

Aus der Klinik
für Kinder-Onkologie, Hämatologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Borkhardt

**Evidenzbasierte, interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie
der Juvenilen Idiopathischen Arthritis**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Nihal Gülsan Güllac
2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Tim Niehues

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schneider

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis. N Güllac, T Niehues, Klinische Pädiatrie, 2008; 220-6:392-402.

Interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (2.Auflage). C Dückers, N Güllac et al, Klinische Pädiatrie, 2011; 223-6: 386-394.

Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. C Dückers, N Güllac et al, Clinical immunology, 2012; 142-2: 176-193.

Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V., S. Wirth, U. Creutzig, W. Kiess, R. Krauspe, B. Lawrenz, H.-J. Mentzel, T. Niehues, H. Ott, C. F. Poets, U. Querfeld, P. Schmittenebecher, R. Trollmann, J. Weil, K.-P. Zimmer., H2 Juvenile Idiopathische Arthritis (S2); 2012: H2 1-15.

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. EINLEITUNG.....	8
1.1 Definition von Leitlinien	8
1.2 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	8
1.3 Leitlinienentwicklung	8
1.3.1 Konsensuskonferenz	9
1.3.2 Nominaler Gruppenprozess	9
1.3.3 Delphi-Methode	9
1.3.4 Bewertung und Implementierung von Leitlinien	10
1.4 Stufenklassifikation (S-Klassifikation) von Leitlinien	10
1.4.1 S1	10
1.4.2 S2	11
1.4.3 S3	11
1.5 Leitlinien in der Kinder- und Jugendmedizin	12
1.5.1 Besonderheiten von Leitlinien in der Kinder- und Jugendmedizin	13
1.6 Die Juvenile idiopathische Arthritis und ihre Klassifikation	13
1.6.1 Oligoarthritis	14
1.6.2 Enthesitis - assoziierte Arthritis	14
1.6.3 Rheumafaktor – negative Polyarthritis	14
1.6.4 Rheumafaktor – positive Polyarthritis	14
1.6.5 Psoriasisarthritis	15
1.6.6 Systemische Arthritis	15
1.6.7 Andere (undifferenzierte) Arthritis	15
1.7 Therapie der JIA	15
1.7.1 Medikamentöse Therapie	15
1.7.2 Nicht – medikamentöse Therapie	16
1.8 Ziele dieser Arbeit	16

2.	METHODIK.....	17
2.1	Grundlagen	17
2.2	Adressaten und Anwendungsbereich	17
2.3	Literaturrecherche	19
2.4	Konsensusverfahren	19
	2.4.1 Nominaler Gruppenprozess	19
	2.4.1.1 Nominaler Gruppenprozess am 09.Mai 2007	20
	2.4.1.2 Nominaler Gruppenprozess am 01. August 2007	21
	2.4.1.3 Delphiverfahren vom 15.08.2007- 31.12.2007	21
2.5	Klassifikation der Evidenzgrade und der Empfehlungsgrade	21
	2.5.1 Graduierung der Evidenz	21
	2.5.2 Formulierung und Graduierung der Empfehlungen	22
2.6	Interne Überprüfung der Methodik	23
2.7	Externe Begutachtung und Verabschiedung	24
2.8	Verbreitung und Implementierung	25
2.9	Geplante Evaluierung	25
2.10	Finanzierung /Redaktionelle Unabhängigkeit	25
2.11	Gültigkeit	26
3.	ERGEBNISSE: Interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (Güllac et al.: Interdisziplinäre S2-Leitlinie der juvenilen idiopathischen Arthritis. Klin. Pädiatr 2008; 220: 392-402).....	27
3.1	Ziele dieser Leitlinie	27
3.2	Kausale Therapie	27

3.3	Medikamentöse Therapie	27
	3.3.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	27
	3.3.2 Glucocorticoide (GC)	28
	3.3.3 Methotrexat, Biologika; Basistherapeutika und Immunsuppressiva	31
	3.3.3.1 Methotrexat	31
	3.3.3.2 Biologika (TNF – alpha – Blocker)	31
	3.3.3.3 Basistherapeutika und Immunsuppressiva	33
3.4	Nichtmedikamentöse Therapie	34
	3.4.1 Physiotherapie, Ergotherapie und Hilfsmittel	34
	3.4.2 Thermotherapie	35
	3.4.3 Elektro-, Ultraschalltherapie, Massage, Lymphdrainage	36
	3.4.4 Sportliche Aktivitäten und Bewegung	36
3.5	Chirurgische Therapiemaßnahmen	37
3.6	Psychologische und soziale Interventionen	37
3.7	Sozialpädagogische Betreuung	38
3.8	Eltern- und Patientenschulung	38
3.9	Lebensqualität	39
3.10	Addendum	39
	Abbildung 2: Behandlungsschema Oligoarthritis	40
	Abbildung 3: Behandlungsschema Polyarthritis	41
	Abbildung 4: Behandlungsschema Oligoarthritis	42
4.	DISKUSSION.....	43
4.1	Aspekte der klinischen Forschung und Versorgungsforschung in der Pädiatrie: Was ist besonders in der Pädiatrie und welchen Einfluss hat das auf die LL- Erstellung?	43
	4.1.1 Ethik	43
	4.1.2 Arzneimittelforschung und off-label-use in der Pädiatrie	43

4.1.3	Klinische Forschung in der pädiatrischen Rheumatologie	44
4.1.4	Design klinischer Studien in der pädiatrischen Rheumatologie am besonderen Beispiel Biologicals	44
4.2	Leitlinien	47
4.2.1	Epidemiologie der JIA	47
4.2.2	Leitlinien in der pädiatrischen Rheumatologie	47
4.2.3	Leitlinien zur Therapie der JIA	47
4.2.3.1	RACGP Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis	48
4.3	Methodenkritik	52
4.3.1	Konsensusfindung	52
4.3.2	Aktualität	53
4.4	Einstufung	53
4.4.1	Kriterien für die Einstufung	53
4.4.1.1	Konsensus und evidenzbasierte Medizin	53
4.4.1.2	Logik	54
4.4.1.3	Entscheidungsanalyse	54
4.4.1.4	Behandlungsergebnisanalyse	55
4.4.2	Behandlungsschemata	55
4.5	Ausblick und klinische Bedeutung	55
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	57
	Literaturverzeichnis.....	58
	Anlage 1: Update der S2 – Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (2. Auflage)	67
	Anlage 2: Evidence and consensus based GKJR guidelines 2010 for the treatment of juvenile idiopathic Arthritis (JIA).....	94
	Anlage 3: Erklärungen der möglichen Interessenkonflikte.....	130

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BVKJ	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARDs	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
GC	Glucocorticoide
GKJR	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
IATH	Intraartikuläre Triamcinolonhexacetonid
ILAR	International League Against Rheumatism
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MTX	Methotrexat
NGP	Nominaler Gruppenprozess
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RF	Rhesus-Faktor
S1	Stufe-1
S2	Stufe-2
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TNF	Tumornekrosefaktor
TPMT	Thiopurinmethyltransferase
VAS	Visuelle Analogskala
ZVK	Zentraler Verband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten

1. EINLEITUNG

1.1 Definition von Leitlinien

Gemäß international akzeptierter Definition sind Leitlinien in der Medizin „systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um Ärzte und Patienten bei der Entscheidungsfindung für eine angemessene Versorgung in spezifischen Krankheitssituationen zu unterstützen“ (Field et al, 1990). Leitlinien stellen systematisch entwickelte Darlegungen und Empfehlungen mit dem Zweck Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Handlungen in der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen (Reinauer, 1999). Sie stellen einen wesentlichen Teil der Versorgungsforschung dar. Dabei haben Leitlinien die Aufgabe, das aktuelle Wissen, bestehend aus wissenschaftlicher Evidenz und Praxiserfahrung, zu speziellen Versorgungsproblemen explizit darzulegen, unter methodischen und klinischen Aspekten zu bewerten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren. Sie sollen als Entscheidungshilfen mit konkreten Handlungsempfehlungen auf der Basis bestverfügbaren Wissens zu einer guten medizinischen Versorgung beitragen.

1.2 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Die AWMF wurde 1962 in Frankfurt am Main gegründet. Sie ist seit 2007 ein eingetragener Verein (e.V.) und der deutsche Dachverband für 156 eingetragene Fachgesellschaften aus allen Gebieten der Medizin (Stand November 2010). Seit 1995 koordiniert die AWMF die Entwicklung von medizinischen Leitlinien für Diagnostik und Therapie durch die einzelnen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Auf ihren Entwicklungsstandards basierend ist diese Leitlinie erstellt worden.

1.3 Leitlinienentwicklung

Nach den AWMF-Standards setzt die Erstellung von Leitlinien eine klare und transparente, methodisch systematische Vorgehensweise bei der Leitlinienentwicklung voraus (Lorenz et al, 2001). Ein wesentliches Element ist dabei die Auswahl und die Durchführung der Konsensusverfahren. Diese sind standardisierte Methoden für die Erarbeitung einer Einigkeit bezüglich einer Thematik (Fink et al, 1984). Diese Vorgehensweisen sind Methoden, um mit

unterschiedlichen Meinungen umzugehen. Es existieren informelle und formelle Verfahren zur Konsensusfindung. Zu den wichtigsten formellen Konsensusverfahren gehören die Konsensuskonferenz, die Delphi-Methode und der Nominale Gruppenprozess (NGP). Die unterschiedlichen Verfahren unterscheiden sich u.a. in Bezug auf die möglichen Teilnehmerzahlen und die zeitlichen Rahmenbedingungen, die für die Durchführung benötigt werden.

1.3.1 Konsensuskonferenz

Die Konsensuskonferenz ist idealerweise geeignet für eine Teilnehmerzahl von maximal 80 bis 100 Personen. Hierbei findet eine anonymisierte Stellungnahme bzw. Abstimmung statt. Jedoch kann es dazu kommen, dass die Interaktion und Strukturierung der Gruppendiskussion in einem geringeren Maße zur Geltung kommt. Zunächst treffen sich die Teilnehmer in themenspezifischen Kleingruppen und erarbeiten gemeinsame Stellungnahmen. Im zweiten Teil der Konferenz werden von den Sprechern der Gruppen dem Gesamtplenum die Ergebnisse der Diskussion vorgetragen und die Stellungnahme zur Abstimmung gebracht (Fink et al, 1984). Die Kleingruppen und das Plenum werden von unabhängigen Moderatoren unterstützt.

1.3.2 Nominaler Gruppenprozess

Die Teilnehmer dieses Verfahrens treffen sich persönlich. Die Gruppe wird durch einen unabhängigen, geschulten Moderator unterstützt. In einer Stillarbeitsphase nimmt jeder Teilnehmer zunächst schriftlich Stellung zu der Thematik und notiert gegebenenfalls Änderungswünsche und begründet diese. Alle Beiträge werden im Einzelumlaufverfahren registriert und der Gruppe gezeigt. Erst danach wird diskutiert und abgestimmt. Für dieses Verfahren ist eine sehr hohe Strukturierung der Interaktion nötig. Eine hohe Beteiligung der einzelnen Teilnehmer ist gefordert. Oft erleichtert ein direkter Austausch in der Gruppendiskussion die Klärung von Meinungsverschiedenheiten. Die Teilnehmerzahl sollte zwischen 15 bis 20 Personen betragen (Delbecq et al, 1975; Van de Ven and Delbecq, 1972).

1.3.3 Delphi-Methode

Das Einsetzen der Delphi-Technik ist für eine größere Teilnehmerzahl geeignet. Die Beiträge werden schriftlich und anonymisiert mittels strukturierter Fragebögen eingeholt. Die Anonymisierung schützt die Einzelbeiträge und unterstützt die Fokussierung auf die Inhalte.

Die Antworten werden zusammengefasst und der Gruppe zurückgemeldet. Die Befragungsrunden werden bis zum Erreichen einer Gruppenantwort (Konsens oder begründeter Dissens) fort geführt (Delbecq et al, 1975).

1.3.4 Bewertung und Implementierung von Leitlinien

In der Evidenzbasierten Medizin dient die kritische Bewertung von Informationen im Wesentlichen der Überprüfung im Hinblick auf ihre Verlässlichkeit, Relevanz und Anwendbarkeit (Sackett et al, 1997). Dieses Vorgehen gilt auch für die Leitlinienbewertung. Ziel ist es, systematisch anhand expliziter und vorab definierter Kriterien vorzugehen, um sich einen Eindruck von der methodischen Qualität bilden zu können. Hierfür steht DELBI: Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (Encke et al, 2005). Es ermöglicht die Beurteilung der internen Validität und eine prospektive Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der die Leitlinie ihr Ziel erreichen kann. Der tatsächliche Einfluss einer Leitlinie auf die Versorgung (externe Validität) kann mit dieser Checkliste nicht abgebildet werden. DELBI enthält 34 Kriterien auf 8 Domänen für die methodische Qualität und Praktikabilität einer Leitlinie. Unter Implementierung versteht man den Transfer von Erkenntnissen und Empfehlungen aus Leitlinien in individuelles Handeln von Ärzten und anderen Leistungserbringern. Medizinische Leitlinien können nur dann wirksam werden, wenn die in ihnen enthaltenen Empfehlungen auch in den ärztlichen klinischen Alltag Eingang finden und umgesetzt werden (Ollenschläger et al, 2005). Die eigentliche Umsetzung der Leitlinie in den Alltag liegt aber letztlich in der Verantwortung der Adressaten.

1.4 Stufenklassifikation (S-Klassifikation) von Leitlinien

Die Leitlinien der AWMF werden in einem 3-stufigen Prozess entwickelt.

1.4.1 S1

Für das Erreichen der ersten Entwicklungsstufe S1 ist eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erforderlich, die im informellen Konsens eine Empfehlung erarbeitet. Diese Empfehlung muss vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet werden. Es müssen keine Konsensuskonferenz und keine Graduierung der Empfehlungen durchgeführt werden (Lorenz et al, 1998)

1.4.2 S2

Die Entwicklungsstufe S2 setzt eine formale Evidenz-Recherche (S2e) oder eine formale Konsensusfindung (S2k) voraus. Leitlinien werden aus formal bewerteten Aussagen der wissenschaftlichen Literatur (evidence level) entwickelt oder in einem der bewährten formalen Konsensusverfahren (NGP, Konsensuskonferenz, Delphiverfahren) beraten und verabschiedet (Lorenz et al, 1998).

1.4.3 S3

Die dritte Stufe der Leitlinienentwicklung S3 beinhaltet alle Elemente der systematischen Entwicklung. Die Entwicklung der Stufe 2 wird durch fünf weitere Komponenten erweitert: Logik (Algorithmen), Konsensus, evidence-based medicine, Entscheidungsanalyse, Behandlungsergebnis-Analyse. Leitlinien können in Textform, als Tabellen, Klinische Algorithmen und als Kombination dieser Elemente dargestellt werden (Lorenz et al, 1998).

Tabelle 1: Stufenklassifikation von Leitlinien der AWMF (Kopp et al, 2002; Selbmann et al, 2005)

	Für Anwenderkreis repräsentative Entwicklergruppe	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur	Strukturierte Konsensusfindung mittels formaler Technik	Wissenschaftliche Legitimation der Methode	Legitimation für die Umsetzung
S1 Handlungsempfehlung von Experten	Nein	Nein	Nein	Gering	Gering
S2k Konsensusbasierte Leitlinien	Ja	Nein	Ja	Gering	Hoch
S2e Evidenzbasierte Leitlinien	Nein	Ja	Nein	Hoch	Gering
S3 Evidenz- und konsensusbasierte Leitlinien	Ja	Ja	Ja	Hoch	Hoch

1.5 Leitlinien in der Kinder- und Jugendmedizin

In der Pädiatrie existierten (Stand Oktober 2010) 147 Leitlinien (siehe Tabelle 1). Davon sind 109 (74,15%) Leitlinien der Entwicklungsstufe S1, 29 (19,73%) der Entwicklungsstufe S2 und 9(6,12%) der Entwicklungsstufe S3 (www.leitlinien.net). Der Aufwand für S3-Leitlinien ist sehr hoch, daher handelt es bei den S3 Leitlinien in der Pädiatrie meist um Leitlinien zu sogenannten Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und Asthma bronchiale, die einen pädiatrischen Teil beinhalten.

Tabelle 2: Leitlinien in der Kinder- und Jugendmedizin (Stand Oktober 2010)

Bereiche	Entwicklungsstufe S1	Entwicklungsstufe S2	Entwicklungsstufe S3
Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten	12	3	3
Gastroenterologie und Ernährung	13	0	0
Infektiologie	1	1	0
Kardiologie	2	7	0
Kinder- und Jugendrheumatologie	0	1	1
Neonatalogie und Pädiatrische Intensivmedizin	6	9	0
Neuropädiatrie	7	3	1
Onkologie und Hämatologie	27	1	1
Pneumologie	0	0	1
Pädiatrische Radiologie	0	0	0
Rehabilitation	2	4	0
Sozialpädiatrie und Jugendmedizin	0	0	1
Kinder- und Jugendpsychiatrie und-psychotherapie	39	0	1
Insgesamt: 147	109	29	9

1.5.1 Besonderheiten von Leitlinien in der Pädiatrie

Es ist wichtig spezifische pädiatrische Gesichtspunkte bei der Erstellung einer Leitlinie zu berücksichtigen. Hierbei stehen zwei zentrale Aspekte im Vordergrund, die es galt bei der Erarbeitung der Empfehlungen zu berücksichtigen und einzubeziehen. Zum einen stehen ethische Prinzipien im Vordergrund, wie das Kindeswohl, als zentrale ethische Norm in der Therapieentscheidung. Der sogenannte Off Label Use ist der zweite wichtige Punkt. Etwa 40-80 % der bei Kindern angewandten Arzneimittel werden je nach Entwicklungsstadium und Krankheitsgruppen außerhalb der formalen Anerkennung eingesetzt (Conroy et al, 2000).

1.6 Die Juvenile Idiopathische Arthritis und ihre Klassifikation

Die JIA ist eine chronische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters und hat eine signifikante Morbidität. Definiert ist die JIA als eine Gelenkentzündung eines oder mehrerer Gelenke unklarer Genese, von mehr als 6 Wochen Dauer, mit Beginn vor dem 16. Geburtstag und Ausschluss anderer, mit ähnlicher Symptomatik einhergehender Erkrankungen (Petty et al, 1998). Die JIA stellt kein homogenes Krankheitsbild dar. Unter diesem Namen verbergen sich 7 Subtypen mit verschiedenen Erkrankungsformen, die unterschiedlich häufig auftreten, sich unterschiedlich präsentieren und einen unterschiedlichen Verlauf zeigen.

Die JIA wird heute nach den ILAR-Kriterien definiert und klassifiziert. Es werden 7 verschiedene Erkrankungsgruppen abgegrenzt. Für jede der definierten 7 ILAR-Kategorien der JIA müssen folgende Ausschlusskriterien berücksichtigt werden:

- 1) Ärztlich gesicherte Psoriasis, aktuell oder anamnestisch, beim Patienten selbst oder bei einem Verwandten 1.Grades (Vater, Mutter, Geschwister).
- 2) Arthritis bei einem HLA-B27 positiven Jungen mit einem Krankheitsbeginn nach dem 6. Lebensjahr.
- 3) Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis, aktuell oder anamnestisch, bei einem Verwandten 1.Grades.
- 4) IgM-Rheumafaktor-Nachweis bei zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens 3 Monaten.
- 5) Zeichen einer Systemischen Arthritis (z.B. Fieber).
- 6) Formen, die sich in ihrem klinischen Bild, ihrem Verlauf sowie in ihrem genetischen Hintergrund voneinander und von Arthritiden mit Beginn im Erwachsenenalter unterscheiden.

Kategorisiert wird nach 6 Monaten Krankheitsdauer. Die 7 ILAR-Kategorien der JIA werden im Folgenden dargestellt (Hofer und Southwood, 2002).

1.6.1 *Oligoarthritis*

Der häufigste Subtyp der JIA ist die Oligoarthritis. Im Labor sind die antinukleären Antikörper zu 80% positiv und bei etwa einem Viertel der Kinder tritt im Verlauf eine Uveitis auf. Sie ist definiert als eine Arthritis, die innerhalb von 6 Monaten bis zu 4 Gelenke betrifft. Sie wird subkategorisiert in die persistierende Oligoarthritis und die erweiterte („extended“) Oligoarthritis. Die persistierende Oligoarthritis ist dadurch charakterisiert, dass im Verlauf nicht mehr als 4 Gelenke betroffen sind. Die extended Oligoarthritis definiert sich durch mehr als 4 betroffene Gelenke nach den ersten 6 Krankheitsmonaten.

1.6.2 *Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Die enthesitis-assoziierte Arthritis betrifft vorwiegend Jungen. Sehnen, Kniegelenk, Sprunggelenk und das Achsenskelett sind entzündet. Bei etwa 10% der Kinder tritt eine akute Iridozyklitis auf. Als Diagnosekriterien gelten das Vorliegen einer Arthritis mit Enthesitis (Sehnenentzündung) oder die Erfüllung mindestens 2 der 4 folgenden Kriterien: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und oder entzündlicher Rückenschmerz im Lumbosakrabbereich, der Nachweis von HLA-B27, erkranktes Kind ist ein Junge mit Erkrankungsbeginn nach dem 6. Lebensjahr, das Vorliegen eines der folgenden Erkrankungen bei einem Verwandten ersten Grades: ankylosierende Spondylitis, enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis.

1.6.3 *Rheumafaktor-negative Polyarthritis*

Die Rheumafaktor-negative Polyarthritis zeigt den Befall von 5 und mehr Gelenken in den ersten 6 Monaten. Rheumafaktor Testergebnisse sind negativ.

1.6.4 *Rheumafaktor-positive Polyarthritis*

Die Rheumafaktor-positive Polyarthritis ist eine Arthritis, die in den ersten 6 Monaten mindestens 5 Gelenke betrifft und mindestens 2 Rheumafaktor-positive Tests mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten aufweist. Sie entspricht der rheumatoiden Arthritis der

Erwachsenen und zeigt ein symmetrisches Verteilungsmuster der Arthritis mit Bevorzugung der Hände und Finger. Die antinukleären Antikörper (ANA) sind zu 50-70% positiv.

1.6.5 Psoriasisarthritis

Die Psoriasisarthritis liegt vor, wenn bei einem Patienten Psoriasis und Arthritis vorliegen, aber auch, wenn neben der Arthritis mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Daktylitis
- Nagelauffälligkeiten (Tüpfelung oder Onycholyse)
- ärztlich gesicherte Psoriasis bei einem Verwandten 1. Grades.

1.6.6. Systemische Arthritis

Die systemische Arthritis (Morbus Still) beginnt klassischerweise mit Fieber und flüchtigem Hautausschlag. Sie ist eine Arthritis in einem oder mehreren Gelenken und Fieber, das mit der Arthritis aufgetreten oder dieser vorangegangen ist und mindestens eine Dauer von 2 Wochen und an mindestens 3 Tagen intermittierend 39 Grad Celsius erreicht hat. Außerdem muss mindestens eines der folgenden Kriterien vorhanden sein:

- Exanthem
- generalisierte Lymphknotenschwellung
- Hepato-und/oder Splenomegalie
- Serositis.

1.6.7 Andere (undifferenzierte) Arthritis

Die undifferenzierte Arthritis und die Gruppe der anderen Arthritiden stellt eine zusammenfassende Gruppe für alle Arthritiden, die keiner oder mehr als einer Kategorie zugeordnet werden können.

1.7 Therapie der JIA

1.7.1 Medikamentöse Therapie

Die Grundprinzipien der medikamentösen Therapie der JIA basieren auf der analgetischen, antientzündlichen und immunsuppressiven Wirkung der verwendeten Substanzen (Martini et al, 2010). Zahlreiche verschiedene Stoffgruppen und Substanzen werden hierzu eingesetzt:

NSAR, Glucocorticoide, die sowohl lokal als auch systemisch in unterschiedlichen Therapieregimen angewandt werden, DMARDs und Biologika.

1.7.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Die nichtmedikamentösen Behandlungsmöglichkeiten vieler rheumatischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind von Bedeutung als Ergänzung zur medikamentösen Therapie (Takken et al, 2008). Hierzu zählen insbesondere der Einsatz von Physiotherapie, in spezialisierten Zentren Ergotherapie, Thermotherapie, Elektrotherapie, Ultraschalltherapie, Massage und Lymphdrainage. Daneben nehmen auch sportliche Aktivitäten und Bewegung eine sehr große Rolle ein. Es konnte belegt werden, dass Sport und Bewegung bei Kindern mit JIA in der Entwicklung und Krankheitsbewältigung helfen (Singh-Grewal et al, 2007). Psychologische und soziale Interventionen spielen ebenfalls eine zentrale Rolle in der Krankheitsbewältigung. Die operative Therapie steht am Ende der Maßnahmen. Die offene oder arthroskopische Synovialektomie wird eingesetzt.

1.8 Ziele dieser Arbeit

Diese Arbeit hat das Ziel, die systematische Erstellung einer Leitlinie für Kinder und Jugendliche mit JIA zu zeigen. Indem die Literatur systematisch, fachbezogenes Wissen nach den Prinzipien der Evidenzbasierten Medizin aufgearbeitet und die Planung und Durchführung eines Konsensusverfahrens unter nominalem Gruppenprozess und der Delphi-Methode durchgeführt wird, soll die Erstellung der Leitlinie gemäß den Standards der AWMF erreicht werden. Hierbei wird angestrebt, mindestens die Stufenklassifikation S2e und S2k zu erreichen. Die Berücksichtigung spezifischer pädiatrischer Gesichtspunkte bei der Erstellung der Leitlinie spielt eine zentrale Rolle. Es gilt Statements zu entwickeln, die den Adressaten der Leitlinie ermöglichen, Kindern und Jugendlichen mit JIA eine optimale medizinische Versorgung zukommen zu lassen, die auf einer korrekten und kritischen Literaturanalyse und dem interdisziplinären Konsensus von Experten innerhalb eines formalisierten Prozesses beruht. Schließlich soll die Leitlinie übersichtlich dargestellt und veröffentlicht werden.

2 METHODIK

2.1 Grundlagen

Die Grundlage für die Stufe-2-Leitlinie stellt die Stufe-1-Leitlinie „Juvenile Idiopathische Arthritis“ der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) von 2005 dar (Niehues, Rheumatologie Abschnitt H1 in Schnakenburg et al, 2005). Um dem zunehmend schneller werdenden Wandel der therapeutischen Möglichkeiten in der Kinder- und Jugendrheumatologie gerecht zu werden, wurde im Auftrag der GKJR die interdisziplinäre S2-Leitlinie der Therapie der JIA erstellt. Der Zeitraum für die Erstellung der Leitlinie streckt sich von Januar 2007 bis Dezember 2007. Der Auftrag für die Erstellung der Leitlinie erfolgte im Januar 2007 durch den Vorstand der GKJR an den Leitlinienkoordinator der GKJR. Die erstmalige Vorstellung der fertigen Leitlinie erfolgte auf der 17. Jahrestagung der GKJR auf der Insel Hombroich 2007. Veröffentlicht wurde die Arbeit in der Zeitschrift Klinische Pädiatrie 2008: Guellac N, Niehues T.: Interdisziplinäre S2-Leitlinie der juvenilen idiopathischen Arthritis. Klin. Pädiatr 2008; 220: 392-402.

2.2 Adressaten und Anwendungsbereich

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Therapie, Versorgung und Nachsorge von Patienten mit JIA befasst sind. Sie soll entsprechend der Definition von Leitlinien zur Entscheidungsfindung für Arzt und Patient bei therapeutischen Maßnahmen dienen.

Eine Anwendung der Leitlinien durch rheumatologisch unerfahrene Ärzte ist daher nicht sinnvoll. Das persönliche kollegiale Gespräch mit einem in der Kinder- und Jugendrheumatologie erfahrenen Arzt kann durch Leitlinien nicht ersetzt werden. Leitlinien entbinden den Arzt nicht von seiner Verpflichtung, individuell unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten die adäquate Vorgehensweise zu prüfen. Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst sowohl die ambulante als auch die stationäre Versorgung. Weitere Adressaten sind: Medizinisch-Wissenschaftliche Fachgesellschaften, Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Landesebene, Kostenträger, sowie die Öffentlichkeit zur Information. Hierfür wurden die Präsidenten verschiedener Fachgesellschaften, um die schriftliche Benennung eines Repräsentanten gebeten (Tabelle 3).

Tabelle 3 - Leitliniengruppe: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen

Fachgesellschaft/ Organisation	Name	Funktion in der LL-Gruppe	Institution
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Prof. Dr. med. Ina Kopp	Moderatorin der LL-Gruppe	AWMF, Marburg
Berufsverband für Kinder- und Jugendmedizin	Dr. med. Wolfram Singendonk	LL-Autor	Kinder- und Jugendärztliche Gemeinschaftspraxis, Berlin
Bundeselternsprecherin der Rheumaliga	Claudia Grave	LL-Autor	Deutsche Rheumaliga Elternkreis Hamburg, Rheumaklinik Bad Bramstedt, Kinderrheumatologisches Zentrum
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	Prof. Dr. med. Norbert Wagner	LL-Autor	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Klinik für Kinder und Jugendmedizin
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	Prof. Dr. med. Matthias Schneider	LL-Autor	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie
Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie	Nihal G. Güllac	Federführende LL-Autorin	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf , Helios Klinikum Krefeld Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	Prof. Dr. med. Arnd Heiligenhaus	LL-Autor	St. Franziskus Hospital Münster, Augenabteilung, Uveitis-Zentrum
Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie	Prof. Dr. med. Günther Dannecker	LL-Autor	Olgahospital Stuttgart, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrie 1
Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie	Dr. med. Ivan Foeldvari	LL-Autor	Hamburger Zentrum für Kinder und Jugendrheumatologie, Klinikum Eilbek
Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie	Dr. med. Michael Frosch	LL-Autor	Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie	Dr. med. Gerd Ganser	LL-Autor	St-Josef- Stift Sendenhorst, Kinder- und Jugendrheumatologie
Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie	Prof. Dr. med. Gerd Horneff	LL-Autor	Asklepios Klinik Sankt Augustin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie	Prof. Dr. med. Tim Niehues	Leitlinienkoordinator	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf , Helios Klinikum Krefeld Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Psychologischer Dienst St-Josef-Stift	Dipl. Psych. Arnold Illhardt	LL-Autor	St-Josef- Stift Sendenhorst, Kinder- und Jugendrheumatologie, Psychologischer Dienst
Verein für Förderung &	Katrin Wersing	LL-Autor	St-Josef- Stift

Unterstützung rheumatologisch erkrankter Kinder und deren Eltern			Sendenhorst, Kinder- und Jugendrheumatologie, Sozialdienst
Vereinigung für Kinderorthopädie	Dr. med. Martin Arbogast	LL-Autor	Rheumazentrum Oberammergau, Klinik für Rheumaorthopädie und Handchirurgie
Vereinigung für Kinderorthopädie	Prof. Dr. med. Rüdiger Krauspe	LL-Autor	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Orthopädische Klinik
Zentraler Verband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten	Marianne Spamer	LL-Autor	Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch Partenkirchen

2.3 Literaturrecherche

Nach Bestimmung des Themenkomplexes auf der Grundlage der Leitlinie von 2005 wurden die Suchbegriffe für die Literaturrecherche definiert. Auf dieser Basis wurde durch den Leitlinienkoordinator (T. Niehues) und die federführende Autorin (N.Güllac) eine systematische Literaturrecherche nach folgenden Suchkriterien durchgeführt. Als Datenbank wurde Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) verwendet. Die Suchbegriffe lauteten „juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis and therapy“. Der Stichtag für die Suche war der 30.06.2007. Auf diese Weise wurden 3138 Publikationen identifiziert. Es erfolgten weitere Sucheinschränkungen „humans, published in the last 3 years, all child: 1-18, clinical trial“. Die hieraus gefilterten 52 Veröffentlichungen wurden zunächst nach manuellem Ausschluss von Studien zur Diagnostik der JIA, Uveitis, Impfung, Transition und Rofecoxib und auf 22 Studien als Quellen beschränkt. Der manuelle Ausschluss von Rofecoxib erfolgte, aufgrund der verlorenen Zulassung von 2004 (Jüni et al, 2004), von Uveitits, Diagnostik, Impfung und Transition aufgrund anderer Zielgruppen. Basierend auf diesen Studien wurden mögliche Kernaussagen vorformuliert und den Teilnehmern 2 Wochen vor dem NGP zugeschickt.

