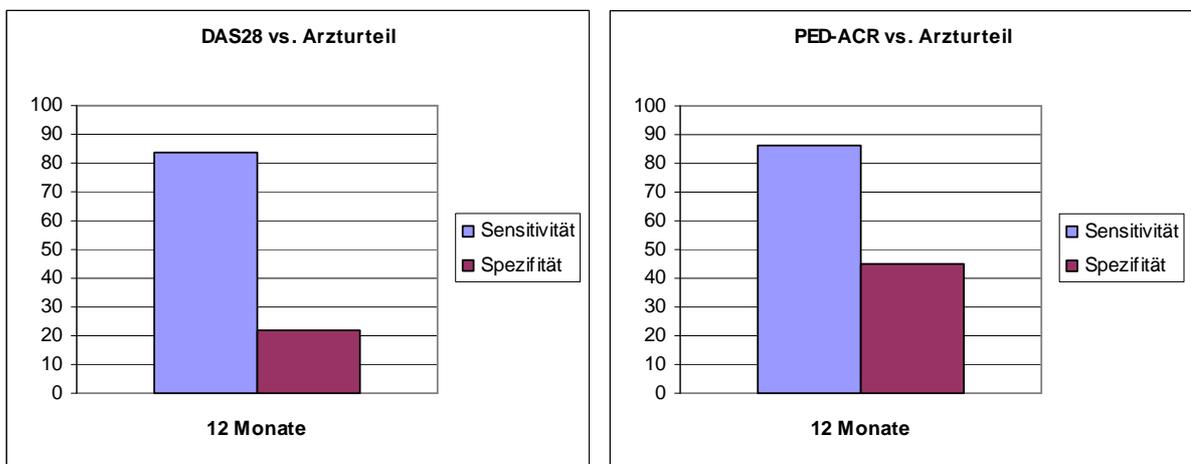


Abbildung 23 und 24: Sensitivität und Spezifität des DAS28 und PED-ACR versus Arzturteil (Arzturteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für alle JIA-Subklassen nach 12 Monaten

Nach 12 Monaten war im DAS28 eine Besserung bei 101/120 Patienten (84 % Sensitivität) im Vergleich zum Ansprechen im Arzturteil nachweisbar (Abb.23).

Bei 4/18 (22 % Spezifität) war im DAS28 eine fehlende Besserung nachweisbar.

Im PED-ACR war nach 12 Monaten eine Besserung bei 111/129 Patienten (86 % Sensitivität) erkennbar, die fehlende Besserung in Bezug zum Arzturteil bei 10/22 (45 % Spezifität) (Abb.24)

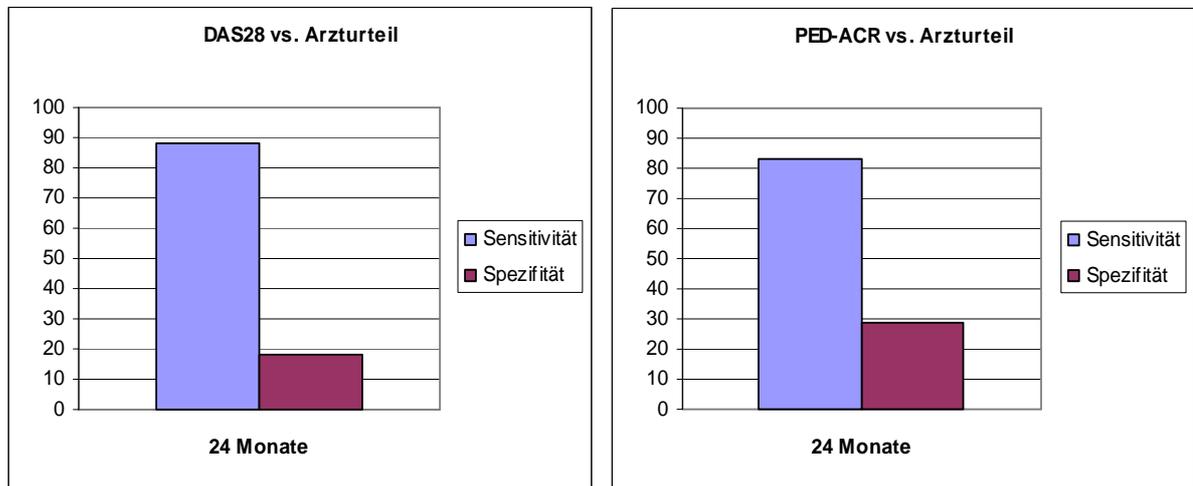


Abbildung 25 und 26: Sensitivität und Spezifität des DAS28 und PED-ACR versus Arzturteil (Arzturteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für alle JIA-Subklassen nach 24 Monaten

Nach einem Beobachtungszeitraum von 24 Monaten zeigte sich im DAS28 ein Therapieansprechen bei 54/61 Patienten (88 % Sensitivität) und ein Nicht-Ansprechen bei 3/17 (18 % Spezifität) im Vergleich zum Arzturteil (Abb.25). Mittels PED-ACR-Kriterien zeigte sich ein Ansprechen bei 53/64 Patienten (83 % Sensitivität) und ein Nichtsprechen bei 5/17 (29 % Spezifität) (Abb.26).

### 3.4.5 Sensitivität und Spezifität DAS28 und PED-ACR bezogen auf den Goldstandard (gleichsinnige Wertung durch Arzt- und Patientenurteil) für alle und einzelne JIA-Subklassen

Als Goldstandard wird im folgenden eine gleichsinnige Besserung im Arzt- und Patientenurteil definiert. Dabei werden das Arzt- und Patientenurteil 1 (sehr gut) und 2 (gut) als Besserung gewertet und die Arzt- und Patientenurteile 3 (geringe Besserung), 4 (keine Verbesserung) und 5 (Verschlechterung) als fehlende Besserung gewertet.

In Bezug auf den Goldstandard zeigen nach PED-ACR- Kriterien 764/897 Patientendaten (85 % Sensitivität) ein Ansprechen unter Therapie und nach EULAR-Kriterien im DAS28 728/825 (88 % Sensitivität) (Abb.27)

Eine fehlende Besserung nach PED-ACR-Kriterien war bei 69/98 Patientendaten (70 % Spezifität) nachweisbar. Nach EULAR-Kriterien mittels DAS28 erfolgt der Nachweis einer fehlenden Besserung bezogen auf den Goldstandard für 54/89 Patientendaten (61 % Spezifität).

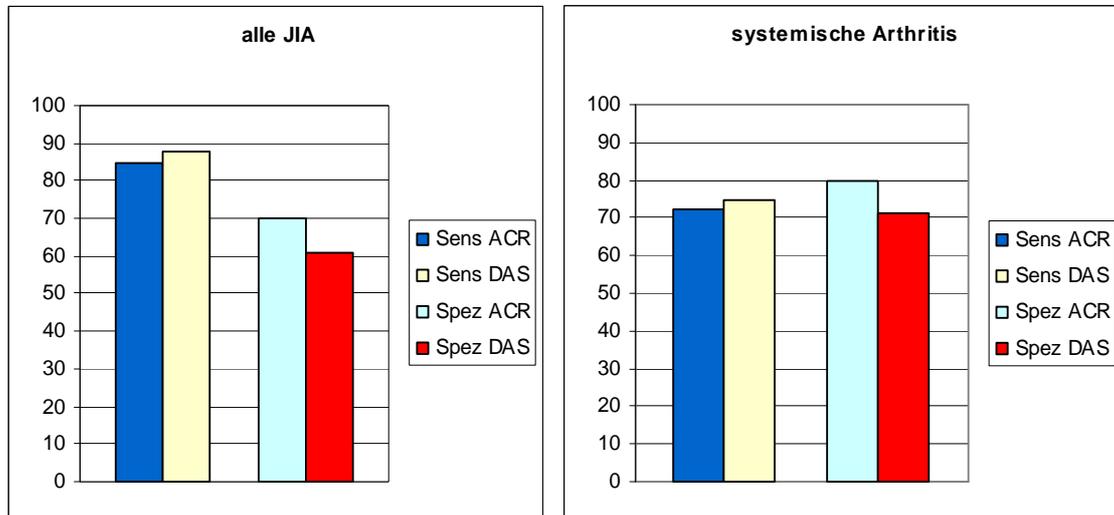


Abbildung 27 und 28: Sensitivität und Spezifität des PED-ACR und DAS28 versus Goldstandard (gleichsinnig Arzt- und Patientenurteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für alle JIA-Subklassen und systemische JIA (JIA1)

Für alle Untersuchungszeitpunkte der Patienten mit einer systemischen Arthritis (JIA1) zeigt der PED-ACR bei 77/107 Patientendaten (72 % Sensitivität) ein Therapieansprechen und der DAS28 bei 83/111 Patientendaten (75 % Sensitivität). Das Nichtansprechen zeigt der PED-ACR bei 33/41 Patientendaten (80 % Spezifität) und der DAS28 27/38 (71 % Spezifität) jeweils in Bezug auf den Goldstandard (Abb.28).

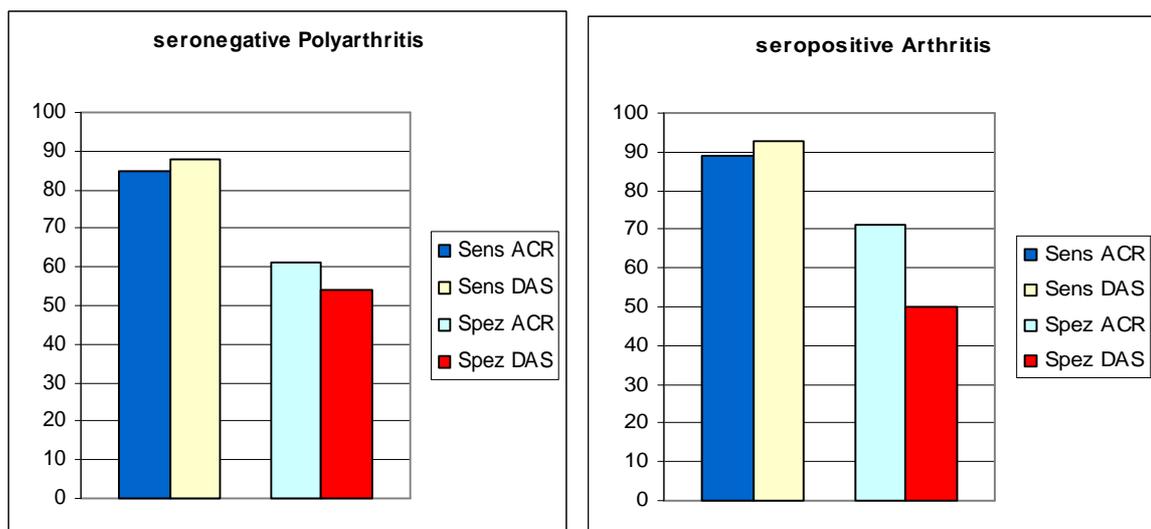


Abbildung 29 und 30: Sensitivität und Spezifität des PED-ACR und DAS28 versus Goldstandard (gleichsinnig Arzt- und Patientenurteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für die seronegative JIA (JIA2) und die seropositive JIA (JIA3)

Für alle Patienten mit einer seronegativen Polyarthrit (JIA2) ließ sich eine Besserung nach PED-ACR-Kriterien bei 202/238 Patientendaten (85 % Sensitivität) nachweisen im Vergleich zum Goldstandard, im DAS28 Nachweis einer Besserung bei 190/216 Patientendaten (88 % Sensitivität) in Bezug zum Goldstandard (Abb.29). Der Nachweis einer fehlenden Besserung erfolgte im PED-ACR bei 16/26 Patientendaten (61 % Spezifität) bezogen auf eine fehlende Besserung mittels Goldstandard. Der Nachweis einer fehlenden Besserung gemäß EULAR-Kriterien mittels DAS28 ließ sich für 13/24 Patientendaten (54 % Spezifität) erfassen bezogen auf den Goldstandard.

Für die erfassten Patienten mit einer seropositiven Polyarthrit (JIA3) zeigte sich eine Besserung nach PED-ACR-Kriterien bei 119/133 Patientendaten (89 % Sensitivität), im DAS28 bei 100/108 (93 % Sensitivität) bezogen auf den Goldstandard als gleichsinnige Besserung im Arzt- und Patientenurteil. Das Nichtansprechen zeigte der PED-ACR bei 5/7 Patientendaten (71 % Spezifität), der DAS28 bei 2/4 Patientendaten (50 % Spezifität) (Abb. 30)

Abbildung 31 zeigt das Therapieansprechen der Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis (JIA4a) bezogen auf den Goldstandard.

Nach PED-ACR-Kriterien zeigten 25/41 Patientendaten (61% Sensitivität) eine Besserung, nach dem DAS28 23/30 (77% Sensitivität).

