

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Aus der
Arbeitsgruppe Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
Leitung Prof. Dr. Katja Radon, MSc.

Malignomrisiko bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis

-Eine Metaanalyse-

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rafael Thorsten Alexander Conrad

aus

Bad Tölz

2014

**Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München**

Berichterstatter: **Prof. Dr. Katja Radon**

Mitberichterstatter: **Prof. Dr. Gerhard L. Bach**

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: **Dr. Betty Bisdorff**

Dekan: **Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR**

Tag der mündlichen Prüfung: **11.12.2014**

Inhalt

1	Einleitung	4
1.1	Juvenile idiopathische Arthritis	4
1.1.1	Definition und Epidemiologie	4
1.1.2	Pathogenese	6
1.1.3	Medikamentöse Therapie	6
1.1.4	Prognose	9
1.2	Blackbox-Warnung der FDA für Biologika	11
2	Zielsetzung	12
3	Methoden	13
3.1	Literaturrecherche	13
3.2	Studienauswahl	13
3.3	Statistische Methoden	16
4	Ergebnisse	19
4.1	Verwendete Klassifikationen	19
4.2	Fallberichte	20
4.3	Klinische Studien und Reviews	23
4.4	Kohortenstudien	26
5	Diskussion	32
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	32
5.2	Diskussion der Methodik	32
5.2.1	Diskussion der Studienauswahl	32
5.2.2	Diskussion der statistischen Methoden	33
5.3	Diskussion der Ergebnisse	33
5.3.1	Problematik der unterschiedlichen Klassifikationen	33
5.3.2	Diskussion der Fallberichte	34
5.3.3	Diskussion der klinischen Studien	36
5.3.4	Diskussion der Kohortenstudien	38
5.3.5	Diskussion der gepoolten Daten	41
5.4	Ausblick	41
6	Zusammenfassung	43
7	Abkürzungsverzeichnis	44
8	Danksagung	45
9	Literaturverzeichnis	46

1 Einleitung

1.1 Juvenile idiopathische Arthritis

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) stellt mit einer jährlichen Inzidenz von 10-20 Neuerkrankungen pro 100.000 Kindern und Jugendlichen die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung im Kindesalter dar (1).

Eine international einheitliche Definition der Erkrankung wurde erst 1995 von der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) vorgeschlagen (2). Zuvor wurden die Begriffe „juvenile rheumatoide Arthritis“ (JRA) sowie „juvenile chronische Arthritis“ (JCA) verwendet. Die Kriterien für JRA wurden von dem American College of Rheumatology (ACR), für JCA von der European League against Rheumatism (EULAR) vorgegeben. Da sich JRA und JCA jedoch in ihren Definitionen und eingeschlossenen Subtypen unterschieden, war eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen nicht gewährleistet (1). **Tabelle 1-1** beschreibt die Unterschiede der Definitionen.

	ILAR	EULAR	ACR
Bezeichnung	JIA	JCR	JRA
Alter des Patienten	0 – 15 Jahre	0 – 15 Jahre	0 – 15 Jahre
Krankheitsdauer	mind. 6 Wochen	mind. 3 Monate	mind. 6 Wochen
Subtypen bei Erkrankungsbeginn	7	3	3
Ausschlusskriterien	RA, ED	RF + PA	JAS, PsA, ED

Tabelle 1-1: Vergleich der ILAR-, EULAR- und ACR-Klassifikationen von juveniler idiopathischer Arthritis, juveniler chronischer Arthritis und juveniler rheumatoider Arthritis(3)

*JAS=juvenile ankylosierende Spondylitis, ED=Arthritis in Folge einer entzündlichen Darmerkrankung, PsA= juvenile Psoriasisarthritis, RF + PA=seropositive Polyarthritis, RA=reaktive Arthritis

Die 1995 von Fink et al. vorgeschlagenen ILAR-Kriterien unterliegen weiterhin einer ständigen Überarbeitung. Aktuell wird JIA als Arthritis unbekannter Ursache definiert, die vor Beginn des 16. Lebensjahres zum ersten Mal auftritt und mindestens 6 Wochen persistiert (4). Das Erscheinungsbild der Erkrankung ist vielfältig, sodass mehrere Subtypen zum Überbegriff der JIA zusammengefasst werden. Diese sind in **Tabelle 1-2** nach der aktuellen Klassifikation (ILAR) aufgeführt (4).