2.4 Konsensusverfahren

2.4.1 Nominaler Gruppenprozess

Die Konsensusfindung erfolgte im Rahmen zweier Konferenzen am 9.Mai 2007 und 1. August 2007 in Düsseldorf unter der Leitung von Frau PD Dr. I. Kopp (AWMF) und Herrn Prof. Dr. T. Niehues sowie in einem abschließenden Delphiverfahren.

2.4.1.1 Nominaler Gruppenprozess am 09.Mai 2007

Die erste Konferenz am 9.Mai 2007 wurde von 10.00 bis 17.00Uhr abgehalten. Die Teilnahme lag bei 90% (17 Teilnehmer) der Eingeladenen. Nicht anwesend waren eingeladene Vertreter folgender Fachgesellschaften: der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Radiologie und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Zu Beginn wurden Kurzvorträge zur Einführung durch den Koordinator Prof. T. Niehues und die Methodikerin bzw. Moderatorin Frau PD Dr. I. Kopp gehalten. Diese umfassten die Einführung in die aktuellen methodischen Prinzipien der Leitlinienentwicklung (DELBI), die Technik des Konsensusverfahrens (Nominaler Gruppenprozess) und die Vorstellung der wichtigsten Studien. Den Teilnehmern wurde ihre Aufgabe in der Konsensusfindung erklärt. Im Anschluss wurden die bereits zugesandte Literatur und die Statements erneut vorgestellt. Es folgten Diskussionen und die Beschlussfassung im formalen Konsensusverfahren (NGP). Dabei wurden die Statements erneut überarbeitet, indem sie gegebenenfalls umformuliert oder verändert wurden. Es wurde dabei kapitelweise vorangegangen, indem jede Kernaussage und jeder dazugehörige Leitlinientext einzeln durch die Moderatorin aufgerufen wurde und diese dem nominalen Gruppenprozess entsprechend bestimmt wurde. Der nächste Schritt beinhaltete die Graduierung und Verabschiedung der Empfehlungen. Dies erfolgte nach dem Prinzip des nominalen Gruppenprozesses und nach Feldmann (Feldmann, 2000). Nachdem festgestellt wurde, dass noch Nachbearbeitungsbedarf in themenspezifischen Arbeitsgruppen besteht wurden Verantwortliche benannt und um fristgerechte Abgabe der Texte gebeten. Folgenden Arbeitsgruppen (AG) wurden gebildet: AG Basistherapeutika (Foeldvari, Ganser, Horneff, Niehues, Güllac), AG Chirurgische Therapiemaßnahmen (Arbogast, Krauspe, Güllac), AG Glukokortikoide (Frosch, Ganser, Niehues, Wagner, Güllac), AG NSAR (Foeldvari, Horneff, Niehues, Güllac), AG Psychologische und soziale Therapiemaßnahmen (Ganser, Grave, Illhardt, Wersing, Güllac), AG Symptomatische Therapie (Ganser, Spamer, Güllac).

Zuerst wurden die Konferenzteilnehmer gebeten den Leitlinien-Entwurf alleine durchzusehen und sich gegebenenfalls Notizen zu machen. Im Anschluss wurden die Stellungnahmen in einem Einzel-Umlaufverfahren durch die Moderatorin registriert. Alternative Vorschläge zu Formulierungen von Kernaussagen und daraus abgeleiteten Empfehlungen wurden in der Gruppe klargestellt und begründet. Der Erstentwurf und die dargelegten Alternativen wurden zur Abstimmung freigegeben. Nach dieser Abstimmung wurde in mehreren Diskussionsrunden ein letzter Entwurf, der in einer endgültigen Abstimmung bestätigt wurde, erstellt. Bis zur 2. Konsensuskonferenz wurden die einzelnen Kapitel von den einzelnen

Arbeitsgruppen überarbeitet und dem Koordinatorenteam zugesandt, Vorschläge für ein Behandlungsschema, bzw. Therapie-Algorithmen gesammelt und zusammengestellt.

2.4.1.2 Nominaler Gruppenprozess am 01. August 2007

Die Konsensuskonferenz am 01. August 2007 hatte das Ziel unter der Leitung von Frau PD Dr. I. Kopp (AWMF) die bisherigen Ergebnisse einzuarbeiten und ein Konsens für die überarbeiteten Kernaussagen bzw. Empfehlungen mittels des NGP zu erreichen. Es wurden drei Behandlungsschemata in Form von Flussdiagrammen entwickelt. Ein weiteres Autorenteam (Ganser, Horneff, Singendonk, Wagner, Güllac) wurde zur Ausformulierung eines einführenden Kapitels „Prinzipien der Therapie“ benannt.

2.4.1.3 Delphiverfahren vom 15.08.2007- 31.12.2007

Die endgültige Abstimmung von 3 Kernaussagen (Statements zu Etanercept, Sulfasalazin und Anakinra) für die noch kein Konsens erzielt werden konnte sowie des überarbeiteten Volltextentwurfs erfolgte mittels der Delphi-Methode im Zeitraum vom 15.08.2007 – 31.12.2007. Adressaten waren alle Mitglieder der Leitliniengruppe. Dabei wurden folgende Angaben erfragt: Zustimmung, keine Zustimmung, konkrete und begründete Änderungsvorschläge. Die Ergebnisse dieser ersten Befragung (erste Delphirunde) wurden zusammengefasst, der Leitliniengruppe zurückgespiegelt und die nicht konsensfähigen Abschnitte mit Änderungsvorschlägen erneut zur Abstimmung gebracht (2. Delphirunde). Das Leitlinienmanuskript wurde danach in die externe Begutachtung gegeben und hiernach abschließend in der Leitliniengruppe schriftlich abgestimmt (3. Delphirunde). Der Gesamtentwurf der Leitlinie mit Kernaussagen und Empfehlungen wurde hiernach im starken Konsens (Zustimmung von mehr als >95% der Teilnehmer) verabschiedet.

2.5 Klassifikation der Evidenzgrade und der Empfehlungsgrade

2.5.1 Graduierung der Evidenz

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien von Feldmann (Feldmann, 2000).

Tabelle 4 - Graduierung der Evidenz nach (Feldmann, 2000)

Grad	Evidenz
I	> 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) guter Qualität
II	Einzelne RCT, ≥ 1 kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie oder > 1 RCT von weniger guter Qualität Kohorten- oder Fallkontrollstudien bevorzugt von mehr als einer Forschungsgruppe oder von mehr als einem Zentrum, Beobachtung von sehr deutlichen Effekten innerhalb unkontrollierter Studien
III	Expertenmeinung, klinische Erfahrung oder deskriptive Studien, Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien von weniger guter Qualität

Die Vergabe der Evidenzgrade berücksichtigt neben dem Studiendesign auch die Qualität ihrer Durchführung und Auswertung. Die initiale Bewertung der Studien und die Ableitung von Kernaussagen erfolgt durch die Leitlinienkoordinatoren und wurden im Anschluss mit den anderen Teilnehmern der Konsensuskonferenzen abgestimmt.

2.5.2 Formulierung und Graduierung der Empfehlungen

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Graduierung der Empfehlungen die Kategorien von Feldmann.

Tabelle 5 - Graduierung der Empfehlungen (Feldmann, 2000)

Grad	Empfehlung
A	Gute Evidenz <u>für</u> die Durchführung der Maßnahme/Therapie
B	Mäßige Evidenz <u>für</u> die Durchführung der Maßnahme/Therapie
C	Wenig Evidenz <u>für</u> die Durchführung der Maßnahme/Therapie
D	Mäßige Evidenz <u>gegen</u> die Durchführung der Maßnahme/Therapie
E	Gute Evidenz <u>gegen</u> die Durchführung der Maßnahme/Therapie

Die Formulierung und Graduierung der Empfehlungen auf der Basis der Kernaussagen enthält explizit und implizit auch wertende Elemente und erfolgte im Rahmen des strukturierten Konsensusverfahrens. Sie berücksichtigt die Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenzen, d.h. ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das Deutsche Gesundheitssystem, Präferenzen der Patienten sowie die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag, insbesondere in den verschiedenen Versorgungsbereichen. Aufgrund dieser Konsensusaspekte konnten in begründeten Fällen Abweichungen vom Evidenzgrad vorgenommen werden.

2.6 Interne Überprüfung der Methodik

Die methodische Überprüfung der Leitlinie unter Berücksichtigung der 34 Kriterien von DELBI wurde bei der Entwicklung der Leitlinie mehrfach durch die Leitlinienkoordinatoren (N. Güllac und T. Niehues) durchgeführt, um die interne Validität zu gewährleisten. Die einzelnen Fragen werden mit Hilfe einer 4-Punkte-Skala eingestuft, die von 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (trifft uneingeschränkt zu) reicht. Diesen folgen konkrete Hinweise auf die Voraussetzungen für die Vergabe der einzelnen Antwortkategorien(1-4). Diese Größe misst das Ausmaß, in dem ein Kriterium erfüllt wurde. Dieses Vorgehen wurde zu den unterschiedlichen Entwicklungsstadien der Leitlinie durchgeführt. Ganz am Anfang der Arbeit wurde dieses Instrument herangezogen, um von Beginn an sicherzustellen, dass die methodische Richtigkeit des Entwicklungsprozesses garantiert wird. Zwischen den beiden Konferenzen diente es der Sicherstellung der Hauptziele und am Ende der letzten Delphi-Runde zur Bestätigung bzw. Rückmeldung, dass die anfangs gesetzten Ziele der einzelnen Ebenen nach Durchführung verschiedener Änderungen durch die unterschiedlichen Leitlinienautoren nicht verändert wurden. Die Bewertung mittels DELBI erfolgte unter der Expertise von Frau Prof. Dr. med. Ina Kopp als Beauftragte des Clearingverfahrens der AWMF und Moderatorin der Konferenzen.

Abbildung 1 - Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI); Fassung 2005/2006 ohne Domäne 8 (2008) – Kurzversion

Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck		1	2	3	4
1	Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.				
2	Die in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen/Probleme sind differenziert beschrieben.				
3	Die Patienten, für die die Leitlinien gelten soll, sind eindeutig beschrieben				
Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen		1	2	3	4
4	Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein				
5	Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt.				
6	Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.				
7	Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.				
Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung		1	2	3	4
8	Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.				
9	Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz ist klar beschrieben.				
10	Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.				
11	Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.				
12	Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.				
13	Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.				
14	Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinien ist angegeben.				
Domäne 4: Klarheit und Gestaltung		1	2	3	4

15	Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.				
16	Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.				
17	Schlüsseempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren.				
18	Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen.				
Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit		1	2	3	4
19	Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlungen werden diskutiert.				
20	Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt.				
21	Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und/ oder die Überprüfungs-kriterien.				
Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit		1	2	3	4
22	Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig.				
23	Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppen wurden dokumentiert.				
Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem		1	2	3	4
24	Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.				
25	Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.				
26	Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.				
27	Es ist eine Strategie / ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.				
28	Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben				
29	Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt.				

2.7 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Das Leitlinienmanuskript wurde in die externe Begutachtung an folgende nationale Experten gegeben: H.-I. Huppertz, ehemaliger Leitlinienkoordinator der GKJR bis 1999, H. Michels, Direktor der Kinderrheumaklinik in Garmisch-Partenkirchen und C. Specker, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Rheumazentrum Westliches Ruhrgebiet. Über die Annahme oder Ablehnung von Änderungsvorschlägen aus der Begutachtung wurde im Rahmen einer letzten schriftlichen Abstimmung innerhalb der Leitliniengruppe entschieden. Hierbei wurde nach den letzten Korrekturvorschlägen gebeten, die von den Koordinatoren bewertet und gegebenenfalls eingearbeitet wurden. Abschließend wurde die Leitlinie von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften bzw. Organisationen formal verabschiedet.

2.8 Verbreitung und Implementierung

Die S2-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ wird in folgenden Formaten publiziert: eine Kurzversion in deutscher und englischer Sprache (Guellac et al.: Interdisziplinäre S2-Leitlinie der juvenilen idiopathischen Arthritis. Klin. Pädiatr 2008; 220: 392-402), eine Vollversion einschließlich Methodenreport im Internet (www.awmf-leitlinien.de), eine geplante Vollversion in englischer Sprache im Internet (Guidelines International Network, GIN: www.g-i-n.net). Die Implementierung der Leitlinie wird aktiv von den Mitgliedern der Leitliniengruppe unterstützt durch Kongressvorträge auf nationalen Kongressen der Pädiatrie, Rheumatologie, Kinder und Jugendrheumatologie und Versorgungsforschung und Seminare in Einrichtungen, die Kinder mit Juveniler Idiopathischer Arthritis versorgen.

2.9 Geplante Evaluierung

Die Evaluierung wird anhand der Kinder-Kerndokumentation erfolgen. Die Kerndokumentation stellt ein wichtiges Instrument der Versorgungsforschung dar und dient innerhalb der GKJR u.a. der Qualitätssicherung und Aufdeckung der Praxisvariation. Die Dokumentation beschränkt sich auf die Erfassung von wenigen Aussagekräftigen Parametern, um in der Routine praktikabel zu sein. Längsschnittuntersuchungen der Daten der Kerndokumentation können perspektivisch eine Beurteilung von Wirksamkeit und Akzeptanz der in der Leitlinie definierten Behandlungsstrategien ermöglichen und helfen, Standards bei der Therapie der chronischen Arthritis im Kindesalter zu entwickeln. Darüber hinaus wird grundsätzlich empfohlen, dass sich die Dokumentation z.B. im Rahmen des einrichtungsinternen Qualitätsmanagements, bei der Erstellung von Qualitätsberichten, in Konzepten der integrierten Versorgung oder in Projekten der Versorgungsforschung an den Kernaussagen und Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie orientiert.

2.10 Finanzierung /Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der Leitlinie wurde ausschließlich durch die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie finanziell gefördert. Diese Mittel wurden eingesetzt für die im Rahmen der Planungstreffen und Konsensusverfahren angefallenen Kosten (Reisekosten und Verpflegung) sowie Kosten für Büromaterial. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenskonflikten, vor allem gegenüber der Industrie, vor (Anlage 2).

2.11 Gültigkeit

Diese Leitlinie ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. bis spätestens März 2010 gültig. Eine zweijährige Überarbeitung und Herausgabe gemessen ab dem Zeitraum der schriftlichen Publikation wird angestrebt, um dem zunehmend schneller werdenden Wandel der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in der Kinder- und Jugendrheumatologie gerecht zu werden. Das Aktualisierungsverfahren hat bereits stattgefunden. Das Manuskript wurde erneut durch N. Güllac federführend aktualisiert und überarbeitet (Konferenz 15.01.2010 in Krefeld) und ist zur Publikation eingereicht (siehe Anlage 1).

3. ERGEBNISSE: Interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis

3.1 Ziele dieser Leitlinie

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Zuweisung der Patienten an Ärzte und Ärztinnen mit entsprechender Kompetenz und Erfahrung in der Behandlung der JIA. Die Ziele der Therapie sind die Entzündungsbehandlung mit entsprechender Schmerzbekämpfung, die Kontrolle der Grunderkrankung, die Vermeidung von körperlicher Behinderung durch Gelenkkontrakturen, Gelenkdestruktion, Wachstumsstörung in den betroffenen Gelenken mit der Folge von Fehlstellungen, Erhalt der Sehkraft, Vermeidung der Schädigung innerer Organe, Unterstützung bei psychosozialer Belastung des Patienten und der Familie, Gewährleistung einer weitgehend störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen. Diesen Zielen wird man sich durch eine koordinierte, problemorientierte und multidisziplinäre Betreuung mit einer gesicherten Kommunikation aller Beteiligten nähern. Die Versorgung rheumakranke Kinder und Jugendlicher bedeutet eine kontinuierliche Rehabilitation mit sozialer Teilhabe und bei möglichst uneingeschränkter Lebensqualität. Sie wird nach strukturierter Übergabe (Transition) an Einrichtungen der Erwachsenen Rheumatologie fortgesetzt. Zur Qualitätssicherung sind eine Teilnahme an der Kerndokumentation und eine Zertifizierung der Behandlungsstätte anzustreben. Eine rechtzeitige Diagnostik (innerhalb von 1 bis 2 Monaten) sowie Erfassung der Krankheitsaktivität auf validierten Skalen: PED ACR 30 inklusive CHAQ, VAS sind zur Evaluierung des Therapieerfolges wesentlich.

3.2 Kausale Therapie

Eine kausale Therapie steht aufgrund der unbekanntten Ätiologie der JIA nicht zur Verfügung.

3.3 Medikamentöse Therapie

3.3.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR wirken über die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase und werden meist gut vertragen. Hauptsächliche Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, zentralnervöse Störungen wie z.B. Konzentrationsstörungen und selten interstitielle

Nephritis. Die Wirksamkeit ist belegt für Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen (Evidenzgrad I für alle 3 Wirkstoffe) und Indometacin (Evidenzgrad II).

Tabelle 6: NSAR

Arzneimittel	Dosierung (mg/kgKG/Tag)	Zulassung	Hinweis	Evidenz- und Empfehlungsgrad	Literatur
Diclofenac	2-3 in 3 Einzeldosen bei Retardpräparaten 1 Einzeldosis möglich	bei Kindern unter 6 Jahren nicht zugelassen	vorteilhaft ist die lange Halbwertszeit neuerer Retardpräparate	I-A	(Haapasiri et al, 1983; Laxer et al, 1988)
Ibuprofen	20-40 in 3-4 kleinen Einzeldosen	bei Kindern unter 6 Monaten nicht zugelassen	vorteilhaft ist die Verfügung einer Suspension	I-A	(Giannini et al, 1990)
Indometacin	1-3 in 2-3 Einzeldosen	bei Kindern unter 2 Jahren nicht zugelassen	vorteilhaft ist die Verfügung einer Suspension die gastrointestinale und renale Verträglichkeit ist zu beachten	II-A	(Stoeber et al, 1971)
Naproxen	10-15 in 2 Einzeldosen	bei Kindern unter 1 Jahren nicht zugelassen	einziges NSAR für Kleinkinder, das in nur 2 Dosen täglich appliziert wird als Suspension in Deutschland nur über „internationale Apotheke“ erhältlich	I-A	(Kvien et al, 1984; Laxer et al, 1988; Leak et al, 1988)

Konsensusstatement

NSAR werden als initiale Therapie der JIA empfohlen (Evidenz- und Empfehlungsgrad IA).

3.3.2 Glucocorticoide (GC)

Intraartikuläre Injektionen von Depot-Kortikosteroiden stellen eine hochwirksame und komplikationsarme Therapieoption dar (Evidenzgrad II) (Buttgereit et al, 2000 und 2002). Sie können fakultativ als initiale Therapie eingesetzt werden. Die Behandlungsergebnisse im Kurz- und auch im Langzeitverlauf sind mit Triamcinolonhexacetonid signifikant besser als mit Triamcinolonacetonid, unabhängig von Krankheitsdauer und Ausmaß der lokalen Entzündung (Zulian et al, 2003 und 2004). Triamcinolonacetonid ist für Kinder unter 6 Jahren nicht zugelassen. Triamcinolonhexacetonid ist für Kinder unter 3 Jahren nicht zugelassen. Unerwünschte Wirkungen treten selten auf. Gelenkinfektionen treten bei Einhaltung der RKI – Empfehlungen zur Durchführung intraartikulärer Injektionen sehr selten auf.

Tabelle 7: Intraartikuläre Injektionen

Arzneimittel	Dosierung (mg/kgKG)	Hinweis	Evidenz- und Empfehlungsgrad	Literatur
Triamcinolonhexacetonid	0,5 -1 in große Gelenke entsprechend angepasst in kleinere Gelenke	Injektionen in das gleiche Gelenk sollten nicht beliebig wiederholt werden (maximal 1x/Quartal) Nach Injektionen in tragende Gelenke sind diese für max. 24h zu entlasten	I-B	(Zulian et al, 2003 und 2004)

Konsensusstatement

Intraartikuläre Injektionen von kristalloidem Steroid (Triamcinolonhexacetonid) werden zur lokalen Therapie empfohlen und können fakultativ auch als initiale Therapie eingesetzt werden. Dabei ist eine Besserung hinsichtlich der Schmerzen, und der Beweglichkeit belegt (Empfehlungsgrad IIA). Triamcinolonhexacetonid ist effektiver als Triamcinolonacetonid in der lokalen Remissions – Induktion (Evidenz- und Empfehlungsgrad IB).

Glucocorticoide können systemisch als schnell wirksame Substanzen bei hochaktiver Erkrankung eingesetzt werden. Indikationen sind: die Überbrückung des Zeitraums bis zum Wirkungseintritt sog. DMARD`s (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs), die systemische juvenile idiopathische Arthritis (M. Still), seropositive Polyarthritits und therapierefraktäre Uveitis (s. Uveitis -Leitlinie). Trotz der weitverbreiteten Anwendung existieren keine standardisierten Therapieregime und Dosierungen, sondern ausschließlich Empfehlungen in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter. Systemische GC sind erst ab dem Klein-/Schulkindalter zugelassen. Die verschiedenen GC-Dosierungen und Therapieregime sind in Tabelle 5 aufgeführt (alle Evidenzgrad III) (Kirwan, 1995; Miller, 1980; Picco, 1996; Prieur, 1993).

Tabelle 8: Systemische Applikation von Glucocorticoiden

	Dosierung und Arzneimittel	Hinweis
orale Hoch-Dosis-Therapie	$\geq 1,0 - 2$ mg/kg/d Prednisolon-Äquivalent	bei längerer Anwendung über mehrere Wochen sind immer relevante Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis zu erwarten
orale Mittel-Dosis-Therapie	$0,2$ und $< 1,0$ mg/kg/d Prednisolon-Äquivalent	bei längerer Anwendung über mehrere Wochen sind immer relevante Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis zu erwarten.
orale Niedrig-Dosis-Therapie	$< 0,2$ mg/kg/d Prednisolon-Äquivalent (1. Dekade) bzw. ≤ 4 mg/m ² Körperoberfläche (ab 2. Dekade)	v.a. bei der erosiven meist seropositiven Polyarthritis eingesetzt GC-Langzeitnebenwirkungen sehr gering individuell unterschiedliche Nebenwirkungen Wachstumsstörungen sehr selten
Pulstherapie	$> (5) - 10$ mg/kg Prednisolon-Äquivalent (oral), üblicherweise 10-30 mg/kg Methylprednisolon intravenös (maximal 1g/Gabe) für 1 -3 Tage	bei Intervallen von ≥ 4 Wochen geringeres Langzeit-Nebenwirkungs-Risiko als bei oraler Mittel- oder Hochdosis-Therapie (Wachstum, Adipositas, Hypertonie).

Die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen korreliert bei systemischer Behandlung im Wesentlichen mit der Dauer der Therapie und Höhe der Dosis (kumulative Dosis). Neben iatrogenem Cushing-Syndrom und oft irreversibler Wachstumshemmung sind unter hochdosierter Langzeitbehandlung bedeutsam: Infektionsgefährdung, arterielle Hypertonie, Myopathie, Verhaltens- und Wesensveränderungen, Knochenmineralisationsstörung, diabetische Stoffwechsellage, Thromboseneigung, Magen-Darm-Ulzera mit Blutungen, Katarakt und Glaukom, Atrophie des subkutanen Gewebes, Steroid-Akne u.a.

Konsensusstatement

GC in systemischer Applikation werden als schnell wirksame Substanzen bei hoher Krankheitsaktivität empfohlen. Sie sind z.B. indiziert bei: systemischen Manifestationen, Organmanifestationen und zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von DMARDs (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA). Ein mehrmonatiger Einsatz von systemischen GC bei anderen Verlaufsformen kann nicht empfohlen werden. Ein langfristiger Einsatz in der Dosis $\geq 0,2$ mg/kg/d ist wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht zu empfehlen (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).

3.3.3 Methotrexat, Biologika; Basistherapeutika und Immunsuppressiva

Konsensusstatement

Basistherapeutika und Immunsuppressiva werden bei schweren Fällen der JIA eingesetzt, wenn NSAR oder lokale Therapiemaßnahmen (intraartikuläre Instillation von Steroiden) nicht zum Erfolg geführt haben. Sie können mit NSAR und Steroiden kombiniert werden. Gemeinsam ist den Medikamenten ein langsamer Wirkungseintritt, der bis zu 3 Monate und länger dauern kann.

3.3.3.1 *Methotrexat*

Methotrexat wird innerhalb der Basistherapeutika und Immunsuppressiva am häufigsten eingesetzt. Bei Therapiebeginn ist die orale Applikation kindgerechter. Bei höherer Dosierung ist die parenterale, meist subkutane Gabe möglich. Eine sichere Kontrazeption ist erforderlich. Bei leichten Nebenwirkungen ist der Einsatz von Folsäure in der Dosierung von 1x1mg pro Tag oder 1x 5mg pro Woche 24-48h nach Methotrexatapplikation zu empfehlen. Methotrexat ist erst ab dem Kleinkindalter zugelassen. Die Prophylaxe mit Folsäure kann vertreten werden (Gao et al, 2003; Niehues et al, 2004; Ruperto et al 2007). Eine Anfangsdosierung von 10-15 mg/m²/Woche in einer Einzeldosis wird empfohlen. Eine maximale Steigerung der Dosis auf 20mg/m²/Woche ist möglich (Niehues et al, 2004).

Konsensusstatement

Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit ist MTX zur Verminderung der Krankheitsaktivität zu empfehlen. Indikation besteht bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR und/oder intraartikulärer Steroidapplikationen, hohem Steroidbedarf und/oder hoher Krankheitsaktivität. Die Wirksamkeit von Methotrexat ist bei einer parenteralen oder oralen Gabe von 10 - 15mg/m²/Woche in einer Einzeldosis in der Regel erreicht (Evidenz- und Empfehlungsgrad IA).

3.3.3.2 *Biologika (TNF – alpha – Blocker)*

Die Biologika stellen eine neue Medikamentengruppe dar. Die TNF-Inhibition durch monoklonale Antikörper oder ein lösliches Tumornekrosefaktorrezeptor-Immunglobulin-Fusionsprotein (Etanercept) erweist sich als wirksam (Lovell, 2006) (Evidenzgrad I). Bisher ist lediglich Etanercept im Kindesalter abschließend geprüft und bei aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis bei Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine solche nicht vertragen,

zugelassen (I) (Horneff et al, 2000 und 2004). Die Zulassung von Adalimumab zur Behandlung der polyartikulären JIA ist beantragt. Vor Therapiebeginn sollte eine chronische Infektion ausreichend behandelt oder ausgeschlossen sein (z.B. Tuberkulose). Bei allen TNF – Inhibitoren sind die Langzeitrisiken noch nicht absehbar.

Etanercept

Die Verbesserung klinischer und labormedizinischer Parameter, auch bei zuvor therapieresistenten Patienten ist gezeigt. Bei guter Verträglichkeit tritt die Wirkung in der Regel innerhalb von 4 Wochen ein. Die Therapierisiken sind gering, potentielle Häufung und Aggravierung von Infektionen sind bislang nicht erkennbar. Etanercept ist erst ab dem 4. Lebensjahr zugelassen (Horneff et al, 2000 und 2004). Die Induktion von Autoimmunopathien wird kontrovers diskutiert. Es wird eine Dosierung von 0,4 mg/kg 2mal pro Woche und 0,8mg/kg 1mal wöchentlich bei kleinen Kindern empfohlen (Horneff et al, 2000 und 2004).

Konsensusstatement

Die Wirksamkeit von Etanercept ist nachgewiesen. Indikation besteht bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR und intraartikulären Steroidapplikationen und fehlendem Ansprechen auf MTX oder von Kombinationen von MTX und anderen Basistherapeutika oder bei Unverträglichkeit von MTX (Evidenz- und Empfehlungsgrad IB).

Adalimumab (keine Zulassung für Kinder)

Bislang sind nur Ergebnisse des offenen Teils einer kontrollierten doppelblind-randomisierten Studie in Abstractform publiziert. Die Verbesserung klinischer und labormedizinischer Parameter ist gezeigt. Bei guter Verträglichkeit tritt die Wirkung rasch ein. Therapierisiken bestehen wahrscheinlich in der Häufung und Aggravierung von Infektionen und in der Induktion von Autoimmunopathien. Eine Dosierung von 24 mg/m² subcutan 1mal pro 2 Wochen wird empfohlen. Bei einem Gewicht bis 30kg sollten 20mg/2 Wochen und ab einem Gewicht von 30 kg 40mg/2Wochen eingesetzt werden.

Infliximab (keine Zulassung für Kinder)

Die Verbesserung klinischer und labormedizinischer Parameter ist bislang nur in offenen Fallserien dargestellt. Eine kontrolliert doppelblind-randomisierte Studie ist nach dem Literatursuche-Stichtag veröffentlicht worden, jedoch zeigt diese keine eindeutigen Ergebnisse und erfordert somit weitere Untersuchungen von Infliximab in der Therapie von Kindern mit JIA (Ruperto et al, 2007). Therapierisiken sind neben Infusionsreaktionen und allergischen Reaktionen ein erhöhtes Infektionsrisiko. Eine Dosierung von 3 mg/kgKG i.v.

1x/Monat und später alle 2 Monate wird empfohlen. Auf einen schnellen, oft unmittelbaren Wirkeintritt ist zu achten.

Anakinra (keine Zulassung für Kinder)

Anakinra ist ein Interleukin-1-Rezeptorantagonist. Die Verbesserung klinischer und labormedizinischer Parameter ist bislang in offenen Fallserien der systemischen JIA gezeigt. Es existieren keine kontrollierten Studien.

Konsensusstatement

Bei fehlendem Ansprechen auf i.v. Glucocorticoid – Pulse, NSAR und MTX und Etanercept wird bei systemischer JIA ein Einsatz von Anakinra empfohlen (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).

3.3.3.3 *Basistherapeutika und Immunsuppressiva*

Leflunomid (keine Zulassung für Kinder)

In einer doppelblind durchgeführten Studie über 32 Wochen bei 94 Kindern erwies sich Leflunomid im Vergleich zu MTX als schwächer wirksam (Silverman et al, 2005). Für Schulkinder gilt eine Dosis über 3 Tage zu 100mg/d, ab dem 4. Tag 10mg/d bei einem Körpergewicht von unter 20kg. Alternierend ist eine Dosis zwischen 10 und 20mg/d zwischen 20 und 40 kg KG, und eine Dosis von 20mg/d ab einem Gewicht von 40kg zu wählen (Gao et al, 2003). Bei Niereninsuffizienz, schweren Immundefekten, eingeschränkter Knochenmarksbaufunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie ist Leflunomid kontraindiziert. Eine lange Halbwertszeit ist zu beachten. Bei Kombination mit hepatotoxischen DMARDs kann das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöht werden. Als häufige Nebenwirkung stellt sich eine leichte Blutdruckerhöhung ein. Eine sichere Kontrazeption ist erforderlich.

Sulfasalazin

Eine geringe Wirksamkeit nach 24 Wochen Therapiedauer ist in einer placebo-kontrollierten randomisierten Studie belegt (Rossum et al, 1998 und 2007). Das Medikament zeigt möglicherweise bei der Behandlung von Patienten mit der JIA Subgruppe Enthesitis-Arthritis eine gute Effektivität. Sulfasalazin ist ein mäßig sicheres Medikament. Es ist nicht geeignet für den Einsatz bei systemischer JIA, da es mit der Auslösung von dem Makrophagen-aktivierendem Syndrom in Verbindung gebracht wird. Bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel und einer Hypersensitivität gegenüber Sulfonamiden darf es nicht eingesetzt werden. Sulfasalazin darf ab dem 6. Lebensjahr verabreicht werden.

Einschleichend ist mit einer Dosis von 12,5mg/kgKG/d zu beginnen, die dann auf bis 30-50mg/kg/d in 2-3 Einzeldosen gesteigert werden kann.

Azathioprin (keine Zulassung für JIA)

Die Wirksamkeit ist in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 16 Wochen geprüft. Nach 8 Wochen wurde die JIA Krankheitsaktivität gering reduziert (Kvien et al, 1986). Bei 2 Patienten musste die Therapie wegen schwerer Nebenwirkungen (u.a. Leukopenie) abgebrochen werden. Die Bestimmung der Thiopurinmethyltransferase (TPMT) kann zur Vermeidung schwerer Nebenwirkungen beitragen. Eine Dosierung von 1,5-2-3 mg/kgKG/Tag in 1-2 Einzeldosen kann eingesetzt werden.

Konsensusstatement

Die Wirksamkeit von Sulfasalazin und Leflunomid und Azathioprin ist nachgewiesen. Wenn MTX und Etanercept nicht wirken oder eingesetzt werden können, dann wird der Einsatz von Sulfasalazin (z.B. bei Enthesitis assoziierter Arthritis) oder Leflunomid oder Azathioprin empfohlen (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIB).