Ein Nichtansprechen (Spezifität) mittels PED-ACR und DAS28 zeigen jeweils 0/0 Patientendaten bezogen auf die gleichsinnige fehlende Besserung im Arzt- und Patientenurteil.

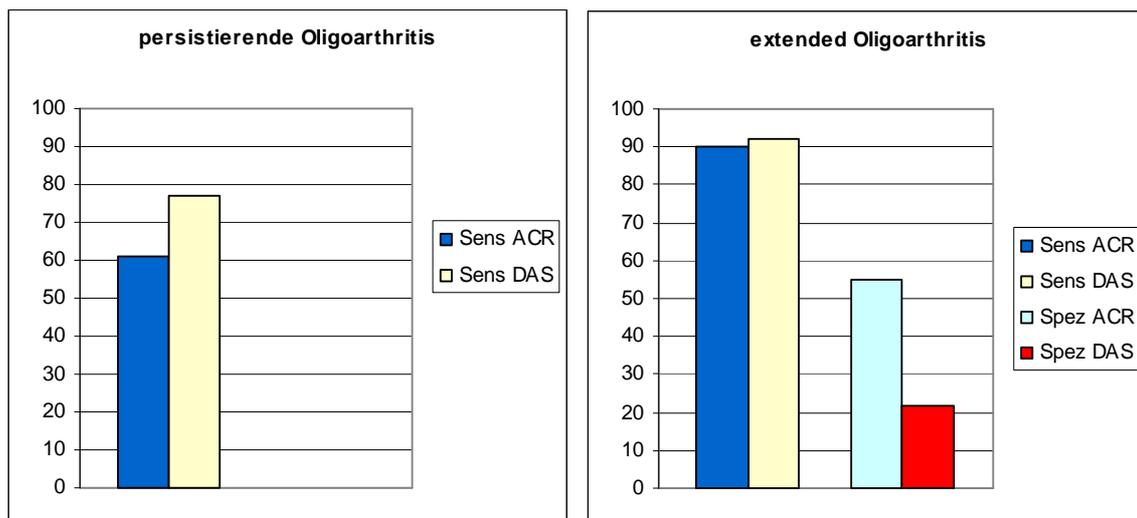


Abbildung 31 und 32: Sensitivität und Spezifität des PED-ACR und DAS28 versus Goldstandard (gleichsinnig Arzt- und Patientenurteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für die persistierende Oligoarthritis (JIA4a) und die extended Oligoarthritis (JIA4b)

Das Therapieansprechen der Patienten mit einer extended Oligoarthritis (JIA4b) nach PED-ACR-Kriterien bzw. gemäß EULAR-Kriterien mittels DAS28 bezogen auf die Einschätzung im Arzt- und Patientenurteil ist in Abb. 32 dargestellt.

165/184 Patientendaten (90 % Sensitivität) von Patienten, die an einer JIA4b erkrankt waren, zeigten eine Besserung nach PED-ACR-Kriterien, 158/172 Patientendaten (92 % Sensitivität) eine Besserung im DAS28 bezogen auf den Goldstandard. Eine fehlende Besserung wurde gemäß PED-ACR-Kriterien für 6/11 Patientendaten (55 % Spezifität), mittels DAS28 für 2/9 Patientendaten (22 % Spezifität) ermittelt.

Für Patienten mit einer enthesitisassozierten Arthritis (JIA5) zeigten 79/87 Patientendaten (91 % Sensitivität) ein Therapieansprechen gemäß PED-ACR-Kriterien, 75/88 (85 % Sensitivität) ein Ansprechen mittels DAS28 bezogen auf den Goldstandard (Abb. 33).

Ein Nichtansprechen auf die Therapie zeigten 6/7 Patientendaten (86 % Spezifität) nach PED-ACR-Kriterien, 5/6 (83 % Spezifität) gemäß EULAR-Kriterien (DAS28) in Bezug auf die gleichsinnige fehlende Besserung von Arzt- und Patientenurteil.

35/36 Patientendaten (97 % Sensitivität) von Patienten mit einer psoriasisassozierten Arthritis (JIA6) zeigten nach PED-ACR-Kriterien eine Besserung unter der Therapie, 35/38 (92 % Sensitivität) eine Besserung gemäß DAS28 bei gleichsinniger Besserung des Arzt- und Patientenurteil (Abb. 34)

Eine fehlende Besserung unter der Therapie zeigten nach PED-ACR-Kriterien 2/3 Patientendaten (67 % Spezifität), mittels DAS28 ebenfalls 2/3 (67 % Spezifität) bei fehlender Verbesserung im Arzt- und Patientenurteil.

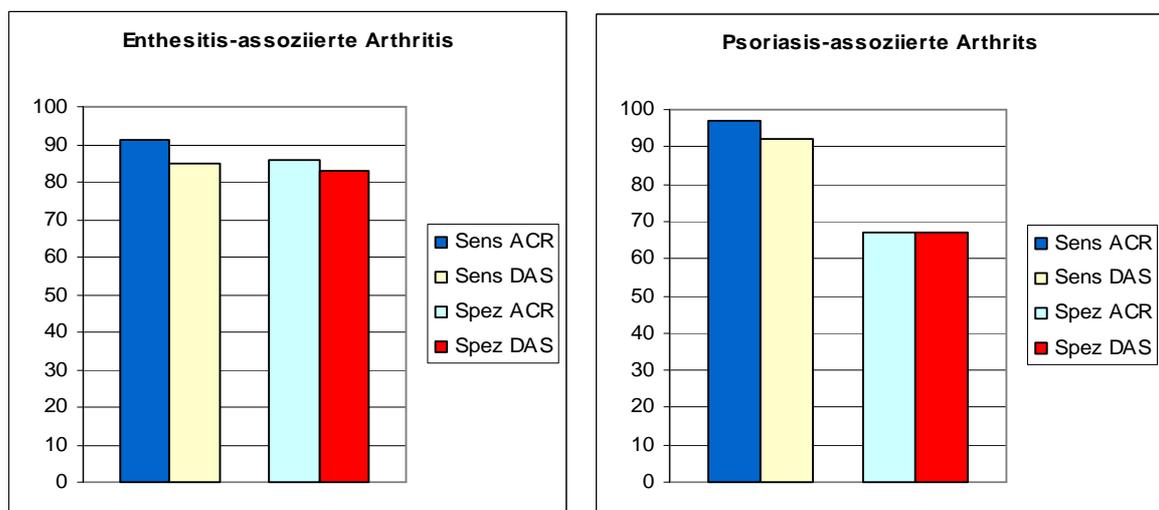


Abbildung 33 und 34: Sensitivität und Spezifität des PED-ACR und DAS28 versus Goldstandard (gleichsinnig Arzt- und Patientenurteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung, 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für die enthesitisassozierte Arthritis (JIA5) und die psoriasisassozierte Arthritis (JIA6)

### 3.4.6 Sensitivität und Spezifität DAS28 und PED-ACR versus Goldstandard (gleichsinnige Besserung durch Arzt- und Patientenurteil) für alle JIA-Formen und einzelne Zeitpunkte

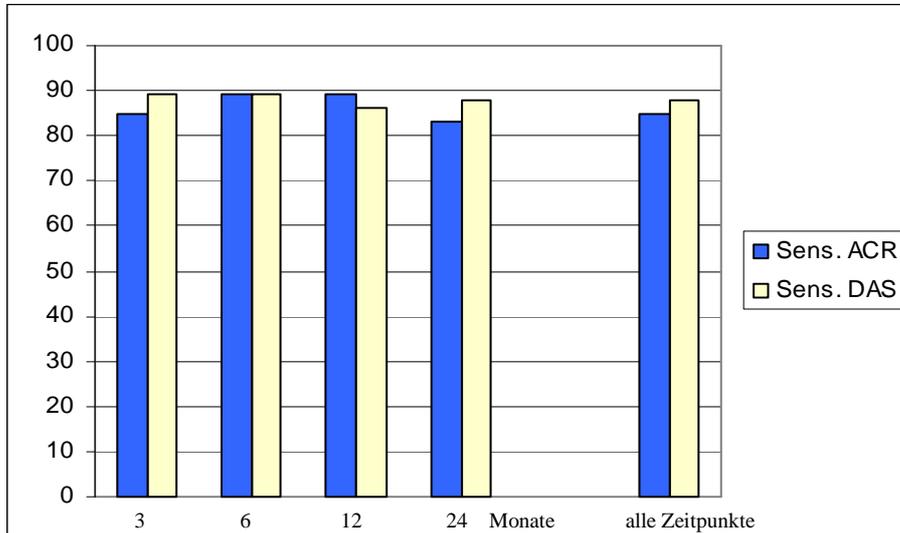


Abbildung 35: Sensitivität des PED-ACR und DAS28 versus Goldstandard (gleichsinnig Arzt- und Patientenurteil 1 und 2 mit Wertung als Verbesserung) für 3, 6, 12 und 24 Monate sowie alle Zeitpunkte

Abbildung 35 zeigt das Therapieansprechen bezogen auf den Goldstandard der gleichsinnigen Besserung im Arzt- und Patientenurteil für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte. Dabei wurden das Arzt- und Patientenurteil 1 (sehr gut) und 2 (gut) als Besserung gewertet

764 von 897 Patientendaten zeigten eine Besserung nach PED-ACR-Kriterien in Bezug auf den Goldstandard (85 % Sensitivität) und 728 von 825 (88 % Sensitivität) mittels DAS28 für alle Untersuchungszeitpunkte zusammen.

Nach 3 Monaten Therapie bestand bei 162/190 Patienten eine Besserung nach PED-ACR-Kriterien (85 % Sensitivität) und bei 151/171 Patienten eine Besserung im DAS28 (89 % Sensitivität) bezogen auf den Goldstandard. Zum Untersuchungszeitpunkt nach 6 Monaten zeigten 155/175 Patienten ein Ansprechen im PED-ACR-Score (89 % Sensitivität) und 145/163 eine Ansprechen im DAS28 (89 % Sensitivität) entsprechend der Besserung im Arzt- und Patientenurteil.

Nach 12 Monaten Therapie bestand bei 110/124 Patienten eine Besserung nach PED-ACR-Kriterien (89 % Sensitivität) und mittels DAS28 bei 99/115 Patienten (86 % Sensitivität) bezogen auf den Goldstandard. Zum Untersuchungszeitpunkt nach 24 Monaten zeigten 53/64 Patienten ein Therapieansprechen im PED-ACR-Score (83 % Sensitivität) und 54/61 im DAS28 (88 % Sensitivität) in Bezug auf den Goldstandard.

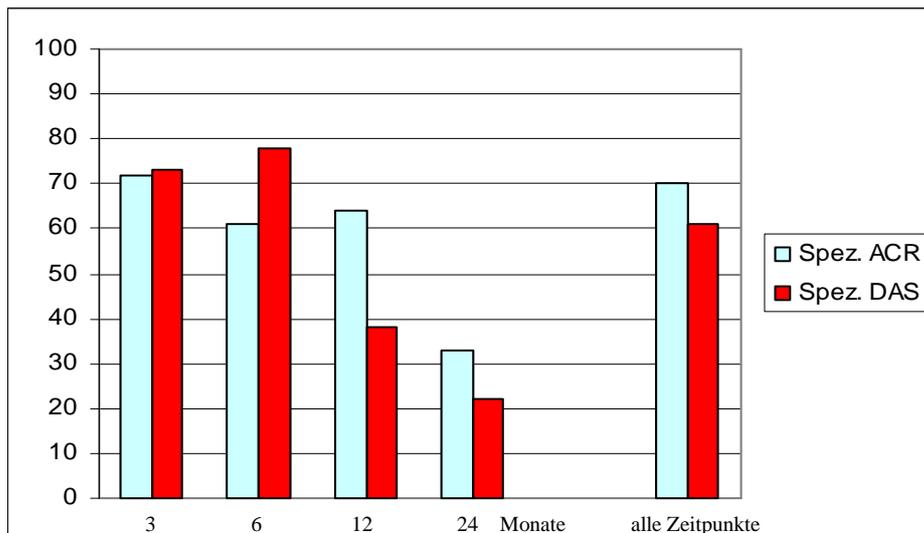


Abbildung 36: Spezifität des PED-ACR und DAS28 versus Goldstandard (gleichsinnig Arzt- und Patientenurteil 3 bis 5 als fehlende Verbesserung) für 3, 6, 12 und 24 Monate sowie alle Zeitpunkte

In Abbildung 36 erfolgt die Darstellung des Erfassens einer fehlenden Besserung unter Therapie mit Etanercept nach PED-ACR-Kriterien und mittels DAS28 in Bezug auf den Goldstandard, der eine gleichsinnige fehlende Besserung in den Arzt- und Patientenurteilen 3 (nur geringe Besserung), 4 (keine Besserung) und 5 (Verschlechterung) wertet.