Kategorie	Merkmale	Ausschlusskriterien
Systemische Arthritis (SA)	Arthritis in mindestens einem Gelenk mit intermittierendem Fieber über mindestens zwei Wochen, welches für mindestens drei Tage täglich auftritt, begleitet von mindestens einem der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • unbeständige erythematöse Rötung • generalisierte Lymphknotenschwellung • Hepatomegalie und/oder Splenomegalie • Serositis 	a, b, c, d
Oligoarthritis (OA)	Arthritis, die während der ersten sechs Krankheitsmonate ein bis vier Gelenke betrifft. Untergruppen: <ul style="list-style-type: none"> • persistierende OA: während der gesamten Krankheitsdauer sind nicht mehr als vier Gelenke gleichzeitig betroffen • erweiterte OA: nach den ersten sechs Krankheitsmonaten sind mehr als vier Gelenke betroffen 	a, b, c, d, e
Rheumafaktor-negative Polyarthritis (RF – PA)	Arthritis, die in den ersten sechs Krankheitsmonaten mindestens fünf Gelenke betrifft; der Test auf Rheumafaktor ist negativ	a, b, c, d, e
Rheumafaktor-positive Polyarthritis (RF + PA)	Arthritis, die in den ersten sechs Krankheitsmonaten mindestens fünf Gelenke betrifft; Mindestens zwei positive Testungen auf Rheumafaktor, die mindestens drei Monate auseinander liegen	a, b, c, e
Psoriasisarthritis (PsA)	Arthritis und Psoriasis oder Arthritis zusammen mit mindestens zwei der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • Daktylitis • Grübchennägel/Onycholysis • Familienanamnese von Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades 	b, c, d, e
Enthesitis-assoziierte Arthritis (ERA)	Arthritis und Enthesitis oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • entzündlicher Lumbalschmerz oder iliosakrale Gelenkspannung in der Krankheitsgeschichte des Patienten • Vorhandensein des HLA-B27-Antigens • Auftreten von Arthritis bei einem männlichen Patienten, der älter als sechs Jahre ist • Akute anteriore Uveitis • Ankylosierende Spondylitis, ERA, Sakroiliitis zusammen mit einer entzündlichen Darmerkrankung, Reitersyndrom oder akute anteriore Uveitis, bei einem Verwandten ersten Grades 	a, d, e
Nicht differenzierte Arthritis	Arthritis, die keiner bzw. mehr als zwei der oben genannten Formen entspricht	
Ausschlusskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> a) Psoriasis oder eine für Psoriasis positive Familienanamnese bei einem Verwandten ersten Grades b) Arthritis bei einem HLA-B27-Antigen-positiven Patienten, die sich ab dem siebten Lebensjahr manifestiert c) Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis zusammen mit einer entzündlichen Darmerkrankung, Reitersyndrom oder akute anteriore Uveitis, bzw. eine der genannten Erkrankungen bei einem Verwandten ersten Grades d) Positive Titer für Rheumafaktor-IgM bei zwei Messungen, die im Abstand von mindestens drei Monaten durchgeführt wurden e) Systemische JIA bei einem Patienten 	

Tabelle 1-2: Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis nach International League of Associations for Rheumatology (4)

1.1.2 Pathogenese

Bei der JIA handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, deren Ursache noch nicht endgültig geklärt ist. Nach bisherigem Wissensstand spielen sowohl genetische Prädisposition als auch externe Trigger eine Rolle bei der Krankheitsentstehung (5). Die genetischen Grundlagen der Erkrankung unterscheiden sich dabei von denen der adulten rheumatoiden Arthritis (6).

Man geht davon aus, dass die Autoimmunantwort durch eine spezifische Abwehrreaktion auf ein körpereigenes Antigen bei gestörter Immunregulation initiiert wird (5). Sowohl die spezifische als auch die unspezifische Immunabwehr tragen zur daraufhin ablaufenden Immunreaktion bei. Die daraus resultierenden Gewebsschäden führen wie bei der adulten rheumatoiden Arthritis zur chronischen Synovitis mit Synoviaproliferation und Pannusbildung und somit zur Zerstörung des Gelenkknorpels (7).

Die systemische JIA zeichnet sich im Gegensatz zu den anderen Subtypen durch eine autoinflammatorische Aktivität aus (6). Sie ist assoziiert mit einer erhöhten Produktion von Interleukin 6 und anderen proinflammatorischen Zytokinen. Diese Begebenheit spiegelt sich in der medikamentösen Therapie wider (8).

1.1.3 Medikamentöse Therapie

Bei der Therapie der JIA kommen derzeit nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAIDs), Kortikosteroide (CSs), krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Medikamente (DMARDs) sowie Biologika zum Einsatz (8, 9).

Durch die Inhibition der Enzyme Cyclooxygenase (COX) 1 und 2 hemmen die **NSAIDs** die Synthese von Prostaglandin und wirken somit schmerzlindernd und antiinflammatorisch. Häufige Nebenwirkungen sind in **Tabelle 1-3** aufgeführt. Bei milden Krankheitsverläufen kann eine Monotherapie mit diesen Medikamenten ausreichen (8).