Cyclosporin A (keine Zulassung für JIA)

Zur Wirksamkeit liegen keine kontrollierten Studien vor. In mehreren nicht-kontrollierten Studien wurde aber ein Effekt beschrieben (Pistoia et al, 1993; Reiff et al, 1997). Eine Dosierung von 3-5mg/kg in 2 Einzeldosen ist angestrebt. Bei der JIA sollte ein Talspiegel zwischen 100-150ng/ml bestehen. Es besteht die Gefahr schwerer Nebenwirkungen (insb. Nephrotoxizität, arterielle Hypertension).

3.4 Nicht-medikamentöse Therapie

3.4.1 Physiotherapie, Ergotherapie und Hilfsmittel

Ohne adäquate Physio- und Ergotherapie ist die Behandlung von Patienten mit JIA nicht möglich (Evidenzgrad II) (Epps et al, 2005; Klepper, 1999; Malleson et al, 1996; Singh-Grewal et al, 2006). Sie sind notwendige Eckpfeiler der langfristigen Versorgung (De Jong et al, 2003). Die Therapieziele der Physiotherapie sind in der Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 9: Therapieziele der Physiotherapie

Ziele der Physiotherapie
• Entspannung und Schmerzlinderung
• Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit
• Vermeiden von Kontrakturen
• Dehnen und Aktivieren der entsprechenden Muskulatur
• Aufbau der Muskelkraft
• Ausdauertraining
• Bahnen physiologischer Bewegungsabläufe

Die Ergotherapie hilft zur Verbesserung körperlicher und sozialer Folgeerscheinungen. Hierzu gehört die funktionelle Therapie mit passiv-assistivem Bewegen der oberen Extremität, speziell der Hand- und Fingergelenke, funktionelles Training über spezielle handwerkliche Materialien, Gelenkschutztraining, Arbeitsplatzgestaltung sowie Herstellung und Kontrolle von Hilfsmitteln (Powell et al, 2005). Schulungsmaßnahmen der Eltern bzw. Jugendlicher sind wichtig für die regelmäßige häusliche Physiotherapie sowie die Anpassung und der Einsatz gelenkentlastender und achsenkorrigierender Hilfsmittel.

Konsensusstatement

Strukturierte Behandlungen durch einen Physiotherapeuten/Ergotherapeuten in Kombination mit der medikamentösen Therapie und Anleitung zur krankheitsadaptierten täglichen Übungsbehandlung werden empfohlen, um die Gelenkbeweglichkeit zu erhalten bzw. zu verbessern (Empfehlungsgrad IIA). Speziell angefertigte Hilfsmittel zur Korrektur von Achsenabweichungen, Vermeidung von Fehlbelastungen, Stabilisierung der Gelenke (z.B. Hand-, Finger-, Fußorthesen) werden individuell empfohlen, nach individueller Empfehlung getragen und sind wirksam (Evidenz- und Empfehlungsgrad IB).

3.4.2 *Thermotherapie*

Kälteapplikation (Eisanwendung z.B. Eischips/milde Kälte z.B. Alkoholwickel, Kaltluft) wirkt an den Gelenken schmerzlindernd, entzündungshemmend und abschwellend. Sie ist im akuten Stadium effektiv (Evidenzgrad II). Die Applikationsdauer sollte bei 10-15 Minuten liegen. Wärme (Fangopackung / Gel – Packung / Heiße Rolle) wirkt über die Durchblutungsförderung schmerzlindernd und muskelentspannend. Sie wird im nicht akuten Stadium direkt an den Gelenken eingesetzt, kann auf die hypertone Muskulatur in jedem Stadium der Erkrankung appliziert werden.

3.4.3 Elektro-, Ultraschalltherapie, Massage, Lymphdrainage

Ultraschall wirkt im Sinne einer hochfrequenten Micromassage des Gewebes (Evidenzgrad III) (Tiefenwärme). Elektrische Ströme und Phonophorese werden zur Schmerzlinderung, Entzündungshemmung und Verbesserung der Durchblutung von Haut und Muskulatur eingesetzt. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) als Gleichstromtherapie besitzt den Vorteil, dass sie auch zur Heimtherapie bei chronischen Gelenkschmerzen, Enthesitiden und Schmerzverstärkungssyndromen eingesetzt werden kann (Evidenzgrad III). Nicht alle elektrotherapeutischen Verfahren können im Kindesalter angewandt werden. Bedenken bestehen bei zu hoher Stromstärke oder Überwärmung im Bereich der Wachstumsfuge, da Schädigungen der Wachstumsfuge, des Knorpels oder wachsenden Knochens entstehen können. Die Massage wirkt schmerzlindernd, entspannend, gewebelösend und abschwellend. Durch weiche entspannende Massage werden hypertone Muskelgruppen, die das Gelenk in der Schonhaltung fixieren, reflektorisch detonisiert. Mit Hilfe der Lymphdrainage lässt sich der Druck in akut entzündeten Gelenken reduzieren und somit die Schmerzen und die Schmerzschonhaltung verringern.

Konsensusstatement

Der Einsatz von Thermo-therapie, Elektro-, Ultraschalltherapie, Massage und Lymphdrainage ist zu empfehlen. Die Kältetherapie ist bei akuten Gelenkentzündungen, Elektro- und Ultraschalltherapie bei Enthesitiden und Tenosynovitiden zu empfehlen (alle Evidenz- und Empfehlungsgrad II/IIIA).

3.4.4 Sportliche Aktivitäten und Bewegung

Langzeitstudien zu juveniler Arthritis und körperlicher Aktivität stehen aus. Dennoch ist die Erfahrung rheumatologisch tätiger Kinderärzte, dass Sport Kindern und Jugendlichen mit JIA in ihrer Entwicklung helfen kann (Takken et al, 2003). Der positive Effekt dosierter sportlicher Aktivität in Bezug auf Gelenkbeweglichkeit und soziale Integration innerhalb von kontrollierten Übungsprogrammen ist belegt (Evidenzgrad II) (Takken et al, 2003). Sport kann nach individueller Absprache im schmerzfreien Bereich durchgeführt werden.

Konsensusstatement

Der Einsatz von sportlichen Aktivitäten ist zu empfehlen, abhängig vom Beschwerdebild sollte auf gelenkentlastende und -schonende Sportarten geachtet werden (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIA).

3.5 Chirurgische Therapiemaßnahmen

Zur Einschätzung der offenen und geschlossenen arthroskopischen Synovektomie in der Behandlung von JIA gibt es nur Studien mit dem Evidenzgrad III (Toledo et al, 2006). Die operative Therapie steht am Ende der Maßnahmen. In Einzelfällen kann die offene oder arthroskopische Synovialektomie eine effektive Therapie sein. Die Indikation sollte nur nach einem interdisziplinären Gespräch zwischen Chirurgen und Kinderrheumatologen gestellt werden. Eine adäquate physiotherapeutische Nachbehandlung ist erforderlich (Toledo et al, 2006).

Konsensusstatement

Die Indikation für eine offene oder arthroskopische Synovialektomie sollte nur nach ausbleibendem Erfolg der konservativen Therapiemaßnahmen erwogen werden (Empfehlungsgrad IIIC).

3.6 Psychologische und soziale Interventionen

Die Literatursuche ergab zu psychologischen und sozialpädagogischen Interventionsmaßnahmen keine kontrollierten oder offenen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit JIA. Die folgenden Empfehlungen beruhen ausschließlich auf Expertenmeinungen und lassen sich durch lange klinische Erfahrungen begründen. Psychische Probleme und Störungen (siehe Tabelle 7) können als Belastungsreaktion auf die Erkrankung selbst oder als krankheitsunabhängige Begleiterscheinung auftreten und haben großen Einfluss auf die (Langzeit-) Compliance der Patienten.

Tabelle 10: Mögliche psychologische Störungen

Psychologische Störungen
• Negative Veränderung von Selbst- und Körperkonzept
• Entwicklung von irrationalen und belastenden Krankheits- und Behandlungskonzepten
• Nachteilige Auswirkungen auf die Lebensqualität
• Erleben von Unselbständigkeit und Kontrollverlust
• Emotionale Krisen, vor allem Angst, Trauer und Aggression
• Körperliche Veränderungen aufgrund der Erkrankung oder medikamentöser Nebenwirkungen
• Konzentrations- und Schlafprobleme
• Ausgrenzungserfahrungen und Mobbing in Schule, Freizeit und Ausbildung
• Erleben einer Sonderrolle in wichtigen sozialen Bereichen sowie konfliktbehaftete soziale Vergleichsprozesse
• Einschränkung bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten
• Zukunftsängste
• Potentielle Tendenz zu psychischen Störungen (emotionale Störungen, Entwicklungsstörungen, Lernstörungen) und Verhaltensauffälligkeiten

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Isolation und Depressivität im Erwachsenenalter |
| <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsunabhängige Verstärker (z.B. belastende Familien- oder Schulsituation) |

Durch psychologische Diagnostik (Interviews, Tests) können Aspekte eruiert werden, die das Krankheitsmanagement der jungen Patienten erschweren. Schwerpunkte stellen Persönlichkeit, Familie, Freizeit, Schule und Freundeskreis dar. Im verhaltens- oder kurzzeittherapeutischen Einzelsetting können gemeinsam mit dem Patienten Lösungsstrategien erarbeitet werden. Dabei ist u. U. der Einbezug der Familie u.a. durch edukative und beratende Interventionen wichtig. Eine Empfehlung für eine psychotherapeutische Weiterbetreuung des Patienten am Heimatort ist individuell abzuwägen. Der Affinität von Kindern und Jugendlichen zu Gruppenaktivitäten entsprechend sind vor allem alterszentrierte Gesprächsgruppen (Patientenschulung, Edukation, themenzentrierte Angebote) effektiv. Da bei den jungen Rheumatikern der Selbsthilfeaspekt in organisierter Form wenig Anklang findet, ist dies bei klinischen Aufenthalten verstärkt durch Gruppenprozesse zu unterstützen.

Konsensusstatement

Eine frühzeitige psychologische Betreuung in der pädiatrisch-rheumatologischen Regelversorgung sollte erfolgen, um psychische Prozesse und spezifische Verhaltensauffälligkeiten zu erfassen und zu behandeln (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).

3.7 Sozialpädagogische Betreuung

Eine frühzeitige und umfassende sozialpädagogische Betreuung (präventiv und integrativ) trägt dazu bei, Familien auf den Alltag mit der Erkrankung vorzubereiten. Lang anhaltender Stress aus dem sozialen Umfeld (Familie, Schule, Freizeit, Freunde) korreliert erfahrungsgemäß häufig mit Schmerzempfinden und Krankheitsaktivität.

Konsensusstatement

Eine sozialpädagogische Betreuung im Hinblick auf Integration in Schule, Beruf und Alltag und Eltern-Patientenschulung wird empfohlen (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).

3.8 Eltern- und Patientenschulung

Die Eltern- Patientenschulung ist zu einem integrierten Bestandteil komplexer Behandlungsstrategien bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen

geworden. Unter Einsatz des überprüften und zertifizierten Schulungsprogrammes der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wird systematisch Krankheits- und Behandlungswissen vermittelt, damit den Familien ein verbessertes Krankheitsmanagement gelingt. Eltern- Patientenschulung kann ambulant oder stationär angeboten werden.

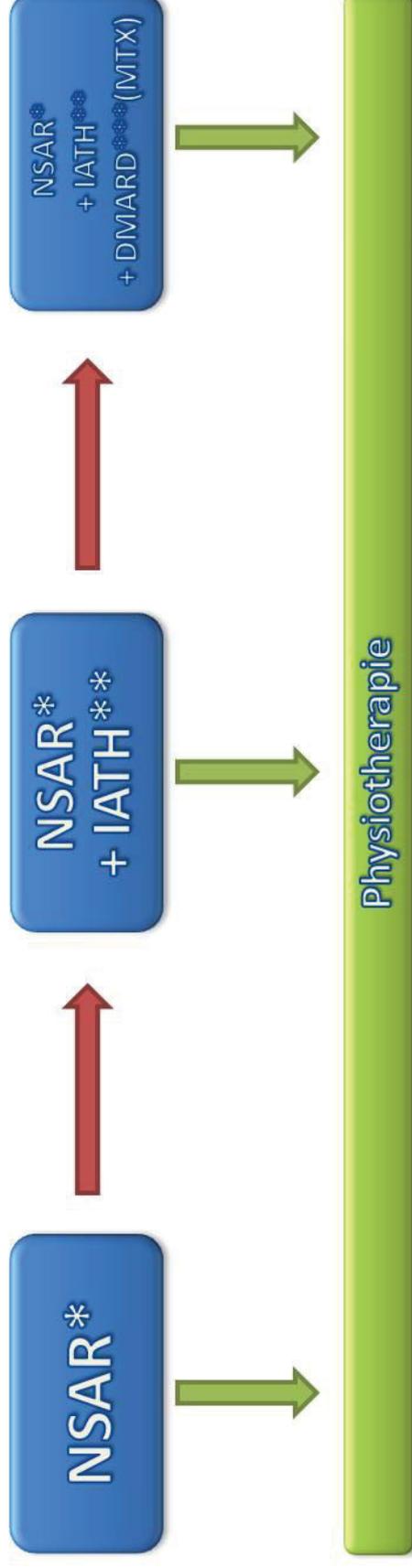
3.9 Lebensqualität

Bezüglich der Selbsteinschätzung der Lebensqualität gibt es verschiedene Ergebnisse: In einer Studie von Feldman et al. von 2000 schätzten JIA-Patienten auf einer zehnstufigen Skala ihre krankheitsbezogene Lebensqualität schlechter ein als ihre allgemeine Lebensqualität. Kinder mit JIA geben eine geringere Lebensqualität an als gesunde Gleichaltrige (Manschwetius, 2003). Eltern von Kindern mit JIA schätzen die Lebensqualität ihrer Kinder schlechter ein als die betroffenen Kinder selbst (Rasnake et al, 2003). Von einer guten Übereinstimmung zwischen der Einschätzung der Lebensqualität rheumakranker Kinder und ihrer Eltern berichten dagegen April et al 2006. Die Übereinstimmung war bei jüngeren Kindern im psychosozialen Bereich höher, während bei Kindern mit längerer Erkrankungsdauer die Übereinstimmung bei der globalen Lebensqualitáteinschätzung am höchsten war.

3.10 Addendum

Nach dem Stichtag der Literatursuche (13.07.2008) und Abschluss des Konsensusprozesses sind inzwischen Arbeiten mit Level I Evidenz erschienen, die bestätigen, dass Sport und Bewegung bei Kindern mit JIA in der Entwicklung und Krankheitsbewältigung helfen (Singh-Grewal et al, 2007) dass ein Einsatz von Anakinra bei einem Teil der Kinder und Jugendlichen mit systemischer JIA effektiv ist (Lequerré et al, 2008) und die zeigen, dass bei systemischer JIA ein Einsatz von IL6-Antagonisten sinnvoll sein kann (Yokota et al, 2008).

Abbildung 2: Behandlungsschema Oligoarthritis



Oligoarthritis

1. Arthritis, die innerhalb der ersten 6 Monate bis zu 4 Gelenke betrifft.
2. Subkategorien:
 - A) Persistierende Oligoarthritis: andauernd nicht mehr als 4 Gelenke betreffend.
 - B) Erweiterte („extended“) Oligoarthritis: im Anschluss an die ersten 6 Monate kumulativ mehr als 4 Gelenke betreffend ->

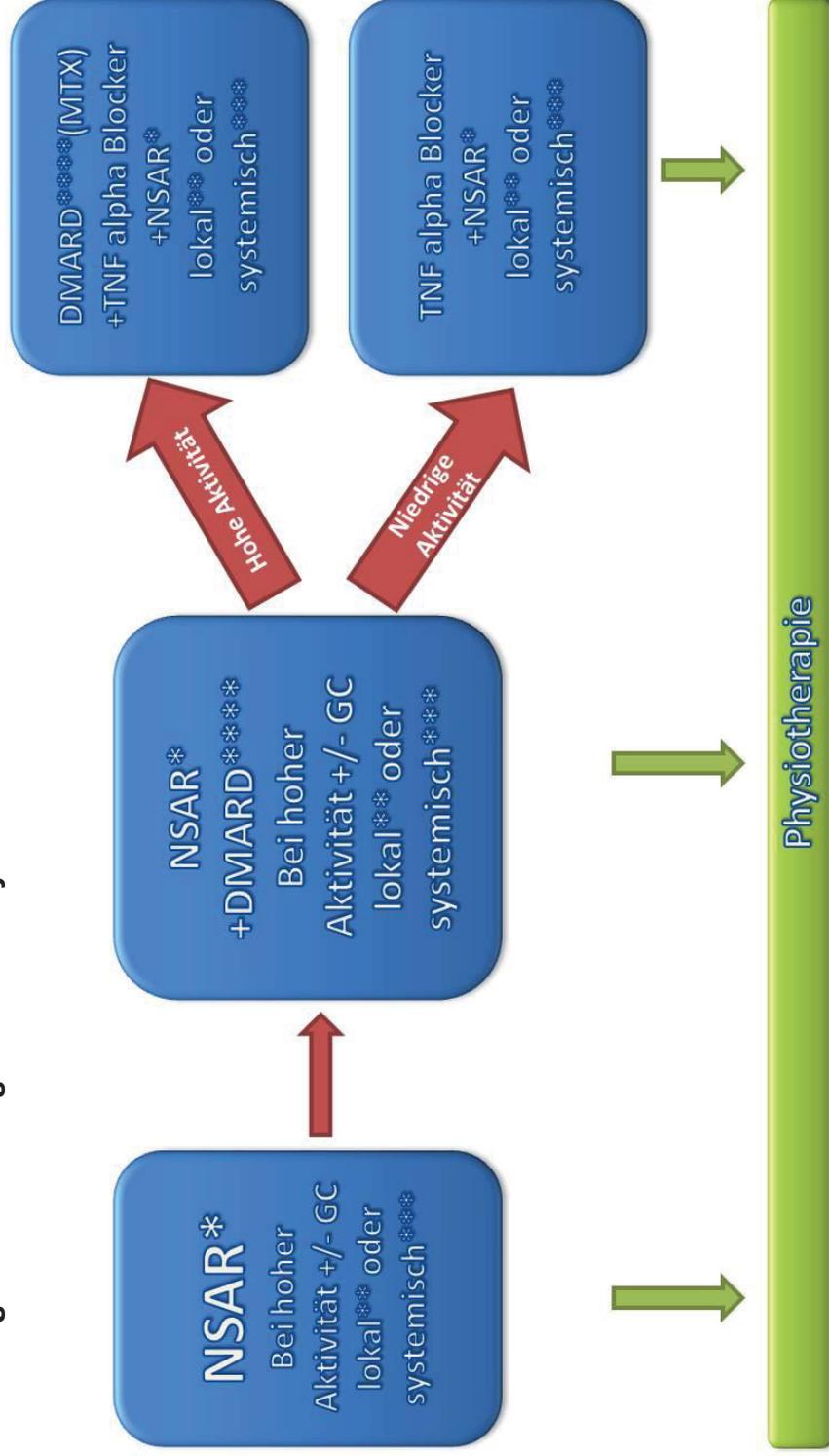
Behandlungsschema Polyarthritis

*NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika)

**IATH (Intraartikulär Triamcinolonhexacetonid)

***DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), MTX (Methotrexat)

Abbildung 3: Behandlungsschema Polyarthritits



RF-negative Polyarthritits/ RF-positive Polyarthritits

Einschlusskriterien:

1. Arthritits, die in den ersten 6 Monaten mindestens 5 Gelenke betrifft
2. RF-Testergebnis negativ / Mindestens 2 positive RF-Tests mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten

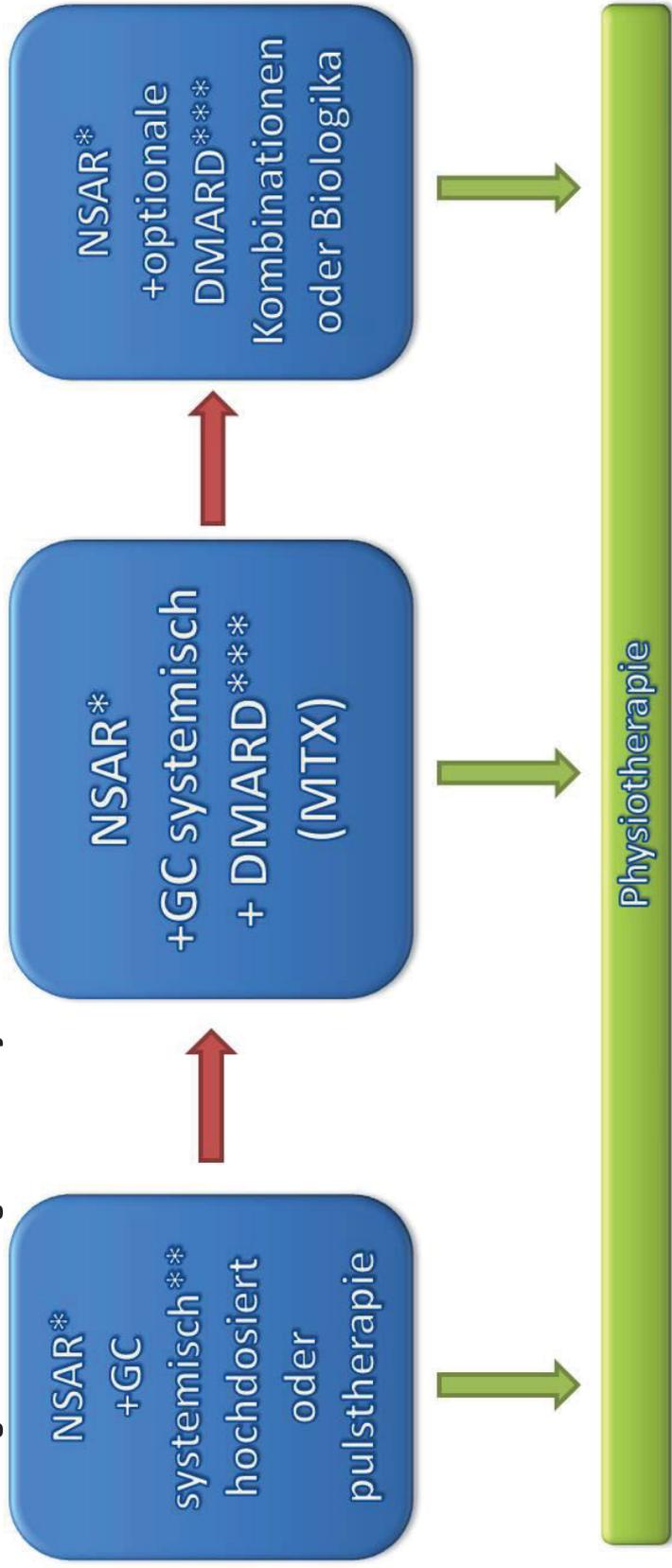
* NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika)

** Glucocorticoide (GC) bevorzugt lokal bei Eskalation

*** Glucocorticoide (GC) systemisch: so niedrig wie möglich

**** (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), MTX (Methotrexat)

Abbildung 4: Behandlungsschema systemische JIA



Systemische Arthritis

Einschlusskriterien:

Arthritis innerhalb der ersten 6 Monate nach Auftreten von bzw. begleitend bei täglich rekurrendem (quotidianem) Fieber von mindestens 2-wöchiger Dauer und außerdem eines oder mehrerer der folgenden Kriterien:

1. flüchtiger flächig-erythematöser Ausschlag
2. generalisierte Lymphknoten-Vergrößerung
3. Hepato- und/oder Splenomegalie
4. Serositis

bei fehlender system. Manifestation Behandlungsschema wie Polyarthrit

* NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika)

** Glucocorticoide (GC) hochdosiert nach Puls oder system. bei Arthritis

*** (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), MTX (Methotrexat)

4. DISKUSSION

4.1 Aspekte der Ethik, der Arzneimittelpraxis im off-label use und der klinischen Forschung: Was ist besonders in der Pädiatrie?

4.1.1 Ethik

Die Zentrale Ethikkommission der Bundesärztekammer fordert in ihrer Stellungnahme von 2004, dass die Gesundheit und das individuelle Wohlbefinden von Kindern und Jugendlichen als zentrale ethische Norm in eine Therapieentscheidung einfließen soll (Forschung mit Minderjährigen: Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten, Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer, 2004). Eine optimale medizinische Versorgung basiert auf wissenschaftlicher Evaluierung der angewandten, präventiven, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Problematisch ist, dass die meisten relevanten Sicherheitsdaten für Interventionen und medikamentöse Anwendungen beim Kind aus Erwachsenenstudien stammen (Rocchi and Tomasi, 2011). Die generelle Extrapolation bekannter Erwachsenenendaten auf das Kind ist jedoch durch Unterschiede in Physiologie, Pathologie, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nur mit Einschränkung zulässig (Spriggs and Caldwell, 2011).

4.1.2 Arzneimittelpraxis und off-label-use in der Pädiatrie

Kinder nehmen wegen ihrer unterschiedlichen Entwicklungsstadien, vom Frühgeborenen über das Neugeborene, den Säugling und das Kleinkind bis hin zum Jugendlichen, eine besondere Stellung ein. In jedem dieser Entwicklungsstadien unterscheiden sich die Kinder aufgrund ihrer anatomischen, physiologischen, psychologischen, pathologischen und den sich daraus entwickelnden pharmakologischen Besonderheiten, die es nicht erlauben, dass pharmakotherapeutische Behandlungen ohne entsprechende Überprüfung und Modifikation aus der Erwachsenenmedizin in die Kinder- und Jugendmedizin übertragen werden können (Seyberth, 2002). Hieraus resultiert die Forderung nach differenzierten Studien für jedes Entwicklungsstadium. Diese sind jedoch in ihrer Durchführbarkeit schwierig und teuer. Folglich werden etwa 40-80% der bei Kindern angewandten Arzneimittel auf Stationen und in Spezialambulanzen außerhalb der formalen Zulassung eingesetzt (Conroy et al, 2000, Hoppu, 2008). Dies wird als Off-Label Use bezeichnet. Pädiater müssen aufgrund dessen oft auf ihre persönliche Erfahrung zurückgreifen. Dies geht mit einem belegbar erhöhtem Risiko

für unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen einher (Kaushal et al, 2001; Turner et al, 1999). Daher sind evidenz- und konsensusbasierte Leitlinien für eine bestmögliche Versorgung gerade bei Kindern und Jugendlichen von hoher Bedeutung.

Ebenso gravierend ist, dass Kindern häufig aus dieser Unsicherheit heraus wichtige Medikamente vorenthalten werden. Die wesentlichen praktischen Probleme dieser nicht geprüften und nicht zugelassenen Arzneimittelpraxis sind, dass keine Dosierungsempfehlungen, keine Warnungen vor möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, keine Angaben über mögliche Arzneimittelinteraktionen und keine pädiatrischen Darreichungsformen vorliegen. Auch in der pädiatrischen Rheumatologie werden aufgrund langjähriger Erfahrung viele Medikamente außerhalb der Zulassung eingesetzt (Off Label Use), wenn ein ausreichendes Ansprechen auf die Medikamente, die für die JIA zugelassen sind, nicht besteht. Evidenzbasierte Medizin in Form einer Leitlinie ermöglicht dem Kinderrheumatologen eine etwas sicherere Entscheidung hinsichtlich dem Einsatz von nicht zugelassenen, aber wirksamen Medikamenten zu fällen.

4.1.3 Klinische Forschung in der pädiatrischen Rheumatologie

Wissenschaftliche Begründungen für therapeutische Interventionen in der Pädiatrie sind oft problematisch, da viele der durchgeführten Maßnahmen bisher nur in der Erwachsenenmedizin ausreichend getestet wurden (Beispiel Zytostatika bei Säuglingen; van den Berg et al, 2011). Erschwerend kommt hinzu, dass im Bereich der Pädiatrie oft valide Daten aufgrund z.B. zu geringer Fallzahlen oder aus ethischen und ökonomischen Aspekten (Ashfaq et al, 2010; Fatourechhi et al, 2009) fehlen. Dies spiegelt sich auch in der Studienlage für die Therapie der JIA, die die häufigste chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung im Kinder- und Jugendalter ist, wieder (Burmester et al, 2009; Krieckaert et al, 2010). Bisher fehlt für den europäischen Raum eine wissenschaftlich begründete, therapeutische Versorgung von Kindern mit JIA auf der Grundlage von evidenzbasierter Medizin. Das Vorgehen der Behandler variiert zum Teil erheblich.

4.1.4 Design klinischer Studien in der pädiatrischen Rheumatologie am besonderen Beispiel Biologicals

Studien zu Biologicals (Etanercept, Abatacept) haben in der Erwachsenenrheumatologie eindeutig Wirksamkeit gezeigt (vgl. Tabelle 11). Die Durchführung dieser Studien hinsichtlich der Probanden läuft nach einem klassischen Schema (Kaptchuk, 2001) ab: es existieren Eingangskriterien und Ausschlusskriterien, die die Teilnehmerzahl bestimmen. Die Patienten werden direkt randomisiert z.B. in eine Placebo- oder Verumgruppe, ohne vorher das

Medikament bekommen zu haben. In dieser Form von Studien können somit mit einer sehr hohen Aussagekraft die Wirksamkeit eines neuen Medikamentes und die Nebenwirkungen differenziert zu der Placebogruppe dargelegt werden.

In der Kinderrheumatologie wird dagegen zur Prüfung der Wirksamkeit von Biologicals ein anderer Studientyp, das Withdrawal-Design, benutzt. Diese neuen Studien beginnen mit einer initial offenen Phase in der alle Studienteilnehmer das Verum bekommen. An der Randomisierung nehmen nur solche Patienten teil, die in der offenen Studienphase ein Ansprechen auf den Wirkstoff gezeigt haben, die Responder. Die Patienten, die nicht auf das Medikament angesprochen haben, Non-Responder, werden von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen (withdrawal = das Entfernen, der Abbruch) und nehmen folglich nicht an der Randomisierung teil. Danach wird das Verum fortgeführt oder abgesetzt. Somit verschiebt sich das Ergebnis zugunsten des Wirkstoffes, da die Teilnehmer, die nicht auf das Medikament ansprechen nicht mehr aufgeführt werden. Die tatsächliche Wirksamkeit des Wirkstoffes wird höher geschätzt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die lang anhaltende Nebenwirkung sowohl in der Verum als auch in der Placebogruppe als Auswirkung aus der initialen Studienphase zu sehen ist. Zusätzlich muss auch der Placeboeffekt berücksichtigt werden: Das heißt, dass der scheinbar bessere Effekt des Medikamentes (Verums) nicht auf deren Wirksamkeit beruht, sondern auch auf dem Placeboeffekt. Dieser kann bei Kindern mit chronischen Erkrankungen signifikant höher erwartet werden als bei Erwachsenen (Rheims et al, 2008).

Damit wird ein scheinbar hohes Ansprechen erreicht. Daneben ist das Auftreten von Nebenwirkungen in der Placebogruppe vergleichbar mit denen in der Verumgruppe. Folglich entsteht eine scheinbar nicht signifikant erhöhte Nebenwirkungsrate in der Verumgruppe. Befürworter des Withdrawal-Designs argumentieren, dass Kindern mit JIA Biologicals nicht vorenthalten werden dürfen, die bei Erwachsenen eine Wirkung gezeigt haben. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder ist nicht einfach durchführbar, da Unterschiede in vielen Bereichen bestehen (siehe 4.1.1 Ethik). Hinzu kommt, dass die Rheumatoide Arthritis nicht gleich zu setzen ist mit der JIA. Sie unterscheidet sich wesentlich von der Rheumatoiden Arthritis. Die Rheumatoiden Arthritis ist eine aggressivere Erkrankung, die schneller zu knöchernen Destruktionen an den Gelenken führt, andere Laborcharakteristika aufweist (z.B. positiver Rheumafaktor) und häufiger einer intensiveren Therapie bedarf. Die Biologika-Studien zur Therapie der JIA, wie z.B. Studien zu Abatacept (Ruperto et al, 2008), Anakinra (Illowite et al, 2009) und Etanercept (Lovell et al, 2008) entsprechen dem Studiendesign einer „Withdrawal“-Studie.

Tabelle 11: Beispiele für das klassische Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit von Biologicals als Monotherapie bei Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis.