Für alle Untersuchungszeitpunkte zeigten 69/98 Patientendaten ein Nichtansprechen nach PED-ACR-Kriterien (70 % Spezifität) und 54/89 ein Nichtansprechen mittels DAS28 (61 % Spezifität) bezogen auf den Goldstandard.

Nach 3 Monaten bestand ein fehlendes Therapieansprechen bei 13/18 Patienten nach PED-ACR-Kriterien (72 % Spezifität) und bei 11/15 im DAS28 (73 % Spezifität) in Bezug auf ein fehlendes Ansprechen im Arzt- und Patientenurteil. Zum Untersuchungszeitpunkt nach 6 Monaten zeigten 11/18 Patienten das Nichtansprechen nach PED-ACR-Kriterien (61 % Spezifität) und 14/18 mittels DAS28 (78 % Spezifität) bezogen auf den Goldstandard.

Nach 12 Therapiemonaten ließ sich ein fehlender Therapieerfolg bei 7/11 Patienten nach PED-ACR-Kriterien (64 % Spezifität) und bei 3/8 im DAS28 (38 % Spezifität) nachweisen. Zum Untersuchungszeitpunkt nach 24 Monaten bestand bei 3/9 Patienten ein Nichtansprechen nach PED-ACR-Kriterien (33 % Spezifität) und bei 2/9 Patienten mittels DAS28 (22 % Spezifität) bezogen auf den Goldstandard.

### 3.5. Chi-Quadrat-Test nach McNemar

#### 3.5.1 Vierfeldertafeln zur Darstellung und Erfassung des Therapieansprechens (Sensitivität) und Nichtansprechens (Spezifität) durch den PED-ACR und DAS28 in Bezug auf den Goldstandard

Die Nutzung des McNemar-Testes erfolgte, da es sich bei der vergleichenden Beurteilung des Therapieansprechens nach verschiedenen Kriterien (PED-ACR und DAS28) um dieselbe Patientengruppe, also um abhängige Stichproben handelte.

Als Goldstandard eines Therapieansprechens wurde erneut die gleichsinnige Besserung im Arzt- und Patientenurteil definiert. Dabei wurden das Arzt- und Patientenurteil 1 (sehr gut) und 2 (gut) als Besserung gewertet.

Eine gleichsinnige fehlende Besserung in den Arzt- und Patientenurteilen 3 (nur geringe Besserung), 4 (keine Besserung) und 5 (Verschlechterung) wurde als fehlendes Therapieansprechen gewertet.

Es konnten insgesamt 897 Patientendaten eindeutig und vollständig genutzt werden.

Von 897 Patientendaten zeigten 811 ein Therapieansprechen in Bezug auf den Goldstandard.

Nach PED-ACR-Kriterien wurde bei 698 von 811 Patientendaten das Therapieansprechen erfasst (86 % Sensitivität) und bei 58 von 86 Patientendaten das Nicht-Ansprechen (67 % Spezifität) (Tabelle 3a)

Tabelle 3a: Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien bezogen auf 897 Patientendaten

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>PED-ACR</b> Besserung	698	28	<b>726</b>
Keine Besserung	113	58	<b>171</b>
	<b>811</b>	<b>86</b>	<b>897 (gesamt)</b>

Unter Nutzung der EULAR-Kriterien (DAS28) zum Therapieansprechen bezogen auf den Goldstandard zeigte sich bei 722 von 811 Patientendaten eine Besserung unter Therapie (89 % Sensitivität) und bei 52 von 86 Patientendaten eine fehlende Besserung (60 % Spezifität) (Tabelle 3b).

Tabelle 3b: Therapieansprechen nach DAS28-Kriterien bezogen auf 897 Patientendaten

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	722	34	<b>756</b>
Keine Besserung	89	52	<b>141</b>
	<b>811</b>	<b>86</b>	<b>897 (gesamt)</b>

### 3.5.2 Vierfeldertafeln für Chi-Quadrat-Test nach McNemar mit gemeinsamen Daten („matched sample“) für ein Therapieansprechen und Nichtansprechen

Zur Beurteilung einer statistischen Signifikanz des Therapieansprechens und Nicht-Ansprechens nach verschiedenen Untersuchungskriterien, die sich im PED-ACR und im DAS28 abbilden, wurden die Patientendaten getrennt erfasst nach der Beurteilung des Therapierfolges gemäß des Goldstandards.

Die Erfassung des Therapieansprechens nach PED-ACR- und DAS28-Kriterien zeigt Tabelle 4a.

Tabelle 4a: Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das Therapieansprechen gemäß Goldstandard

<b>Goldstandard</b>			
<b>Besserung</b>	<b>PED-ACR</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	664	58	<b>722</b>
Keine Besserung	34	55	<b>89</b>
	<b>698</b>	<b>113</b>	<b>811 (gesamt)</b>

$X^2 = 5,75$  ;  $p = 0,0165$  ; statistisch signifikant

Damit besteht ein signifikanter Unterschied in der Erfassung eines Therapieansprechens, der Sensitivität beider Untersuchungen und zeigt, dass die Sensitivität des DAS28 dem PED-ACR überlegen ist.

In Tabelle 4b ist das Erfassen des Nicht-Ansprechens nach PED-ACR- und DAS28- Kriterien dargestellt.

Tabelle 4b: Fehlendes Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das fehlende Therapieansprechen gemäß Goldstandard

<b>Goldstandard</b>			
<b>Fehlende Besserung</b>	<b>PED-ACR</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	23	11	<b>34</b>
Keine Besserung	5	47	<b>52</b>
	<b>28</b>	<b>58</b>	<b>86 (gesamt)</b>

$X^2 = 1,56$  ;  $p = 0,21$  ; statistisch nicht signifikant

Es besteht damit kein signifikanter Unterschied in der Erfassung des Nicht-Ansprechens, also der Spezifität.

### 3.5.3 Vierfeldertafeln zur Erfassung eines Therapieansprechens im PED-ACR- und DAS28- Score bezogen auf den Goldstandard und Chi-Quadrat-Test nach McNemar für einzelne JIA-Subklassen

Von allen Patienten mit einer systemischen Arthritis (JIA1) konnten insgesamt 139 Patientendaten eindeutig und vollständig genutzt werden.

Von diesen zeigten 101 ein Therapieansprechen in Bezug auf den Goldstandard.

Nach PED-ACR-Kriterien wurde bei 73 Patientendaten (Tabelle 5a) und nach EULAR-Kriterien bei 83 Patientendaten das Therapieansprechen erfasst (Tabelle 5b).

Tabelle 5a: Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer systemischen Arthritis (JIA1)

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>PED-ACR</b> Besserung	73	8	<b>81</b>
Keine Besserung	28	30	<b>58</b>
	<b>101</b>	<b>38</b>	<b>139 (gesamt)</b>

Tabelle 5b: Therapieansprechen nach DAS28-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer systemischen Arthritis (JIA1)

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	83	11	<b>94</b>
Keine Besserung	18	27	<b>45</b>
	<b>101</b>	<b>38</b>	<b>139 (gesamt)</b>

Tabelle 6a und 6b zeigen das Erkennen und Nicht-Erkennen eines Therapieansprechens beider Scores bezogen auf den Goldstandard.

Tabelle 6a: Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer systemischen Arthritis (JIA1)

<b>Goldstandard</b>			
<b>Besserung</b>	<b>PED-ACR</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	70	13	<b>83</b>
Keine Besserung	3	15	<b>18</b>
	<b>73</b>	<b>28</b>	<b>101 (gesamt)</b>

$\chi^2 = 5,06$  ;  $p = 0,024$  ; statistisch signifikant

Damit besteht ein signifikanter Unterschied in der Erfassung eines Therapieansprechens, der Sensitivität, beider Untersuchungen für die untersuchten Patienten mit einer systemischen Arthritis (JIA1). Die Sensitivität des DAS28 ist dem PED-ACR überlegen.

Tabelle 6b: Fehlendes Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das fehlende Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer systemischen Arthritis (JIA1)

<b>Goldstandard</b> <b>Fehlende Besserung</b>	<b>PED-ACR</b> Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>11</b>
Keine Besserung	<b>1</b>	<b>26</b>	<b>27</b>
	<b>8</b>	<b>30</b>	<b>38 (gesamt)</b>

$\chi^2 = 0,8$  ;  $p = 0,37$  ; statistisch nicht signifikant

Es besteht damit kein signifikanter Unterschied in der Erfassung des Nicht-Ansprechens, der Spezifität, für die Patienten mit einer systemischen Arthritis (JIA1).

Von allen Patienten mit einer seronegativen Polyarthritis (JIA2) zeigte sich im PED-ACR ein Ansprechen bei 181 von 210 Patientendaten (Tabelle 7a) und im DAS28 bei 187 von 201 Patientendaten (Tabelle 7b).

Tabelle 7a: Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer seronegativen Polyarthritis (JIA2)

	<b>Goldstandard</b> Besserung	Keine Besserung	
<b>PED-ACR</b> Besserung	181	9	<b>190</b>
Keine Besserung	29	15	<b>44</b>
	<b>210</b>	<b>24</b>	<b>234 (gesamt)</b>

Tabelle 7b: Therapieansprechen nach DAS28-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer seronegativen Polyarthritits (JIA2)

	<b>Goldstandard</b> Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	187	11	<b>198</b>
Keine Besserung	23	13	<b>36</b>
	<b>210</b>	<b>24</b>	<b>234 (gesamt)</b>

Tabelle 8a und 8b zeigen das Erkennen und Nicht-Erkennen eines Therapieansprechens beider Scores bezogen auf den Goldstandard.

Tabelle 8a: Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer seronegativen Polyarthritits (JIA2)

<b>Goldstandard</b> Besserung	<b>PED-ACR</b> Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	172	15	<b>187</b>
Keine Besserung	9	14	<b>23</b>
	<b>181</b>	<b>29</b>	<b>210 (gesamt)</b>

$\chi^2 = 1,04$  ;  $p = 0,307$  ; statistisch nicht signifikant

Es zeigt sich eine leicht höhere Sensitivität für den DAS28, es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied in der Sensitivität beider Scores für das Erfassen eines Therapieansprechens für die Patienten mit einer seronegativen Polyarthritits (JIA2).

Tabelle 8b: Fehlendes Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das fehlende Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer seronegativen Polyarthrit (JIA2)

<b>Goldstandard</b> <b>Fehlende Besserung</b>	<b>PED-ACR</b> Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	7	4	<b>11</b>
Keine Besserung	2	11	<b>13</b>
	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>24 (gesamt)</b>

$\chi^2 = 0,16$  ;  $p = 0,68$  ; statistisch nicht signifikant

Für die Spezifität gibt es damit keine statistische Signifikanz.

Von allen Patienten mit einer seropositiven Polyarthrit (JIA3) bildete sich ein Therapieansprechen bei 95 von 108 Patientendaten nach PED-ACR-Kriterien (Tabelle 9a) und bei 99 von 108 Patientendaten nach EULAR-Kriterien (Tabelle 9b) in Bezug auf den Goldstandard ab.

Tabelle 9a: Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer seropositiven Polyarthrit (JIA3)

	<b>Goldstandard</b> Besserung	Keine Besserung	
<b>PED-ACR</b> Besserung	95	2	<b>97</b>
Keine Besserung	13	2	<b>15</b>
	<b>108</b>	<b>4</b>	<b>112 (gesamt)</b>

Tabelle 9b: Therapieansprechen nach DAS28-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer seropositiven Polyarthrit (JIA3)

	<b>Goldstandard</b> Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	99	2	<b>101</b>
Keine Besserung	9	2	<b>11</b>
	<b>108</b>	<b>4</b>	<b>112 (gesamt)</b>

In Tabelle 10a und 10b ist für beide Scores das gemeinsame Erkennen einer Besserung bzw. fehlenden Besserung dargestellt.

Tabelle 10a: Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer seropositiven Polyarthritits (JIA3)

<b>Goldstandard</b>			
<b>Besserung</b>	<b>PED-ACR</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	92	7	<b>99</b>
Keine Besserung	3	6	<b>9</b>
	<b>95</b>	<b>13</b>	<b>108 (gesamt)</b>

$\chi^2 = 0,9$  ;  $p = 0,34$  ; statistisch nicht signifikant

Auch für die Patienten mit einer seropositiven Polyarthritits (JIA3) ist die Sensitivität des DAS28 gegenüber dem PED-ACR gering besser, jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 10b: Fehlendes Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das fehlende Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer seropositiven Polyarthritits (JIA3)

<b>Goldstandard</b>			
<b>Fehlende Besserung</b>	<b>PED-ACR</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	2	0	<b>2</b>
Keine Besserung	0	2	<b>2</b>
	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2 (gesamt)</b>

Ein Unterschied in der Spezifität beider Scores ist nicht darstellbar, eine statistische Berechnung mittels McNemar-Test ( $\chi^2$ ) ist nicht möglich.