Nebenwirkungen der NSAIDs	
gastrointestinal:	<ul style="list-style-type: none"> • erosive Gastritis mit Magenulcerationen • Cholestase
renal:	<ul style="list-style-type: none"> • Flüssigkeitsretention • Arterielle Hypertonie • Einschränkung der Nierenfunktion/ Nierenversagen
ZNS:	<ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerz • Schwindel • Müdigkeit

Tabelle 1-3: Häufige Nebenwirkungen der nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamente

Stellt sich unter NSAID-Therapie keine ausreichende Linderung der Beschwerden ein, werden zusätzlich **DMARDs** verabreicht. Unter dem Begriff DMARD sind Medikamente zusammengefasst, für die eine Verlangsamung der Gelenkdestruktion nachgewiesen ist. Hierzu gehören die Antimetabolite Methotrexat (MTX) und Azathioprin (AZA), die immunsuppressiven Wirkstoffe Ciclosporin A (CSA) und Leflunomid (LEF), die Antimalariamedikamente Chloroquin und Hydroxychloroquin sowie D-Penicillamin, Sulfasalazin und Goldpräparate. Die Alkyllantien Cyclophosphamid und Chlorambucil werden wegen ihrer Kanzerogenität nicht verwendet. Eine nachgewiesene Wirksamkeit besteht derzeit nur für MTX, LEF und Sulfasalazin bei HLA-B27-assoziierten Arthritiden, wobei sich MTX als Goldstandard etabliert hat (8, 10). Die Nebenwirkungen dieser Medikamente sind durch die verminderte Neubildung von Körperzellen zu erklären (**Tabelle 1-4**).

Nebenwirkungen der DMARDs	
Blut	<ul style="list-style-type: none"> • Agranulozytose • Leukopenie • Thrombopenie
gastrointestinal:	<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall • Übelkeit/Erbrechen
Organschädigung*	<ul style="list-style-type: none"> • Nephrotoxizität • Hepatotoxizität

Tabelle 1-4: Relevante Nebenwirkungen der krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamente

* Methotrexat

Des Weiteren kommen **Kortikosteroide** zum Einsatz, die sich durch eine starke antiinflammatorische Wirkung auszeichnen. Die intraartikuläre Applikation zeigt in Mono- und Oligoarthritis eine rasche Wirksamkeit bei nur schwach ausgeprägten Nebenwirkungen. Bei systemischer Applikation werden sie allerdings aufgrund der beträchtlichen Nebenwirkungen (**Tabelle 1-5**) nur sparsam eingesetzt, z.B. zur Überbrückung der Zeit bis zum Wirkungseintritt von MTX zu Beginn der Therapie (8).

Nebenwirkungen der Kortikosteroide	
generell:	<ul style="list-style-type: none"> • Wachstumshemmung • Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen
metabolisch:	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtszunahme • Hypertonie • Erhöhter Blutzuckerspiegel
Knochen:	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporose
Augen:	<ul style="list-style-type: none"> • Katarakt • Glaukom

Tabelle 1-5: Relevante Nebenwirkungen der Kortikosteroide

Die in Deutschland seit dem Jahr 2000 bzw. 2008 zur Behandlung der JIA zugelassenen **Tumornekrosefaktor- α -(TNF- α)-Inhibitoren** Etanercept (ETA) und Adalimumab (ADA) haben sich in der Therapie von bis dahin therapieresistenten Arthritiden als wirkungsvoll erwiesen (11-15). Bei diesen sogenannten Biologika handelt es sich um biotechnologisch hergestellte Proteine, die, abhängig vom Präparat, durch Unterbindung der Zytokin-Zell-Interaktion bzw. der Zell-Zell-Interaktion in das Entzündungsgeschehen eingreifen (9). Die Begriffe TNF- α -Inhibitoren und Biologika werden von hier an synonym verwendet.

Die strengen Indikationskriterien beinhalten ein Nichtansprechen bzw. eine ungenügende Symptomkontrolle unter DMARD- und NSAID-Gabe. Einen positiven Nebeneffekt der TNF- α -Inhibitoren stellt die Möglichkeit zur Einsparung von Kortikosterooiden dar (16). Biologika kommen bei der JIA sowie bei rheumatoider Arthritis, Vaskulitiden und Morbus Crohn zum Einsatz. Zu den Nebenwirkungen zählen u.a. schwere Infektionen durch die Schwächung der Immunabwehr (**Tabelle 1-6**).

Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren	
neuropsychologisch:	<ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen • Sichtfeldeinschränkungen • Depressionen • Persönlichkeitsstörungen
Autoimmunreaktionen:	<ul style="list-style-type: none"> • Uveitis • M. Crohn (Neuerkrankung) • Arthritis-Schub • Anaphylaktische Reaktion
infektiös:	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen der oberen Atemwege • Weichteilinfektionen • Gastroenteritis • Herpes Zoster • Pneumonien • Virale Infektionen • Sepsis

Tabelle 1-6: beobachtete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der TNF- α -Inhibitoren

1.1.4 Prognose

Die JIA kann zu starken körperlichen Einschränkungen führen. Durch die Zerstörung des Gelenkknorpels kommt es zu Funktionseinschränkungen durch Gelenkkontrakturen, Achsenfehlstellungen und Muskelatrophien. Die Prognose variiert hierbei mit dem JIA-Subtyp, wobei die besten Langzeitergebnisse bei der persistierenden Oligoarthritis beschrieben sind. Die seropositive Polyarthritis geht dagegen mit der niedrigsten Remissionsrate einher. Der Verlauf bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis ist variabel (17). Hervorzuheben ist bei dieser Form die Gefahr der Entwicklung eines Makrophagenaktivierungssyndroms, einer lebensbedrohlichen Komplikation, deren Auftreten mit einer Häufigkeit von 2 – 5 % beschrieben ist (3).

Zur Beurteilung eines Therapieerfolges werden häufig die von Giannini et al. (18) formulierten ACR Pediatric 30 Kriterien herangezogen (**Tabelle 1-7**). Die Arbeitsgruppe um Giannini stellte damit erstmals eine standardisierte Reihe an Kriterien zur Verfügung, um den Erfolg der Therapie der juvenilen idiopathi-

schen Arthritis zu erfassen und gewährleistete somit eine objektive Vergleichbarkeit von Studien.

Definition des ACR Pediatric 30/50/70	
Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • globale Erfassung des Wohlbefindens durch einen Arzt mittels visueller Analogskala • globale Erfassung von Schmerzen durch die Eltern/den Patienten mittels visueller Analogskala • Anzahl der aktiven Gelenke • Anzahl der Gelenke mit eingeschränkter Beweglichkeit • Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) • Blutsenkungsgeschwindigkeit
Ein ACR Pedi 30/50/70 wird erreicht, wenn eine Verbesserung bei mindestens drei der sechs Kriterien um 30/50/70% zu beobachten ist und bei keinem der Kriterien eine Verschlechterung um 30/50/70% beobachtet wird.	

Tabelle 1-7: Erläuterung der ACR Pediatric Kriterien (18)

Bei nur 40 – 60 % der Patienten wird bis zum Erreichen des Erwachsenenalters von einer Remission berichtet. Hierbei wird eine mittlere Krankheitsdauer zwischen 7,1 Jahren und 28,3 Jahren beschrieben. Schwere körperliche Einschränkungen, definiert als „Steinbrocker Functional Class“ III und IV (**Tabelle 1-8**) sind bei etwa 10% der Patienten zu beobachten (17).

Steinbrocker-Klasse	Funktionelle Fähigkeiten
I	uneingeschränkt: <ul style="list-style-type: none"> • alle gewöhnlichen Tätigkeiten können ohne Einschränkung ausgeführt werden
II	genügend für normale Tätigkeiten: <ul style="list-style-type: none"> • trotz Einschränkung durch Beschwerden oder Bewegungseinschränkungen in einem oder mehreren Gelenken
III	eingeschränkt <ul style="list-style-type: none"> • nur wenige oder keine Alltagstätigkeiten können ausgeführt werden
IV	schwere Behinderung <ul style="list-style-type: none"> • bettlägerig oder auf einen Rollstuhl angewiesen, eigene Versorgung (kaum) möglich

Tabelle 1-8: Steinbrocker Klassifikation der funktionellen Fähigkeiten (19)

1.2 Blackbox-Warnung der FDA für Biologika

Im Jahr 2010 berichtete die Food and Drug Administration (FDA) über eine auffallend hohe Fallzahl von Malignomen bei mit TNF- α -Inhibitoren behandelten Patienten (20). Bei einem Großteil der gemeldeten Fälle ging der Therapie mit Biologika eine Behandlung mit Immunsuppressiva voraus, für die bereits ein Warnhinweis für Lymphome in der US-amerikanischen Fachinformation vorlag (21). Da sich die FDA nicht in der Lage sah, einen Einfluss der TNF- α -Inhibitoren auf die Tumorgenese auszuschließen, verpflichtete sie die Hersteller dazu, eine sog. „Blackbox-Warnung“, d.h. einen Warnhinweis über ein möglicherweise erhöhtes Malignomrisiko bei Verwendung des Medikaments, in die Fachinformationen und Beipackzettel einzufügen (21, 22).