Referenz	Design	Teilnehmerzahl	Dauer	Primäres Zielkriterium	Ergebnis
Moreland et al 1999	Etanercept 10mg/	n=243	6	ACR 20 und ACR	Signifikanter Unterschied nach 6 Monaten ACR 20: 51% in der Etanercept 10mg und 56% in der Etanercept 25mg versus 11% in der Placebo ACR 50 nach 6 Monaten: 40% Etanercept 10mg 24% Etanercept 25mg 5% Placebo
	Etanercept 25mg vs. Placebo	Studie beendet: n=137 - Placebo: n=26 - 10mg Etanercept: n=52 - 25mg Etanercept: n=59	Monate	50 nach 3 und 6 Monaten:	
Kremer et al, 2005	2mg/kgKG Abatacept +MTX, 10mg/kgKG Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX	n= 339, Studie beendet n= 235; - 2mg/kgKG Abatacept + MTX n=74 - 10mg/kgKG Abatacept + MTX n= 90 - Placebo + MTXn= 71	12 Monate	ACR 20, ACR 50 und ACR 70 nach 12 Monaten	Nach 12 Monaten ACR 20: 70% der 10mg/kgKG Abatacept + MTX; 35% der 2mg/kgKG Abatacept + MTX; 32 % der Placebo + MTX ACR 50: 42% der 10mg/kgKG Abatacept + MTX; 20% der 2mg/kgKG Abatacept + MTX; 19% der Placebo + MTX ACR 70: 20% der 10mg/kgKG Abatacept + MTX; 12,5% der 2mg/kgKG Abatacept + MTX; 8% der Placebo + MTX

Tabelle 12: Beispiele für das Withdrawal-Design

Referenz	Design	Teilnehmerzahl	Dauer	Primäres Zielkriterium	Ergebnis	Nebenwirkungen
Ruperto et al, 2008	Einführungsphase	Einführungsphase: n= 190	10	ACR 30 nach 4 Monaten	Nach 4 Monaten	Einführungsphase: 70%
	offen: Abatacept 10 mg/kgKG i.v. alle 4 Wo über 4 Monate; Doppelblind-placebokontrolliertes Absetzen über 6 Monate	Responder: 123/190 Randomisierung: n=122 - Placebo: n=62 - Abatacept: n=60 Studie beendet: Abatacept: 49/60 Placebo: 31/62	Monate	und nach 10 Monaten	Einführungsphase ACR 30: 66%; Nach 10 Monaten ACR 30: Abatacept 82% versus 69% Placebo	Verumgruppe: 62% Placebogruppe: 55%
Lovell et al, 2008	Etanercept 0,4 mg/kgKG 2x/ Woche versus Etanercept 0,8 mg/kgKG 1x/Woche Etanercept	Initial n=69 Einführungsphase: n=58 Responder: 38/58 Studie beendet: n=16/58	8 Jahre	ACR 30, 50, 70,90, 100	ACR 30: 83% ACR 50: 77% ACR 70: 61% ACR 90: 41% ACR 100: 18%	N=16/69 (23%) schwere Nebenwirkungen: 39 zusätzliche Medikamente: MTX, Steroide, Leflunomid

4.2 Leitlinien

4.2.1 Epidemiologie der JIA

Die Inzidenz der Juvenilen idiopathischen Arthritis beträgt weltweit jährlich zwischen 2 und 20/100.000 Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren (Manners et al, 2002). In Europa und Nordamerika erkranken jährlich 10 von 100000 Kindern unter 16 Jahren an JIA (Manners et al, 2002). In Deutschland kann man von etwa 15 000 betroffenen Kindern und Jugendlichen ausgehen (Manners et al, 2002; Minden 2009). Die JIA stellt die häufigste rheumatische Erkrankung im Kindesalter dar. Daher ist es überraschend, dass nach unserem Kenntnisstand (Suche in PUBMED, Google Scholar und einschlägige Lehrbücher) mit Ausnahme der Leitlinie der Royal Australian College of General Practitioners („Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis“) keine evidenzbasierten und ebenfalls nicht auf NGP basierende Therapieleitlinien zur JIA existieren.

4.2.2 Leitlinien in der pädiatrischen Rheumatologie

Deutsche Leitlinien in der pädiatrischen Rheumatologie finden sich als S1-Leitlinie in der AWMF und als Teil von Erwachsenenleitlinien. Als Beispiel ist die S3-Fibromyalgieleitlinie der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie zu erwähnen. Diese stellt eine Diagnostik und Therapieleitlinie dar (<http://dgrh.de/leitlinienfms.html>).

4.2.3 Leitlinien zur Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis

Von der American College of Rheumatology ist eine Therapieleitlinie der JIA in Arbeit¹. Die European League against Rheumatism (EULAR) hat bisher keine Therapieleitlinie zur Therapie der JIA. Aus dem nordamerikanischen Raum gibt es eine Arbeit als Review von Hashkes aus dem Jahr 2005 (Hashkes, 2005). In dieser Arbeit wurden Abstracts und 279 Studien zwischen 1966 und 2005 identifiziert, aus denen 34 Studien als randomisierte und 28 Studien als Doppelblindstudien herausgefiltert werden konnten. Als Suchdatenbanken wurden neben MEDLINE auch EMBASE und Cochrane eingesetzt. Die Kernstudien wurden in Tabellen dargestellt. Zusätzlich wurden Algorithmen ausgearbeitet. Die Methodik bei der Literatursuche durch die Hinzunahme weiterer Datenbanken (Embase und Cochrane) hat bei

¹Veröffentlicht nach Fertigstellung der GKJR-Leitlinie: Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 465-482.

den Ergebnissen keine zusätzlichen relevanten Studien ergeben. Somit scheint die alleinige Suche mit Medline kein quantitativer und qualitativer Nachteil zu sein. Die genauen Suchkriterien wurden nicht angegeben. Zusammenfassend findet nur eine Auswertung der Studien statt. Diese folgt keinem formalem Konsensusprozess. Es ist keine Interdisziplinarität in der Vorgehensweise zu finden. Die Behandlungsdiagramme stellen lediglich die Zusammenfassung der Studien dar. Eine formale Bewertung der einzelnen Schritte und entsprechende Gewichtungen sind nicht erkennbar. Somit stellt die Arbeit von Hashkes eine systematische Übersichtsarbeit zu den bisher veröffentlichten Studien zur Therapie der JIA dar, aber keine Darstellung systematischer Empfehlungen.

4.2.3.1 RACGP Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis

Im August 2009 wurde eine Leitlinie der Royal Australian College of General Practitioners zur Diagnostik und Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis „Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis“ (<http://www.racgp.org.au/guidelines/juvenileidiopathicarthritis>) veröffentlicht. Die Veröffentlichung erfolgte nicht in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift und unterlag somit auch keinem Peer-Review-Verfahren. Die Adressaten dieser Leitlinie stellen Allgemeinmediziner bzw. Hausärzte in Australien dar. Hierbei ist vor allem auf das besondere Gesundheitssystem Australiens Rücksicht zu nehmen, da aufgrund der geographischen Gegebenheiten die Hausärzte eine zentrale Rolle in der Erstversorgung als sogenannte Gate Keeper und in der Dauerversorgung von Kindern- und Jugendlichen mit JIA spielen. Hierbei wurden Arbeiten von Januar 2000 bis Januar 2007 gesucht. Als Datenbanken zur Literatursuche wurden MEDLINE, EMBASE, CINAHL und Cochrane Library for English language benutzt. Eine zusätzliche manuelle Suche nach Reviews wurde ebenfalls durchgeführt. Es wurden insgesamt 21 Empfehlungen herausgearbeitet, davon 4 zur Diagnostik und 17 Therapieempfehlungen, und je ein Diagramm zur Diagnostik und eines zur Therapie. Hinsichtlich der medikamentösen Therapie werden folgende Empfehlungen gegeben:

- Paracetamol als Analgesie (Recommendation 9)
- Codein als schwaches Opioid zur zusätzlichen Schmerzmedikation (Recommendation 10)
- NSARs als initiale Therapie zur Entzündungshemmung und Analgesie (Recommendation 11)

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Royal Australian College of General Practitioners eine Therapie mit DMARDS, Biologicals und MTX als Aufgabe von

Kinderrheumatologen sehen (RACGP JIA Guideline, S.19). Daher werden keine speziellen Empfehlungen zur diesen Medikamenten gegeben. Hausärzte und Allgemeinmediziner sollten aber in der Lage sein, typische Nebenwirkungen dieser Medikamente zu erkennen. Nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen wurden hinsichtlich Physiotherapie (Recommendation 15), Wassergymnastik (Recommendation 16), Gelenkschienen (Recommendation 17), Fußorthesen (Recommendation 18) und Wärme- und Kältetherapie (Recommendation 19) erstellt. Eine weitere Empfehlung zum Monitoring des Krankheitsverlaufs wird gegeben. Dabei wird auf die enge Zusammenarbeit mit Kinderrheumatologen hingewiesen (Recommendation 21). Ein Vergleich zwischen der GKJR Leitlinie und der RACGP Leitlinie ist in den Tabellen 13 bis 16 aufgeführt.

Zusammengefasst wird deutlich, dass die Leitlinie der Royal Australian College of General Practitioners eine Diagnostik und Therapieleitlinie für niedergelassene Allgemeinmediziner und Hausärzte ist, da diese in der allgemeinen Erstversorgung von Kindern in Australien eine zentrale Rolle einnehmen. Dies spiegelt sich ebenfalls in der Auswahl der Medikamente wieder. Die Verabreichung von Glucocorticoiden, DMARDS, MTX und Immunsuppressiva gilt als Zuständigkeitsbereich des Kinderrheumatologen.

	Interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis	Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis
Autoren	Konsensusgruppenmitglieder: Nominierung durch die Vorsitzenden der jeweiligen Fachgesellschaft	RACGP JIA Working Group
Koordination	AWMF als unabhängige Gesellschaft: Methodikerin und Moderatorin Frau Prof. Dr. med. Ina Kopp, Clearingstelle Leitlinien der AWMF	National Health and Medical Research Council (NHMRC) als unabhängige Gesellschaft
Beteiligte Disziplinen nominiert durch Fachgesellschaft	Kinderrheumatologen, Pädiater, Rheumatologen, Sozialdienst, Eltern, Kinderorthopäden, Kinderpsychologen, Augenärzte, Physiotherapeuten, Hausärzte, Allgemeinmediziner	Australian Paediatric Rheumatology Expert Group (Kinderrheumatologen), Hausärzte, NAMSCAG (Australische Gesellschaft für Rheumatologie), Elternvertreter, Vertreter aus der Politik, Vertreter der Australischen Gesellschaft für Endokrinologie
Literatursuche	Stichtag der Literatursuche: 30.06.2007	Januar 2000 bis Januar 2007
Datenbanken	MEDLINE	MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library
Konsensusverfahren	NGP, Delphi-Verfahren	Kein formales Konsensusverfahren
Klassifikation der Evidenz- und der Empfehlungsgrade	Grundlage der Evidenz- und Empfehlungskategorien: Graduierungen von Feldmann, 2006	Grundlage der Evidenz- und Empfehlungskategorien: Graduierungen: NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Coelman et al 2005
Leitlinien-Bewertungssystem	DELIBI	AGREE
Publikation	Güllac et al.: Interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der juvenilen idiopathischen Arthritis. Klin. Pädiatr. 2008; 220: 392-402	http://www.racgp.org.au/guidelines/juvenileidiopathicarthritis
Aktualisierung	15. Januar 2010 Konferenz zur Aktualisierung; 2011 Übersetzung ins Englische	Geplant alle 5 Jahre
	Interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis	Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis
Diagnostik	Keine Empfehlungen zur Diagnostik; es handelt sich hierbei ausschließlich um eine Therapieleitlinie	Empfehlungen zur Diagnostik
First line Medikation	<u>Oligoarthritis</u> : NSAR <u>Polyarthritis</u> : NSAR; bei hoher Aktivität GC lokal oder systemisch <u>Systemische Arthritis</u> : NSAR + GC systemisch hochdosiert oder Pulstherapie	NSAR

<p>Second line Medikation</p>	<p><u>Oligoarthritis</u>: NSAR + IATH <u>Polyarthritis</u>: NSAR + DMARD; bei hoher Aktivität GC lokal oder systemisch <u>Systemische Arthritis</u>: NSAR + GC systemisch hochdosiert oder Pulstherapie + DMARD</p>	<p>Keine Empfehlungen</p>
<p>Nichtmedikamentöse Therapie</p>	<p>Empfehlungen zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physiotherapie/ Krankengymnastik • Thermotherapie • Ergotherapie, Hilfsmittel • Elektro-, Ultraschalltherapie, Massage, Lymphdrainage • Sport und Bewegung <p>Psychologische und soziale Interventionen Eltern- und Patientenschulung Lebensqualität</p>	<p>Empfehlungen zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernährung • Physikalische Therapie • Wassergymnastik • Hilfsmittel • Thermotherapie <p>Physiotherapie</p>
<p>Chirurgische Maßnahmen</p>	<p>Indikation für eine offene oder arthroskopische Synovialektomie sollte nur nach ausbleibendem Erfolg der konservativen Therapiemaßnahmen erwogen werden.</p>	<p>Keine Empfehlungen</p>
<p>Behandlungsschema</p>	<p>3 Schemata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyartikuläre Arthritis • Oligoarthritis <p>Systemische Arthritis</p>	<p>2 Behandlungsschemata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostik <p>Behandlung</p>

4.3 Methodenkritik

4.3.1 Konsensusfindung

Zur Konsensusfindung wurden zwei Konferenzen abgehalten (siehe 2.4.1.1, 2.4.1.2). Die letzten Statements wurden in einem Delphiverfahren bestätigt (siehe 2.4.1.3). Als Nachteil der Delphi-Methode sieht man die Änderungen der Meinungen der Experten in Richtung der vorherrschenden Meinung an, die nicht unbedingt mit dem "wahren" Wert übereinstimmen muss (Dalkey, 1972). Durch die wiederholte Befragung in Zeitabständen von mehreren Wochen stellt die Delphi-Methode eine zeitaufwendige Vorgehensweise dar, ist aber schneller als ein erneuter NGP. Eine dritte oder auch vierte, abschließende Konferenz für die Durchführung des NGP hätte anstelle des Delphiverfahrens stattfinden können, um auch die letzten Statements in einem offenen Treffen der Teilnehmer zu formulieren, diskutieren und zu bestätigen. Aufgrund des zeitlichen Vorlaufes und den damit verbundenen Aktualitätsverlustes wurde darauf verzichtet.

4.3.2 Aktualität

Aufgrund der redaktionellen Arbeiten, des Veröffentlichungsprozesses, der ausführlichen Korrespondenz zwischen den Leitlinienkoordinatoren und den Konsensusteilnehmern und deren Fachgesellschaften kommt es zwischen dem Stichtag der Literatursuche und der Veröffentlichung zu einer zeitlichen Latenz. In der vorliegenden Leitlinie war der Stichtag am 31.07.2008 und die Veröffentlichung im November 2008. Um die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit JIA auch in Zukunft sichern zu können und dem stetigen Wandel der therapeutischen Möglichkeiten gerecht zu werden, ist eine regelmäßige Aktualisierung entsprechend der derzeitigen Studienlage zwingend erforderlich. Nach dem Stichtag der Literatursuche (13.07.2008) und Beendigung des Konsensusprozesses sind Arbeiten erschienen, die die therapeutischen Aussichten erweitern und nicht in der Arbeit zur 1. Auflage der S2-Therapieleitlinie einbezogen werden konnten. Hierzu zählen Arbeiten zu Celecoxib (Foeldvari et al, 2009), Abatacept (Ruperto et al, 2008), Tocilizumab (Yokota et al, 2008), Adalimumab (Lovell et al, 2008), Anakinra (Lequerre et al, 2008 und Illowite et al, 2009) und nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen (Singh-Grewal et al, 2007). Diese neuen Erkenntnisse wurden in die 2. Auflage eingearbeitet.

Das Aktualisierungsverfahren hat im September 2009 begonnen. Die Empfehlungen, der Hintergrundtext und die Anhänge wurden überprüft, ob einer der aufgeführten Punkte eine Änderung erforderlich macht:

- Neue Erkenntnisse (Originalarbeiten, systematische Übersichtsarbeiten)
- Neue Erkenntnisse in Bezug auf Nutzen/Risiko-Bilanzen einzelner Maßnahmen, insbesondere Arzneimittel
- Änderungen gesetzlicher Vorgaben (Zulassungen)
- Rückmeldung der Leitlinien-Anwender über Unzulänglichkeit und/oder Ungenauigkeiten bestimmter Empfehlungen bzw. Angaben
- Barrieren gegenüber der Umsetzung der Empfehlungen
- Fehler in der ersten Ausgabe der Therapieleitlinie

Am 15. Januar 2010 wurde eine interdisziplinäre Konferenz als neuer NGP für die 2. Auflage der S2-Leitlinie durchgeführt (siehe Anhang 1) und inzwischen auch im Peer Review Journals auf Deutsch und Englisch veröffentlicht².

4.4 Einstufung

Die Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis wurde gemäß den Kriterien der AWMF von der Clearingstelle Leitlinien eingestuft (Lorenz, 1998; Müller et al, 2004). Dabei wurde die S2 Entwicklungsstufe erreicht. Somit hat die Leitlinie die Anforderungen an eine formale Evidenz-Recherche (S2e) und die Anforderungen an eine formale Konsensusfindung (S2k) erreicht (siehe 1.4.2).

4.4.1 Kriterien für die Einstufung

Diese Arbeit konnte dennoch das S3-Entwicklungsniveau nicht erreichen. Die Gründe weshalb die Therapieleitlinie die S3-Entwicklungsstufe nicht erreichen konnte werden im Folgenden erläutert. Das Erreichen des S3 Niveaus setzt voraus, dass die folgende formalen und inhaltlichen Aspekte verwirklicht sind (vergleiche 1.4.3): Konsensus, evidenzbasierte Medizin, Logik, Entscheidungsanalyse und Behandlungsergebnisanalyse.

4.4.1.1 Konsensus und evidenzbasierte Medizin

Das Ziel einen Konsensus bei der Erstellung der Leitlinie zu erreichen, wurde durch die Durchführung der formellen Konsensusverfahren NGP und das Delphi-Verfahren bei der Erstellung der Statements erreicht (siehe 2.4). Durch die Leitlinienkoordinatoren wurde bereits im Vorfeld eine Literaturrecherche (siehe 2.3) mit anschließender Bewertung der

² Dueckers et Guellac et al:

Literatur nach Evidenzgraden durchgeführt (siehe 2.5). In diesem Aspekt wäre die Voraussetzung zur Einstufung als S3-Leitlinie gegeben.

4.4.1.2 Logik

Die Forderung nach Logik in einer Leitlinie bedeutet eine kausale, somit eine sich bedingende, Reihenfolge der Statements zu erarbeiten. Voraussetzung für dieses Ziel ist eine umfangreiche Studienlage mit hochwertigen Arbeiten (randomisiert-kontrollierte Studien) und eindeutigen Ergebnissen und eine Erkrankung, die zum größten Teil einen stadiotypischen Verlauf aufweist.

Beide Bedingungen sind nicht gegeben. Der Erkrankungsverlauf der JIA ist sehr inhomogen. Kinder mit JIA können an einem milden Verlauf der Erkrankung leiden, sodass eine antiinflammatorische Therapie nur mit NSAR zunächst ausreichend sein kann. In anderen Fällen ist der frühe Einsatz von MTX indiziert, um das Fortschreiten eines komplizierten Verlaufes oder Schubes der Erkrankung und somit mögliche Spätfolgen zu verhindern. Die derzeitige Studienlage liefert wenige sichere und gute Arbeiten in der Therapie der JIA. Der Forderung nach einer kausalen Reihenfolge in Form einer Wenn-Dann-Logik (Encke, 2005) zwischen den Schlüsselempfehlungen konnte diese Arbeit, aufgrund der Studienlage bei der JIA nicht gerecht werden.

4.4.1.3 Entscheidungsanalyse

Die Entscheidungsanalyse stellt einen ökonomischen Gesichtspunkt in der Erstellung von Leitlinien dar. Aufgrund des Fehlens von randomisierten-kontrollierten Studien und Langzeitergebnissen hinsichtlich der Kosten einer Therapie der neuen Medikamentengruppen (Biologika) kann eine Entscheidungsanalyse in der Therapie der JIA nicht durchgeführt werden. Das Prinzip der Entscheidungsanalyse basiert darauf, dass Leitlinien vor der Frage nicht zurückscheuen dürfen, wie kosteneffektiv ihre Empfehlungen sind. Methoden für die Durchführung dieser Analyse können erst durchgeführt werden, wenn die aktuelle Studienlage verschiedene Behandlungswege festlegt und diese in Bezug auf ihre Kosteneffektivität untersucht und verglichen hat. Aufgrund der Studienlage und des umfangreichen Gebrauchs von Medikamenten in der Pädiatrie im Off-label-Use ist die Entscheidungsanalyse in der Pädiatrie methodisch schwierig zu verwirklichen. Eine eindeutige Risiko-Nutzenabwägung ist in der Therapieleitlinie der JIA nicht möglich. Auch die zum Teil fehlenden Zulassungen der entsprechenden Medikamente in Deutschland erschweren den Einsatz dieser Medikamente.

4.4.1.4 Behandlungsergebnisanalyse

Das Ergebnis, das durch eine medizinische Therapie erzielt wird, bezeichnet man im internationalen wissenschaftlichen Sprachgebrauch als Outcome (Epstein, 1990). Die Outcomeanalyse schließt die Beurteilung des objektiven Gesundheitsstatus ein (ermittelt durch den Arzt), den Lebensqualitätsreport durch den Patienten und den klinisch relevanten Endpunkt. Die Leitlinie stellt die 1. Auflage einer evidenzbasierten Leitlinie in der Kinder- und Jugendrheumatologie dar³. Somit ist die Analyse eines Behandlungsergebnisses nach den Schlüsselempfehlungen zunächst noch nicht evaluierbar. Zum anderen gibt es nicht für alle Medikamente hochwertige Studien, die auf eine gute Analyse der Behandlung schließen können. Somit ist keine Aussage diesbezüglich zu treffen und somit als Qualitätskriterium in den Einstufungsprozess der Leitlinie nicht aufzunehmen.

4.4.2 Behandlungsschemata

Ein Algorithmus als Ergebnis einer Leitlinie setzt voraus, dass sich als Grundlage für die Erstellung eine kausale Logik aus den Schlüsselempfehlungen ergibt. Aufgrund des bereits unter 4.5.3 erläuterten Sachverhaltes ist eine Logik für die Behandlungsfolge basierend auf den Statements nicht eindeutig vorhanden. Zusätzlich fordert die Erstellung eines Algorithmus die Durchführung einer Entscheidungs- und Outcomeanalyse (Kosten-Effektivität, Kosten-Effizienz und Kosten-Nutzen). Aufgrund der unzureichenden Studien, die Therapien vergleichen, konnten sowohl keine entscheidungsanalytische als auch Voraussagen bezüglich unterschiedlicher Therapien getroffen werden. Aspekte wie die Verlängerung der Lebenserwartung, Senkung der Morbidität und Erhöhung der Lebensqualität können derzeit in der Entscheidungsfindung der Therapie der JIA nicht beurteilt werden. Entsprechend konnte kein Algorithmus erstellt werden.

Die erarbeiteten Behandlungsschemata stellen die Hauptversorgungsregime der Oligoarthritis, Polyarthrits und systemischen JIA dar, sind aber keine Algorithmen. Sie verfolgen das Ziel die Schlüsselempfehlungen graphisch für die Therapie übersichtlich darzustellen und erheben den Anspruch, dass sie von Kinderrheumatologen oder erfahrenen Pädiatern in die Therapieentscheidung einbezogen werden.

4.5 Ausblick und klinische Bedeutung

Um Kindern und Jugendlichen in der Kinderheilkunde eine optimale, therapeutische Versorgung zu garantieren, stellen Leitlinien im klinischen Alltag eine gute

³ Inzwischen in 2. Auflage siehe Zitate Klin. Päd. Und Clin Immun

Entscheidungsfindungshilfe für Ärzte dar. Besonders wenn die Durchführung der Leitlinienerstellung auf der Basis von evidenzbasierter Medizin erfolgt, könnte eine Steigerung der Versorgungsqualität erreicht werden. Im Falle der Kinder- und Jugendrheumatologie liegen für die medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen unterschiedlich gute Studien vor. Durch diese Arbeit konnte erstmalig eine eigenständige S2e und S2k-Therapieleitlinie in der Kinderrheumatologie etabliert werden.

Eine Evaluation hat bisher nicht stattgefunden. Geplant ist eine Evaluation mittels der Kinderkerndokumentation (Dr. med. Kirsten Minden, Martina Niewerth, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Chariteplatz 1, 10117 Berlin). Die Kerndokumentation für Kinder wird am DRFZ seit 1997 neben der Erwachsenenkerndokumentation bundesweit geführt. Die Kerndaten beschränken sich auf wenige aussagekräftige Parameter (z.B. Diagnose, Erkrankungsbeginn, Therapie, Krankheitsaktivität, Zahl der Gelenke mit Arthritis oder Bewegungseinschränkungen) und beziehen einen erheblichen Teil der Information direkt aus den Patientenangaben (Gesundheits- und Funktionszustand, Inanspruchnahme, soziale Situation).

Die neue zweite Auflage und deren erneute kritische Evaluation wird versuchen die Leitlinie noch besser und für den Anwender möglichst praktikabel zu machen, um Kindern und Jugendlichen mit einer potentiell sehr schweren Erkrankung eine optimale Therapie zu ermöglichen.

Grundsätzlich wird mit einer konsequenten Einführung in den klinischen Alltag und einer höheren Akzeptanz von evidenzbasierten Leitlinien besonders in der Pädiatrie eine standardisierte und hochwertige Versorgung von Kindern angestrebt. Im Bereich der Kinderrheumatologie wird mit dieser ersten hochwertigen Leitlinie ein Grundstein dafür gelegt, dass Kinder und Jugendliche mit der häufigsten Rheumaerkrankung besser versorgt werden.

5. Zusammenfassung

Bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen stellt die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) die häufigste Diagnosegruppe dar. Die JIA kann medikamentös mit nicht-steroidalen Antirheumatikern (NSAR), Glucocorticoiden, DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic drugs) und Biologika behandelt werden. Die First-Line-Therapie der JIA besteht aus einer Kombination von NSAR und Physiotherapie. In der Anwendung der Medikamente bei Kindern und Jugendlichen bestehen zwischen den kinderrheumatologischen Behandlern zum Teil erhebliche Unterschiede. Um eine Standardisierung in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit JIA zu erreichen, ist im Auftrag der GKJR die Erstellung einer evidenzbasierten Therapie Leitlinie auf S2-Niveau initiiert worden. Eine Standardisierung der Therapie auf der Basis von Konsensempfehlungen bietet die Chance, die Qualität der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit JIA weiter zu verbessern. Ziel dieser Arbeit ist die Erstellung einer evidenzbasierten S2 - Therapieleitlinie zum Thema JIA basierend auf der bestehenden Leitlinie von 2005.

Eine systematische Literaturanalyse wurde durchgeführt. Als Stichwörter wurden verwandt: juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis and therapy; als Suchbegrenzungen (Limits) in PUBMED: humans, published in the last 3 years, all child 0–18 years, clinical trial. Ausgeschlossen wurden Studien zur Diagnostik der JIA, Uveitis, Impfung, Transition und Rofecoxib. Die Autoren der GKJR Leitlinie von 2005 und Vertreter aus folgenden Fachgesellschaften und Vereinigungen wurden zu professionell moderierten Konsensuskonferenzen eingeladen: Berufsverband der Kinder- & Jugendärzte (BVKJ), Deutsche Gesellschaft für Kinder- & Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband, Verein zur Förderung & Unterstützung rheumatologisch erkrankter Kinder und deren Eltern, Vereinigung für Kinderorthopädie, Zentraler Verband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten (ZVK). Die Konsensuskonferenzen am 9.5. und 1.8. 2007 in Düsseldorf fanden unter > 95% Teilnahme statt und die Konsensus-Statements wurden abschließend im Delphiverfahren abgestimmt.

Zu den Themen medikamentöse, symptomatische und chirurgische JIA Therapie wurden Statements im Konsens erarbeitet und nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewertet. Neben den Statements sind Behandlungsschemata in Form von Flussdiagrammen für die Subtypen Oligoarthritis, Polyarthritis und systemische Arthritis im Konsens erstellt worden.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) April KT, Feldman DE, Platt RW, Duffy CM. Comparison between children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and their parents concerning perceived quality of life. *Qual Life Res.* 2006 May; 15 (4); 655-61.
- (2) Ashfaq K, Yahaya I, Hyde C, Andronis L, Barton P, Bayliss S and Chen Y-F. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systemic review. *Health Technology Assessment* 2010 Dec; 14 (54); 1-141.
- (3) Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Apr; 63 (4): 465-82.
- (4) Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, Perez J, Pangan AL. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec; 68(12):1863-9.
- (5) Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Köhler L, Van Riel P, Vischer T, Bijlsma JW. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002 Aug;61(8):718-22.
- (6) Buttgereit F: Mechanisms and clinical relevance of nongenomic glucocorticoid actions. *Z Rheumatol* 2000; 59 Suppl 2:II/119-23.
- (7) Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoepfel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, Hoog M de, Anker J van den. Survey of unlicensed and off label use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. BMJ.* 2000 Jan 8; 320(7227):79-82.
- (8) Dalkey, N. C. The Delphi method: An experimental study of group opinion. In N. C. Dalkey, D. L. Rourke, R. Lewis, & D. Snyder (Eds.). *Studies in the quality of life: Delphi and decision-making* (pp. 13-54). Lexington, MA: Lexington Books; 1972.
- (9) De Jong Z, Munneke M, Zwinderman A H et al. Is a long term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis ? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Sep; 48(9): 2415-24.
- (10) Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH. *Group techniques for program planning: A guide to nominal group and Delphi process.* Glenview, Illinois: Scott (USA), Foresman and Company; 1975: 1-174.
- (11) Encke A., I. Kopp I, HK. Selbmann HK, J. Hoppe J, A. Köhler A, G. Ollenschläger G, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen

- Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), and (Hrsg). Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien: DELBI. Dt.Ärztebl. 2005; 102(26):A1912-A1913. www.delbi.de - Zugriff am 10.02.2008.
- (12) Epps H, Ginnelly L, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, Woo P. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess.* 2005 Oct; 9 (39): 1.
- (13) Epstein AM. The outcomes movement-will it get us where we want to go? *The New England journal of medicine* 1990 April; 323(4): 266.
- (14) Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001) 13 des Euraparates und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich.* 2002 Nov; 96(3): 1-60.
- (15) Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar; 94(3): 729-40.
- (16) Feldman BM, Grundland B, McCullough L, Wright V. Distinction of quality of life, health related quality of life, and health status in children referred for rheumatologic care. *J Rheumatol.* 2000 Jan; 27(1): 226-33.
- (17) Feldmann W. Evidence-based Pediatrics. BC Decker, Hamilton, 1st edition, 2000; 17 -37.
- (18) Field MJ, Lohr KN. Clinical practice guidelines-directions for a new program. 1990; National Academy, Washington.
- (19) Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health.* 1984 Sep; 74(9): 979-83.
- (20) Foeldvari I, Burgos-Vargas R, Thon A, Tuerck D. High response rate in the phase I/II study of meloxicam in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29(5):1079-83.
- (21) Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, Lovell DJ, Giannini EH, Robbins JL, West CR, Steidle G, Krishnaswami S, Bloom BJ: A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatology.* 2009;36(1):174-82.
- (22) Gao JS, Wu H, Tian J. Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2003 Jun; 41(6): 435-8.

- (23) Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML, Gibbas D, Passo MH, Hoyeraal HM, Bernssein B, Person DA, Fink CW, and Sawyer LA. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Study Group. *J Pediatr*. 1990 Oct; 117(4): 645-52.
- (24) Guellac N, Niehues T. [Interdisciplinary and evidence-based treatment guideline for juvenile idiopathic arthritis]. *Klin Padiatr*. 2008 Nov-Dec; 220(6): 392-402.
- (25) Haapasaari J, Wuolijoki E, and Ylijoki H. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium. *Scand J Rheumatol*. 1983; 12(4): 325-30.
- (26) Hashkes PJ, Laxer RM. Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *JAMA*. 2005 Oct 5; 294(13): 1671-84.
- (27) Hofer M and Southwood TR. Classification of childhood arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Jul; 16(3): 379-96.
- (28) Hoppu K. Paediatric clinical pharmacology—at the beginning of a new era. *European Journal of Clinical Pharmacology* February 2008; 64(2): 201-205.
- (29) Hoppu K. Paediatric clinical pharmacology—at the beginning of a new era. *European Journal of Clinical Pharmacology* February 2008; 64(2): 201-205.
- (30) Horneff G, Forster J, Seyberth HW, Michels H; Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie. Recommendations by the Pediatric and Adolescent Rheumatology Study Committee on therapy with Etanercept (p75 TNF-alpha receptor immunoglobulin fusion protein). Pharmacotherapy Committee. *Z Rheumatol*. 2000 Dec; 59(6): 365-69.
- (31) Horneff G, Schmelting H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Kuster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A; Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec; 63(12): 1638-44.
- (32) Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, Allen R, Harville T, Sun YN, Bevirt T, Aras G, Appleton B. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol*. 2009 Feb; 28(2):129-37.
- (33) Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364 (9450): 2021-9.
- (34) Kaptchuk TJ. The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: Gold standard or golden calf? *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001 June; 54(6): 541-549.
- (35) Kaptchuk TJ. The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: Gold standard or golden calf? *Journal of Clinical Epidemiology* June 2001; 54(6): 541-549.