Für die Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis (JIA4a) zeigten alle Daten ein Therapieansprechen bezogen auf den Goldstandard, bei 21 von 30 Patientendaten wurde die Besserung nach ACR-Kriterien erkannt Tabelle 11a) und nach EULAR-Kriterien bei 23 von 30 (Tabelle 11b).

Tabelle 11a: Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis (JIA4a)

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>PED-ACR</b> Besserung	21	0	<b>21</b>
Keine Besserung	9	0	<b>9</b>
	<b>30</b>	<b>0</b>	<b>30 (gesamt)</b>

Tabelle 11b: Therapieansprechen nach DAS28-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis (JIA4a)

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	23	0	<b>23</b>
Keine Besserung	7	0	<b>7</b>
	<b>30</b>	<b>0</b>	<b>30 (gesamt)</b>

Die gleichsinnige Besserung in beiden Scores für die Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis (JIA4a) ist in Tabelle 12a dargestellt.

Tabelle 12a: Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis (JIA4a)

<b>Goldstandard</b>			
<b>Besserung</b>	<b>PED-ACR</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	16	7	<b>23</b>
Keine Besserung	5	2	<b>7</b>
	<b>21</b>	<b>9</b>	<b>30 (gesamt)</b>

$\chi^2 = 0,08$  ;  $p = 0,77$  ; statistisch nicht signifikant

Die Sensitivität des DAS28 ist demnach auch für diese Subklasse nicht statistisch signifikant, dem PED-ACR aber nicht unterlegen.

Berechnungen zur Spezifität als fehlendes Therapieansprechen und zur statistischen Signifikanz lassen sich für die Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis (JIA4a) nicht durchführen, da alle Daten ein Therapieansprechen zeigten.

In Tabelle 13a und 13b ist das Erkennen der Verbesserung der Krankheitsaktivität für die Patienten mit einer extended Oligoarthritis (JIA4b) dargestellt. Im PED-ACR wurden bei 155 von 172 Patientendaten, im DAS28 bei 158 von 172 Patientendaten die Besserung erkannt.

Tabelle 13a: Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer extended Oligoarthritis (JIA4b)

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>PED-ACR</b> Besserung	155	5	<b>160</b>
Keine Besserung	17	4	<b>21</b>
	<b>172</b>	<b>9</b>	<b>181 (gesamt)</b>

Tabelle 13b: Therapieansprechen nach DAS28-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer extended Oligoarthritis (JIA4b)

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	158	7	<b>165</b>
Keine Besserung	14	2	<b>16</b>
	<b>172</b>	<b>9</b>	<b>181 (gesamt)</b>

Das gleichsinnige Erkennen des Therapieansprechens und des Nicht-Ansprechens für diese Patientengruppe zeigen die Tabellen 14a und 14b.

Tabelle 14a: Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer extended Oligoarthritis (JIA4b)

<b>Goldstandard</b>			
<b>Besserung</b>	<b>PED-ACR</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	149	9	<b>158</b>
Keine Besserung	6	8	<b>14</b>
	<b>155</b>	<b>17</b>	<b>172 (gesamt)</b>

$\chi^2 = 0,26$  ;  $p = 0,6$  ; statistisch nicht signifikant

Auch für die Patienten mit einer extended Oligoarthritis (JIA4b) ist die Sensitivität des DAS28 nicht signifikant.

Tabelle 14b: Fehlendes Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das fehlende Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer extended Oligoarthritis (JIA4b)

<b>Goldstandard</b>			
<b>Fehlende Besserung</b>	<b>PED-ACR</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	4	3	<b>7</b>
Keine Besserung	1	1	<b>2</b>
	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9 (gesamt)</b>

$\chi^2 = 0,25$  ;  $p = 0,61$  ; statistisch nicht signifikant, zudem  $n < 5$

Damit lässt sich für die Spezifität ebenfalls keine Signifikanz darstellen.

Für die Patienten mit einer Enthesitisassozierten Arthritis (JIA5) ist in Tabelle 15a und 15b das Therapieansprechen bezogen auf den Goldstandard dargestellt. Bei 77 von 85 Patientendaten wird die Besserung durch den PED-ACR erfasst, bei 75 von 85 durch den DAS28.

Tabelle 15a: Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer Enthesitisassozierten Arthritis (JIA5)

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>PED-ACR</b> Besserung	77	1	<b>78</b>
Keine Besserung	8	4	<b>12</b>
	<b>85</b>	<b>5</b>	<b>90 (gesamt)</b>

Tabelle 15b: Therapieansprechen nach DAS28-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer Enthesitisassozierten Arthritis (JIA5)

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	75	1	<b>76</b>
Keine Besserung	10	4	<b>14</b>
	<b>85</b>	<b>5</b>	<b>90 (gesamt)</b>

Das gemeinsame Erkennen einer Besserung und einer Nicht-Besserung ist in Tabelle 16a und 16b gezeigt.

Tabelle 16a: Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer Enthesitisassozierten Arthritis (JIA5)

<b>Goldstandard</b>			
<b>Besserung</b>	<b>PED-ACR</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	72	3	<b>75</b>
Keine Besserung	5	5	<b>10</b>
	<b>77</b>	<b>8</b>	<b>85 (gesamt)</b>

$X^2 = 0,125$  ;  $p = 0,72$  ; statistisch nicht signifikant

Tabelle 16b: Fehlendes Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das fehlende Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer Enthesitis-assoziierten Arthritis (JIA5)

<b>Goldstandard</b>			
<b>Fehlende Besserung</b>	<b>PED-ACR</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	1	0	<b>1</b>
Keine Besserung	0	4	<b>4</b>
	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>5 (gesamt)</b>

$\chi^2$  nicht zu berechnen

Es besteht damit keine statistische Signifikanz für die Sensitivität beider Scores für die Patienten mit einer Enthesitis-assoziierten Arthritis (JIA5), für die Spezifität lässt sich der Test nicht durchführen.

In Tabelle 17a und 17b ist die Erfassung des Therapieansprechens für die Patienten mit einer Psoriasis-assoziierten Arthritis (JIA6) dokumentiert. Im PED-ACR und auch im DAS28 zeigten 34 von 38 Patientendaten das Therapieansprechen.

Tabelle 17a: Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer Psoriasis-assoziierten Arthritis (JIA6)

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>PED-ACR</b> Besserung	<b>34</b>	<b>1</b>	<b>35</b>
Keine Besserung	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
	<b>35</b>	<b>3</b>	<b>38 (gesamt)</b>

Tabelle 17b: Therapieansprechen nach DAS28-Kriterien bezogen auf alle Patienten mit einer Psoriasis-assoziierten Arthritis (JIA6)

	<b>Goldstandard</b>		
	Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	<b>34</b>	<b>1</b>	<b>35</b>
Keine Besserung	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
	<b>35</b>	<b>3</b>	<b>38 (gesamt)</b>

Tabelle 18a und 18b stellen das gleichsinnige Erkennen des Ansprechens und Nicht-Ansprechens auf die Therapie dar.

Tabelle 18a: Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer Psoriasisassozierten Arthritis (JIA6)

<b>Goldstandard</b> <b>Besserung</b>	<b>PED-ACR</b> Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	33	1	<b>34</b>
Keine Besserung	1	0	<b>1</b>
	<b>34</b>	<b>1</b>	<b>35 (gesamt)</b>

$\chi^2 = 0,5$  ;  $p = 0,47$  ; statistisch nicht signifikant ,  $n < 5$

Es lässt sich keine statistische Signifikanz der Sensitivitätsbestimmungen nachweisen.

Tabelle 18b: Fehlendes Therapieansprechen nach PED-ACR- und- DAS28-Kriterien bezogen auf das fehlende Therapieansprechen gemäß Goldstandard für alle Patienten mit einer Psoriasisassozierten Arthritis (JIA6)

<b>Goldstandard</b> <b>Fehlende Besserung</b>	<b>PED-ACR</b> Besserung	Keine Besserung	
<b>DAS28</b> Besserung	1	0	<b>1</b>
Keine Besserung	0	2	<b>2</b>
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3 (gesamt)</b>

$\chi^2$  nicht zu berechnen

Der McNemar-Test ist zur Bestimmung einer statistischen Signifikanz nicht durchführbar

### 3.6 Korrelation nach Pearson

In den folgenden Tabellen sind die Korrelationen des PED-ACR zu den einzelnen Krankheitsparametern dokumentiert. Die Besserung nach PED-ACR-Kriterien verläuft gegensinnig zur Abnahme der einzelnen Parameter als Besserung der Krankheitsaktivität.

Zur vergleichenden Beurteilung für den DAS28 wurden die gleichen Krankheitsparameter genutzt.

Tabelle 19: Korrelation des PED-ACR zu einzelnen Krankheitsparametern für alle Patientendaten

PED-ACR	DAS28	Diff. Arzturteil	Diff. Pat.urteil	CHAQ	Sw Summe	Sc Summe	CRP	BSG
Korrelation n. Pearson	-0,518	-0,631	-0,491	-0,354	-0,282	-0,273	-0,328	-0,42
Signifikanz	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
n	1034	1108	1048	593	1123	1123	725	1033

Gute Korrelationen zeigen sich für den PED-ACR und die Differenz (Abnahme der Krankheitsaktivität) im Arzturteil mit -0,631. Die Korrelation des PED-ACR zum DAS28 beträgt -0,518 und zu den geschwollenen (Sw) bzw. schmerzhaften Gelenken (Sc) nur -0,282 bzw. -0,273 (Tabelle 19).

Für den DAS28 zeigt sich eine Korrelation von nur 0,374 zur Abnahme der Krankheitsaktivität im Arzturteil.

Gute Korrelation bestehen zur Summe der geschwollenen Gelenke (Sw) mit 0,574, der Summe der schmerzhaften Gelenke (Sc) mit 0,723 sowie zur Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) mit 0,689 (Tabelle 20)

Tabelle 20: Korrelation des DAS28 zu einzelnen Krankheitsparametern für alle Patientendaten

DAS28	PED- ACR	Diff. Arzturteil	Diff. Pat.urteil	CHAQ	Sw Summe	Sc Summe	CRP	BSG
Korrelation n. Pearson	-0,518	0,374	0,266	0,565	0,574	0,723	0,499	0,689
Signifikanz	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
n	1034	1048	989	810	1385	1385	909	1384

In Tabelle 21 ist die Korrelation des Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien zur Bewertung mittels DAS28 als Differenz zum Ausgangswert dargestellt. Sie beträgt -0,648 für alle Patientendaten und unterscheidet sich kaum für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte.

Tabelle 21: Korrelation des PED-ACR zur Bewertung mittels DAS28 (Differenz zum Ausgangswert) für alle Patientendaten und einzelne Untersuchungszeitpunkte

DASDifferenz/ PED-ACR	alle Zeitpunkte	Monat 3	Monat 6	Monat 12	Monat 24
Korrelation n. Pearson	-0,648	-0,664	-0,64	-0,627	-0,693
Signifikanz	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
n	1012	210	193	139	75

## 4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die vergleichende Beurteilung eines sicheren Therapieansprechen bei Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) mit verschiedenen Meßinstrumenten.

Neben einer exakten Diagnose und Klassifikation ist eine objektive Beurteilung der Erkrankung sowie des Therapieansprechens notwendig. Hier erschwert die hohe Heterogenität und klinische Variabilität die Einschätzung. Auch die relativ kleinen Patientenzahlen sind problematisch. Kinder und Jugendliche machen nur ca. 20% der Erwachsenen aus. Dies erschwert das Erstellen von kontrollierten Studien mit hoher Evidenz (Kerbl 2008). Zudem unterliegt die Durchführung von Studien bei Kindern besonders strengen Richtlinien und erfordert meist auch die Zustimmung der Eltern, die einer „Studie“ oft skeptisch gegenüberstehen.

Für die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) gibt es keinen einzelnen „Goldstandard“ (Lurati, Pontikaki et al. 2006). Auch für Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) kann kein einzelner Parameter als „Goldstandard“ für alle individuellen Patienten genutzt werden (Pincus 2005; Pincus, Amara et al. 2005).

Etablierte Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) und auch bei der rheumatoiden Arthritis (RA) sind die PED-ACR-Scores bzw. ACR-Scores (Felson, Anderson et al. 1995; Giannini, Ruperto et al. 1997; Pincus, Strand et al. 2003; Albert, Huang et al. 2004; Chung, Thompson et al. 2006; Lurati, Pontikaki et al. 2006; Singh, Solomon et al. 2006). Die Entwicklung des PED-ACR-Scores bzw. des ACR-Scores erfolgte initial zur Trennung eines Therapieansprechens von einem Placeboeffekt (Felson, Anderson et al. 1995; Lurati, Pontikaki et al. 2006).