Ungeklärt bleibt dabei jedoch die Frage, ob die JIA selbst das Malignomrisiko erhöht. Für die rheumatoide Arthritis liegen bereits Studien vor, die ein erhöhtes Lymphomrisiko abhängig von der Krankheitsaktivität beschreiben (23). Der Nachweis eines ähnlichen Zusammenhangs bei der JIA fiel dabei aufgrund der kleinen Fallzahlen und der Seltenheit von Malignomereignissen bislang schwer.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, anhand eines systematischen Reviews zu klären, ob die juvenile idiopathische Arthritis mit einem erhöhten Malignomrisiko einhergeht.

Eine wichtige Bedeutung hat diese Fragestellung in Hinsicht auf die medikamentöse Behandlung der JIA: Mit der Einführung der TNF- α -Inhibitoren wurde eine effiziente Therapieoption mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung gestellt. Es stellt sich die Frage, ob als zusätzliche unerwünschte und schwerwiegende Nebenwirkung mit dieser Medikamentengruppe ein erhöhtes Krebsrisiko einhergeht. Aufgrund geringer Fallzahlen konnte diese Fragestellung mit Einzelstudien bislang nicht ausreichend geklärt werden.

3 Methoden

3.1 Literaturrecherche

Um die für diese Arbeit relevanten Studien zu erfassen, wurde eine systematische Medline Recherche mit den Suchbegriffen („juvenile idiopathic arthritis“ [MeSH Terms] AND „malignancy“ [MeSH Terms]) durchgeführt.

Im Zeitraum vom 01.01.1985 bis zum 22.12.2011 wurden in deutscher und englischer Sprache unter Ausschluss von Studien am Tiermodell 143 Publikationen gefunden. Bei der Durchsicht der Abstracts konnten 118 dieser Arbeiten aufgrund folgender Gründe ausgeschlossen werden:

- Die Publikation befasste sich nicht mit juveniler idiopathischer Arthritis.
- Bei der Zielgröße handelte es sich nicht um Tumorerkrankungen.
- Es wurde von einer Tumorerkrankung berichtet, die fälschlicher Weise als JIA diagnostiziert wurde.

In den Literaturangaben der verbliebenen 25 Publikationen wurden 20 weitere relevante Publikationen gefunden, die sich mit Tumorerkrankungen in Verbindung mit juveniler idiopathischer Arthritis befassten oder deren Augenmerk auf unerwünschten Nebeneffekten der potentiell kanzerogenen medikamentösen Therapie bei juveniler idiopathischer Arthritis lag. Insgesamt wurden auf diese Art 45 Publikationen genauer betrachtet, von denen 33 aufgrund der Einschlusskriterien aufgenommen werden konnten. Das Vorgehen bei der Literaturrecherche ist in **Abbildung 3-1** dargestellt.

3.2 Studienauswahl

Um einen Überblick über die bisherigen Publikationen bezüglich der Malignomentstehung während der Behandlung von JIA-Patienten mit TNF- α -Inhibitoren zu geben, wurden neben Fallberichten und Kohortenstudien auch klinische Studien sowie Reviews in dieser Arbeit berücksichtigt, die von unerwünschten Ereignissen in der Behandlung von JIA mit TNF- α -Inhibitoren bzw. Methotrexat berichteten. **Tabelle 3-1** gibt eine Übersicht über die Anzahl der verschiedenen

Studentypen, die nach Abschluss der Literaturrecherche in dieser Arbeit analysiert wurden.