- (36) Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. Medication errors and adverse drug events in paediatric inpatients. *JAMA*. 2001 Apr; 285(16): 2114-20.
- (37) Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Jul; 333(3):142-6.
- (38) Klepper S.E. Effects of an Eight-Week Physical Conditioning Program on Disease Signs and Symptoms in Children with Chronic Arthritis. *Arthritis Care Res*. 1999 Feb; 12(1): 52-60.
- (39) Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug; 52(8): 2263-71.
- (40) Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(5): 217.
- (41) Kvien TK, Hoyeraal HM, and Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J.Rheumatol*. 1986 Feb; 13(1): 118-23.
- (42) Kvien TK, Hoyeraal HM, and Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Assessment of tolerance and efficacy in a single-centre 24-week double-blind parallel study. *Scand.J.Rheumatol*. 1984; 13(4): 342-50.
- (43) Laxer RM, Silverman ED, St-Cyr C, Tran MT, and Lingam G. A six-month open safety assessment of a naproxen suspension formulation in the therapy of juvenile rheumatoid arthritis. *ClinTher*. 1988; 10(4): 381-87.
- (44) Leak AM, Richter MR, Clemens LE, Hall MA, and Ansell BM, A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1988; 6: 157-160.
- (45) Lehman TJ. Are withdrawal trials in paediatric rheumatic disease helpful? *Lancet* 2008 Aug; 372(9636): 348-50.
- (46) Lequerré T et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):302-8.

- (47) Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach FM, Gandjour A, Helou A. Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. *Z. Arztl Fortbild Qualitätssich.* (2001), 95(1), 1-84.
- (48) Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 May; 58(5):1496-504.
- (49) Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 May; 58(5):1496-504.
- (50) Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore JB, White B, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun; 54(6): 1987-94.
- (51) Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A. Adalimumab with or without Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008 Aug 21; 359(8): 810-20.
- (52) Malleson P, Bennett S M, Mac Kinnon M, Jespersen DK, Coutts KD, Turner P, Mc Kenzie DC. Physical Fitness and its Relationship to other Indices of Health Status in Children with Chronic Arthritis. *J Rheumatol.* 1996 Jun; 23(6): 1059-65.
- (53) Manners PJ, Bower C. Worldwide of juvenile idiopathic arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol.* 2002 Jul; 29(7): 1520-30.
- (54) Manschwetus H. Quality standards and certification of patient education in rheumatology. *Z Rheumatol.* 2003 Dec; 62(2): 21-3.
- (55) Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul; 69(7): 1260-3.
- (56) Miller JJ 3rd. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in the rheumatic diseases of children. *Pediatrics* 1980 May; 65 (5): 989-994.
- (57) Minden K. Gelenkrheuma im Kindesalter Klinische Besonderheiten und Versorgungsaspekte. *Arthritis und Rheuma.* 2009 Oct; 29(2): 63-69.
- (58) Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz

- DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999 Mar; 130(6): 478-86.
- (59) Munro J, Brun S, Rawlin M, Webster P, Grimmer-Somers K, Jasper A, Rada J, Haesler E. The Royal Australian College of General Practitioners: Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. 2009: 1-39.
- (60) Niehues T, Horneff G, Michels H, Sailer Hock M, Schuchmann L. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic disorders. Consensus statement of the Working Group for Children and Adolescents with Rheumatic Diseases in Germany (AGKJR) and the Working Group Pediatric Rheumatology Austria *Z Rheumatol.* 2004 Apr; 63(2): 147-58.
- (61) Ollenschläger G, Kirchner H, Sängler S. Qualität und Akzeptanz medizinischer Leitlinien in Deutschland-Bestandsaufnahme Mai 2004. Nomos-Verl.-Ges. Baden-Baden/Hart D, *Klinische Leitlinien und Recht* 2005; 17-39.
- (62) Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998 Oct; 25(10): 1991-4
- (63) Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, Pistoia V, Borrone C. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1996 Jan; 25(1): 24-7.
- (64) Pistoia V, Buoncompagni A, and Scribanis R. Cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic arthritis and childhood polymyositis-dermatomyositis. Results of a preliminary study. *Clin Exp Rheumatol.* 1993 Mar; 11(2): 203-8.
- (65) Powell M, Seid M, Szer IS. Efficacy of custom foot orthotics in improving pain and functional status in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *J Rheum.* 2005 May; 32 (5): 943-50.
- (66) Prieur AM. The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992. *J Rheumatol Suppl.* 1993 Apr; 37: 32-4.
- (67) Rasnake LK, Mervis K, Belpedio K, Rennebohm RM, Higgins GC. Child and parent perceptions of child health-related quality of life in rheumatic disease: discrepancies and congruencies for ill and well dyads. *Pediatric Rheumatology Online Journal.* 2003 Aug; 1(5): 187.
- (68) Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, Franke E, Richardson L, Szer IS, Bernstein BH. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1997 Dec; 24(12): 2436-43.

- (69) Reinauer H. Entwicklung von Leitlinien, Die Perspektive der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Perspectives on Managed Care*. 1999; 2: 35-38.
- (70) Rheims S, Cucherat M, Arzimanoglu A, Ryvlin P. Greater response to placebo in children than in adults: a systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. *PLoS medicine* 5.8 2008 August (e166): 1223 - 1237.
- (71) Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children: Part of a series on Pediatric Pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. *Pharmacological Research*. 2011 September; 64(3): 169–175.
- (72) Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children: Part of a series on Pediatric Pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. *Pharmacological Research* September 2011; 64(3): 169–175.
- (73) Rossum MA van, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luijk WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC, Kuis W, Dijkstra PF, van Ede CF, and Dijkmans BA. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum*. 1998 May; 41(5): 808-16.
- (74) Rossum MA van, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luijk WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC, Kuis W, and Dijkmans BA. Long-term outcome of Juvenile Idiopathic Arthritis following a placebo controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazin treatment. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum. Ann Rheum Dis*. 2007 Nov; 66(11): 1518-24.
- (75) Ruperto N et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep; 56(9): 3096-106.
- (76) Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Par E, Rubio-Perez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, GErioni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhaes C, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008 Aug; 372(9636): 383-91.

- (77) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. New York: Churchill Livingstone.; 1997: 2-3.
- (78) Schnakenburg K von et al. Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin. Elsevier, 11. Lieferung 2005. Rheumatologie Abschnitt H1: 1-15.
- (79) Selbmann HK., Kopp I. Implementierung von Leitlinien in den Versorgungsalltag. Die Psychiatrie. 2005 Jan; 2(1): 33-8.
- (80) Seyberth HW, Brochhausen C, Kurz R. Probleme der pädiatrische Pharmakotherapie und deren internationale Lösungsansätze. Monatsschrift für Kinderheilkunde. 2002 Feb; 150(2): 218-225.
- (81) Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V. Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group: Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2005 Apr; 352(16): 1655-66.
- (82) Singh-Grewal D, Wright V, Bar-Or O, Feldman BM. Pilot study of fitness training and exercise testing in polyarticular childhood arthritis. Arthritis Rheum. 2006 Jun; 55(3): 364-72.
- (83) Singh-Grewal D. The effects of vigorous exercise training on physical function in children with arthritis: a randomized, controlled, single-blinded trial. Arthritis Rheum. 2007 Oct; 57(7): 1202-10.
- (84) Spriggs M, Caldwell P. The ethics of paediatric research. Journal of Paediatrics and Child Health. 2011 September; 47(9): 664–667.
- (85) Spriggs M, Caldwell P. The ethics of paediatric research. Journal of Paediatrics and Child Health September 2011; 47(9): 664–667.
- (86) Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer. Forschung mit Minderjährigen: 2004.
- (87) Stoeber E, Sängler L. Erfahrungen mit Indometazin in der Langzeittherapie der juvenilen rheumatoiden Arthritis. Arzneimittelforschung 1971; 21(11):1865-1866.
- (88) Takken T, Van Brussel M, Engelbert RH, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a Cochrane Review. Eur J Phys Rehabil Med. 2008 Sep; 44(3): 287-97.
- (89) Takken T, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Aquatic fitness training for children with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2003 Nov;42(11):1408-14.
- (90) Takken T, Van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Physical activity and health related physical fitness in children with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2003 Sep; 62(9): 885-9

- (91) Toledo MM, Martini G, Gigante C, Da Dalt L, Tregnaghi A, Zulian F. Is there a role for arthroscopic synovectomy in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol.* 2006 Sep; 33(9): 1868-72.
- (92) Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ.* 1998 Jan; 316(7128): 343 - 5.
- (93) van den Berg H, van den Anker JN, Beijnen JH. Cytostatic drugs in infants: A review on pharmacokinetics data in infants. *Cancer Treat Rev.* 2011 Apr; 37(2): 89-95.
- (94) Yokota S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008 Mar; 371(9617): 998-1006.
- (95) Zulian F et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Oct; 42(10): 1254-9.
- (96) Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Oct; 43(10): 1288-91.

Update der interdisziplinären S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (2. Auflage)

Konsensusgruppe * Therapie der JIA

*Konsensusgruppe:

Dr. Martin Arbogast (Vereinigung für Kinderorthopädie)

Prof. Dr. Günther Dannecker (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dr. Ivan Foeldvari (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dr. Michael Frosch (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dr. Gerd Ganser (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Nihal Guellac (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Prof. Dr. Arnd Heiligenhaus (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft)

Prof. Dr. Gerd Horneff (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Dipl. psych. Arnold Illhardt (Psychologischer Dienst, St-Josef-Stift Sendenhorst)

Prof. Dr. Rüdiger Krauspe (Vereinigung für Kinderorthopädie)

Barbara Markus (Bundeselternsprecherin der Rheumaliga)

Dr. Hartmut Michels (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Prof. Dr. Tim Niehues (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Prof. Dr. Matthias Schneider (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie)

Dr. Wolfram Singendonk (Berufsverband für Kinder- und Jugendmedizin)

PD Dr. Helmut Sitter (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF)

Marianne Spamer (Zentraler Verband der Physiotherapeuten und Krankengymnasten)

Prof. Dr. Norbert Wagner (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Korrespondierender Autor: Prof. Dr. T. Niehues, HELIOS Klinikum Krefeld

tim.niehues@helios-kliniken.de

Einleitung, Ziele der Therapie

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Zuweisung der Patienten an Ärzte und Ärztinnen mit Kompetenz und Erfahrung in der Behandlung der JIA. Die Ziele der Therapie sind die rasche und effektive Entzündungsbehandlung mit entsprechender Schmerzbekämpfung, die Kontrolle der Grunderkrankung und gegebenenfalls die Remissionsinduktion, die Vermeidung von körperlicher Behinderung durch Gelenkkontrakturen, Gelenkdestruktion, Wachstumsstörung in den betroffenen Gelenken mit der Folge von Fehlstellungen, Erhalt der Sehkraft, Vermeidung der Schädigung innerer Organe, Unterstützung bei psychosozialer Belastung des Patienten und der Familie, Gewährleistung einer weitgehend störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen. Diesen Zielen wird man sich durch eine koordinierte, problemorientierte und multidisziplinäre Betreuung mit einer gesicherten Kommunikation aller Beteiligten nähern. Die Versorgung rheumakrankter Kinder und Jugendlicher bedeutet eine kontinuierliche Rehabilitation mit sozialer Teilhabe und bei möglichst uneingeschränkter Lebensqualität. JIA-Patienten schätzen auf einer zehnstufigen Skala ihre krankheitsbezogene Lebensqualität schlechter ein als ihre allgemeine Lebensqualität (Feldman 2000). Kinder mit JIA geben eine geringere Lebensqualität an als gesunde Gleichaltrige (Manschwetius, 2003). Eltern von Kindern mit JIA schätzen die Lebensqualität ihrer Kinder schlechter ein als die betroffenen Kinder selbst (Rasnake et al, 2003). Von einer guten Übereinstimmung zwischen der Lebensqualitáteinschätzung rheumakrankter Kinder und ihrer Eltern berichten dagegen April et al 2006. Die Übereinstimmung war bei jüngeren Kindern im psychosozialen Bereich höher, während bei Kindern mit längerer Erkrankungsdauer die Übereinstimmung bei der globalen Lebensqualitáteinschätzung am höchsten war.

Methodik

Um die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit JIA auch in Zukunft sichern zu können und dem stetigen Wandel der therapeutischen Möglichkeiten gerecht zu werden, ist eine Aktualisierung der S2-Therapieleitlinie der JIA von 2008 entsprechend der derzeitigen Studienlage durchgeführt worden. Nach dem Stichtag der Literatursuche (30.06.2007) und Beendigung des Konsensusprozesses 2007 waren Arbeiten erschienen, die die therapeutischen Aussichten erweitern und nicht in der 1. Auflage einbezogen werden konnten. Die Empfehlungen, der Hintergrundtext und die Anhänge wurden daraufhin überprüft, ob einer der aufgeführten Punkte eine Änderung erforderlich macht: neue Erkenntnisse (Primärstudien, systematische Übersichtsarbeiten), Neue Erkenntnisse in

Bezug auf Nutzen/Risiko-Bilanzen einzelner Maßnahmen, insbesondere Arzneimittel, Änderungen gesetzlicher Vorgaben (Zulassungen), Rückmeldung der Leitlinien-Anwender über Unzulänglichkeit und/oder Ungenauigkeiten bestimmter Empfehlungen bzw. Angaben, Barrieren gegenüber der Umsetzung der Empfehlungen, Fehler in der ersten Ausgabe der Therapieleitlinie. Auf dieser Basis wurde durch die Leitlinienkoordinatoren (T. Niehues, N. Guellac) eine systematische Literaturrecherche nach folgender Suchstrategie durchgeführt: Als Stichwörter wurden verwandt: juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis and therapy; als Suchbegrenzungen (Limits) in PUBMED www.ncbi.nlm.nih.gov: humans, published since 30.06.2007, all child 0–18 years, clinical trial. Nach manuellem Ausschluss von Studien zur Diagnostik der JIA, Uveitis, Impfung, Transition, Ca-Supplementation und Kosten wurden 17 Studien als Quellen hinzugezogen und hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet. Der Stichtag war der 15.01.2010. Basierend auf diesen Studien wurden Kernaussagen formuliert und den Teilnehmern zugeschickt. Die Konsensusfindung erfolgte im Rahmen einer ganztägigen Konsensuskonferenz am 15.01.2010 in Krefeld mit einer Beteiligung von 95% unter der Leitung von Herrn PD Dr. H. Sitter (AWMF) und Herrn Prof. Dr. T. Niehues. In einem abschließenden Delphiverfahren wurden die Ergebnisse erneut überarbeitet. Die Leitlinie mit den Kernaussagen und Empfehlungen wurde erneut an die Konsensusgruppe versandt und im Konsens aller Teilnehmer verabschiedet.

THERAPIE

Die Therapie wird nach strukturierter Übergabe (Transition) an Einrichtungen der Erwachsenenrheumatologie fortgesetzt. Zur Qualitätssicherung sind eine Teilnahme an der Kerndokumentation und eine Zertifizierung der Behandlungsstätte anzustreben. Eine rechtzeitige Diagnostik (innerhalb von 1 bis 2 Monaten) sowie Erfassung der Krankheitsaktivität auf validierten Skalen: PED ACR 30 inklusive CHAQ, VAS sind zur Evaluierung des Therapieerfolges wesentlich.

Kausale Therapie

Eine kausale Therapie steht aufgrund der unbekanntten Ätiologie der JIA nicht zur Verfügung.

Medikamentöse Therapie

Die Studienlage zu den Medikamenten ist mit ihren Dosierungen, Zulassungen, usw. in Tabelle 3 dargestellt. Auf besondere unerwünschte Wirkungen wird im Folgenden eingegangen, eine detaillierte Darstellung der unerwünschten Wirkungen und

Kontraindikationen ist in der entsprechenden Fachinformation und den einschlägigen Werken nachzusehen (u.a. www.roteliste.de)

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR wirken über die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase und werden meist gut vertragen. Hauptsächliche unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, zentralnervöse Störungen wie z.B. Konzentrationsstörungen und selten interstitielle Nephritis. Die Wirksamkeit ist belegt für Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen (Evidenzgrad I für alle 3 Wirkstoffe) und Indometacin, Meloxicam (Evidenzgrad II für beide Wirkstoffe). Die Wirksamkeit von Celecoxib ist in einer randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie belegt worden (Foeldvari et al, 2009). Unerwünschte Wirkungen der Celecoxibgruppen unterschieden sich nicht signifikant von denen der Naproxengruppe.

Konsens

NSAR werden als Therapie der JIA empfohlen: Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen und Indometacin (Evidenz- und Empfehlungsgrad IA). Wenn diese nicht eingesetzt werden können, kann Celecoxib verabreicht werden. (Evidenzgrad II und Empfehlungsgrad B/C).

Glucocorticoide (GC)

Intraartikuläre Injektionen von Depot-Kortikosteroiden stellen eine hochwirksame und komplikationsarme Therapieoption dar (Evidenzgrad II). Sie können fakultativ als initiale Therapie eingesetzt werden. Die Behandlungsergebnisse im Kurz- und auch im Langzeitverlauf sind mit Triamcinolonhexacetonid signifikant besser als mit Triamcinolonacetonid, unabhängig von Krankheitsdauer und Ausmaß der lokalen Entzündung (Zulian et al, 2003 und 2004). Die Injektion mehrerer Gelenke zum gleichen Zeitpunkt ist einer konsekutiven Injektion zu verschiedenen Zeitpunkten vorzuziehen (zeitlich limitierte Suppression der Hypophysen -NNR- Achse, Habib et al, 2009). Zur Vermeidung zusätzlicher Belastungen ist eine individuelle Entscheidung über die Durchführung in Kurznarkose, Analgosedierung oder Lokalanästhesie notwendig. In 1-3% muss mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden, von denen lokale Fettgewebsnekrosen wegen kosmetischer Probleme besonders zu beachten sind. Gelenkinfektionen treten bei Einhaltung der Empfehlungen gemäß der AWMF Leitlinie zur Hygienemaßnahmen bei intraartikulären Punktionen und Injektionen (<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/029-006.htm>) sehr selten auf.

Konsens

Intraartikuläre Injektionen von kristalloidem Glucocorticoid (Triamcinolonhexacetonid) werden empfohlen und können fakultativ auch als initiale Therapie eingesetzt werden. Dabei ist eine Besserung der lokalen Entzündungsaktivität, der Schmerzen, Schwellung und der Beweglichkeit belegt (Empfehlungsgrad IIA). Triamcinolonhexacetonid ist effektiver als Triamcinolonacetonid in der lokalen Remissions – Induktion (Evidenz- und Empfehlungsgrad IB).

Glucocorticoide können systemisch als schnell wirksame Substanzen bei hochaktiver Erkrankung eingesetzt werden. Als Indikationen kommen z.B. in Frage: die Überbrückung des Zeitraums bis zum Wirkungseintritt sog. DMARD's (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs), bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (M. Still), Vaskulitis bei seropositiver Polyarthritits oder schwere aktive Uveitis, insbesondere mit zystoïdem Makulaödem oder Hypotonie (s. Uveitis -Leitlinie). Trotz der weit verbreiteten Anwendung existieren keine standardisierten Therapieregime und Dosierungen, sondern ausschließlich Empfehlungen in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter. Die verschiedenen GC-Dosierungen und Therapieregime sind in der Zulassungstabelle aufgeführt (alle Evidenzgrad III).

Die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Wirkungen korreliert bei systemischer Behandlung im Wesentlichen mit der Dauer der Therapie und der Dosis. Neben iatrogenem Cushing-Syndrom und Wachstumshemmung sind unter hochdosierter Langzeitbehandlung bedeutsam: Infektionsgefährdung, arterielle Hypertonie, Myopathie, Verhaltens- und Wesensveränderungen, Osteoporose, diabetische Stoffwechsellage, Thromboseneigung, Magen-Darm-Ulzera mit Blutungen insbesondere bei der Kombination mit NSAR, Katarakt und Glaukom, Atrophie des subkutanen Gewebes, Steroid-Akne u.a.

Konsens

GC in systemischer Applikation werden als schnell wirksame Substanzen bei hoher Krankheitsaktivität empfohlen. Sie sind z.B. indiziert bei: systemischer Manifestation (systemische JIA), Organmanifestationen der JIA (z.B. Herz, Auge), der seropositiven JIA und zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von DMARDs (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA)._Ein mehrmonatiger Einsatz von systemischen GC bei anderen Verlaufsformen kann nicht empfohlen werden. Ein langfristiger Einsatz in der Dosis $\geq 0,2$ mg Prednisolon-Äquivalent/kg/d ist wegen der zu erwartenden unerwünschten Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht zu empfehlen (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).

*Methotrexat, Biologika; Basistherapeutika und Immunsuppressiva***Konsens**

Basistherapeutika und Immunsuppressiva werden bei der polyartikulären JIA eingesetzt, wenn NSAR oder lokale Therapiemaßnahmen (intraartikuläre Instillation von Steroiden) nicht zum Erfolg geführt haben. Sie können mit NSAR und Steroiden kombiniert werden. Gemeinsam ist den Medikamenten ein langsamer Wirkungseintritt, der bis zu 3 Monate und länger dauern kann.

Methotrexat (MTX)

Methotrexat (MTX) wird innerhalb der Basistherapeutika und Immunsuppressiva am häufigsten eingesetzt. Eine sichere Kontrazeption ist erforderlich. Bei leichten Unverträglichkeitsreaktionen ist der Einsatz von Folsäure in der Dosierung von 1x1mg pro Tag oder 1x 5mg pro Woche 24-48h nach Methotrexatapplikation zu empfehlen. Die Prophylaxe mit Folsäure kann vertreten werden (Gao et al, 2003; Niehues et al, 2004; Ruperto et al 2007, Visser et al, 2009). Der positive Einfluss einer Therapie mit MTX auf die Lebensqualität (HQL) ist gesichert (Cespedes-Cruz et al, 2008).

Konsens

Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit ist MTX zur Verminderung der Krankheitsaktivität zu empfehlen. Eine Indikation besteht bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR und/oder intraartikulärer Steroidapplikationen, hohem Steroidbedarf und/oder hoher Krankheitsaktivität. Die Wirksamkeit von Methotrexat ist bei einer parenteralen oder oralen Gabe von 10 - 15mg/m²/Woche in einer Einzeldosis in der Regel erreicht (Evidenz- und Empfehlungsgrad IA).

Biologika**TNF –Inhibitoren**

Die TNF-Inhibition durch Adalimumab und Etanercept erweist sich als wirksam (Lovell et al 2000, 2006, 2008, Prince et al 2009, Ruperto et al 2008) (Evidenzgrad I). Das häufigere Auftreten von Infektionen und selten die Induktion von Autoimmunerkrankungen sind mögliche Therapierisiken. Vor Therapiebeginn sollte eine sorgfältige Diagnostik erfolgen, eine chronische Infektion ausgeschlossen oder ausreichend behandelt sein (z.B. Tuberkulose, Hepatitis B und C). Ein erhöhtes Risiko für ein Auftreten von malignen Erkrankungen insbesondere von Lymphomen ist nicht auszuschließen. Die FDA hat 2008

und 2009 in den USA eine diesbezügliche Warnung ausgesprochen und die GKJR hat 2009 und 2010 (Hospach T et al, 2009, Horneff et al, 2010) in einem Positionspapier eine Stellungnahme hierzu erarbeitet, die u.a. folgende Punkte beinhalten: Indikation sorgfältig prüfen, Begleitmedikation berücksichtigen (z.B. Risiko durch begleitende Immunsuppressiva) Voruntersuchungen und Nachsorge (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm>, GKJR 2009: Meldung der FDA über Fälle von Malignomen bei Anti-TNF-behandelten Patienten). Bei allen Biologika und damit auch TNF – Inhibitoren sind die Langzeitr Risiken bei Kindern und Jugendlichen noch nicht abschließend bewertbar.

Etanercept

Etanercept ist seit 2000 zugelassen. In einer randomisierten-kontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit in der Behandlung der polyartikulären JIA nachgewiesen werden. In offenen Langzeitstudien wurden anhaltende Effektivität und Langzeitverträglichkeit über zumindest 8 Jahre dokumentiert. (Lovell et al, 2000, 2004, 2008). Zu Etanercept stehen Registerdaten zu mehr als 2000 Patienten im Kindesalter und Jugendalter zur Verfügung (Horneff et al, 2004, 2009, Prince 2009, Giannini 2009). Der Nachweis einer Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Methotrexat oder anderen DMARDs gegenüber einer alleinigen Therapie mit Etanercept wurde bislang nicht eindeutig erbracht (Horneff et al, 2009).

Adalimumab

In einer randomisierten-kontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Adalimumab in einer Dosierung von 24 mg/m² subcutan 1mal pro 2 Wochen bei der polyartikulären JIA nachgewiesen werden. (Lovell et al, 2008). Der Nachweis einer Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Methotrexat gegenüber einer alleinigen Therapie mit Adalimumab wurde bislang nicht eindeutig erbracht (Lovell et al, 2008).

Konsens

Die Wirksamkeit von Etanercept und Adalimumab ist bei polyartikulär verlaufender JIA nachgewiesen. Eine Indikation besteht bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, intraartikulären Steroiden und fehlendem Ansprechen auf MTX bzw. bei Unverträglichkeit von MTX (Evidenz- und Empfehlungsgrad IA).

Infliximab

Als Resultat einer kontrollierten-randomisierten Doppelblindstudie zeigte Infliximab keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo (Ruperto et al, 2007). Eine Therapie mit Infliximab erfordert eine Kombination mit Methotrexat. Bei der JIA ist Infliximab ein Reservemedikament.

Interleukin-1-Inhibitoren

Anakinra

Anakinra ist ein Interleukin-1-Rezeptorantagonist. Eine ausreichende Wirksamkeit bei polyartikulärer JIA konnte in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie nicht nachgewiesen werden (Illowite et al, 2009). Lequerré et al (2008) haben gezeigt, dass ein Einsatz von Anakinra bei einem Teil der Kinder und Jugendlichen mit systemischer JIA effektiv ist.

Canakinumab

Canakinumab, ein Interleukin-1 β Antikörper, bindet selektiv IL-1 β ohne Interferenz zu IL1 α oder IL1RA. Canakinumab ist zur Behandlung hereditärer IL-1 assoziierter Fiebersyndrome zugelassen. Eine Studie zum Einsatz bei der systemischen JIA ist noch nicht abgeschlossen.

Rilonacept

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinie stehen zur JIA keine veröffentlichten Ergebnisse aus klinischen Studien zur Verfügung.

IL-6- Rezeptorantikörper

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein rekombinanter IL-6 Rezeptor Antikörper. Die Wirksamkeit bei der systemischen JIA wurde bei japanischen Kindern und Jugendlichen in einer randomisierten-kontrollierten Studie nachgewiesen (Yokota et al, 2008). Tocilizumab ist in Japan seit 2008 zur Behandlung der systemischen und polyartikulären JIA zugelassen. Eine multinationale europäische Studie zum Einsatz bei der systemischen JIA und eine zum Einsatz bei polyartikulären JIA sind noch nicht abgeschlossen.

Konsens

Bei therapierefraktärer systemischer JIA können Anakinra und Tocilizumab empfohlen werden. (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIA).

Kostimulationsantagonisten

Abatacept

Abatacept ist ein rekombinantes lösliches Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens 4 (CTLA-4) und dem IgG₁-Fc-Fragment. In einer randomisierten-kontrollierten Doppelblindstudie (Ruperto et al, 2008) ist die Wirkung von Abatacept in einer Dosis von 10mg/kg bei Kindern mit polyartikulärer therapierefraktärer JIA nachgewiesen. Ein therapeutischer Effekt ist erst nach mehrmonatiger Therapie zu erwarten. Das Medikament wird monatlich infundiert, in etwa 3% muss mit Infusionsreaktionen gerechnet werden (Ruperto et al. 2009). Über langfristige Risiken kann aufgrund zu kleiner Fallzahlen und kurzer Beobachtungszeiten noch keine Aussage gemacht werden.

Konsens

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA ohne systemische Manifestationen kann bei Versagen von MTX und TNF-Alpha-Inhibitoren Abatacept erwogen werden.

Andere Basistherapeutika und Immunsuppressiva

Leflunomid

In einer doppelblind durchgeführten Studie über 32 Wochen bei 94 Kindern erwies sich Leflunomid im Vergleich zu MTX als etwas schwächer wirksam (Silverman et al, 2005). Bei Niereninsuffizienz, schweren Immundefekten, eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie ist Leflunomid kontraindiziert. Eine lange Halbwertszeit ist zu beachten. Bei Kombination mit hepatotoxischen DMARDs kann das Risiko schwerer unerwünschter Wirkungen erhöht werden. Als häufige unerwünschte Wirkung stellt sich eine leichte Blutdruckerhöhung ein. Eine sichere Kontrazeption ist erforderlich.

Sulfasalazin

Eine geringe Wirksamkeit nach 24 Wochen Therapiedauer ist in einer placebo-kontrollierten randomisierten Studie belegt (Rossum et al, 1998 und 2007). Eine gute Effektivität bei der Behandlung von Patienten mit der JIA Subgruppe Enthesitis-Arthritis konnte noch nicht eindeutig bewiesen werden. Es ist nicht geeignet für den Einsatz bei systemischer JIA, da es mit der Auslösung von dem Makrophagen-aktivierenden Syndrom in Verbindung gebracht wird. Bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel und einer Hypersensitivität gegenüber Sulfonamiden darf es nicht eingesetzt werden.

Azathioprin

Die Wirksamkeit ist in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 16 Wochen geprüft. Nach 8 Wochen wurde die JIA Krankheitsaktivität nur gering reduziert (Kvien et al, 1986). Bei 2 Patienten musste die Therapie wegen schwerer Nebenwirkungen (u.a. Leukopenie) abgebrochen werden. Die Bestimmung der Thiopurinmethyltransferase (TPMT) kann gegebenenfalls zur Vermeidung schwerer unerwünschter Wirkungen beitragen.

Konsens

Wenn MTX und Etanercept nicht wirken oder eingesetzt werden können, dann wird der Einsatz von Sulfasalazin (z.B. bei Enthesitis assoziierter Arthritis) oder Leflunomid empfohlen (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIB).

Autologe Stammzelltransplantation

Zur Einschätzung der autologen Stammzelltransplantation bei Kindern mit refraktärer JIA gibt es nur Studien mit dem Evidenzgrad III (Brinkmann et al, 2007). Aufgrund schwerer unerwünschter Wirkungen (MAS, Infektionen) und der damit verbundenen z.T. hohen Letalität steht diese Therapie in Einzelfällen am Ende der Maßnahmen.

Nicht-medikamentöse Therapie

Physiotherapie, Ergotherapie und Hilfsmittel

Eine adäquate Physio- und Ergotherapie durch spezialisierte Physio-/Ergotherapeuten ist für die Behandlung von Patienten mit JIA von Vorteil (Evidenzgrad II) (Epps et al, 2005; Klepper, 1999; Malleson et al, 1996; Singh-Grewal et al, 2006). Sie sind notwendige Eckpfeiler der langfristigen Versorgung (Jong et al, 2003). Die Therapieziele der Physiotherapie sind in der Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Therapieziele der Physiotherapie

Ziele der Physiotherapie

- **Entspannung und Schmerzlinderung**
- **Erhalten bzw. Wiederherstellen der normalen Gelenkbeweglichkeit**
- **Vermeiden von Kontrakturen**
- **Dehnen und Aktivieren der entsprechenden Muskulatur**
- **Aufbau der Muskelkraft**
- **Bahnen physiologischer Bewegungsabläufe**

Abhängig von der Entzündungsaktivität erfolgt ein passiv assistives Durchbewegen unter milder Traktion, nach Abklingen der akuten Entzündung aktive rehabilitative Übungen, im Langzeitverlauf Ausdauertraining z.B. im Rahmen der medizinischen Rehabilitation zur Teilnahme an Schulsport und andere sportliche Aktivitäten.