Die Verfügbarkeit effektiver Medikamente wie Methotrexat (MTX) und „Biologika“ wie Etanercept erfordert valide, reproduzierbare und einheitliche Kriterien zur Definition eines Therapieansprechens in klinischen Studien, aber auch in der klinischen Praxis.

Für Erwachsene mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) wird seit mehr als 10 Jahren von dem American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) der ACR-Score und der Disease Activity Score (DAS) genutzt.

Zur vereinfachten und schnelleren Dokumentation wurde der Disease Activity Score 28 (DAS28) etabliert. Er beinhaltet nur 28 Gelenke mit Erfassung einer Schwellung und Schmerzen. Er ist vergleichbar valide dem DAS (Fuchs and Pincus 1994; Prevoo, van't Hof et al. 1995; van Gestel, Anderson et al. 1999).

Der DAS 28 erlaubt die Beurteilung der Erkrankung zu jedem Untersuchungszeitpunkt und die Trennung in eine hohe oder niedrige Krankheitsaktivität, aber auch ein Therapieansprechen im Verlauf (Wells, Boers et al. 2005; Lurati, Pontikaki et al. 2006).

Durch die vergleichende Beurteilung eines sicheren Therapieansprechens mit verschiedenen Meßinstrumenten ergeben sich neue Aspekte im Monitoring von Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis .

Im Blickpunkt steht dabei die Problematik der 7 Subtypen der JIA-Formen und die fehlende Erfassung aller Gelenke der Füße einschließlich der Sprunggelenke im DAS28. Zu prüfen ist die Vergleichbarkeit zum PED-ACR- Score.

Da der PED-ACR-Score derzeit etabliert ist zur Beurteilung eines Therapieansprechens bei Patienten mit einer JIA, erfolgte initial der Vergleich zwischen PED-ACR und DAS28.

Beide Scores zeigen ein ähnliches Therapieansprechen im Verlauf. Nach PED-ACR-Kriterien besteht eine Besserung von 30 % (PED-ACR30) bei 80 %, nach EULAR-Kriterien eine moderate Besserung (DAS 1) bei 90 %.

Im DAS28 zeigt sich auch die absolute Besserung der Krankheitsaktivität im Verlauf. Der durchschnittliche DAS28 liegt vor Therapiebeginn bei durchschnittlich 4,7 und zeigt damit eine relativ hohe Erkrankungsaktivität. Im Verlauf ist eine Abnahme auf durchschnittlich 2,5 zu verzeichnen. Dies entspricht einer minimalen Erkrankungsaktivität.

Eine solche absolute Einschätzung ist nach den PED-ACR-Kriterien nicht möglich.

Im vorliegenden Patientengut lässt sich eine Sensitivität des DAS28 gegenüber dem PED-ACR-Score von 0,95 und eine Spezifität von 0,58 für alle JIA-Patientendaten nachweisen.

Damit kann der DAS28 ebensogut wie bei Lurati 2006 eine Besserung der Krankheitsaktivität unter Therapie erkennen, jedoch etwas weniger die fehlende Besserung.

In der Literatur und durch Erfahrungen aus dem eigenen Patientengut bilden sich jedoch nicht alle Therapieerfolge korrekt im PED-ACR ab, so dass im Rahmen dieser Arbeit eine vergleichende Betrachtung in Bezug auf das Arzturteil durchgeführt wurde. Dieses ist im PED-ACR enthalten, jedoch unabhängig vom DAS28.

Um die Erfassung des Therapieansprechens durch den PED-ACR-Score beurteilen zu können, wurde die Sensitivität und Spezifität in Bezug auf eine Besserung der Krankheitsaktivität im Arzturteil bestimmt. Es zeigt sich eine Sensitivität von 0,88 für den DAS28 und 0,84 für den PED-ACR-Score sowie eine Spezifität von 0,44 für den DAS28 und 0,57 für den PED-ACR-Score.

Diese Werte gelten für alle Patientendaten. Beide Scores zeigen ähnliche Ergebnisse in der Sensitivität und damit in der Erkennung eines Therapieansprechens.

Bei Betrachtung der einzelnen Untersuchungszeitpunkte sowie wie für alle Zeitpunkte zusammen ergeben sich für den DAS28 und den PED-ACR jeweils fast gleiche Sensitivitäts- und Spezifitätswerte in Bezug auf das Arzturteil.

Für den PED-ACR scheint die Übereinstimmung zum Arzturteil logisch, da dieses immanent im PED-ACR ist. Für den DAS28 ist die Übereinstimmung interessant, da das Arzturteil nicht immanent im DAS28 ist.

Bei Betrachtung des Arzturteils als „Goldstandard“ zur Erkennung eines Therapieansprechens ist der DAS28 dem PED-ACR-Score damit nicht unterlegen.

Beiden Scores gelingt nicht die vollständige Abbildung der Erkrankung.

Möglicherweise gelingt das Erkennen eines Nichtansprechens durch den PED-ACR-Score deshalb besser, weil dieser ursprünglich zur Abgrenzung eines Placeboeffektes etabliert wurde.

Zur Evaluierung von Kriterien zur Aktivitätsbestimmung und Definition einer Verbesserung bei Autoimmunerkrankungen werden bislang das Arzturteil als „Goldstandard“ sowie Sensitivitäts- und Spezifitätsbestimmungen genutzt (Giannini, Ruperto et al. 1997; Ruperto, Ravelli et al. 2006). Ein etablierter Goldstandard fehlt jedoch.

Das Arzturteil muß zudem nicht immer objektiv sein. Zugleich zeigen sich im eigenen Patientengut Abweichungen bzw. widersprüchliche Angaben zwischen Arzt- und Patientenbeurteilung hinsichtlich einer Besserung der Krankheitsaktivität.

Wenn Arzt und Patienten bzw. Eltern synchron eine eindeutige Besserung sehen, kann von einer wirklichen Besserung ausgegangen werden. Dies gilt auch umgekehrt für eine gleichsinnige fehlende Besserung der Krankheitsaktivität. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit die gleichsinnige Besserung oder gleichsinnige fehlende Besserung im Arzt- und Patientenurteil als Goldstandard definiert.

Bei der Beurteilung im Hinblick auf eine Besserung unter Therapie gleichsinnig und gleichzeitig im Arzt- und Patientenurteil zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in Bezug auf das Arzturteil allein. Hierbei besteht eine Sensitivität von 0,88 für den DAS28 und 0,85 für den PED-ACR-Score sowie eine Spezifität von 0,61 für den DAS28 und 0,7 für den PED-ACR-Score. Auch hier gelingt dem DAS28 eine ebenso gute Abbildung des Therapieansprechens wie dem PED-ACR-Score. Es zeigt sich aber auch die etwas schlechtere Spezifität.

Der DAS28 ist damit geeignet zur Beurteilung eines Therapieansprechens bei Kindern mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis, obwohl nicht alle potentiell betroffenen Gelenke erfasst werden. In Bezug auf den definierten Goldstandard ist der DAS28 dem PED-ACR-Score nicht unterlegen.

Die obengenannten Ergebnisse beeinhaltet alle JIA-Formen zu allen Untersuchungszeitpunkten. Zu betrachten sind auch die einzelnen Untersuchungszeitpunkte und die verschiedenen JIA-Formen. Erschwerend für die Beurteilung sind die abnehmenden Patientenzahlen im Verlauf durch die unterschiedlich langen Erfassungs- und Behandlungszeiträume für jeden einzelnen Patienten. Einzelne JIA-Subtypen beeinhaltet nur eine sehr geringe Anzahl von Patienten, z.B. 9 Patienten für die persistierende Oligoarthritis (JIA4a).

Für jede JIA-Form zeigen sich in Bezug auf die einzelnen Untersuchungszeitpunkte unterschiedliche Verläufe zur Sensitivität und Spezifität des DAS28 versus dem PED-ACR-Score. Bei insgesamt 43 Patienten bestand eine systemische JIA (JIA1). Bei etwa der Hälfte von Ihnen bestand ein Therapieansprechen und wurde im PED-ACR erfasst. Die Sensitivität des DAS28 liegt bei über 90% und die Spezifität bei 70% bezogen auf den PED-ACR. Bei Betrachtung der einzelnen Untersuchungszeitpunkte scheint die Sensitivität zuzunehmen, die Spezifität hingegen abzunehmen. Dies kann an den sehr geringen Patientenzahlen und einer Selektion von Patienten mit einem Therapieansprechen im Verlauf liegen.

Bei einer Beurteilung in Bezug auf den Goldstandard zeigt der PED-ACR keine höhere Sensitivität als der DAS28 (72 % vs. 75 %) für das Therapieansprechen von Patienten mit einer systemischen JIA. Das Nicht-Ansprechen wird zu 80 % durch den PED-ACR-Score und zu 71 % durch den DAS28 erfaßt.

Bei etwa 100 Patienten bestand eine Polyarthritits (seronegativ (JIA2) und seropositiv (JIA3)), von denen über 70 % ein Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien zeigten. Die Sensitivität des DAS28 bezogen auf den PED-ACR ist bei Betrachtung der einzelnen Untersuchungszeitpunkte leicht ansteigend von 88 auf 100 % bzw. beträgt 100 % und auch die Spezifität steigt an von etwa 30 % auf über 80 %. Die hohe Spezifität kann durch die nur geringe Patientenzahl und Selektion im Verlauf entstehen oder ist Ausdruck der besseren Spezifität, also besseren Erfassung eines fehlenden Therapieansprechens durch den DAS28 für die Patienten mit einer Polyarthritits. In Bezug auf den Goldstandard der gleichsinnigen Beurteilung einer Besserung der Krankheitsaktivität zeigen beide Scores eine höhere Sensitivität als bei den Patienten mit einer systemischen JIA (über 85 %), wobei der DAS28 wieder gering über dem PED-ACR liegt. In der Spezifität ist der PED-ACR-Score mit über 60 % dem DAS28 mit ca. 50 % überlegen.

Insgesamt scheinen die Patienten mit einer Polyarthritits im Verlauf besser im Therapieansprechen erfaßt zu sein und die Patienten mit einer systemischen JIA besser im Nicht-Ansprechen. Ob dies durch eine objektivere Beurteilung der Erkrankung (z.B. genaue Erfassung getroffener Gelenke bei einer Polyarthritits), ein besseres Ansprechen auf die Therapie (hier hauptsächlich Etanercept) oder zufällig durch unsere Erfassung bedingt ist, lässt sich nicht objektivieren.

Von initial 9 Patienten, die an einer persistierenden Oligoarthritis (JIA 4a) erkrankt waren und von denen 5 ein Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien zeigten, bestand eine Sensitivität im DAS28 gegenüber dem PED-ACR-Score von 60-100 % im Verlauf. Kritisch zu betrachten ist die

sehr geringe Patientenzahl. So sind z.B. zu einzelnen Untersuchungszeitpunkten maximal 2 Patienten mit einer fehlenden Besserung im PED-ACR erfasst, von denen keiner im DAS28 erfaßt wird und somit keine exakten Spezifitätsbestimmungen im Verlauf durchgeführt werden konnten.

Bezogen auf den Goldstandard zeigt der PED-ACR eine Sensitivität von 61 % und der DAS28 von 77 % für alle Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritis, Spezifitätsbestimmungen sind nicht möglich bei fehlenden Patientendaten für eine fehlende Besserung.

Bei 44 Patienten bestand eine extended Oligoarthritis (JIA4b) mit einem Therapieansprechen bei 31 Patienten gemäß PED-ACR. Für diese Patienten zeigt der DAS28 in Bezug auf den PED-ACR-Score eine Sensitivität von jeweils fast 100 %. Spezifitätsbestimmungen waren auch hier nicht kontinuierlich im Verlauf zu bestimmen bei zu geringen Patientenzahlen, z.B. 2 Patienten, die im PED-ACR eine fehlende Besserung zeigten und von denen keiner im DAS28 erfaßt wurde.

In Bezug auf den Goldstandard zeigt der PED-ACR eine Sensitivität von 90 % und der DAS28 eine Sensitivität von 92 %. Die Bestimmung einer Spezifität war bei keinem Patienten mit einer fehlenden Besserung nicht möglich.

Von allen Patienten mit einer Oligoarthritis zeigt der DAS28 eine gering höhere Sensitivität als der PED-ACR, dieser ist ihm in der Erfassung einer Nicht-Besserung unter Therapie wieder überlegen.

25 Patienten mit einer Enthesitisassozierten Arthritis (JIA5) wurden erfasst, von denen sich bei 17 im PED-ACR eine Besserung der Erkrankung zeigte. Bezogen auf den PED-ACR zeigt der DAS28 im Verlauf eine wechselnde Sensitivität zwischen 100 und 75 %. Die Spezifität nahm im Verlauf zu bis 100 %, war jedoch zu einem Zeitpunkt bei keinem Patienten mit einer fehlenden Besserung nicht bestimmbar.