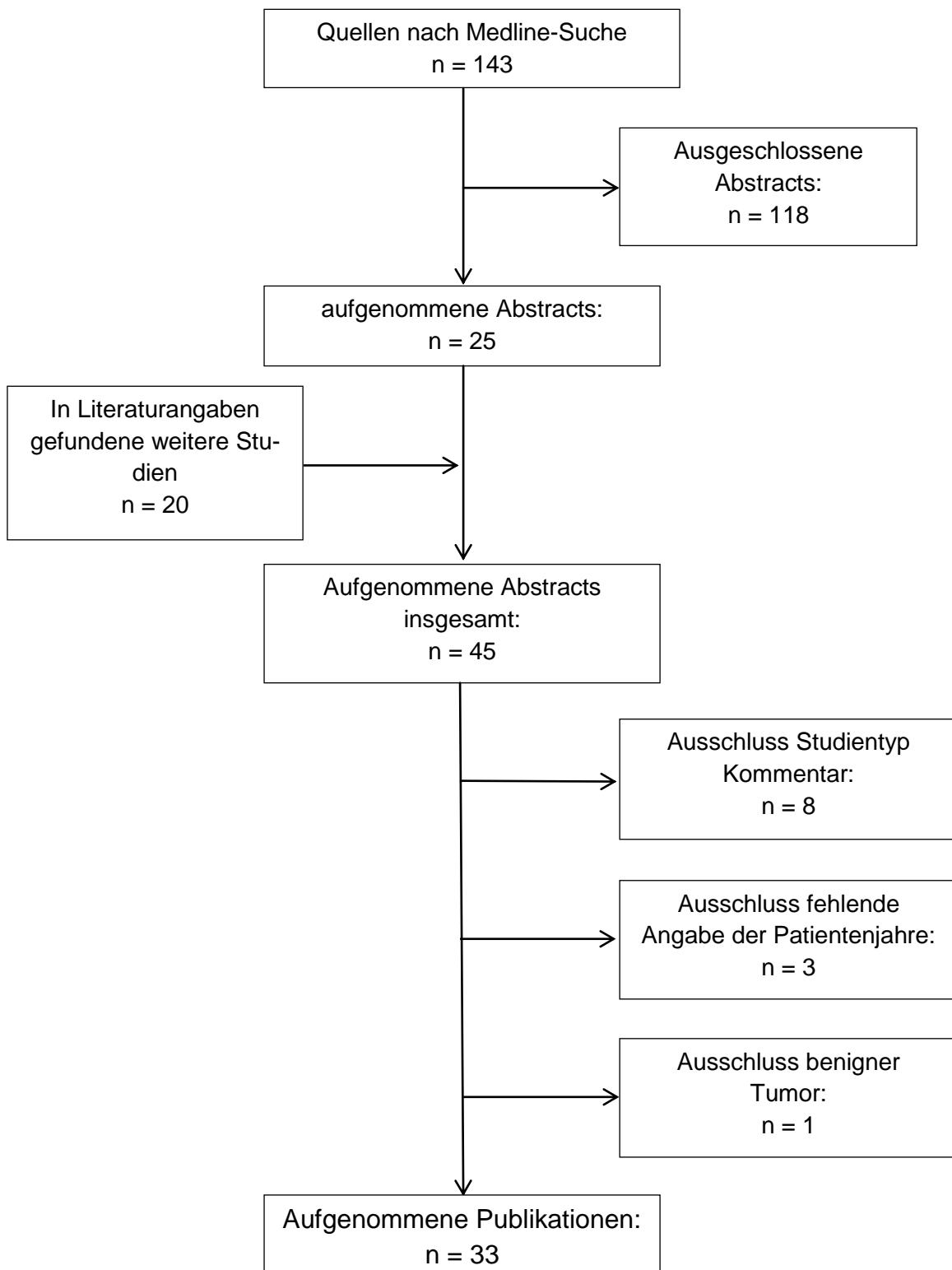


Abbildung 3-1: Vorgehen bei der Literaturrecherche

Bei der Sichtung der Kohortenstudien wurden die angegebenen Inzidenzen, relative Risiken und standardisierte Inzidenzraten (SIR) sowie die Patientenjahre der Studienpopulation und die Anzahl der Malignome extrahiert. Anhand dieser Daten war es möglich, Inzidenzen für die einzelnen Studien zu errechnen und mit Tumorraten der World Health Organisation (WHO), ermittelt jeweils nach Land und Altersgruppe, zu vergleichen (24).

Aus den Fallberichten wurden soweit vorhanden Angaben zum Alter des Patienten zum Diagnosezeitpunkt des Malignoms, zu der Art des Malignoms, der bisherigen Medikation, des JIA-Subtyps und bei Lymphomen zu einer vermuteten Beteiligung von EBV entnommen.

Die klinischen Studien und Reviews wurden auf Patientenjahre, Malignome, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse und den Beobachtungszeitraum hin gesichtet. Soweit möglich wurden die Inzidenzen für Malignome in den jeweiligen Studien errechnet.

Studientyp	Anzahl	Eingeschlossen
Kohortenstudie	10	7
Klinische Studie	9	9
Fallbericht	16	15
Kommentar	8	0
Review	2	2
Gesamt	45	33

Tabelle 3-1: Identifizierte Publikationen, geordnet nach Studientyp mit Angabe der eingeschlossenen Studien

Drei Publikationen in der Gruppe der Kohortenstudien, in denen keine Angaben zur Anzahl von Patientenjahren gemacht wurden und bei denen somit keine Möglichkeit zur Berechnung von Inzidenzen bestand, wurden ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden acht Kommentare sowie ein Fallbericht mit benignem Tumorwachstum. Die Fallberichte wurden mit den jeweiligen Tumortypen aufgelistet. Die ausgeschlossenen Publikationen sind in **Tabelle 3-2** aufgeführt.