Bei Bedarf hilft die Ergotherapie zur Verbesserung körperlicher und sozialer Folgeerscheinungen. Hierzu gehört die funktionelle Therapie mit passiv-assistivem Bewegen der oberen Extremität, speziell der Hand- und Fingergelenke, funktionelles Training über spezielle handwerkliche Materialien, Gelenkschutztraining, Arbeitsplatzgestaltung sowie Herstellung und Kontrolle von Hilfsmitteln [Powell et al, 2005]. Schulungsmaßnahmen der Eltern bzw. Jugendlicher sind wichtig für die regelmäßige häusliche, eigenständige Physiotherapie.

Konsens

Strukturierte Behandlungen durch einen speziell geschulten bzw. spezialisierten Physiotherapeuten/Ergotherapeuten in Kombination mit der medikamentösen Therapie und Anleitung zur krankheitsadaptierten täglichen eigenständigen Übungsbehandlung werden empfohlen, um die Gelenkbeweglichkeit zu erhalten bzw. zu verbessern (Empfehlungsgrad IIA). Speziell angefertigte Hilfsmittel zur Korrektur von Achsenabweichungen, Vermeidung von Fehlbelastungen, Stabilisierung der Gelenke (z.B. Hand-, Finger-, Fußorthesen) werden individuell empfohlen, nach individueller ärztlicher Empfehlung getragen und sind wirksam (Evidenz- und Empfehlungsgrad IB).

Die folgenden Empfehlungen beruhen ausschließlich auf Expertenmeinungen und lassen sich durch lange klinische Erfahrungen begründen. Kontrollierte Studien im Kindes- und Jugendalter stehen aus.

Thermotherapie

Kälteapplikationen (Kältekammer, Kaltluft, Eis, Alkoholwickel, Cryopacks) wirken an den Gelenken schmerzlindernd, entzündungshemmend und abschwellend. Sie sind im akuten Stadium effektiv (Evidenzgrad III). Die Applikationsdauer sollte bei 10-15 Minuten liegen. Wärmeanwendungen (Fangopackung / Gel – Packung / Heiße Rolle) wirken über die Durchblutungsförderung schmerzlindernd und muskelentspannend. Sie werden im nicht akuten Stadium direkt an den Gelenken eingesetzt, und können auf die hypertone Muskulatur in jedem Stadium der Erkrankung appliziert werden.

Elektro-, Ultraschalltherapie, Massage, Lymphdrainage

Ultraschall-Therapie wirkt im Sinne einer hochfrequenten Mikromassage des Gewebes (Evidenzgrad III) (Tiefenwärme). Elektrische Ströme und Phonophorese werden zur Schmerzlinderung, Entzündungshemmung und Verbesserung der Durchblutung von Haut und Muskulatur eingesetzt. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) als Gleichstromtherapie besitzt den Vorteil, dass sie auch zur Heimtherapie bei chronischen Gelenkschmerzen, Enthesitiden und Schmerzverstärkungssyndromen eingesetzt werden kann (Evidenzgrad III). Der Einfluss zu hoher Ströme auf Wachstumsfuge, Knorpel und Knochen ist zu berücksichtigen. Die Massage wirkt schmerzlindernd, entspannend, gewebe lösend und abschwellend. Durch weiche entspannende Massage werden hypertone Muskelgruppen, die das Gelenk in der Schonhaltung fixieren, reflektorisch detoniert. Mit Hilfe der Lymphdrainage lässt sich der Druck in akut entzündeten Gelenken reduzieren und somit die Schmerzen und die Schmerzschonhaltung verringern.

Konsens:

Der Einsatz von Thermo-therapie, Elektro-, Ultraschalltherapie, Massage und Lymphdrainage ist zu empfehlen. Die Kältetherapie ist bei akuten Gelenkentzündungen indiziert (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIA), Elektro- und Ultraschalltherapie sind bei Enthesitiden und Tenosynovitiden zu empfehlen (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIB). *Sportliche Aktivitäten und Bewegung*

Dosierte sportliche Belastung fördert die Entwicklung und die Krankheitsbewältigung von Kindern mit JIA (Singh-Grewal et al 2007; Stephens et al, 2007). Langzeitstudien zu juveniler Arthritis und körperlicher Aktivität stehen jedoch aus. Der positive Effekt dosierter sportlicher Aktivität auf Sauerstoffverbrauch und Leistungsfähigkeit (in Bezug auf Gelenkbeweglichkeit und soziale Integration) innerhalb von kontrollierten Übungsprogrammen ist belegt (Evidenzgrad II) (Takken et al, 2003, Singh-Grewal et al 2007; Stephens et al, 2007). Sport kann nach Abklingen der akuten Entzündung nach individueller Absprache der Sportarten und Trainingsintensität in Abhängigkeit von der Gelenkmanifestation im schmerzfreien Bereich durchgeführt werden. Gelenkbelastende Sportarten können an entzündeten Gelenken zur Beschleunigung erosiver Prozesse führen. Die Lebensqualität und soziale Integration kann durch Partizipation im Sport verbessert werden.

Konsens

Der Einsatz von sportlichen Aktivitäten ist abhängig von Gelenkbefall, von lokaler Entzündungsaktivität und allgemeiner Krankheitsaktivität zu empfehlen. Es sollte auf

gelenkentlastende und -schonende Sportarten geachtet werden (Evidenz- und Empfehlungsgrad IA).

Chirurgische Therapiemaßnahmen

Zur Einschätzung der offenen und geschlossenen arthroskopischen Synovialektomie in der Behandlung von JIA gibt es nur Studien mit dem Evidenzgrad III (Toledo et al, 2006). In Einzelfällen kann die offene oder arthroskopische Synovialektomie eine effektive Therapie sein. Am ehesten wird sie bei therapieresistentem Verlauf am Knie oder auch an Schulter-, Ellenbogen- oder Sprunggelenk erforderlich. Die Indikation sollte nur nach einem interdisziplinären Gespräch zwischen Rheuma-Chirurgen und Kinderrheumatologen gestellt werden. Eine adäquate physiotherapeutische Nachbehandlung ist erforderlich (Toledo et al, 2006).

Weitergehende operative Maßnahmen wie (Teil-)Arthrodese oder Endoprothetik sind nur nach Abschluss des Wachstums als ultima Ratio im therapieresistenten Einzelfall zu erwägen. Bei der JIA ist eine diagnostische Arthroskopie nicht indiziert, da das Risiko schmerzbedingter Schon- und Fehlhaltung sowie von Kontrakturen besteht. Eine Radiosynoviorthese ist im Kindes- und Jugendalter nicht indiziert, da es keine hinreichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit gibt.

Konsens

Die Indikation für eine offene oder arthroskopische Synovialektomie sollte nur nach ausbleibendem Erfolg der konservativen Therapiemaßnahmen erwogen werden (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIB).

Psychologische und soziale Interventionen

Die Literatursuche ergab zu psychologischen und sozialpädagogischen Interventionsmaßnahmen keine kontrollierten oder offenen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit JIA. Die folgenden Empfehlungen beruhen ausschließlich auf Expertenmeinungen und lassen sich durch lange klinische Erfahrungen begründen. Psychische Probleme und Störungen (siehe Tabelle 2) können als Belastungsreaktion auf die Erkrankung selbst oder als krankheitsunabhängige Begleiterscheinung auftreten und haben großen Einfluss auf die (Langzeit-) Compliance der Patienten.

Tabelle 2: Mögliche psychische Störungen

<ul style="list-style-type: none"> • Potentielle Tendenz zu psychischen Störungen (Entwicklungsstörungen, Lernstörungen, Verhaltensauffälligkeiten)
<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Veränderungen aufgrund der Erkrankung und/oder medikamentöser Therapie (emotionale Krisen, Angst, Trauer, Aggression)
<ul style="list-style-type: none"> • Konzentrations- und Schlafprobleme
<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von irrationalen und belastenden Krankheits- und Behandlungskonzepten
<ul style="list-style-type: none"> • Erleben von Unselbstständigkeit und Kontrollverlust
<ul style="list-style-type: none"> • Einschränkung bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten
<ul style="list-style-type: none"> • Erleben einer Sonderrolle in wichtigen sozialen Bereichen sowie konfliktbehaftete soziale Vergleichsprozesse
<ul style="list-style-type: none"> • Isolation und Depressivität bis in das Erwachsenenalter
<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsunabhängige Verstärker (z.B. belastende Familien- oder Schulsituation)

Durch psychologische Diagnostik (Interviews, Tests) können Probleme und Symptome erkannt werden, die den Patienten den Umgang mit der Erkrankung erschweren. Schwerpunkte stellen Persönlichkeit, Familie, Freizeit, Schule und Freundeskreis dar. Im verhaltens- oder kurzzeittherapeutischen Einzelsetting können gemeinsam mit dem Patienten Lösungsstrategien erarbeitet werden. Dabei ist u. U. der Einbezug der Familie u.a. durch edukative und beratende Interventionen wichtig. Eine Empfehlung für eine psychotherapeutische Weiterbetreuung des Patienten am Heimatort ist individuell abzuwägen. Der Affinität von Kindern und Jugendlichen zu Gruppenaktivitäten entsprechend sind vor allem alterszentrierte Gesprächsgruppen (Patientenschulung, Edukation, themenzentrierte Angebote) effektiv. Da bei den jungen Rheumatikern der Selbsthilfeaspekt in organisierter Form wenig Anklang findet, ist dies bei klinischen Aufenthalten verstärkt durch Gruppenprozesse zu unterstützen.

Konsens

Eine frühzeitige psychologische Betreuung in der pädiatrisch-rheumatologischen Regelversorgung sollte erfolgen, um psychische Prozesse und spezifische Verhaltensauffälligkeiten zu erfassen und zu behandeln (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).

Sozialpädagogische Betreuung

Eine frühzeitige und umfassende sozialpädagogische Betreuung (präventiv und integrativ) trägt dazu bei, Familien auf den Alltag mit der Erkrankung vorzubereiten. Lang anhaltender Stress aus dem sozialen Umfeld (Familie, Schule, Freizeit, Freunde) korreliert erfahrungsgemäß häufig mit Schmerzempfinden und Krankheitsaktivität.

Konsens:

Eine sozialpädagogische Betreuung im Hinblick auf Integration in Schule, Beruf und Alltag und Eltern-Patientenschulung wird empfohlen (Evidenz- und Empfehlungsgrad IIIA).

Eltern- und Patientenschulung

Die Eltern- Patientenschulung ist zu einem integrierten Bestandteil komplexer Behandlungsstrategien bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen geworden. Unter Einsatz des überprüften und zertifizierten Schulungsprogrammes der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wird systematisch Krankheits- und Behandlungswissen vermittelt, damit den Familien ein verbessertes Krankheitsmanagement gelingt. Eltern- Patientenschulung kann ambulant oder stationär angeboten werden.

Literaturverzeichnis

- (1) April , KT, Ehrmann Feldman E, D., Platt , R.W., & Duffy C.M. (2006). Comparison between children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and their parents concerning perceived quality of life. *Quality of Life Research*; 15; 655-661
- (2) Arabshahi B, Dewitt EM, Cahill AM, Kaye RD, Baskin KM, Towbin RB, Cron RQ. Utility of corticosteroid injection for temporomandibular arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3563-3569
- (3) Breit W et al.: A sub-group specific evaluation of the efficacy of intra-articular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2696-2702
- (4) Bresnihan B, The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.*2001; 30(5 Suppl 2): 17-20
- (5) De Jong Z, Munneke M, Zwinderman A H et al. Is a long term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis ? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(9): 2415-2424
- (6) Encke , A., I. Kopp I, HK. Selbmann HK, J. Hoppe J, A. Köhler A, G. Ollenschläger G, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

- (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), and (Hrsg). Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien: DELBI. Dt.Ärztebl. 2005; 102(26):A1912-A1913. www.delbi.de - Zugriff am 10.02.2008
- (7) Epps H, Ginnelly L, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, Woo P: Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess.* 2005; 9 (39): 1
- (8) Feldman BM, Grundland B., McCullough L., & Wright, V. Distinction of quality of life, health related quality of life, and health status in children referred for rheumatologic care. *Journal of Rheumatology* 2000;27:226-233
- (9) Feldmann W. *Evidence-based Pediatrics*. BC Decker, Hamilton, 1st edition, 2000
- (10) Foeldvari I, Burgos-Vargas R, Thon A, Tuerck D. High response rate in the phase I/II study of meloxicam in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(5):1079-83
- (11) Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, Lovell DJ, Giannini EH, Robbins JL, West CR, Steidle G, Krishnaswami S, Bloom BJ: A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatology.* 2009;36(1):174-82
- (12) Gao JS, Wu H, Tian J.: Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2003;41:435-438
- (13) Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML, Gibbas D, Passo MH, Hoyeraal HM, Bernssein B, Person DA, Fink CW, and Sawyer LA, Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Study Group. J. Pediatr.* 1990; 117: 645-652
- (14) Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, Higgins G, Gottlieb B, Singer NG, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep;60(9):2794-804
- (15) Haapasaari J, Wuolijoki E, and Ylijoki H, Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium. *Scand.J.Rheumatol.* 1983;12: 325-330
- (16) Hebestreit H, Müller-Scholden J, Huppertz H I: Aerobic Fitness and Physical Activity in Patients with HLA B27 Positive Juvenile Spondylarthropathy that is Inactive or in Remission. *J Rheumatol* 1998; 25: 1626-33
- (17) Horneff G, Forster J, Seyberth HW, Michels H; Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie. Recommendations by the Pediatric and Adolescent

- Rheumatology Study Committee on therapy with Etanercept (p75 TNF-alpha receptor immunoglobulin fusion protein. Pharmacotherapy Committee Z Rheumatol. 2000 Dec;59(6):365-369
- (18) Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Kuster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A; Paediatric Rheumatology Collaborative Group: The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;1:1
- (19) Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Kümmerle-Deschner J, Thon A, Girschick HJ, Weller F, Huppertz HI. *Rheumatology (Oxford)*. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. 2009 Aug;48(8):916-9
- (20) Horneff G, Hospach T, Dannecker G, Föll D, Haas JP, Girschick H et al. Therapie mit TNF- α -Inhibitoren. Bewertung des Malignomrisikos. *Monatsschr Kinderheilk* 2010; 158(4):372-7
- (21) Hospach T, Haas JP, Huppertz HI, Keitzer R, Michels H, Trauzeddl R et al. Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie zur Meldung der US-Food and Drug Administration (FDA) über Fälle von Malignomen bei Anti-TNF-behandelten Patienten. *Z Rheumatol* 2009; 68(1):162-4;
- (22) Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, Allen R, Harville T, Sun YN, Bevirt T, Aras G, Appleton B: Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol*. 2009 Feb; 28(2):129-37. Epub 2008 Sep 3
- (23) Habib GS: Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. (2009); 28: 749-756
- (24) Huppertz HI et al.: Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children : efficacy and effects on cartilage and growth. *J Pediatr* 1995;127:317-321
- (25) Jones G, Bennell K, Cicuttini F M. Effect of physical activity on cartilage development in healthy kids. *Br J Sports Med* 2003; 37(5), 382-3
- (26) Klepper S.E.: Effects of an Eight-Week Physical Conditioning Program on Disease Signs and Symptoms in Children with Chronic Arthritis. *Arthritis Care and Research*,1999; 12: 52-60
- (27) Kvien TK, Hoyeraal HM, and Sandstad B, Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J.Rheumatol*. 1986; 13: 118-123
- (28) Kvien TK, Hoyeraal HM, and Sandstad B, Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis.

- Assessment of tolerance and efficacy in a single-centre 24-week double-blind parallel study. *Scand.J.Rheumatol.* 1984; 13: 342-350
- (29) Langer HE: Patient education – a contribution to improvement of long-term management of patients with rheumatism. *Z Rheumatol.*1995;54:207-212
- (30) Laxer RM, Silverman ED, St-Cyr C, Tran MT, and Lingam G, A six-month open safety assessment of a naproxen suspension formulation in the therapy of juvenile rheumatoid arthritis. *Clin.Ther.* 1988; 10: 381-387
- (31) Leak AM, Richter MR, Clemens LE, Hall MA, and Ansell BM, A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 157-160
- (32) Lequerré T et al:Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.*Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):302-8. Epub 2007 Oct 18
- (33) Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, Gedalia A, Ilowitz NT, Wallace CA, Whitmore JB, White B, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group:Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 1987-1994
- (34) Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A. Adalimumab with or without Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008; 359(8): 810-20
- (35) Malleson P, Bennett S M, Mac Kinnon M, Jespersen D K, Coutts K D, Turner P, Mc Kenzie D C. Physical Fitness and its Relationship to other Indices of Health Status in Children with Chronic Arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1059-65
- (36) Manschwetus H. Quality standards and certification of patient education in rheumatology. *Z Rheumatol.* 2003; 62: II21-II23
- (37) Michels H. What is low dose corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis? A worldwide questionnaire-based survey. *Z Rheumatol* 2000;59(Suppl. 2):127-130
- (38) Müller-Godeffroy , E., Lehmann, H., Küster, R.M., & Thyen , U. Lebensqualität und psychosoziale Anpassung bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis und reaktiven Arthritiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2005; 64 :177-187

-
- (39) Niehues T, Horneff G, Michels H, Sailer Hock M, Schuchmann L. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic disorders. Consensus statement of the Working Group for Children and Adolescents with Rheumatic Diseases in Germany (AGKJR) and the Working Group Pediatric Rheumatology Austria *Z Rheumatol.* 2004;63(2):147-58
- (40) Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1210-1214
- (41) Powell M, Seid M, Szer IS. Efficacy of custom foot orthotics in improving pain and functional status in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *J Rheum.* 2005 May; 32 (5): 943-50
- (42) Prieur AM. The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992. *J Rheumatol* 1993;37:32-34
- (43) Prince FH, Twilt M, ten Cate R, van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, van Santen-Hoeufft M, Koopman-Keemink Y, Wulffraat NM, van Suijlekom-Smit LW. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):635-41
- (44) Rasnake LK, Mervis K., Belpedio, K., Rennebohm R.M., & Higgins, G.C. Child and parent perceptions of child health-related quality of life in rheumatic disease: discrepancies and congruencies for ill and well dyads. *Pediatric Rheumatology Online Journal* 2003; 1: 187
- (45) Riddle R, Ryser CN, Morton AA, Sampson JD, Browne RH, Punaro MG, Gatchel RJ. The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol.* 2006 Apr;31(3):262-71. Epub 2005 May 4
- (46) Rossum MA van, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luijk WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC, Kuis W, Dijkstra PF, van Ede CF, and Dijkmans BA. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 808-816
- (47) Rossum MA van, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luijk WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC, Kuis W, and Dijkmans BA. Long-term outcome of Juvenile Idiopathic Arthritis following a placebo controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazin treatment. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum. Dis* 2007; 66: 1518-1524

- (48) Ruperto N et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep; 56(9):3096-106
- (49) Ruperto N, Kuzmina N, Pachanov E, Shachbazian Y, Mouy RM, Artamonova V et al. A randomized trial of two dose regimens of meloxicam compared to naproxen oral suspension in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(9 (Suppl.)):S90-S91
- (50) Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Par E, Rubio-Perez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhaes C, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008; 372 (9636):383-91
- (51) Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Baildam E, Consuegra JG, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A. Pediatric Rheumatology International Trials Organization: A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2191-2201
- (52) Schaller JG. Corticosteroids in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20(Suppl 2):537-543
- (53) Schnakenburg K von et al. Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin., Rheumatologie Abschnitt H1: 1-15, Elsevier, 11. Lieferung 2005
- (54) Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V. Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group: Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1655- 1666
- (55) Simon D et al. Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effect of growth hormone treatment on linear growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 (Suppl 6):1483-1486
- (56) Singh-Grewal D, Wright V, Bar-Or O, Feldman BM. Pilot study of fitness training and exercise testing in polyarticular childhood arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55: 364-372

- (57) Singh-Grewal D. The effects of vigorous exercise training on physical function in children with arthritis: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(7):1202-10
- (58) Stephens S, Singh-Grewal D, Bar-Or O, BEyene J, Cameron B, Leblanc CM, Schneider R, Schneiderman-Walker J, Selvadurai H, Silveraman E, Spiegel L, Tse SM, Wright V, Feldman BM. Reliability of exercise testing and functional activity questionnaires in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(8): 1446-52
- (59) Stoeber E, Sanger L. Erfahrungen mit Indometazin in der Langzeittherapie der juvenilen rheumatoiden Arthritis. *Arzneimittelforschung* 1971; 21(11):1865-1866
- (60) Takken T, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Aquatic fitness training for children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 1408-1414
- (61) Takken T, Van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Physical activity and health related physical fitness in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(9):885-889
- (62) Toledo MM, Martini G, Gigante C, Da Dalt L, Tregnaghi A, Zulian F. Is there a role for arthroscopic synovectomy in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol.* 2006; 33: 1868-1872
- (63) Wagner N. Juvenile idiopathische Arthritis – Medikamentöse Therapie. In Bassler/Forster/Antes Evidenz basierte Padiatrie, 1,Auflage, Thieme Verlag, 2001
- (64) Yokota Set al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371(9617):998-1006
- (65) Zulian F et al.: Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2003;42:1254-1259
- Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43(10):1288-91

Tabelle 3: Zulassungstabelle (adaptiert von H. Michels Tabelle der Kommission der Pharmakotherapie der GKJR, Zulassungsstatus gemäß Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Rote Liste, www.roteliste.de)

Arzneimittel	Dosierung (mg/kgKG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Rheumatologie	Evidenzgrad	Literatur
NSAR					
Diclofenac	2-3 in 3 Einzeldosen, bei Retardpräparaten 1 Einzeldosis möglich	ab 14 Jahre	Chronische Arthritiden bei rheumatoider Arthritis, JJA	I	Haapasari et al, 1983; Laxer et al, 1988
Ibuprofen	20-40 in 3-4 Einzeldosen	ab 6 Monate	Chronische Arthritiden bei rheumatoider Arthritis, JJA	I	Giannini et al, 1990
Indometacin/ Suspension	1-3 in 2-3 Einzeldosen	Ab 2 Jahre	Akute und chronische Arthritiden	II	Stoerber et al, 1971
Meloxicam	0,125 – 0,25	Ab 15 Jahre	Symptomatische Langzeitbehandlung der rheumatoider Arthritis, JJA	II	Ruperto et al, 2005
Naproxen	10-15	Ab 14 Jahre	Chronische Arthritiden,	I	Kvien et al, 1984; Laxer et al, 1988; Leak et al, 1988
Celecoxib	6 in 2 Einzeldosen oder 12 in 1 Einzeldosis	Keine Zulassung für Kinder	Chronische Arthritiden	II	Foeldvari et al, 2009
Glucocorticoide					
a) systemisch					
Prednison/-olon	0,1-0,2 (max. 5mg/Tag) → Dauertherapie (initial ggf. höhere Dosierung)	alle	JJA: z.B. bei schwere S/JJA, schwere Peri-/ Myokarditis, schwere Uveitis, Hypotonie und zystisches Maculaödem, Unverträglichkeit anderer Medikamente („low-dose“), u.U. als „Überbrückungstherapie“	III	Kirwan et al, 1995, 1996, Prieur 1990, Stoerber, 1971

Arzneimittel	Dosierung (mg/kgKG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in Rheumatologie	Evidenzgrad	Literatur
			auch in höherer Dosierung, z.B. 2mg/kgKG/d, bis zur Wirksamkeit einer Therapie mit „DMA RDs“ Kollagenosen, Vaskulitissyndrome		
Orale Hoch-Dosis-Therapie	1,0 – 2 Prednisolon-Äquivalent	alle	s.o.	III	Kirwan et al, 1995, 1996, Prieur 1990, Stoeber, 1971
Orale Mittel-Dosis-Therapie	0,2 – 1,0 Prednisolon-Äquivalent	alle	s.o.	III	Kirwan et al, 1995, 1996, Prieur 1990, Stoeber, 1971
Orale Niedrig-Dosis-Therapie	< 0,2 bzw. < 4mg/m ² Körperoberfläche Prednisolon-Äquivalent	Alle, v.a. bei der erosiven meist seropositiven Polyarthritits eingesetzt	s.o.	III	Michels, 2000
Pulstherapie	> (5) – 10 Prednisolon-Äquivalent, üblicherweise 10 – 30 Methylprednisolon i.v (maximal 1g/Gabe). Für 1-3 Tage		s.o.	III	Miller, 1980, Picco et al 1996
b) intraartikulär					
Triamcinolonhexacetonid	0,5 – 1 in große Gelenke, in kleinere Gelenke entsprechend angepasst: z.B. max. 2 in Fingergelenke <ul style="list-style-type: none"> Injektionen in das gleiche Gelenk sollten nicht beliebig wiederholt werden 	Ab 5 Monate	Arthritis, Tendovaginitis	I	Zulian et al, 2003, 2004

Arzneimittel	Dosierung (mg/kgKG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in Rheumatologie	Evidenzgrad	Literatur
	(maximal 1x/Quartal) ⁴ • nach Injektionen in tragende Gelenke sind diese für max. 24h zu entlasten				
DMARDs					
Sulfasalazin	30-50	Ab 6 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> • Aktive idiopathische Oligoarthritis, die nicht ausreichend auf NSAR und oder lokale GC-Injektion angesprochen haben • Aktive juvenile idiopathische Polyarthritis, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben 	II	Rossum et al, 1998 und 2009
Zytotoxische Medikamente					
Methotrexat	10-20 mg/m ² KOF pro Woche (oral, i.m., i.v.) • bei Therapiebeginn ist die orale	Ab 2 Jahren	Polyarthritische Formen der schweren, aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei mangelndem Ansprechen aus NSAR	I	Giannini et al, 1992, Niehues et al, 2004

⁴ Erfahrung der Konsensusgruppe

Arzneimittel	Dosierung (mg/kgKG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in der Rheumatologie	Evidenzgrad	Literatur
	<p><i>Applikation kindgerechter</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • bei <i>höherer Dosierung ist die parenterale, s.c. Gabe möglich</i> • <i>Eine Anfangsdosierung von 10-15 mg/m²KOF in einer Einzeldosis wird empfohlen</i> • <i>Eine maximale Steigerung auf 20 mg/m²KOF ist möglich</i> 				
Azathioprin	1,5-3	Keine Zulassung für Kinder	Schwere Formen der chronischen Polyarthritis des Erwachsenen, Uveitis	II	Kvien et al, 1986
Leflunomid	Für Kinder noch nicht eindeutig festgelegt: Für Schulkinder gilt eine Dosis über 3 Tage zu 100mg/d, ab dem 4. Tag 10mg/d bei einem Körpergewicht von unter 20kg. Alternierend ist eine Dosis zwischen 10 und 20mg/d zwischen 20 und 40 kg KG, und eine Dosis von 20mg/d ab einem Gewicht von 40kg zu	Keine Zulassung für Kinder	Aktive rheumatoide Arthritis des Erwachsenen	III	Gao et al, 2003, Silverman et al, 2005

Arzneimittel	Dosierung (mg/kgKG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in Rheumatologie	Evidenzgrad	Literatur
Biologische Therapien	wählen				
Etanercept	0,8 in 1-2 Injektionen/Woche	Ab 4 Jahre	JIA/Polyarthritis bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von MTX	I	Gianini et al, 2009; Horneff et al, 2000, 2004, 2009; Lovell et al, 2008, Prince et al 2009
Adalimumab	20 – 40 mg/kg pro qm Körperoberfläche	Ab 13 Jahre	Schwere JIA/Polyarthritis/Uveitis bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von MTX	I	Lovell et al, 2008
Infliximab	6 Notwendigen Applikationsintervalle sind noch unklar	Keine Zulassung für JIA, Ab 6 Jahre Zulassung für Morbus Crohn	Rheumatoide Arthritis des Erwachsenen, Uveitis	III	Ruperto et al, 2007
IL-1-Inhibitoren					
Anakinra	1-2	Keine Zulassung für Kinder		II	Lequerre et al, 2008; Ilowite et al, 2009
Canakinumab	4	Keine Zulassung für JIA, Ab 4 Jahre Zulassung für Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS)		III	
IL-6-Rezeptorantikörper					
Tocilizumab	8-12	Keine Zulassung für Kinder; seit 2008 in Japan zugelassen für SoJIA und Polyartikuläre JIA	Schwere Rheumatoide Arthritis	I	Yokota et al, 2008
Kostimulationsantagonisten					
Abatacept	10	Ab 6 Jahre	Zugelassen in Kombination mit MTX zur Behandlung der mäßigen bis	I	Ruperto et al, 2008

Arzneimittel	Dosierung (mg/kgKG/Tag)	Altersgruppen (laut Zulassungsstatus)	Indikationen in Rheumatologie	Evidenzgrad	Literatur
			schweren aktiven Polyartikulären JIA, wenn das Ansprechen auf andere DMARDS einschließlich eines TNF α -Antagonisten nicht ausreichend ist		

Abkürzungen:

DMARDs – Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; EAA – Entesitis-assoziierte Arthritis; ED – Einzeldosis; JDM – juvenile Dermatomyositis; JIA – juvenile idiopathische Arthritis [Nach dem Vorschlag eines international zusammengesetzten Gremiums soll der Begriff bzw. die Klassifikation „juvenile idiopathische Arthritis“ (JIA) die bislang verwendeten Klassifikationen „juvenile rheumatoide Arthritis“ (JRA, USA) und „juvenile chronische Arthritis“ (JCA, Europa) ersetzen, sobald eine Evaluation erfolgt ist. Letzteres ist noch nicht erfolgt. Zudem weist die neue Klassifikation noch Schwächen auf und hat sich insbesondere in den USA bislang nicht durchgesetzt. Dennoch wird nach entsprechender Diskussion in der vorliegenden Zusammenstellung der Begriff JIA verwendet.]; JSLE – juveniler SLE; KOF – Körperoberfläche; KS – Kawasaki-Syndrom; MAS – Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom; MTX – Methotrexat; NSAR – nichtsteroidale Antirheumatika; Poly – Polyarthrit; qm – Quadratmeter; RF – Rheumafaktor; sJIA – systemische JIA; SLE – systemischer Lupus erythematodes; UEW – unerwünschte Wirkungen; Wo – Woche

Evidence and consensus based GKJR guidelines 2010 for the treatment of juvenile idiopathic Arthritis (JIA)**Corresponding author** **Tim Niehues**

HELIOS Children's Hospital Krefeld
Lutherplatz 40 - 47805 Krefeld – Germany
phone +49 2151 3201 fax +49 2151 2334
tim.niehues@helios-kliniken.de

Co-authors

Dueckers Gregor* HELIOS Children's Hospital, Krefeld, Germany
Guellac Nihal* German Federal Armed Forces central hospital, Koblenz, Germany
Arbogast Martin Rheumazentrum Oberamergau, Oberamergau, Germany
Dannecker Guenther Olgahospital, Stuttgart, Germany
Foeldvari Ivan Klinikum Eilbeck, Hamburg, Germany
Frosch Michael University Children's Hospital, Muenster, Germany
Ganser Gerd St. Josef Stift, Sendenhorst, Germany
Heiligenhaus Arnd St. Franziskus Hospital, Muenster, Germany
Horneff Gerd Asklepios Children's Hospital, St. Augustin, Germany
Illhardt Arnold St. Josef Stift, Sendenhorst, Germany
Kopp Ina Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Marburg, Germany
Krauspe Ruediger University Department of Orthopaedics, Duesseldorf, Germany
Markus Barbara Deutsche Rheuma Liga e.V., Bonn, Germany
Michels Hartmut German Centre for Paediatric and Adolescent Rheumatology, Garmisch Partenkirchen, Germany
Schneider Matthias University Department of Endocrinology, Diabetology and Rheumatology, Duesseldorf, Germany
Singendonk Wolfram Berlin-Schoeneberg, Germany
Sitter Helmut University Department of Surgical Research, Marburg, Germany
Spamer Marianne German Centre for Paediatric and Adolescent Rheumatology, Garmisch Partenkirchen, Germany
Wagner Norbert University Children's Hospital, Aachen, Germany
Niehues, Tim HELIOS Children's Hospital, Krefeld, Germany

* contributed equally

Key words:

Juvenile idiopathic arthritis – evidence-based medicine – practice guideline – consensus statements

Abstract

BACKGROUND: Standardization of care opens the chance to improve the quality of care and thus the therapeutic outcome for children and adolescents with JIA. We aimed to update our multidisciplinary, evidence-based clinical practice guidelines for the treatment of JIA. Our 2010 update is based on existing German guidelines of 1999* and 2005* and 2008# (*published as book chapters; #peer reviewed publication in *Clinical Research and Practice in Paediatrics* 2008; 220: 392 - 402).