In Bezug auf den Goldstandard zeigt der PED-ACR eine Sensitivität von 91 % und der DAS28 85 %. Die Werte für die Spezifität sind mit 86 % für den PED-ACR und 83 % für den DAS28 relativ hoch und im Vergleich zu den anderen Subtypen ohne wesentlichen Unterschied zwischen beiden Scores.

Von 14 Patienten, die an einer Psoriasisassozierten Arthritis (JIA6) erkrankt waren und von denen 10 ein Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien zeigten, besteht eine Sensitivität des DAS28 im Verlauf bezogen auf den PED-ACR von 85 bis 100 %. Die Sensitivität zu den ersten Untersuchungszeitpunkten ist mit 100% sehr hoch, im Verlauf jedoch bei keinem von 1 Patienten mit einer fehlenden Besserung im PED-ACR nicht mehr bestimmbar.

Bezogen auf den Goldstandard zeigt der PED-ACR eine Sensitivität von 97 % und der DAS28 von 92 %, die Spezifität beider Scores ist mit 67 % gleich.

Für die Arthritiden, die mit anderen Erkrankungen assoziiert sind, ist der PED-ACR gering sensitiver als der DAS28. Dafür ist er dem DAS28 in der Spezifität nicht überlegen.

Auch für die Sensitivität und Spezifität des PED-ACR und des DAS28 aller Patientendaten in Bezug auf den Goldstandard erfolgte die Betrachtung der einzelnen Untersuchungszeitpunkte. Die

Sensitivität des PED-ACR beträgt nach 3 und 24 Monaten 85 % und 83 % und nach 6 und 12 Monaten 89 %, für den DAS28 zeigt sich nach 3 und 6 Monaten 89 % und nach 12 und 24 Monaten 86 % und 88 %.

Diese Zahlen zeigen keine deutlichen Unterschiede für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte, aber auch die insgesamt gering höhere Sensitivität des DAS28.

Die Spezifität beider Scores bezogen auf den Goldstandard nimmt im Verlauf der einzelnen Untersuchungszeitpunkte ab.

Für den PED-ACR-Score besteht nach 3 und 6 Monaten eine Spezifität von 72 % und 61 % und nach 12 und 24 Monaten 64 % und 34 %. Für den DAS28 zeigt sich nach 3 Monaten eine Spezifität von 72 %, nach 6 Monaten von 78 % und nach 12 und 24 Monaten 38 % und 22 %. Einschränkend ist hier wieder die sehr geringe Patientenzahl bei z.B. nur 9 Patienten zum Zeitpunkt nach 24 Monaten.

Die relativ hohen Werte der Spezifität des DAS28 in den ersten Monaten der Therapie können auch bedingt sein durch den Therapieabbruch mit Etanercept nach 3 bzw. 6 Monaten bei fehlendem Therapieerfolg. Die dann folgende „positiven Selektion“ bringt schlechtere Werten für die Spezifität im Verlauf bei sehr geringen Patientenzahlen.

Insgesamt ist damit eine Aufteilung der Daten zu den einzelnen Zeitpunkten nicht zwingend notwendig. Eine wesentliche Änderung im Verlauf in Bezug auf das Arzturteil und auch auf den Goldstandard ist für die Sensitivität beider Scores nicht erkennbar. Die Änderungen in der Spezifität sind aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahlen nicht sicher verwertbar.

Für die einzelnen JIA-Subklassen ist die Aufteilung nach einzelnen Untersuchungszeitpunkten bei damit noch geringeren Patientendaten in dieser Arbeit nicht verwertbar.

Die Aufteilung aller Patientendaten in die einzelnen Subklassen zeigt die Erkennung eines unterschiedlichen Ansprechens auf die Therapie in beiden Scores, aber auch das unterschiedliche Erfassen des Therapieansprechens.

Die Patienten mit einer Polyarthrits sind im Verlauf besser im Therapieansprechen und die Patienten mit einer systemischen JIA besser im Nicht-Ansprechen erfaßt.

In Bezug auf den Goldstandard der gleichsinnigen Beurteilung einer Besserung der Krankheitsaktivität durch Arzt und Patient bzw. Eltern zeigen beide Scores eine höhere Sensitivität bei Patienten mit einer Polyarthrits als bei Patienten mit einer systemischen JIA, wobei der DAS28 eine gering höhere Sensitivität zeigt. In der Spezifität ist der PED-ACR-Score dem DAS28 gering überlegen.

Damit ist der DAS28 nicht schlechter als der PED-ACR-Score in der Erfassung eines Therapieansprechens für Patienten mit einer Polyarthrits trotz nicht aller erfasster Gelenke. Er zeigt sogar eine geringe Überlegenheit in der Sensitivität.

Mittels des McNemar-Testes konnte eine statistische Signifikanz für die Sensitivität des DAS28 für alle Patientendaten nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der einzelnen Subklassen besteht für die systemische JIA eine statistische Signifikanz der Sensitivität. Für alle anderen Subformen besteht diese in der vorliegenden Arbeit nicht.

Insgesamt einschränkend sind jedoch die Aussagen zur Spezifität des DAS28. Hier ist er dem PED-ACR-Score unterlegen. Für alle Spezifitätsbestimmungen lässt sich keine statistische Signifikanz nachweisen.

In der Literatur finden sich bisher nur wenige Arbeiten, die die verschiedenen Scores für Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis zur Beurteilung eines Therapieansprechen vergleichen (Mori, Takei et al. 2005; Lurati, Pontikaki et al. 2006; Ringold, Chon et al. 2009).

Lurati et. al veröffentlichten 2006 die Daten von 75 pädiatrischen Patienten aus Italien mit einer JIA, die mit Methotrexat oder „Biologika“ (Etanercept und Infliximab) behandelt und zu Beginn und nach 6 Monaten Therapie beurteilt wurden (Lurati, Pontikaki et al. 2006).

Von den 75 Patienten hatten 16 (21%) eine systemische Form (JIA1), 9 (12%) eine rheumafaktor-negative Polyarthritits (JIA 2), 5 Patienten (6,6%) eine rheumafaktor-positive Polyarthritits (JIA3), 10 (13,3%) eine persistierende Oligoarthritits (JIA4a) und 33 Patienten (44%) eine extended Oligoarthritits (JIA4b) sowie 2 Patienten (2,6%) eine psoriasisassoziierte Arthritis (JIA6).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Therapieansprechen unter Methotrexat (MTX) gegenüber den „Biologika“ Infliximab und Etanercept. Unter MTX bestand bei 78 % ein „Response“ nach PED-ACR-Kriterien (PED-ACR30) und bei 80 % nach EULAR-Kriterien (DAS28). Dagegen sprachen auf „Biologika“ 85 % nach PED-ACR-Kriterien (PED-ACR30) und 79 % nach EULAR-Kriterien (DAS28) an.

Im eigenen Patientengut mit 250 Patienten zeigten nach 6 Monaten Therapie mit Etanercept 82 % ein Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien (PED-ACR30) und 83 % nach EULAR-Kriterien (DAS28).

Damit sind die Ergebnisse dieser Arbeit ähnlich den Daten von Lurati et.al.

In vorliegenden Patientengut sind 17,2 % Patienten mit einer systemischen Form (JIA1), 26 % mit einer rheumafaktor-negativen Polyarthritits (JIA 2), 13,6 % mit einer rheumafaktor-positiven Polyarthritits (JIA3), 3,6 % mit einer persistierenden Oligoarthritits (JIA4a) , 17,6 % mit einer extended Oligoarthritits (JIA4b), 10 % mit einer enthesitisassoziierten Arthritis, 5,6 % mit einer psoriasisassoziierten Arthritis (JIA6) sowie 6,4 % mit einer nicht klassifizierbaren Form (JIA7) erfaßt.

Im Gegensatz zu Lurati et.al leiden im hier ausgewerteten Patientengut von 250 Patienten fast 40 % Patienten an einer Polyarthritits (JIA 2 und JIA3) und nur 20 % an einer Oligoarthritits (JIA 4a und

JIA4b), während bei Lurati die Patienten mit einer Oligoarthritis (JIA 4a und JIA4b) fast 50 % ausmachen. Somit sind die in dieser Arbeit erfaßten Patienten schwerer krank.

Bei einem Ansprechen im DAS28 von 83 % im eigenen Patientengut gegenüber 79 % bei Lurati et.al werden Patienten mit einer Polyarthritis damit nicht schlechter bzw. nicht weniger sensitiv erfasst als mit einer Oligoarthritis, obwohl im DAS28 nicht alle Gelenke erfasst werden.

Ähnliches zeigten auch die Daten von Mori et. al, der 2005 über 22 Patienten berichtete, die an einer Methotrexatrefraktären juvenilen idiopathischen Arthritis erkrankt sind und mit Etanercept behandelt wurden. Dabei litten 19 Patienten (86 %) an einer Polyarthritis (JIA 2 und JIA3). Nach 12 Wochen zeigte sich ein Therapieansprechen nach PED-ACR-Kriterien (PED-ACR30) bei 90 % und nach EULAR-Kriterien (DAS28) ebenfalls bei 90 % (Mori, Takei et al. 2005). Für das bessere Ansprechen kann die kleine Patientenzahl, aber auch der hohe Anteil an Polyarthritisformen ursächlich sein.

Ringold et.al berichteten über 94 Patienten, die retrospektiv auf ein Therapieansprechen unter Etanercept nach PED-ACR- und EULAR-Kriterien (DAS28) analysiert wurden. Bei 60 % bestand eine Polyarthritis, bei 13 % eine Oligoarthritis und bei 26 % eine systemische Arthritis.

Von diesen Patienten bestand nach 6 Monaten 84 % eine Besserung im PED-ACR30 und 91 % im DAS28. Auch hier zeigte sich, dass Patienten mit einer Polyarthritis damit nicht schlechter bzw. nicht weniger sensitiv erfasst werden, obwohl im DAS28 nicht alle Gelenke erfasst sind.

Die vergleichende Beurteilung des Therapieansprechens nach PED-ACR-Kriterien und EULAR-Kriterien von Lurati et. al zeigte die beste Übereinstimmung zwischen dem DAS und dem DAS28. Damit ist der einfachere DAS28 auch bei pädiatrischen Patienten ein sensitiver Score. Dies ist für das Therapieansprechen bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis mehrfach gezeigt (Fransen and van Riel 2005; Wells, Boers et al. 2005).

Zwischen dem PED-ACR30 und dem DAS28 bestand bei Lurati et. al eine Konkordanz von 55 %. Bei hier vorliegenden Patientengut besteht eine Korrelation (nach Pearson) von -0,52 (bei ansteigendem PED-ACR und abnehmenden DAS28-Werten bei Therapieansprechen) für die Absolutwerte des DAS28 und eine Korrelation von -0,65 für die Differenzwerte (das Therapieansprechen) des DAS28. Dabei bestehen keine wesentlichen Unterschiede bezogen auf alle Untersuchungszeitpunkte gegenüber den einzelnen Zeitpunkten der Untersuchung. Vorteil für das Poolen der Zeitpunkte ist die größere Anzahl von Patientendaten.

Gute Korrelationen der DAS28-Absolutwerte bestehen zur Summe der schmerzhaften Gelenke (0,57), zur Summe der geschwollenen Gelenke (0,72) und zur Blutsenkungsgeschwindigkeit (0,69) für alle Patientendaten, jedoch weniger zur Besserung im Arzturteil (0,37) und im Patientenurteil (0,27). Dies kann durch unterschiedliches subjektives Bewerten bei verschiedenen hoher Krankheitsaktivität (mit hohen DAS28-Absolutwerten) zu Beginn der Therapie erklärt werden

(z.B. eine Abnahme von 40 auf 20 betroffene Gelenke als subjektiv geringere Besserung im Gegensatz zu initial 5 betroffenen Gelenken und im Verlauf fehlender Gelenkbeschwerden).

Eine etablierte Vergleichsmöglichkeit der verschiedenen Scores zur Beurteilung eines Therapieansprechens bei Patienten mit einer JIA ist die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität. Die Ergebnisse von Lurati et.al zeigten eine Sensitivität des DAS28 gegenüber dem PED-ACR-Score (PED-ACR30) von 0,9 und eine Spezifität von 0,66.

In den Daten von Ringold et.al zeigte sich eine Sensitivität des DAS28 zum PED-ACR30 von 0,97 und eine Spezifität von 0,5.

In der vorliegenden Arbeit lässt sich eine Sensitivität des DAS28 gegenüber dem PED-ACR-Score von 0,95 und eine Spezifität von 0,58 für alle JIA-Patientendaten nachweisen.

Damit entsprechen die Ergebnisse in Bezug auf Sensitivität und Spezifität denen in der vorhandenen Literatur.