Studie	Ausschlussgrund
Diak et al., 2010 (20)	Keine Berechnung der Inzidenz möglich, da Patientenjahre nicht JIA-spezifisch angegeben wurden
Quartier P et al., 2003 (25)	Keine Berechnung der Inzidenz auf Grund fehlender Angabe der Patientenjahre möglich
Minden K et al., 2002 (26)	Keine Berechnung der Inzidenz auf Grund fehlender Angabe der Patientenjahre möglich
Sari I et al., 2009 (27)	benigne Thymushyperplasie
Ruperto N et al., 2011 (28)	Studientyp Kommentar
Horneff G et al., 2010 (22)	Studientyp Kommentar
Horneff G et al., 2010 (29)	Studientyp Kommentar
Lehman TJ, 2010 (30)	Studientyp Kommentar
Takeyama J et al., 2007 (31)	Studientyp Kommentar
Furst DE et al., 2007 (32)	Studientyp Kommentar
Petty RE, 1999 (33)	Studientyp Kommentar
Kauppi M et al., 1996 (34)	Studientyp Kommentar

Tabelle 3-2: Ausgeschlossene Studien

3.3 Statistische Methoden

Die Inzidenz der Malignome wurde nach **Formel 1** berechnet:

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl der Malignome}}{\text{Patientenjahre}}$$

Formel 1: Berechnung der Malignom-Inzidenz

Zur Beurteilung der Häufigkeiten von Tumorvorkommen unter Patienten mit JIA wurden die Inzidenzen mit dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall (95% KI) der einzelnen Studien berechnet. Hierbei wurden die folgenden vom Krebsregister Bayern (35) vorgeschlagenen Formeln verwendet (I=Inzidenz pro 100.000, N=Anzahl der beobachteten Patientenjahre, D=Anzahl der Malignome):

$$95\% \text{ KI} = \left[0; \left(1 - e^{-\frac{\ln(0,025)}{N}} \right) * 100.000 \right]$$

Formel 2: Berechnung des 95% KI bei keinen beobachteten Malignomen

$$95\% \text{ KI} = \left[D * \left(1 - \frac{1}{9D} - \frac{1,96}{3\sqrt{D}} \right)^3; (D+1) * \left(1 - \frac{1}{9(D+1)} + \frac{1,96}{3\sqrt{(D+1)}} \right)^3 \right]$$

Formel 3: Berechnung des 95% KI der Malignomfälle bei weniger als 50 beobachteten Malignomen

$$95\% \text{ KI} = \left[l \pm 1,96 * \sqrt{\frac{l * (100.000 - l)}{N}} \right]$$

Formel 4: Berechnung des 95% KI bei mehr als 50 beobachteten Malignomen

Die standardisierte Inzidenzrate (SIR) lässt Aussagen darüber zu, ob das beobachtete Malignomvorkommen in einer bestimmten Bevölkerung höher oder niedriger als erwartet ist (36). Hierzu wird der Quotient aus der Anzahl der in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe beobachteten Krebsfälle mit derjenigen in der Allgemeinbevölkerung gebildet. Bei Publikationen, die Angaben zur Inzidenz von Malignomen in der Allgemeinbevölkerung boten (37-39), wurden diese zur Berechnung der SIR verwendet. Bei fehlenden Angaben zur Malignominzidenz der Allgemeinbevölkerung (11, 12, 40, 41) wurden altersbezogene Inzidenzraten für die entsprechenden Altersgruppen und Länder aus der Datenbank der WHO (24) verwendet.

Da sich die Inzidenzraten für Malignome bezogen auf verschiedene Altersgruppen zum Teil stark unterscheiden, wird die Anzahl der in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Krebsfälle dabei für jede Altersgruppe als Produkt aus der altersspezifischen Inzidenz und der Anzahl an Patienten in dieser Altersgruppe berechnet. Die daraus resultierenden für die einzelnen Altersgruppen erwarteten Krebsfälle werden aufsummiert zur endgültigen Anzahl der Krebsfälle.

Eine SIR von 1 gibt somit ein Malignomrisiko wider, das sich nicht von demjenigen der Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Bei Werten über 1 wird ein für die

beobachtete Gruppe erhöhtes Risiko angenommen, während Werte zwischen 0 und 1 für eine Risikoverminderung sprechen. Ist ein Ergebnis statistisch signifikant, so schließt das zugehörige 95% Konfidenzintervall den Wert 1 aus (36).