METHODS: We performed a systematic literature analysis (deadline: 15th January 2010) in Pub Med with the terms "juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis" and "therapy". As limits we used: "humans", "published in the last 3 years", "all child 0-18 years" and "clinical trial". Relevant studies were evaluated for quality of methodology at consensus conferences. Conferences were held at Duesseldorf respectively Krefeld (Germany) on 9th of may 2007, 1st of August 2007 and 15th of January 2010. They were headed by a professional moderator and were attended by 95% of the representatives who had been nominated by their scientific society or organizations representing paediatricians in practice and hospitals, adult and paediatric rheumatologists, orthopaedic surgeons, ophthalmologists, surgeons, physiotherapists, occupational therapists, psychologists and support-groups for parents and children. Professionally moderated discussions about core conclusions of the relevant studies led to the statements of consensus group. Which were confirmed by Nominal Group Technique (NGT) and in a Delphi method.

RESULTS: The 2010 version of the guideline includes 15 statements for the treatment of JIA. Updated consensus statements and key notes regarding drug therapy, symptomatic and surgical management of JIA were compiled and judged strictly by the criteria of Evidence-Based Medicine (EBM).

CONCLUSIONS: Many interventions in the treatment of JIA can now be based on high level evidence as the number of randomized controlled clinical trials is increasing: In a first step it is recommended that JIA is treated with NSAR followed by local GC and/ or MTX. Other interventions e. g. the role of biologic agents, physiotherapy, and arthroscopy are discussed strictly on the basis of literature available. Complementing these data with the long-standing experience of caregivers allows creating guidelines that may improve the quality of care for children and adolescents with JIA.

Introduction

Background, aims and addressees

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is defined by the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) [1]. It shows substantial impact on patients' physical abilities, psychological function and quality of life [2, 3]. Therefore, treatment goals are the elimination of active disease, the normalization of physical function, the achievement of normal growth and development. Appropriate initial management, continuous, comprehensive and consistent care, offer the chance of the prevention of long term sequels [4, 5]. The German consensus group for treatment of JIA systematically developed guidelines for treatment of JIA in 1999, 2005 and 2008 [6, 7]. Our guideline is addressed to physicians in private practice and hospitals, allied health professionals, physiotherapists, occupational therapists and all people who are involved in the treatment, care and follow-up of children or adolescents with JIA. Our aim is to provide clear, evidence- and consensus based recommendations for the treatment of children and adolescents with JIA within a multidisciplinary setting. The guideline focuses on JIA and does not cover complex or unusual forms of arthritis and does not consider all ILAR subtypes of JIA individually.

Methodology

Members of the consensus group and consensus conferences

Multidisciplinary scientific societies and organizations (Table 1), representing paediatricians in practice and hospitals, adult and paediatric rheumatologists, orthopaedic surgeons, ophthalmologists, surgeons, physiotherapists, psychologists, national and local support-groups for parents and children, nominated representatives for the participation in consensus conferences. The scope of the conferences was the implementation of evidence and consensus based guideline for the treatment of JIA in children and adolescents. consensus conferences, were held at Duesseldorf respectively Krefeld (Germany) on the 9th of May 2007, 1st of August 2007 and 15th of January 2010 and were all attended by 95 % of the representatives.

Literature search and literature review

Based on existing guidelines [6, 7] we conducted a systematic literature search in Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) (deadline of search: 15th January 2010; terms: "juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis" and "therapy"; limits: "humans", "published in the last 3 years", "all child: 0-18 years", "clinical trial"). Studies relating to diagnosis of JIA, uveitis, vaccination, transition, rofecoxibe, Ca-supplementation and costs were excluded manually. The exclusion was necessary due to varying target groups and loss of market approval by European Medical agency (EMA) respectively [8]. Final results of the literature review are as shown in **Figure 1** and **Table 4**. Thirteen studies were judged as relevant for the 2010 update of treatment guidelines for JIA. These studies were evaluated for quality of methodology, following the definitions of evidence level and recommendation grade as published by Feldmann et al. [9] (Table 2, Table 3). To draft guideline statements, the core conclusions of studies were discussed and formal consensus building followed the nominal group technique (NGT) [10] and Delphi method [11].

Consensus process

The consensus process was externally and independently supervised by the Association of the Scientific Medical Associations (AWMF), who has membership of Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). The AWMF coordinates the systematic development of diagnostic and treatment guidelines for medical, scientific societies and organisations in Germany.

Consensus building: Nominal group technique (NGT)

Consensus building was headed by a professional moderator (H.S.). The moderator of the consensus conferences explained the purpose, method and procedure of consensus finding. Representatives gave brief presentations of literature and core conclusions for the guideline draft. A formal consensus process led to adoption of guidelines for treatment of JIA. As formal consensus procedure we used NGT, involving six stages:

1. Silent review of the guideline draft and noting of comments and ideas by the participants. During this period, participants did not consult or discuss with others.
2. Collocation of comments and ideas by the moderator, using the words of the participants.
3. Clarification and substantiation of comments and ideas on alternative guideline statements, by the participants.
4. Reconciliation of the manuscript and all alternative guideline statements.
5. Discussion of statements and further explanation of any of the comments that were not clear to all participants. Each member of the consensus group contributed to the discussion. The moderator kept the process as neutral as possible, avoiding judgment and criticism.
6. Final reconciliation for statements for guideline.

The conference guideline topics were reviewed and edited by working groups. After the first consensus conference, statements were adopted by NGT and additional proposals for schemas of treatment strategies of JIA were collated.

Consensus finding: Method of Delphi

Three out of 15 statements (statements about the use of etanercept, sulfasalazine and anakinra) remained without consensus after NGT. Therefore, they were sent to all participants of consensus conferences via email. To each of them participants should state one of three votes (“agree”, “do not agree” or “alternative proposal”) (1st round of Delphi). The results were summarized and the statements, which remained with no consensus after 1st round of Delphi, were sent to participants again (2nd round of Delphi). After 2nd round of Delphi results were sent to external review.

External Review and adoption

The guideline manuscript has been reviewed by national experts in German Rheumatology: Huppertz (until 1999) (Bremen, Germany), Michels (Garmisch Partenkirchen, Germany), Specker (Essen, Germany). The comments of external reviewers were involved within the 3rd round of Delphi. External review enabled adoption of the guidelines core conclusions and statements with strong consensus, i.e. 95% agreement by representatives of participating scientific societies and organizations.

Results: Treatment Guidelines

Drug-based Therapy

Drugs used in treatment of JIA are summarized in Table 5. Proposed schemata of treatment of JIA are shown in Figure 2. The following paragraphs will highlight specific adverse reactions and introduce the 13 studies relevant for the 2010 update of treatment guideline for JIA briefly. For detailed information about prescribing information including: indication, contraindication, drug dosage, route of administration, monitoring, product characteristics, the consensus group recommends consulting national drug data bases, e. g. www.roteliste.de or www.fda.org.

Non-Steroidal Anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Commonly, NSAIDs are well tolerated. Main side effects of NSAIDs are stomach irritation, dyspepsia and -in rare cases- nephritis. Efficacy has been demonstrated for Naproxen [12-14], Diclofenac [14, 15] and Ibuprofen [16] (evidence level I) and for Indometacin [17], Meloxicam [18] (evidence level II). Efficacy of Celecoxibe has been demonstrated in a randomized, double blind multicenter study [19]. 95% of 212 patient entered the 12 week open label phase, after 12 week double blind phase in of three treatment groups (Celecoxibe 6mg/kg/d versus Celecoxibe 12 mg/kg/d versus Naproxen 15 mg/kg/d). Both dosages of Celecoxibe showed comparable efficacy (PedACR30) compared to Naproxen. Safety, i.e. number of adverse events (AEs) did not differ significantly between Celecoxibe versus Naproxen.

Consensus statement:

NSAIDs are recommended for the treatment of JIA: Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen and Indometacin (evidence level I, recommendation grade A).

If those drugs are contraindicated, Celecoxibe might be used (evidence level II, recommendation level B – C).

Glucocorticoids (GC) – local administration

The use of intra-articular depot-corticoids is highly potent and has low rate of complications (evidence level II) [20, 21]. They might be administered as first line therapy. Response rate was significantly higher with triamcinolone hexacetonide than with triamcinolone acetonide at 6 months and this difference was sustained to 24 months [20, 21]. These findings were independent of duration and extend of disease [20, 21]. Simultaneous intra-articular steroid injections are preferable, than consecutive injections at different time points (limited suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis) [22]. Side effects, e.g. local necrosis of fat tissue, are seen in approximately 2 % of injections [21]. The risk of joint infection is low, upon working under sterile conditions.

Consensus statement:

Intra-articular injections of crystalloid corticosteroids (triamcinolone hexacetonide) are recommended and can be part of the first line treatment. Improvement of local inflammation, pain, swelling and range of joint movement has been demonstrated (evidence level II, recommendation grade A).

Triamcinolone hexacetonide is more efficient than triamcinolone acetonide inducing local remission (evidence level I, recommendation grade B).

GC – systemic administration

GC can be administered as a fast acting drug in highly active disease. Indications for their use are: bridging time until DMARDs (disease modifying anti rheumatic drugs) become effective, treatment of severe systemic features of systemic-onset JIA (SoJIA), induction of remission in polyarticular JIA and in severe forms of uveitis. There are no controlled trials and no standardized therapeutic regimes for the use of systemic GC in JIA published, thus leading to “just” evidence level III. Different recommendations of dosage and therapy regimes are listed in Table 5 (evidence level III for all recommendations) [17, 23-27]. Frequency and seriousness of deleterious effects correlate mainly to duration of therapy and dosage of GC administered. Main side effects are: iatrogenic Cushing Syndrome, growth disturbance, weight gain, mood changes. Higher dosage carry the risk of increased vulnerability to infection, hypertension, osteoporosis, risk of thrombosis, diabetes, ulcer of gastro-intestinal tract, cataract, glaucoma, atrophy of subcutaneous fatty tissue, steroid induced acne.

Consensus statement:

The systemic use of GC is recommended as fast acting drugs in highly active JIA. GC are used for the treatment of children and adolescents with SoJIA, organ manifestations of JIA (e.g. uveitis, pericardial effusion), sero-positive polyarticular JIA and for bridging time until the complete therapeutic effect of DMARDs (evidence level III, recommendation grade A).

Long-term use of systemic GC is not recommended. Continuous administration of ≥ 0.2 mg Prednisolone equivalent per kg bodyweight (Bw.) carries a high risk of adverse events and therefore is not recommended (evidence level III, recommendation grade A).

Methotrexate (MTX), biologic agents and immunosuppressive agents**Consensus statement:**

MTX, biologic agents and immunosuppressive agents are used for the treatment of children and adolescents with polyarticular JIA, if NSAIDs or local GC treatment do not succeed. The combination of those drugs with NSAIDs and GC is feasible. A common characteristic of

MTX, biologic agents and immunosuppressive agents is the delayed onset of therapeutic effect, i.e. up to three months or even longer after commencing treatment.

MTX

Among DMARDs, MTX provides the mainstay of long-term therapy in JIA [28-31]. In case of minor side effects, e.g. dyspepsia or nausea, prophylaxis with folic acid can be recommended (1 x 1 mg per day or 5 mg once a week, 24 – 48h after application of MTX). Safe contraception is mandatory while receiving MTX. Cespedes-Cruz et al. investigated safety and efficacy of MTX and its impact of quality of life of children with JIA. Significant positive impact of MTX on all health-related quality of life health concepts has been shown; although the study has its limit due to different MTX dosages used within participating JIA patients [32].

Consensus statement:

MTX administration can be recommended, due to its proven safety and efficacy to reduce disease activity. MTX is used in case of insufficient therapeutic effect of NSAIDs and/ or local GC administration, continuous need for systemic GC and/ or highly active disease. Efficacy of MTX (orally or subcutaneously administered) is frequently achievable with a dosage of 10 – 15 mg/m² body surface (evidence level I, recommendation grade A).

Biologic agents

Biologic agents are genetically engineered drugs, which selectively inhibit the cytokine-mediated inflammatory response. They include antibodies and fusion proteins. So far, all biological therapies are administered subcutaneously or intravenously.

TNF α -inhibitors

TNF α -inhibition with Adalimumab and Etanercept is efficient and safe (evidence level I) [33-37]. Both drugs have been approved for JIA with polyarticular course. TNF α -inhibitors have become an integral part of the treatment of JIA. Potential risks of therapy are vulnerability for infection and -in rare occasion- the induction of autoimmune disease. Prior to the start of treatment with TNF α -inhibitors chronic infections needs to be excluded or treated sufficiently, e.g. tuberculosis, hepatitis B or C.

In children with JIA treated with TNF α -inhibitors, malignancies, e.g. Lymphoma, have been reported. It remains unclear, if the rate of malignancies is increased in patients compared to the risk by having JIA itself. In response to a previous letter of the FDA (as reviewed in [38]), the German Society for Paediatric Rheumatology (GKJR) has published official statements [39, 40]. The GKJR states, that treatment with TNF α -inhibition should be used very carefully, physicians need to be aware of co-medication, e. g. immunosuppressive drugs, and should monitor those patients closely

[39]. There is insufficient data on all biologic agents –including TNF α -inhibition- to judge about the long-term risk for children and adolescents.

Etanercept

Efficacy has been demonstrated in a randomized controlled withdrawal design trial for patients with polyarticular JIA [33]. Within an open extension study long term efficacy and safety have been documented over eight years in 16 / 69 patients [34, 41]. There is data on more than 2000 patients, registered in European registries [42-44]. Currently, retrospective data show no predominant efficacy of combining MTX or other DMARDs with TNF α -inhibition versus anti-TNF α therapy as single therapy [45].

Adalimumab

A randomized controlled withdrawal design trial demonstrated safety and efficacy of Adalimumab (24 mg/ m² body surface every two weeks, max. 40 mg) for children and adolescents with polyarticular JIA (4 – 17 years of age, n = 171) [35]. After 16 week “wash in” phase, responders (n = 144/ 171) entered the 32 weeks randomized double blind phase. After 48 weeks twice the number of patients in the verum group met ACR 70 as compared to the control group (56 vs. 28 %, p< 0.01). Within the open extension phase Adalimumab dosage was fixed, i.e. 20 mg < 30 kg Bw and 40mg > 30kg Bw. There is lack of evidence showing superior efficacy of combining MTX (DMARDs) with Adalimumab versus Adalimumab as single therapy [35].

Consensus statement:

Efficacy of Etanercept and Adalimumab for the treatment of polyarticular JIA has been demonstrated. Therapy with TNF α -inhibition is indicated in case of insufficient therapeutic effect of NSAIDs and local GC administration and lack of response to MTX (evidence level I, recommendation grade A).

Infliximab

A randomized controlled study in children and adolescents with JIA failed to demonstrate a significant difference of efficacy after treatment with Infliximab compared to placebo [30].

Interleukin-1-inhibitors

Anakinra

Anakinra is an IL-1 receptor antagonist. Within a randomized controlled trial no significant efficacy of Anakinra for patients with polyarticular JIA could be demonstrated [46]. 50 of 86 patients were enrolled into blinded phase (1:1 Anakinra versus Placebo). No significant reduction of flare could be demonstrated in comparison to placebo. 29 of 50 patients completed the open label extension

study. In a study by Lequerré et al. (2008) efficacy has been shown in a proportion of patients with systemic-onset of JIA (SoJIA) [47].

Canakinumab

Canakinumab, an IL-1 β antibody, binds IL-1 β selectively without interfering with IL-1 α or its physiological IL-1 receptor antagonist. Canakinumab has been approved for treatment of hereditary periodic IL-1 associated periodic fever syndromes, i.e. Cryopyrin-associated periodic syndromes. There are ongoing studies investigating safety and efficacy of Canakinumab for SoJIA.

IL-6 Inhibitors

Tozilizumab

Tozilizumab is a humanised anti-IL-6 receptor monoclonal antibody. Efficacy has been demonstrated within a 12 week double blind, randomized controlled withdrawal trial in children with SoJIA (n = 56, 2 - 19 years) in Japan [48]. After a 48 weeks open extension study ACR Pedi 30 was met by 47 patients (98%). At time of our literature search Tocilizumab was approved for treatment of SoJIA and polyarticular JIA since 2008 in Japan. A multi centre European study investigating efficacy and safety of Tozilizumab in polyarticular JIA was ongoing at the deadline of literature search (www.clinicaltrials.gov, NCT00988221). No data on long term effects are currently available.

Consensus statement:

The use of Anakinra or Tozilizumab can be recommended for treatment of children and adolescents with refractory SoJIA (evidence level II, recommendation grade A).

Blockade of co-stimulation

Abatacept

Abatacept is a recombinant fusion protein of extracellular domain of human cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) and IgG1-Fc-Fragment. It modulates T-cell co-stimulation. A randomized controlled double blind withdrawal design study of Ruperto et al. [37] demonstrated efficacy of Abatacept in patients with polyarticular JIA. 123 of 170 participants of study were enrolled in the 6 month double blind phase. Flares occurred in 33 of 62 (53%) patients who were given placebo versus 12 of 60 (20%) Abatacept patients during double blind phase. Adverse events (AE) did not differ in both groups, i.e. 37 AE in Abatacept versus 34 AE in placebo recipients. Some children may take 3 to 6 months or longer before their maximal response is achieved. 3% of patients developed reaction to the infusion [49]. In the USA Abatacept is approved for patients, who did not respond to prior MTX treatment. No data of long term effects of the use of Abatacept in JIA are available, due to the low numbers of patient treated so far.

Consensus statement

Patients with polyarticular JIA without systemic manifestation, refractory to treatment with MTX and TNF inhibition, might benefit from the use of Abatacept.

Other basic therapeutics and immunosuppressive agents

Leflunomide

Efficacy of Leflunomide was inferior in comparison to MTX, within a double blind study (32 weeks, 94 patients) [50]. Contraindications for Leflunomide are: renal insufficiency, severe immunodeficiency, depressed myelopoiesis, and pancytopenia. An extensive half-life period (approximately 14 days) has to be taken in account, when administering Leflunomide. In combination with hepatotoxic DMARDs the risk of severe adverse events might increase, e.g. increased blood pressure is seen frequently. Safe contraception is mandatory.

Sulfasalazine

Weak efficacy of Sulfasalazine was demonstrated within a placebo-controlled randomized study after 24 weeks (96 patients) [51, 52]. Efficacy could not be clearly demonstrated in patients with enthesitis associated JIA, yet. One third of patients enrolled in the study discontinued treatment with Sulfasalazine, due to side effects, e.g. gastrointestinal symptoms, leucopenia [51]. The use of Sulfasalazine in patients with SoJIA is contraindicated, due to the risk of inducing macrophage activating syndrome (MAS). Other contraindications are Glucose-6-phosphatase deficiency and hypersensitivity against sulfonamides.

Azathioprine

Efficacy has been investigated in a double blind placebo controlled study (32 patients). After 8 weeks of therapy the changes in disease activity measurements indicated an improvement in the Azathioprine group compared to the placebo group. At the end of the study, statistically significant differences between the groups were found for only 2 disease activity measurements [53]. Two patients were taken out of study, due to severe adverse events, e.g. leucopenia. Measurement of Thiopurinmethyltransferase (TPMT) can be beneficial for avoidance of severe adverse events.

Consensus statement:

Administration of Sulfasalazine or Leflunomide is recommended, if MTX or Etanercept do not show sufficient efficacy or cannot be used for other reasons (evidence level II, recommendation grade B).

Autologous stem cell transplantation (SCT)

There are studies on autologous SCT in the treatment-refractory and severe forms of JIA (evidence level III) [54]. Due to severe adverse events and a high risk of a lethal event this therapeutic option is seen as the last treatment option. 22 patients were enrolled in the study: 8 reached clinical

remission, 7 were assessed as partial responders, 3 experienced relapse of the disease and 4 (18%) died as consequence of MAS or immunosuppressive treatment [54].

Non-drug based Therapy

Physiotherapy, occupational therapy and therapeutic appliances

Physio- and occupational therapy are fundamental parts of the therapeutic concept in children and adolescents with JIA [55-59]. Therapeutic goals of physiotherapy are: relaxation and pain relief, preservation or rehabilitation of physiological range of joint movement, prevention of contractures, stretching and activation of muscles, build-up of muscle force, and training of physiological movements.

Consensus statement

Structured treatment by a properly trained physiotherapist/ occupational therapist in the combination with drug based therapy and instructions for disease adopted, self-sufficient daily exercise sessions are recommended to keep and to improve joint mobility (evidence level II, recommendation grade A).

Custom-made therapeutic appliances for correction of axial misalignment, prevention of false weight bearing, stabilization of joints (e.g. hand-, finger-, and foot-orthoses) are recommended individually. The use of therapeutic appliances follows individual physician-directed advice. Efficacy has been demonstrated (evidence level I, recommendation grade B)

Other forms of non-drug based therapeutic approaches rely on experts' opinion and are solely based on individual clinical experience. No controlled studies are available.

Consensus statement

The implementation of thermotherapy, electro- or ultrasound therapy, massage and lymph drainage is recommended. Application of cold appliances for acute joint inflammation is indicated (evidence level II, recommendation grade A).

Electro- and ultrasound therapy are recommended for patients with enthesitis and tendosynovitis (evidence level III, recommendation grade B).

Sportive activity and exercise training

Positive impact of sportive activity on the general physical condition and on oxygen consumption has been demonstrated (evidence level II) [58, 60-62]. Adequate exercise training supports the physiological development and helps coping with JIA [58, 60]. Long term studies are currently not available.

Consensus statement

Exercise training is recommended depending on the extend of inflammation, number of affected joints and global disease activity. Sports with minor stress on joints is favourable (evidence level I, recommendation grade A).

Surgical treatment

Toledo et al. investigated the role of arthroscopic synovectomy in JIA. They concluded that arthroscopy is a safe but only partially effective procedure in patients with oligoarticular JIA (evidence level/ recommendation grade III/ B) [63].

Consensus statement

In individual cases the indication for open or arthroscopic synovectomy can be considered, if conservative therapy does not succeed (evidence level III, recommendation grade B).

Psychological, social intervention or socio-pedagogical care

There are no controlled or open studies focusing on psychological, social and / or socio-pedagogical intervention in children or adolescents with JIA. Recommendations are based on expert's opinion and personal experience solely.

Consensus statement

An early psychological support within standard paediatric rheumatological care should be implemented, to apprehend and treat mental issues and behavioural syndromes associated with physiological disturbances and physical factors (evidence level III, recommendation grade A).

Consensus statement

A socio-paedagogical care with regard to integration at school, professional and everyday life and formal education of parents and patients is recommended (evidence level III, recommendation grade A).

Discussion

Standardization of treatment in JIA opens the chance to improve the quality of care and thus therapeutic outcome [5, 64]. To develop clinical practice guidelines of high quality and validity, a formal consensus process and explicit methodological criteria for the production of guidelines are recommended [65-67]. Our guideline for the treatment of JIA in children and adolescents implements all these issues.

The systematic literature search was terminated on 15th January 2010, leading to the most up to date guideline for JIA which is currently available. The ACR recommendations deadline was 5th of October 2009. By exclusion of case reports, trials without control groups, preliminary results published as abstracts on conferences and the strict graduation of the literature by the criteria of evidence based medicine, we gave our guideline statements additional strength and a maximal validity. Newer original studies providing additional evidence for the treatment of JIA, became available after our consensus process was finished [49, 68-70]. The results of these trials appear to support our recommendations, e.g. anakinra [69] and the statement regarding SoJIA, but these trials have to await the next NGT before inclusion into our recommendations. The cause for the delay in publication is the time consuming formal consensus process, i.e. scheduling consensus conferences, conducting NGT and Delphi method, and the preparation of the manuscript.

Our updated systematic literature search in 2010 led to 13 relevant studies published after 30th June, 2007 (**Table 4**). Their results have to be interpreted with caution. First, trials are mainly based on limited numbers of paediatric patients, as the recruitment of a sufficient number of paediatric patients remains challenging. Second, trials are mainly designed for patients with polyarticular JIA or with oligoarticular onset and a polyarticular course (**Table 4**). Most children with JIA do not have a polyarticular subtype of JIA, but an oligoarticular onset and course [71]. Thus, patients with oligoarticular JIA are heavily underrepresented in most of the current trials. Third, in 5 of the 13 studies the withdrawal study design is used [35, 37, 41, 46, 48]. Lehmann reviewed the bias of withdrawal design trials in 2008 [72]: After a wash-in phase only responders to treatment are eligible for randomisation. Thus the design preselects responders to the placebo effect who might retain their response throughout the entire study period. Further, there is a carry over effect of AE into the placebo group, so that significant differences in AE between groups may not become apparent. In the one placebo controlled trial without withdrawal design on Infliximab no significant efficacy could be demonstrated between verum and placebo [30].

To our knowledge there are two other guidelines for the management of JIA (**Table 6**). One has been developed by the American College of Rheumatology (ACR) [73] and the other by the Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) in 2009 [74]. The Australian guideline

(www.racgp.org.au/guideline/juvenileidiopathicarthritis) has not been published in a peer-reviewed journal. Its aim is different from ours and from the one published by the ACR. It is to provide recommendations for the early diagnosis and multidisciplinary management of JIA in the primary care setting for general practitioners (GPs). No recommendations for GPs are made, regarding the use of GCs, DMARDs, immunosuppressive drugs or biologic agents. Therefore it will not be discussed in detail. The ACR recommendations represent an agreement among experts in the field of paediatric rheumatology, rather than a result of a formal consensus process.

The guidelines differ substantially, both methodologically and by content, i.e. statements. Methodologically, both guidelines followed principles of the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) instrument [75]. We used an advanced and linguistically validated version of the AGREE instrument: the “German Instrument for Methodological Guideline Appraisal (DELBI)”, which has been developed in cooperation of the AWMF among others [76, 77].

Methodologically the ACR recommendations differ from ours in substantial issues. The authors do not exactly compile and judge literature, respectively develop recommendations strictly based on criteria of evidence based medicine. First, for the development of the ACR recommendations for the treatment of JIA the RAND®/UCLA Appropriateness Method (RAM) was used [78]. RAM proceeds until there is a convergence of opinion on the item and no major substantial changes in the replies occur. Thus, RAM does not fulfill criteria of a proper consensus process. Method of Delphi carries the risk, that experts vote for peer opinion, which might not reflect the true value. In contrast our consensus process followed the highly structured Nominal Group Technique as described in detail above, followed by a method of Delphi for only three out of 15 consensus statements.

Second, our consensus group considered formally board nominated representatives of multidisciplinary scientific societies and organisations (**Table 1**), only. Our expert group provides a broad variety of different disciplines involved in the multidisciplinary care for patients with JIA. All of our representatives were involved in the entire formal consensus process of our guideline. It is noteworthy that our guideline process included also patient’s representatives, as this has been strongly recommended by the European League against Rheumatism (EULAR) recently [79]. We think it is necessary to include e.g. orthopaedic surgeons, physiotherapists etc., to provide guidelines that are followed not only by pediatricians but also by other disciplines. In contrast the core expert panel of the ACR recommendations is restricted to paediatric rheumatologists. The expert authorisation process in the ACR guideline is not given. It remains unclear how experts were selected [73].

Third, to simplify clinical decision making in the treatment of succinct clinical subtypes of JIA, the CEP of the ACR recommendations created its own treatment groups [73]. The classification system as proposed by the ACR reflects an agreement among expert's (evidence level III) who were participating in the paper, and it has not been validated so far. We believe that unless other JIA classifications are validated, the most reliable one remains the ILAR classification system which has been repeatedly validated [80-82], as referred to in our guideline.

In contrast to the ACR we chose not to give time frames for therapeutic intervention in children or adolescents with any subtype of JIA, as there is complete lack of evidence for time frames, except by the study of Foell et al., concerning the time of withdrawal of MTX, which has not been cited in the ACR recommendations [83].

Unless there are validated standard procedures in using electronic mail within a formal consensus process, we recommend retaining personal consensus conferences with a high attendance. All of our three consensus conferences achieved a high attendance rate (95%) of the nominated representatives.

By content there are major differences between the ACR recommendations and our guideline.

a) Our guideline provides a detailed and systematic list of 20 drugs commonly used in the treatment of JIA (Table 5), which has been integrative part of our consensus conferences. The authors of the ACR recommendations do not provide information on approval status (Food and Drug Administration), indications for use and no specific differences on dosage regimes or frequency of daily application. Therefore the ACR drug table carries a high risk of being misleading. As an example, to our knowledge there is solely one case report about the use of intravenous Immunoglobulin G (IgG) for the treatment of SoJIA[84] and there is no controlled trial published about efficacy and safety of IgG for the treatment of JIA. Moreover, the ACR recommendations refer to the 2008 ACR recommendations for the use of DMARDs in adult rheumatoid arthritis which is inappropriate for children.

b) The ACR recommendations provide a more early aggressive approach in the treatment of JIA. The ACR recommends MTX as first line treatment in patients (<4 joints) with highly active disease. To our knowledge there is no evidence to support this recommendation, while there are data to recommend MTX administration in cases of insufficient therapeutic effect of prior treatment with NSAID and / or GC [32].

c) The ACR recommends the use of TNF- α inhibitors as escalation therapy for some patients with history of arthritis of 4 or fewer joints and refer to publications [33, 35] conducted in patients with polyarticular JIA or pauciarticular JIA with polyarticular course [73]. There is no evidence that TNF is safe and efficient in patients with oligoarticular JIA. We believe a broad use of TNF inhibitors in children with oligoarticular JIA is risky and costly.

d) We regard a brief trial of local or systemic administration of GC plus NSAID as first line treatment for patients with polyarticular JIA. The ACR recommends MTX without regard to disease activity at initial stage. We reached consensus to recommend the use of GC as bridging therapy until full onset of therapeutic effect of DMARDs, although there is no publication which systematically analyzed the use of GC in JIA. Thus, our statement for the use of GC is based on experts opinion in the consensus conferences. The ACR recommendations do not provide any recommendation for the use of systemically GC for patients with oligo or polyarticular course of JIA. The ACR recommends to consider GC in systemic onset of JIA.

e) For SoJIA patients with systemic features and without active arthritis, the ACR recommends to administer NSAID or systemic GC or even Anakinra as first line treatment, depending on disease activity and prognostic features. For the one with SoJIA, active arthritis and without systemic features the recommendation of first line treatment is MTX, followed by TNF inhibition or Anakinra. The evidence remains unclear, if SoJIA with no systemic features could be strictly considered as systemic onset JIA. The ACR refers to data obtained from case series, extrapolations from non-randomized controlled studies, or marked extrapolations from randomized clinical trials (e.g. studies of adults arthritis patients applied to JIA) or expert's opinion without supporting published evidence [73]. In contrast we keep a step by step escalation, beginning with NSAID + high dose or pulse therapy of GC, closely followed by additional administration of MTX and finally the combination with biologic agent. Evidence for the first line use of Anakinra for patients with SoJIA has been published after the deadline of our literature search and will be considered for next NGT [69].

f) The ACR recommendations do not cover the topic of non-drug based therapy topic at all, although there is strong evidence that e.g. exercise training is useful depending on the extent of inflammation, number of affected joints and sports with minor stress on joints is favourable [55-59, 61, 62]. Leaving out a highly relevant integral part of treatment of JIA, i.e. non-drug based therapy, we regard the value of the 2011 ACR recommendations for a comprehensive treatment guidance of JIA as limited.

In summary we present a treatment guideline for JIA on a consensus conference basis. We strongly advocate a strict formal consensus process in order to create statements that are most

appropriate for the complex clinical situation of a child and family presentign with JIA and cover all aspects of JIA care including surgery, physiotherapy, psychosocial intervention, physical therapy, medications, etc. . This approach will avoid both, adverse events as wall as unnecessary high costs in a disease that is not uncommon in children.

Arbogast M	Association of Paediatric Orthopaedic Surgeons
Dannecker G	German Society of Paediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ)
Foeldvari I	German Society for Paediatric Rheumatology (GKJR)
Frosch M	GKJR
Ganser G	GKJR
Guellac N	GKJR
Heiligenhaus A	German Society for Ophthalmology (DOG)
Horneff G	GKJR
Illhardt A	German Society for Psychology (DGPs)
Krauspe R	Association of Paediatric Orthopaedic Surgeons
Markus B	National support group of parents and children with JIA - Rheuma Liga
Niehues T	GKJR
Schneider M	German Society of Rheumatology (DGRh)
Singendonk W	Association of Paediatricians in private practice (BVKJ)
Sitter H	Association of the Scientific Medical Associations (AWMF)
Spamer M	National Association of Physiotherapists
Wagner N	German Society of Paediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ)

Table 1 Representatives nominated for the consensus group by scientific societies and professional organisations

Evidence level	Definition
I	Evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial.
II	Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization or from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group or from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled trials might also be regarded as this type of evidence.
III	Opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

Table 2 evidence level [9]

Recommendation grade	Definition
A	There is <i>good</i> evidence to support the recommendation that the intervention be performed.
B	There is <i>fair</i> evidence to support the recommendation that the intervention be performed.
C	There is <i>poor</i> evidence regarding the value or harm of the intervention; recommendations may be made on other grounds.
D	There is <i>fair</i> evidence to support the recommendation that the intervention not be performed.
E	There is <i>good</i> evidence to support the recommendation that the intervention not be performed.