Eine vergleichende Betrachtung in Bezug auf das Arzturteil und in Bezug auf eine gleichsinnige Beurteilung durch Arzt und Patient bzw. Eltern findet sich bisher nicht.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit erfolgt die vergleichende Beurteilung eines sicheren Therapieansprechens bei Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis mit verschiedenen Meßinstrumenten.

Die Arbeit erfasst dazu 250 Patienten aus dem Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Etanercept im Kindes- und Jugendalter.

Die JIA ist die häufigste chronische systemische Autoimmunerkrankung, jedoch insgesamt selten. Erschwerend in der Beurteilung ist die hohe Heterogenität und klinische Variabilität dieser Erkrankung.

Durch die Entwicklung multimodaler Therapieoptionen und neuer Therapiestrategien hat sich die Prognose der juvenilen idiopathischen Arthritis deutlich gebessert. Einen festen Stellenwert in der Therapie haben heute die so genannten „Biologika“ wie Etanercept.

Ein einzelner „Goldstandard“ zur Erfassung der Krankheitsaktivität existiert nicht.

Zur Beurteilung eines sicheren Therapieansprechens ist für die Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis bisher der PED-ACR-Score etabliert. Er umfaßt viele verschiedene Krankheitsparameter. In der Beurteilung ist er reflexiv und erlaubt keine Aussagen zur absoluten Krankheitsaktivität.

Für Erwachsene mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) wird der ACR-Score und seit mehr als 10 Jahren der Disease Activity Score (DAS) gemäß der European League Against Rheumatism (EULAR) genutzt.

Zur vereinfachten Dokumentation wurde der DAS28 etabliert. Er beinhaltet 28 Gelenke.

Der DAS28 erlaubt die Beurteilung der Krankheitsaktivität zu jedem Zeitpunkt mit Trennung in eine hohe und niedrige Krankheitsaktivität sowie ein Therapieansprechen im Verlauf.

Im vorliegenden Patientengut zeigen sich ähnliche Ergebnisse bei der Erfassung eines Therapieansprechens wie in der vorhandenen Literatur. Nach 6 Therapiemonaten mit Etanercept zeigen 82 % ein Ansprechen nach PED-ACR-Kriterien und 83 % nach EULAR-Kriterien (DAS28).

Die Absolutwerte des DAS28 zeigen zudem eine deutliche Abnahme der absoluten Krankheitsaktivität.

In Bezug auf den etablierten PED-ACR zeigt der DAS28 in dieser Arbeit eine Sensibilität, das richtige Erkennen einer Besserung der Krankheitsaktivität, von 95 % und eine Spezifität, das richtige Erkennen einer fehlenden Besserung, von 58 %.

Bei einer vergleichenden Betrachtung beider Scores in Bezug auf das Arzturteil zur Beurteilung eines Therapieansprechens zeigt der PED-ACR-Score eine Sensitivität von 84 % und der DAS28 von 88 %. Damit ist der DAS28 dem PED-ACR nicht unterlegen.

Die Spezifität in Bezug auf das Arzturteil liegt für den PED-ACR bei 57 %, für den DAS28 bei 44 %.

Unter Nutzung eines eigenen Goldstandards, der als gleichsinnige und gleichzeitige Besserung der Krankheitsaktivität im Arzt- und Patientenurteil definiert wurde, zeigt der PED-ACR eine Sensitivität von 85 % und der DAS28 88 %. Die höhere Sensitivität des DAS28 ist für alle Daten gemeinsam statistisch signifikant (McNemar-Test,  $p=0,016$ ). Die Spezifität des PED-ACR in Bezug auf den Goldstandard beträgt 70 % und für den DAS28 61 %. Eine statistische Signifikanz besteht nicht.

Bei Betrachtung der einzelnen Subklassen zeigt sich eine höhere Sensitivität des DAS28 in Bezug auf den Goldstandard als für den PED-ACR, jedoch auch hier eine niedrigere Spezifität.

Für die systemische Arthritis (JIA1) besteht eine statistische Signifikanz der Sensitivität des DAS28 gegenüber dem PED-ACR (McNemar-Test,  $p=0,024$ ).

Für alle Patienten mit einer Rheumafaktor-positiven und Rheumafaktor-negativen Polyarthritits (JIA2 und JIA3) besteht eine geringe höhere Sensitivität des DAS28 (88 % und 93 %) gegenüber dem PED-ACR (85 % und 89 %). Diese ist jedoch statistisch nicht signifikant. Es zeigt sich damit aber trotzdem, daß der DAS28 dem PED-ACR für das Erkennen eines Therapieansprechens bei Patienten mit einer Polyarthritits nicht unterlegen ist, obwohl viele Gelenke, vor allem die der Füße nicht erfasst werden.

Auch für die Patienten mit einer Oligoarthritits (JIA 4a und JIA4b) ist die Sensitivität des DAS28 (77 % und 92 %) der des PED-ACR (61 % und 90 %) nicht unterlegen, die Daten zur Spezifität sind nur eingeschränkt zu werten aufgrund der zu geringen Patientenzahlen.

Für die Patienten mit einer Psoriasis- und Enthesitisassozierten Arthritis (JIA 5 und JIA6) zeigt sich im DAS28 eine geringe niedrigere Sensitivität (85 % und 92 %) im Vergleich zum PED-ACR (91 % und 97 %).

Für alle Subklassen besteht für den DAS28 eine gering niedrigere Spezifität als für den PED-ACR. Aufgrund höherer Patientendaten wurden initial alle Zeitpunkte gepoolt. Bei Betrachtung der einzelnen Untersuchungszeitpunkte für die einzelnen JIA-Subklassen zeigen sich im wesentlichen ähnliche Ergebnisse für die Sensitivitätsbestimmungen beider Scores. Abweichungen entstehen vor allem bei einzelnen Daten zur Spezifität. Diese sind am ehesten den sehr geringen Patientenzahlen für einzelne Subformen sowie den noch geringeren Patientenzahlen einer fehlenden Besserung einzelner Subformen (z.B. 9 Patienten mit einer persistierenden Oligoarthritits (JIA4a)) geschuldet. Alle Daten zur Spezifität des DAS28 sollten an größeren Patientengruppen erneut erfasst werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Albert, D. A., G. Huang, et al. (2004). "Criteria for improvement in rheumatoid arthritis: alternatives to the American College of Rheumatology 20." *J Rheumatol* 31(5): 856-66.
- Aletaha, D. and J. S. Smolen (2005). "The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis." *Clin Exp Rheumatol* 23(5 Suppl 39): S100-8.
- Aletaha, D., M. M. Ward, et al. (2005). "Remission and Active Disease in Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 52(9): 2625-2636.
- Anderson, J. J. and M. C. Chernoff (1993). "Sensitivity to Change of Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Outcome Measures." *J Rheumatol* 20(3): 535-537.
- Andre, M., S. Hagelberg, et al. (2004). "The juvenile arthritis foot disability index: development and evaluation of measurements properties." *J Rheumatol* 31(12): 2488-93.
- Arnett, F. C., S. M. Edworthy, et al. (1988). "The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 31(3): 315-24.
- Balsa, A., L. Carmona, et al. (2004). "Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 Compared to American College of Rheumatology-Defined Remission in Rheumatoid Arthritis." *J Rheumatol* 31: 40-46.
- Beckham, J. C., D. S. Caldwell, et al. (1992). "Disease severity in rheumatoid arthritis: relationships of plasma tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2-receptor, soluble CD4/CD8 ratio, neopterin, and fibrin D-dimer to traditionell severitiy and functional measures." *J Clin Immunol* 12(5): 353-61.
- Bongartz, T. (2008). "Tocilizumab for rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis." *Lancet* 371(9617): 961-963.
- Brandt Onel, K. (2000). "Advances in the medical treatment of juvenile rheumatoid arthritis." *Current Opinion in Pediatrics* 12: 72-75.
- Braun-Moscovici, Y., D. Markovits, et al. (2006). "Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* 33(3): 497-500.
- Brunner, H. I. and E. H. Giannini (2000). "Evidence-based medicine in pediatric rheumatology." *Clin Exp Rheumatol* 18(3): 407-14.
- Brunner, H. I., O. Y. Jones, et al. (2003). "Lupus headaches in childhood-onset systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity as measured by the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) and disease damage." *Lupus* 12(8): 600-06.
- Brunner, H. I., D. J. Lovell, et al. (2002). "Preliminary Definition of Disease Flare in Juvenile Rheumatoid Arthritis." *J Rheumatol* 29: 1058-64.
- Brunner, J. and F. C. Sitzmann (2006). "The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthritis." *Clin Exp Rheumatol* 24(4): 449-51.

- Chung, C. P., J. L. Thompson, et al. (2006). "Are American College of Rheumatology 50% Response Criteria (ACR50) Superior to 20% Criteria (ACR20) to Distinguish Active Aggressive Treatment in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Reported Since 1997? A Metaanalysis of Discriminant Capacities." *Ann Rheum Dis* 27.
- Consolaro, A., N. Ruperto, et al. (2009). "Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 61(5): 658-666.
- Cuomo, G., G. Molinaro, et al. (2006). "A comparison between the Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Disease Activity Score (DAS28) as measure of response to treatment in patients undergoing different therapeutic regimens." *Reumatismo* 58(1): 22-25.
- Duffy, C. M. (2004). "Health outcomes in pediatric rheumatic diseases." *Curr Opin Rheumatol* 16(2): 102-108.
- Duffy, C. M., R. A. Colbert, et al. (2005). "Nomenclature and Classification in Chronic Childhood Arthritis. Time for a Change?" *Arthritis & Rheumatism* 52(2): 382-385.
- Fantini, F., V. Gerloni, et al. (2003). "Remission in Juvenile Chronic Arthritis: A Cohort Study of 683 Consecutive Cases with a Mean 10 Year Followup." *J Rheumatol* 30: 579-584.
- Felson, D. T., J. J. Anderson, et al. (1995). "American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 38(6): 727-35.
- Felson, D. T., J. J. Anderson, et al. (1998). "Should Improvement In Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Be Defined As Fifty Percent Or Seventy Percent Improvement In Core Set Measures, Rather Than Twenty Percent?" *Arthritis & Rheumatism* 41(9): 1564-1570.
- Foeldvari, I., S. Nielsen, et al. (2007). "Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey." *J Rheumatol* 34(5): 1146-50.
- Fransen, J., M. C. W. Creemers, et al. (2004). "Remission in rheumatoid Arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria." *Rheumatology* 43: 1252-1255.
- Fransen, J. and P. L. C. M. van Riel (2005). "The Disease Activity Score and the EULAR response criteria." *Clin Exp Rheumatol* 23(5 Suppl 39): S93-9.
- Fuchs, H. A. (1993). "The Use of the Disease Activity Score in the Analysis of Clinical Trials in Rheumatoid Arthritis." *J Rheumatol* 20(11): 1863-6.
- Fuchs, H. A., R. H. Brooks, et al. (1989). "A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* 32(5): 531-7.
- Fuchs, H. A. and T. Pincus (1994). "Reduced Joint Counts In Controlled Clinical Trials In Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 37(4): 470-475.
- Giannini, E. H., N. Ruperto, et al. (1997). "Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 40(7): 1202-1209.
- Grom, A. A., K. J. Murray, et al. (1996). "Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy." *Arthritis & Rheumatism* 39(10): 1703-10.

- Gülfe, A., P. Geborek, et al. (2005). "Response criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: how useful are they?" *Ann Rheum Dis* 64: 1186-1189.
- Hashkes, P. J. and R. M. Laxer (2005). "Medical treatment of Juvenile Arthritis." *The Journal of the American Medical Association* 294(13): 1671-1684.
- Heubner, G., M. Grosche, et al. (2002). "Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis." *Monatsschr Kinderheilkd* 150: 445-451.
- Hofer, M. and T. R. Southwood (2002). "Classification of childhood arthritis." *Best practice & Research Clinical Rheumatology* 16(3): 379-396.
- Horneff, G. (2005). "[Importance of the new biologicals and cytokine antagonists in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA)]." *Z Rheumatol* 64(5): 317-26.
- Horneff, G., H. Schmeling, et al. (2004). "The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis." *Ann Rheum Dis* 63(12): 1638-44.
- Horneff, G. und V. Wahn (2004). *Juvenile idiopathische Arthritis. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. D. Reinhardt. Berlin, Heidelberg, New York, Springer. 7., vollständig bearbeitete Auflage: 458-468.
- Huppertz, H. I. (2002). "Oligoarthritis im Kindes- und Jugendalter." *Monatsschr Kinderheilkd* 150: 437-444.
- Kerbl, R. (2008). "Forschung bei Kindern vs. Forschung bei Erwachsenen. Ist die Pädiatrie benachteiligt?" *Monatsschr Kinderheilkd* 156(11): 1055-56.
- Keystone, E. C., M. H. Schiff, et al. (2004). "Once-Weekly Administration of 50mg Etanercept in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Arthritis & Rheumatism* 50(2): 353-363.
- Keyszer, G. (2007). "Evaluation und Evidenz in der Rheumatologie." *unimed-verlag* 07( Neuaufll.): 1-17.
- Lahdenne, P., P. Vähäsalo, et al. (2003). "Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study." *Ann Rheum Dis* 62(3): 245-47.
- Lovell, D. J., E. H. Giannini, et al. (2000). "Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis." *N Engl J Med* 342(11): 763-769.
- Lovell, D. J., E. H. Giannini, et al. (2003). "Long-Term Efficacy and Safety of Etanercept in Children With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 48(1): 218-226.
- Lovell, D. J., A. Reiff, et al. (2008). "Safety and Efficacy Therapy of up to Eight Years of Continuous Etanercept Therapy in Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 58(5): 1496-1505.
- Lovell, D. J., A. Reiff, et al. (2006). "Long-Term Safety and Efficacy of Etanercept in Children With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 54(6): 1987-1994.
- Lovell, D. J., N. Ruperto, et al. (2008). "Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis." *N Engl J Med* 359(8): 810-820.

- Lurati, A., I. Pontikaki, et al. (2006). "A Comparison of Response Criteria to Evaluate Therapeutic Response in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Methotrexate and/or Anti-Tumor Necrosis Factor alpha Agents." *Arthritis & Rheumatism* 54(5): 1602-1607.
- Mäkinen, H., H. Kautiainen, et al. (2005). "Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis?" *Ann Rheum Dis* 64: 1410-1413.
- Martini, A. and F. Zulian (2006). "Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment options." *Expert Opin Pharmacother* 7(4): 387-99.
- Mori, M., S. Takei, et al. (2005). "Pharmacogenetics, efficacy, and safety of short-term (12 weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan." *Mod Rheumatol* 15: 397-404.
- Petty, R. E. (1999). "Prognosis in children with rheumatic diseases: justification of new therapies." *Rheumatology (Oxford)* 38: 739-742.
- Petty, R. E. (2002). "Frequency of Uncommon Diseases: Is Juvenile Idiopathic Arthritis Underrecognized?" *J Rheumatol* 29(7): 1356-1357.
- Petty, R. E., T. R. Southwood, et al. (1998). "Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: Durban 1997." *J Rheumatol* 25: 1991-1994.
- Petty, R. E., T. R. Southwood, et al. (2004). "International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001." *J Rheumatol* 31(2): 390-392.
- Pincus, T. (2005). "The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative "patient only" indices to assess rheumatoid arthritis." *Clin Exp Rheumatol* 23(5 Suppl 39): 109-13.
- Pincus, T., I. Amara, et al. (2005). "Continuous Indices of Core Data Set Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Lower Responses to Placebo Than Seen With Categorical Responses With the American College of Rheumatology 20% Criteria." *Arthritis & Rheumatism* 52(4): 1031-1036.
- Pincus, T. and C. M. Stein (1999). "ACR 20: Clinical Or Statistical Significance?" *Arthritis & Rheumatism* 42(8): 1572-1576.
- Pincus, T., V. Strand, et al. (2003). "An Index of the Three Core Data Set Patient Questionnaire Measures Distinguishes Efficacy of Active Treatment From That of Placebo as Effectively as the American College of Rheumatology 20% Response Criteria (ACR20) or the Disease Activity Score (DAS) in a Rheumatoid Arthritis Clinical Trial." *Arthritis & Rheumatism* 48(3): 625-630.
- Prevoo, M. L. L., A. M. van Gestel, et al. (1996). "Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association Preliminary Remission Criteria in relation to the Disease Activity Score." *British Journal of Rheumatology* 35: 1101-1105.
- Prevoo, M. L. L., P. L. C. M. van Riel, et al. (1993). "Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis." *British Journal of Rheumatology* 32(7): 589-94.
- Prevoo, M. L. L., M. A. van't Hof, et al. (1995). "Modified Disease Activity Scores That Include Twenty-Eight-Joint Counts." *Arthritis & Rheumatism* 38(1): 44-48.
- Ravelli, A., E. Felici, et al. (2005). "Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease." *Arthritis & Rheumatism* 52(3): 826-832.

- Ringold, S., Y. Chon, et al. (2009). "Associations Between the American College of Rheumatology Pediatric Response Measures and the Continuous Measures of Disease Activity Used in Adult Rheumatoid Arthritis. A Secondary Analysis of Clinical Trial Data From Children With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 60(12): 3776-3783.
- Ritchie, D. M., J. A. Boyle, et al. (1968). "Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis." *The quarterly journal of medicine: QJM Oxford* 37(147): 393-406
- Rosenberg, W. M. and D. L. Sackett (1996). "On the need for evidence-based medicine." *Therapie* 51(3): 212-7.
- Ruperto, N., D. J. Lovell, et al. (2007). "A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Infliximab Plus Methothrexate for the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 56(9): 3096-3106.
- Ruperto, N., K. J. Murray, et al. (2004). "A Randomized Trial of Parenteral Methotrexate Comparing an Intermediate Dose With a Higher Dose in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Failed Respond to Standard Doses of Methotrexate." *Arthritis & Rheumatism* 50(7): 2191-2201.
- Ruperto, N., A. Ravelli, et al. (1998). "Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate." *Ann Rheum Dis* 57: 38-41.
- Ruperto, N., A. Ravelli, et al. (2006). "The Pediatric Rheumatology International Trials Organization/American College of Rheumatology Provisional Criteria for the Evaluation of Response to Therapy in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Prospective Validation of the Definition of Improvement." *Arthritis & Rheumatism* 55(3): 355-363.
- Schmeling, H. (2006). "Tumor necrosis factor alpha promotor polymorphisms in patients with juvenile idiopathic arthritis." *Clin Exp Rheumatol* 24(1): 103-108.
- Schotte, H., M. A. Schorat, et al. (2005). "Four-year observation of etanercept therapy for rheumatoid arthritis in a single German center." *Z Rheumatol* 64(4): 265-73.
- Seeliger, S., T. Niehues, et al. (2002). "Methotrexat in der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis." *Monatsschr Kinderheilkd* 150: 452-459.
- Sidiropoulos, P., G. Bertsias, et al. (2004). "Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit." *Ann Rheum Dis* 63: 144-148.
- Singh, J. A., D. H. Solomon, et al. (2006). "Development of Classification and Response Criteria for Rheumatic Diseases. Classification and Response Criteria Subcommittee Of The American College Of Rheumatology Committee On Quality Measures." *Arthritis & Rheumatism* 55(3): 348-352.
- Smolen, J. S., F. C. Breedveld, et al. (2003). "A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice." *Rheumatology* 42: 244-257.
- van der Heijde, D. M. F. M., M. A. van't Hof, et al. (1990). "Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score." *Annals of the Rheumatic Diseases* 49: 916-920.
- van Gestel, A. M., J. J. Anderson, et al. (1999). "ACR and EULAR Improvement Criteria Have Comparable Validity in Rheumatoid Arthritis Trials." *J Rheumatol* 26(3): 705-11.

van Gestel, A. M., M. L. L. Prevoo, et al. (1996). "Development and Validation of the European League Against Rheumatism Response Criteria For Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 39(1): 34-40.

van Riel, P. L. C. M. and A. M. van Gestel (2000). "Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* 59(suppl I): i28-i31.

Viola, S., E. Felici, et al. (2005). "Development and Validation of a Clinical Index for Assessment of Long-Term Damage in Juvenile Idiopathic Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 52(7): 2092-2102.

Wallace, C. A., N. Ruperto, et al. (2004). "Preliminary Criteria for Clinical Remission for Select Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis." *J Rheumatol* 31(11): 2290-4.

Wells, G. A., M. Boers, et al. (2005). "Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition." *J Rheumatol* 32(10): 2016-24.

Wulffraat, N. M. and W. Kuis (2001). "Treatment of Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis." *J Rheumatol* 28: 929-931.

Yokota, S., T. Imagawa, et al. (2008). "Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial." *Lancet* 371(9617): 998-1006.

## Thesen

Der Disease Activity Score 28 (DAS28) als Messinstrument der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens im Vergleich zum PED-ACR bei Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)

1. Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) stellt die häufigste systemische chronische Autoimmunerkrankung im Kindesalter dar.
2. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie hat einen entscheidenden Einfluß auf die Prognose und kann Weichteilveränderungen und irreversible Gelenkdestruktionen mit resultierenden Funktionseinschränkungen verhindern.
3. Zur Einschätzung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Therapien ist eine Objektivität notwendig, die zur Entwicklung der Evidenzbasierten Medizin (EBM) geführt hat.
4. Für das Kindesalter fehlen für viele Fragestellungen und auch für die Beurteilung von Therapierfolgen Daten aus kontrollierten Studien mit hoher Evidenz, da pädiatrische Patienten insgesamt nur eine kleine Patientengruppe darstellen.
5. Für die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) als eine seltene Erkrankung im Kindesalter gibt es keinen „Goldstandard“ zur quantitativen Messung der Krankheitsaktivität. Erschwerend ist die hohe klinische Variabilität und hohe phänotypische Heterogenität der JIA.
6. Effektive Messinstrumente zur Krankheitsaktivität sind notwendig, anhand derer Kriterien zur Aktivitätsbestimmung der Erkrankung valide werden.
7. Die Beurteilung der Krankheitsaktivität bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) erfolgt gemäß der Giannini-Kriterien in Anlehnung an die JRA-Kriterien der American College of Rheumatology (ACR).  
Dabei werden 6 Parameter erfasst. Ein PED-ACR 30 wird bei einer Besserung von zumindest 30% bei zumindest 3 von 6 Parametern ohne Verschlechterung um mehr als 30% bei mehr als 1 Kriterium definiert, ein PED-ACR 50 bei entsprechend 50% und ein

PED-ACR 70 bei entsprechend 70% Besserung bei zumindest 3 von 6 Parametern und ohne Verschlechterung bei mehr als einem Kriterium.

8. Gemäß der European League Against Rheumatism (EULAR)- Kriterien wurde für Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis der Disease Activity Score (DAS) bzw. der Disease Activity Score 28 (DAS28) entwickelt.
9. Der DAS28 ist ein einfaches Meßinstrument, der Aussagen zur aktuellen Krankheitsaktivität und zur Verlaufsbeurteilung geben kann.
10. Der DAS28 kann auch zur Beurteilung des Therapieansprechen bei Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) genutzt werden.
11. Der DAS28 ist genauso sensitiv zur Beurteilung eines Therapieansprechens wie der ACR-Score. Eine fehlende Besserung der Krankheitsaktivität wird durch ihn nicht so gut erfasst.
12. Der DAS28 ist ein nützlicher Score im Monitoring von Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), stellt jedoch keinen neuen „Goldstandard“ dar.

## Lebenslauf

Name: Ulrike Eschrich  
Geburtstag: 19.09.1971  
Geburtsort: Halle/Saale  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: geschieden, 1 Kind

Schulbesuch:	1978-1982	24. Polytechnische Oberschule Halle- Neustadt
	1982- 1988	2. Polytechnische Oberschule Halle- Neustadt
	1988-1990	Erweiterte Oberschule Halle- Neustadt
	07.07.1990	Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
Werdegang:	1990-1991	Vorpraktikum (MLU Halle-Wittenberg)
	1991-1997	Studium der Humanmedizin an der MLU Halle-Wittenberg
	1997	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	01.01.1998- 30.06.1999	ÄiP in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik der MLU Halle-Wittenberg
	01.07.1999	Approbation
	01.07.1999-21.10.2003	Wiss. Mitarbeiterin der Klinik für Kinder- und Jugend- medizin der Universitätsklinik der MLU Halle-Wittenberg
	01.04.2004-30.11.2004	Teilzeitarbeit in der Klinik für Kinder- und Jugend- medizin der MLU Halle-Wittenberg
	01.12.2004- 31.10.2005	Wiss. Mitarbeiterin der Klinik für Kinder- und Jugend- medizin der Universitätsklinik der MLU Halle-Wittenberg
	06.04.2005	Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin
	Seit 01.11.2005	Wiss. Mitarbeiterin der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
	25.02.2009	Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt und sie bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden ist.

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass vor dem jetzigen Gesuch zum Promotionsverfahren keine früheren Promotionsversuche stattgefunden haben.

## Danksagung

Zum Abschluß meiner Dissertation möchte ich allen daran beteiligten Personen danken.

Herrn Prof. Dr. med. G. Horneff danke ich für die Überlassung des Themas, die vielen wertvollen Hinweise bei der Betreuung der Arbeit und den Blick auf das „Ende des Tunnels“.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. R. Grabitz für die Ermöglichung einer Teilzeitarbeit mit Freiräumen zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Meiner Familie danke ich für die stete Unterstützung und Aufmunterung zur Vollendung der Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Verlobten Hassan.