Table 3 recommendation grade [9]

Literature search 2007(deadline June 30th, 2007) [6]

Mesh terms: “juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis” and “therapy”

↓ n = 3138

Limits: “humans”, “published in the last 3 years”, “all child: 0-18”

↓ n = 193

Limit: “clinical trial”

↓ n = 52

Exclusion of studies relating to:
diagnosis of JIA, uveitis, vaccination,
transition, rofecoxibe

⇒ n = 22

Literature search 2010(published June 30th, 2007 – January 15th 2010)

Mesh terms: “juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis” and “therapy”

Limits: “humans”, “published in the last 3 years”, “all child: 0-18”, “clinical trial”

↓ n = 17

Exclusion of studies relating to:
diagnosis of JIA, uveitis, vaccination,
transition, studies without control groups,
Calcium supplementation, costs

⇒ n = 13

Figure 1 literature search 2007 and 2010

	Drug / treatment	Mean age of participants at study (years)	Total number of patients (n)	JIA			
				Oligoarticular or pauciarticular	Polyarticular	Syst. onset	other
Foeldvari et al. [19]	Celecoxibe	10,3	264	128 (53%) [§]	114 (47%)	22 (9%)	
Céspedes-Cruz et al. [32]	MTX	8,2	521	162 (31%)**	284 (55%)	75 (14%)	
Lovell et al. [41]	Etanercept	10,4	58	5 (9%)*	34 (58%)	19 (33%)	
Horneff et al. [85]	Etanercept	12,9	20	2 (10%)**	16 (80%)		2
Giannini et al. [42]	Etanercept	9,9	594	#	535 (90%)	58 (9,7%)	1

Lovell et al. [35]	Adalimumab	11,3	171		171 (100%) [§]		
Ruperto et al. [30]	Infliximab	11,2	121	28 (23 %)*	74 (61%)	19 (16%)	
Lequerré et al. [47]	Anakinra	12,4 ^{&}	20 ^{&}			20 (100%)	
Illowite et al. [46]	Anakinra	12	86	9 (10%)*	62 (72%)	15 (17%)	
Yokota et al. [48]	Tozilizumab	8,3	65			56 (100%)	
Ruperto et al. [37]	Abatacept	12,4	190	30 (16%)	122 (64%)	37 (20%)	1
Singh-Grewal et al. [58]	vigorous exercise training	11,6	80	18 (23%)	34 (43%)	7 (9%)	21 (26%)
Brinkman et al. [54]	Stem cell transplantation	8,5	22		4 (18%)	18 (82%)	

Table 4 Studies for 2010 update identified by the MEDLINE search algorithm (see methods)

(Abbreviations: [§]not further specified; **only extended oligoarticular JIA; * pauciarticular onset with polyarticular course; [#]extended oligoarticular JIA were included into polyarticular JIA; [§]all JIA with polyarticular course, with any type of onset, not further specified; [&]paediatric patients, total number of patients in extended report was 35 (15 were patients with adult onset of Still Disease))

Generic	Dosage	Age approval by European medical agency (EMA)	medical indication (EMA)	Evidence level/ recommendation grade [9]	Literature
NSAIDs					
Diclofenac	2 – 3 mg/ kg Bw/ d p.o. (in 3 doses) Retard formulation: 1 dose	14 years	JIA	I – A	Haapasiri [15], Laxer [13]
Ibuprofen	20 – 40 mg/ kg Bw/ d p.o. in 3 – 4 doses	6 months	JIA	I – A	Giannini [16]
Indometacin	1 – 3 mg/ kg Bw/ d p.o. in 3 doses	2 years	Arthritis	II – A	Stoeber [17]
Meloxicam	0,125 – 0,25 mg/ kg Bw/ d p.o.	15 years	Arthritis	II	Ruperto [18]

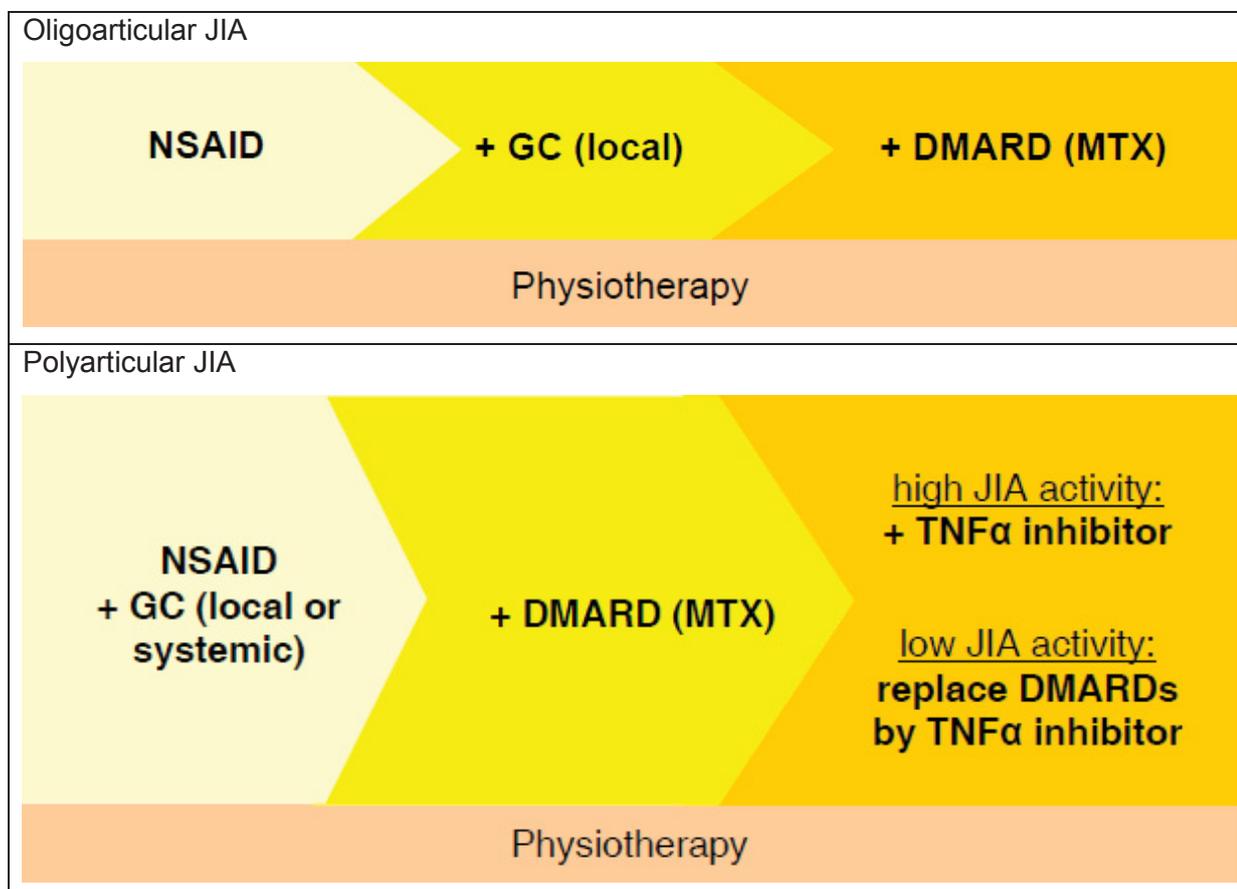
Generic	Dosage	Ageapproval by European medical agency (EMA)	medical indication (EMA)	Evidence level/ recommendation grade [9]	Literature
Naproxen	10 – 15 mg/ kg Bw/ d p.o. in 2 doses	1 year	Arthritis	I – A	Kvien [12], Laxer [13], Leak [14]
Celecoxibe	6 mg/ kg Bw/ d p.o. in 2 doses or 12 mg/ kg Bw/ d in 1 dose	No approval for children	Arthritis	II	Foeldvari [19]
Glucocorticoids (GC)					
a) systemic GC					
Prednisone/ Prednisolone	0,1 – 0,2 mg/ kg Bw/ d (max. 5 mg/ d)			III	Kirwan [23], Prieur [27], Stoeber [17]
Prednisone as an oral high-dose therapy	≥ 1 – 2 mg/ kg Bw/ d Prednisolone-equivalent		JIA: i.e. severe SoJIA, severe peri-/myokarditis, severe uveitis, hypotonia and cystoid macular oedema, intolerance to other drugs („low-dose“); or as "bridging" therapy in higher doses	III	Kirwan [23], Prieur [27], Stoeber [17]
Prednisone as an oral medium-dose therapy	0,2 to < 1,0 mg/ kg Bw/ d Prednisolone-equivalent		e.g. 2mg/ kg Bw/ d, until therapeutic effect of „DMARDs“, collagen- or vascular disease	III	Kirwan [23], Prieur [27], Stoeber [17]
Prednisone as an oral low-dose therapy	< 0,2 mg/ kg Bw/ d Prednisolone-equivalent or < 4 mg/ m ² body surface			III	Michels [24]
Prednisone as a i.v. pulse-therapy	> (5) – 10 mg/ kg Bw (p.o.) Prednisolone-equivalent, 10 – 30 mg/ kg Bw/ d Methyl-Prednisolone i.v. for 1 – 3 d (maximum 1 g/ dose)			III	Miller [25], Picco [26]
b) intra-articular GC					
Triamcinolone hexacetonide	0,5 – 1 mg/ kg Bw into large joints, dose adaption referring to size of joint, (e.g. max. 2 mg into	5 months	Arthritis, tendo-vaginitis	I	Zulian [20, 21]

Generic	Dosage	Ageapproval by European medical agency (EMA)	medical indication (EMA)	Evidence level/ recommendation grade [9]	Literature
	interphalangeal joints ^{s)}				
DMARDs					
Sulfasalazine	30 – 50 mg/ kg Bw/ d in 2 – 3 doses	6 years	Arthritis	II	Van Rossum [51, 52]
Cytotoxic or immuno-suppressive drugs					
Methotrexate	10 – 15 (20) mg/ m ² body surface once a week (p.o., s.c., i.v.) [#]	2 years	Polyarticular JIA, Psoriasis arthritis, uveitis, Collagenosis	I	Giannini [86], Ravelli [87], Woo [88]Cespedes-Cruz [32]
Azathioprine	1.5 – 3 mg/ kg Bw/ d p.o. in 1 – 2 doses	No approval for children	Arthritis, Uveitis, SLE, JDM	II	Kvien [53]
Leflunomide	No clear recommendation for children. Bw < 20kg: d 1: 100mg/ kg from d 2: 10 mg/ kg/ d Bw 20 – 40 kg: d 1 to d 2: 100mg/ kg from d 3: 10 – 20 mg/ kg/ d Bw > 40 kg: d 1 to d 3: 100mg/ kg from d 3: 20 mg/ kg/ d	No approval for children	Arthritis	II	Silverman [50, 89]
Biologic agents					
a) TNFα Inhibitors					
Etanercept	0,8 mg/ kg Bw s.c. 1 x/ week (max. 50 mg/ week) or 0,4 mg/ kg Bw s.c. 2 x/ week, (max. 50 mg/ week)	4 years	JIA, Polyarthritis and insufficient efficacy of MTX	I	Giannini [42], Horneff [45], Lovell [33, 90], Prince [36]

Generic	Dosage	Ageapproval by European medical agency (EMA)	medical indication (EMA)	Evidence level/ recommendation grade [9]	Literature
Adalimumab	24mg/ m ² body surface s.c. in 1 dose every 2 weeks Bw < 30 kg: 20 mg/ m ² body surface Bw > 30 kg: 40 mg/ m ² body surface (max. 40 mg per dose)	4 years	Severe JIA/ Polyarthritis/ Uveitis and insufficient efficacy of MTX	I	Lovell [35]
Infliximab	3 – 5 mg/ kg Bw/ dose i.v. Infusion at d 0, d 14, d 42, then every 8 weeks intervals of application remain unclear	No approval for children with JIA 6 years (approval for Morbus Crohn)	Uveitis	III	Ruperto [30]
b) IL-1 Inhibitors					
Anakinra	1 – 4 mg/ kg Bw/ d s.c. in 1 dose	No approval for children	SoJIA	II	Illowite [46], Lequerre [47]
Canakinumab	4 mg/ kg Bw/ single dose s.c. every 4 weeks (max. 150 mg)	No approval for children with JIA, 4 years (approval for CAPS)	SoJIA	III	Ruperto [91]
Riloncept	1 – 2 x 4,4 mg/ kg/ week s.c (max. 320mg) then 2,2 mg/ kg/ week s.c. (max.160mg)	No approval for children with JIA 12 years (approval for CAPS)			Lovell [90, 92, 93]
c) IL-6 Inhibitors					
Tocilizumab	2 - 8 mg/ kg i.v. 1 h Infusion every two 2 weeks Bw. < 30 kg: 8 mg/ kg Bw. > 30 kg: 12 mg/kg	No approval for children; since 2008 at Japan approved for SoJIA and polyarticular JIA [§]	Severe rheumatoid arthritis	I	Yokota [48], Ruperto [94], de Benedetti [68]
d) Co stimulatory-antagonists					

Generic	Dosage	Ageapproval by European medical agency (EMA)	medical indication (EMA)	Evidence level/ recommendation grade [9]	Literature
Abatacept	10 mg/ kg i.v. Infusion at d 0, d 14, d 28, then every 4 weeks	6 years	Approved in combination with MTX for treatment of moderate to severe forms of polyarticular JIA, if onset of therapeutic efficacy of DMARDS including a TNF α -inhibitor is insufficient	I	Ruperto [37, 95, 96]

Table 5 Drugs for the treatment of JIA (Abbreviations: CAPS = Cryopyrine associated periodic fever syndrome, JDM = juvenile dermatomyositis; Bw = body weight; SoJIA = systemic-onset of JIA; SLE = systemic Lupus erythematoses; [§] = intra-articular injection into same joint no more often than once every three month; [#] = oral application is most feasible in childhood); [§] = Tozilizumab has been approved by FDA for SoJIA from the age of 2 years (April 2011)



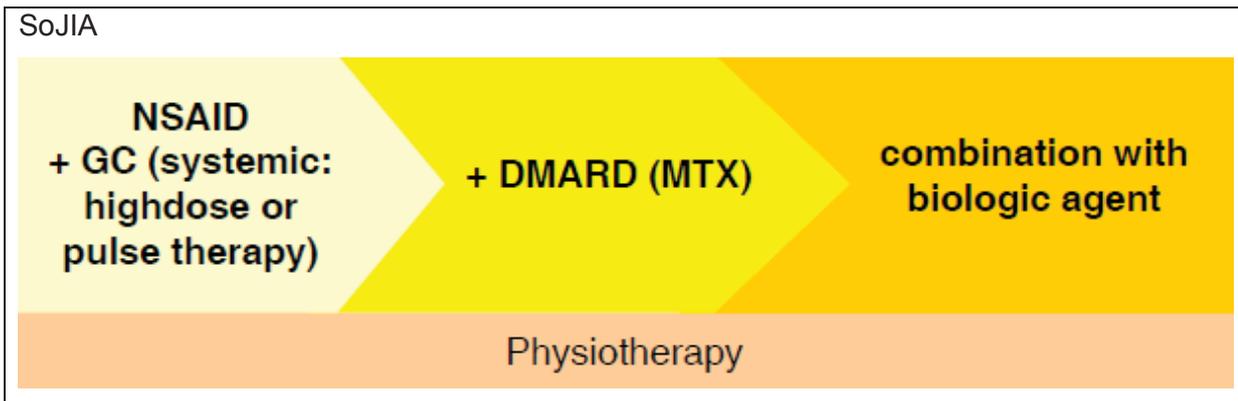


Figure 2 JIA treatment schemes (Abbreviations: NSAIDs = Non steroidal anti-inflammatory drug; GC = Glucocorticoids, DMARDS = disease modifying drugs, MTX = Methotrexate)

	USA	Australia	Germany
	ACR recommendations [73]	RACGP recommendations [74]	German Guidelines
Deadline of literature search	October 2009	January 2007	September 2010
Source of Publications	Pub Med	Pub Med EMBASE, CINHAL Cochrane Library provisional Australian Guideline [97]	Pub Med Previous German Guidelines [6, 7]
Definition used for JIA subgroups	definition of "treatment groups" constructed by CEP	Not specifically defined, Children with JIA < 16 Jahre	ILAR criteria [1]
Consensus Process/process validation	AGREE [75] RAND/UCLA Appropriateness Method [78]	AGREE [75]	DELBI [76] NGT Delphi method
Conferences	none	none	3 formal consensus conferences
Multinational consensus group	YES	No	No
Addressees	Paediatric Rheumatologists	General Practitioner	Paediatric Rheumatologists
Participating Scientific Societies or Professional Organisations			
Paediatric rheumatologist or Rheumatologists for adolescents	YES	YES	YES
General paediatrician: - in hospital - in private practice	YES YES	YES YES	YES YES

Researcher	YES	No	YES
Rheumatologists for Adults	No	No	YES
Ophthalmologists	No	No	YES
Parents/ patients support groups	No	No	YES
Orthopaedic surgeons	No	No	YES
Paediatric orthopaedic surgeons	No	No	YES
Psychologists	No	No	YES
Physiotherapists	No	No	YES
Paediatric rheumatology nurses	YES	No	No
Other scientific societies or organisations	ACR, BSPAR, PRINTO, PReS	RACGP, NAMSCAG, NHMRC	GKJR, DGKJ, DGP, DGRh, DGO, AWMF, BVKJ

Table 6 Overview of recommendations/ guidelines for treatment of JIA (ACR = American College of Rheumatologists, AGREE = Appraisal of Guidelines for Research & Development, AWMF = Association of the Scientific Medical Associations, BSPAR = British Society for Paediatric Rheumatology, BVJK = Association of Paediatricians in private practice, CEP = Core expert panel, ILAR = International League against Rheumatism, CINHAL = Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, DELBI = German Instrument for Methodological Guideline Appraisal, DGKJ = German Society of Paediatrics and Adolescent Medicine, DGO = German Society for Ophthalmology, DGPs = German society for Psychology, DGRh = German Society for Rheumatology, GKJR = German Society for Paediatric Rheumatology, NAMSCAG = National Arthritis and Musculoskeletal Conditions Advisory Group, NGT = Nominal Group Technique, NHMRC = National Health and Medical Research Council, PReS = Pediatric Rheumatology Society), PRINTO = Paediatric Rheumatology International Trial Organization, RACGP = Royal Australian College of General Practitioner, RAND/UCLA = Research and Development/ University of California at Los Angeles)

Literature:

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
2. April KT, Feldman DE, Platt RW, Duffy CM. Comparison between Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and their parents concerning perceived Quality of Life. *Qual Life Res* 2006; 15: 655-661.
3. Feldman BM, Grundland B, McCullough L, Wright V. Distinction of quality of life, health related quality of life, and health status in children referred for rheumatologic care. *J Rheumatol* 2000; 27: 226-233.
4. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1428-1435.
5. Sandborg C. Pediatric rheumatic disease: Standards of care for JIA--the basic foundation for quality. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 389-390.
6. Guellac N, Niehues T. [Interdisciplinary and evidence-based treatment guideline for juvenile idiopathic arthritis]. *Klin Padiatr* 2008; 220: 392-402.
7. Schnakenburg K. In *Leitlinien in der Kinder- und Jugendmedizin*, Edition 11. Lieferung. Elsevier 2005; H1: 1-15.
8. Juni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-2029.
9. Feldman W. *Evidence-based Pediatrics*. Hamilton: BC Deckers 2000.
10. Van de Ven AH, Delbecq AL. The nominal group as a research instrument for exploratory health studies. *Am J Public Health* 1972; 62: 337-342.
11. Linstone HA, Turoff M. *The Delphi Method: Techniques and Applications*. Addison-Wesley Pub. 1975.
12. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Assessment of tolerance and efficacy in a single-centre 24-week double-blind parallel study. *Scand J Rheumatol* 1984; 13: 342-350.
13. Laxer RM, Silverman ED, St-Cyr C et al. A six-month open safety assessment of a naproxen suspension formulation in the therapy of juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1988; 10: 381-387.
14. Leak AM, Richter MR, Clemens LE et al. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 157-160.
15. Haapasaari J, Wuolijoki E, Ylijoki H. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 325-330.
16. Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML et al. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Pediatr* 1990; 117: 645-652.

17. Stoeber E, Sanger L. [Experiences with indomethacin in long-term therapy of juvenile rheumatoid arthritis]. *Arzneimittelforschung* 1971; 21: 1865-1866.
18. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 563-572.
19. Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS et al. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 174-182.
20. Zulian F, Martini G, Gobber D et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1254-1259.
21. Zulian F, Martini G, Gobber D et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1288-1291.
22. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 749-756.
23. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-146.
24. Michels H. What is low-dose corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis? A worldwide, questionnaire-based survey. *Z Rheumatol* 2000; 59 Suppl 2: II/127-130.
25. Miller JJ, 3rd. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in the rheumatic diseases of children. *Pediatrics* 1980; 65: 989-994.
26. Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A et al. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 24-27.
27. Prieur AM. The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992. *J Rheumatol Suppl* 1993; 37: 32-34.
28. Gao JS, Wu H, Tian J. [Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41: 435-438.
29. Niehues T, Horneff G, Michels H et al. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatol Int* 2005; 25: 169-178.
30. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3096-3106.

31. Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 1017-1025.
32. Cespedes-Cruz A, Gutierrez-Suarez R, Pistorio A et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 309-314.
33. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-769.
34. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-1994.
35. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 810-820.
36. Prince FH, Twilt M, ten Cate R et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 635-641.
37. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372: 383-391.
38. Diak P, Siegel J, La Grenade L et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2517-2524.
39. Horneff G, Hospach T, Dannecker G et al. [Updated statement by the German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR) on the FDA's report regarding malignancies in anti-TNF-treated patients from Aug. 4, 2009.]. *Z Rheumatol* 2010; 69: 561-567.
40. Hospach T, Haas JP, Huppertz HI et al. [Comment of the Society of Pediatric and Adolescent Rheumatology on the US Food and Drug Administration (FDA) announcement regarding cases of malignancy in anti-TNF-treated patients]. *Z Rheumatol* 2009; 68: 162-164.
41. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1496-1504.
42. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2794-2804.
43. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-1644.
44. Prince FH, Twilt M, Simon SC et al. When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1228-1229.

45. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 519-525.
46. Ilowite N, Porras O, Reiff A et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 129-137.
47. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 302-308.
48. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006.
49. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1792-1802.
50. Silverman E, Mouy R, Spiegel L et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1655-1666.
51. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 808-816.
52. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1518-1524.
53. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J Rheumatol* 1986; 13: 118-123.
54. Brinkman DM, de Kleer IM, ten Cate R et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2410-2421.
55. Epps H, Ginnelly L, Utley M et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess* 2005; 9: iii-iv, ix-x, 1-59.
56. Klepper SE. Effects of an eight-week physical conditioning program on disease signs and symptoms in children with chronic arthritis. *Arthritis Care Res* 1999; 12: 52-60.
57. Malleson PN, Bennett SM, MacKinnon M et al. Physical fitness and its relationship to other indices of health status in children with chronic arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1059-1065.

58. Singh-Grewal D, Schneiderman-Walker J, Wright V et al. The effects of vigorous exercise training on physical function in children with arthritis: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1202-1210.
59. Powell M, Seid M, Szer IS. Efficacy of custom foot orthotics in improving pain and functional status in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *J Rheumatol* 2005; 32: 943-950.
60. Stephens S, Singh-Grewal D, Bar-Or O et al. Reliability of exercise testing and functional activity questionnaires in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1446-1452.
61. Takken T, van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Physical activity and health related physical fitness in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 885-889.
62. Takken T, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Aquatic fitness training for children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1408-1414.
63. Toledo MM, Martini G, Gigante C et al. Is there a role for arthroscopic synovectomy in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2006; 33: 1868-1872.
64. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1260-1263.
65. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *Jama* 1999; 281: 1900-1905.
66. Grilli R, Magrini N, Penna A et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355: 103-106.
67. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS et al. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care* 2003; 15: 31-45.
68. de Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): 12-week data from the phase III TENDER trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 146.
69. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 747-754.
70. Furst DE, Keystone EC, Braun J et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis* 70 Suppl 1: i2-36.
71. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile idiopathic rheumatic arthritis. Philadelphia: WB Saunders 2005.
72. Lehman TJ. Are withdrawal trials in paediatric rheumatic disease helpful? *Lancet* 2008; 372: 348-350.
73. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of

therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 465-482.

74. Munro J. Recommendations for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. In Edition South Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners 2009; 1-38.

75. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) instrument. www.agreecollaboration.org.

76. Kopp I, Thole H, Langer T et al. German Instrument for Methodological Guideline Appraisal (DELBI), www.versorgungsleitlinie.de. 2008.

77. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin Ä, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften in der Medizin A. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006. *Z Ärztl Fortbild Qualitätszsch* 2005; 99: 468-519.

78. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method user's manual. Pittsburgh: RAND. 2000.

79. de Wit MP, Berlo SE, Aanerud GJ et al. European League Against Rheumatism recommendations for the inclusion of patient representatives in scientific projects. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 722-726.

80. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 2000; 27: 1069-1072.

81. Merino R, de Inocencio J, Garcia-Consuegra J. Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children (Edmonton 2001). *J Rheumatol* 2005; 32: 559-561.

82. Ramsey SE, Bolaria RK, Cabral DA et al. Comparison of criteria for the classification of childhood arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1283-1286.

83. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *Jama* 2010; 303: 1266-1273.

84. Aizawa-Yashiro T, Oki E, Tsuruga K et al. Intravenous immunoglobulin therapy leading to dramatic improvement in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and severe pericarditis resistant to steroid pulse therapy. *Rheumatol Int*.

85. Horneff G, Ebert A, Fitter S et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 916-919.

86. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-1049.

87. Ravelli A, Viola S, Migliavacca D et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 1999; 135: 316-320.
88. Woo P, Southwood TR, Prieur AM et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1849-1857.
89. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 554-562.
90. Lovell DJ, Giannini EH, Kimura Y et al. Long-term Safety and Efficacy of Rilonacept in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA). *Arthritis Rheum* 2009; 60.
91. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N et al. A Phase II Trial with canakinumab (ACZ885), a new IL-1-beta blocking monoclonal antibody, to evaluate safety and preliminary efficacy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 170.
92. Lovell DJ, Giannini EH, Kimura Y, al. e. Preliminary evidence for bioactivity of IL-1 trap (Rilonacept), a long acting IL-1 inhibitor, in systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Arthritis Rheum* 2006; 54: S325.
93. Lovell DJ, Giannini EH, Kimura Y, al. e. Preliminary evidence for sustained bioactivity of IL-1 Trap (rilonacept), a long acting IL-1 inhibitor, in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: S514.
94. Ruperto N, De Benedetti F, Brunner H et al. Tocilizumab is efficacious in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) across baseline disease characteristics and prior/baseline treatments: 12-week data from the phase II TENDER trial. In 17th PReS Congress, Edition Valencia, Spain: 2010.
95. Ruperto N, Lovell DJ, Li T et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; Epub ahead of print.
96. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; Epub ahead of print.
97. Munro J. Juvenile idiopathic arthritis management guidelines (Provisional). Australian Paediatric Rheumatology Group, 2006. 2006.

**Leitlinie:****Erklärung über mögliche Interessenskonflikte**

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenskonflikte begründen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärungen werden gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Der Leitlinienkoordinator sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Wir möchten Sie daher bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner. Bitte machen Sie konkrete Angaben unter Berücksichtigung folgender Punkte:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie
5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln und/oder Vorträgen im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?

Ja
 Nein

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenskonflikte?

Ja
 Nein

Sendenhoof, 08. 04. 2008

Ort, Datum, Name (bitte Druckschrift) KATHRIN WERSING

Unterschrift

K. Wersing

02.151-322334



Leitlinie: JiA

Erklärung über mögliche Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenskonflikte begründen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärungen werden gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Der Leitlinienkoordinator sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Wir möchten Sie daher bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner. Bitte machen Sie konkrete Angaben unter Berücksichtigung folgender Punkte:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie
5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln und/oder Vorträgen im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?

Ja
 Nein

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenskonflikte?

Ja
 Nein

Ort, Datum, Name (bitte Druckschrift)
Unterschrift

Grave, Claudia
Hamburg, den 27.4.08
C. Grave



Leitlinie:

(Titel)

Erklärung über mögliche Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenskonflikte begründen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärungen werden gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Der Leitlinienkoordinator sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Wir möchten Sie daher bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner. Bitte machen Sie konkrete Angaben unter Berücksichtigung folgender Punkte:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie
5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln und/oder Vorträgen im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?

- Ja
 Nein

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

Vortragshonorare der Firmen Wyeth
u. Abbott

Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenskonflikte?

- Ja
 Nein

Ort, Datum, Name (bitte Druckschrift)

Unterschrift

Aachen 16.04.08



Univ.-Prof. Dr. med. N. Wagner
 Direktor der Klinik für Kinder- und
 Jugendmedizin der RWTH Aachen
 Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen



Leitlinie:
(Titel)

Erklärung über mögliche Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenskonflikte begründen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärungen werden gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Der Leitlinienkoordinator sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Wir möchten Sie daher bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner. Bitte machen Sie konkrete Angaben unter Berücksichtigung folgender Punkte:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie
5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln und/oder Vorträgen im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?

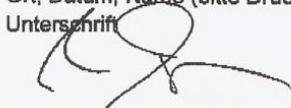
- Ja
 Nein

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenskonflikte?

- Ja
 Nein

Ort, Datum, Name (bitte Druckschrift)
Unterschrift

Munich, 23.04.08 ARND HELIGENTHALS


17/04/2008 12:47 +49-711-992-2419

OH PÄDIATRIE 1

S. 01/01



Leitlinie:

(Titel)

Erklärung über mögliche Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenskonflikte begründen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärungen werden gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Der Leitlinienkoordinator sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Wir möchten Sie daher bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner. Bitte machen Sie konkrete Angaben unter Berücksichtigung folgender Punkte:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie
5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln und/oder Vorträgen im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?

- Ja
 Nein

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

Mitarbeit wissenschaftliche Beirat Fa. Wyeth

Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenskonflikte?

- Ja
 Nein

Ort, Datum, Name (bitte Druckschrift)

Unterschrift

Stuttgart, 12.4.08

(DANNECKER)



Leitlinie:
(Titel)

Erklärung über mögliche Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenskonflikte begründen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärungen werden gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Der Leitlinienkoordinator sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Wir möchten Sie daher bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner. Bitte machen Sie konkrete Angaben unter Berücksichtigung folgender Punkte:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie
5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln und/oder Vorträgen im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?

Ja
 Nein

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenskonflikte?

Ja
 Nein

Ort, Datum, Name (bitte Druckschrift) BERLIN, 12.04.08
Unterschrift Dr. med. Wolfram Singendonk

16-APR-2008 07:11 Von:UKM SPZ

+49 251 8349594

An:+492151322334

S.2/2



Leitlinie:

Erklärung über mögliche Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenskonflikte begründen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärungen werden gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Der Leitlinienkoordinator sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Wir möchten Sie daher bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner. Bitte machen Sie konkrete Angaben unter Berücksichtigung folgender Punkte:

1. Berater- bzw. Gutachterfähigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
3. Eigentümerninteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie
5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln und/oder Vorträgen im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?

- Ja
 Nein

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenskonflikte?

Münster, 07.04.2008, Dr. M. Frosch

- Ja
 Nein

Ort, Datum, Name (bitte Druckschrift)
 Unterschrift

Faxabsender: 02241 249459

ASKLEPIOS KLINIK

09/04/08 09:46

S.: 2/23



Leitlinie:

(Titel)

Erklärung über mögliche Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenskonflikte begründen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärungen werden gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Der Leitlinienkoordinator sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Wir möchten Sie daher bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner. Bitte machen Sie konkrete Angaben unter Berücksichtigung folgender Punkte:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie
5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln und/oder Vorträgen im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?

Ja
 Nein

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

Berater / Gutachter / Advisory Board
Fa Wyeth, Abbott, BMS, Genzyme

Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenskonflikte?

Ja
 Nein

Down, 8.4.08 HORNEFF

Ort, Datum, Name (bitte Druckschrift)

Unterschrift

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne zulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

15.10.2013, Nihal Gülsan Güllac