Formel 5 beschreibt die Berechnung der SIR.

$$SIR = \frac{\text{Anzahl der beobachteten Krebsfälle}}{\sum(\text{altersspezifische Inzidenz} * \text{Anzahl der Patienten der Altersgruppe})}$$

Formel 5: Berechnung der SIR

Zur Berechnung der gepoolten SIR wurde die aus dem Quotienten der Summe der Malignomfälle und der Summe der Patientenjahre errechnete Inzidenz durch das arithmetischen Mittel der erwarteten Inzidenzen dividiert (**Formel 6**).

$$\text{gepoolte SIR} = \frac{\text{Summe der Malignomfälle}}{\frac{\text{Summe der Patientenjahre}}{\text{erwartete Inzidenz}}}$$

Formel 6: Berechnung der gepoolten SIR

Zum Ausschluss eines Publikationsbias der Kohortenstudien wurde ein Funnelplot durchgeführt. Hierbei wurden die Ergebnisse (SIR) gegenüber den beobachteten Patientenjahren für die einzelnen Kohortenstudien aufgetragen. Liegt kein Publikationsbias vor, so sollte sich das Bild eines umgedrehten Trichters ergeben, mit Studien mit einer geringen Beobachtungszeit und dadurch anzunehmenden breitgestreuten Ergebnissen an der Basis, die sich mit steigender Beobachtungszeit und abnehmender Streuung zur Spitze des Trichters hin verjüngt.

4 Ergebnisse

4.1 Verwendete Klassifikationen

Insgesamt wurden für diese Arbeit 33 Publikationen identifiziert und deren Ergebnisse zusammengeführt. Wie bereits in **Kapitel 1.1.1** erörtert, kamen hierbei verschiedene Klassifikationen der juvenilen Arthritis zum Einsatz. **Tabelle 4-1** gibt einen Überblick über die jeweils in den einzelnen Arbeiten verwendeten Klassifikationen.

JIA	JRA	JCA
Beukelman et al., 2012 (37)	Lovell DJ et al., 2008(14)	Thomas et al., 2000 (41)
Gottlieb et al., 2011 (42)		Munro et al., 1998 (43)
Bernatsky et al., 2011 (38)	Lovell DJ et al., 2008 (15)	Kauppi et al., 1996 (46)
Brodlie et al, 2011 (44)	Saba et al., 2008 (45)	
Horneff et al., 2011 (47)	Ruperto N et al., 2007 (48)	
Diak P et al., 2010 (20)	Lovell DJ et al., 2006 (16)	
Simard et al., 2010 (39)	Silverman E et al., 2005 (10)	
Giannini EH et al., 2009 (13)	Yildirim Y, 2005 (49)	
Horneff G et al., 2009 (12)	Krugmann et al., 2000 (50)	
Burmester GR et al., 2009 (51)	Lovell DJ et al., 2000 (52)	
Prince FH et al., 2009 (11)	Londino et al., 1998 (53)	
Gerloni et al., 2008 (40)	Padeh et al., 1997 (54)	
Imundo L, 2008 (55)	Giannini EH et al., 1992 (56)	
Yildirim-Toruner et al., 2008 (57)	Lipton et al, 1991 (58)	
Takeyama et al., 2006 (59)		
Merino et al., 2004 (60)		
Horneff G et al., 2004 (61)		
Cleary et al., 2002 (62)		

Tabelle 4-1: Auflistung der in den Studien verwendeten Klassifikationen; JIA=juvenile idiopathische Arthritis; JRA=juvenile rheumatische Arthritis; JCA=juvenile chronische Arthritis (vgl. Tabelle 1-1)

4.2 Fallberichte

Im beobachteten Zeitraum wurden mit der beschriebenen Suchstrategie 15 Fallberichte mit 24 aufgetretenen Tumorerkrankungen bei 22 Patienten gefunden. Diese sind in **Tabelle 4-2** aufgeführt (43-47, 49, 50, 53-55, 57-60, 62). Die Studie von Horneff et al. (2011) (47) arbeitete dabei die Malignomfälle auf, die bis zum Erscheinungstag des Artikels in der Patientenpopulation des deutschen Etanercept-Registers für die Behandlung von juveniler idiopathischer Arthritis (61) beschrieben wurden. Dieses Register stellt eine prospektive Datenbank dar, die 2001 zur Erfassung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Etanercept bei Kindern angelegt wurde. Die anderen aufgeführten Artikel beschreiben im klinischen Umfeld gesichtete Kasuistiken.

Das mittlere Alter der Patienten bei der Diagnose des Tumors belief sich auf 16,1 Jahre (4,4 – 44 Jahre). Die Verteilung der verschiedenen JIA-Subtypen gliederte sich wie folgt: seronegative Polyarthritis: 32%, systemische JIA: 27%, seropositive Polyarthritis: 14%, Oligoarthritis: 11%, ERA: 11%.

In allen Fällen wurden immunsuppressive Medikamente verabreicht. Die mittlere Behandlungsdauer mit diesen Medikamenten betrug 3,3 Jahre (1 Monat bis 8,6 Jahre). Mit Ausnahme von Kauppi et al. (46) und Lipton et al. (58) erhielten alle Patienten Methotrexat. Zehn Patienten (50%) erhielten TNF- α -Inhibitoren, die mittlere Dauer der Medikation betrug dabei 2,9 Jahre (3 Wochen bis 6,7 Jahre). Bei neun der zehn Patienten kam Etanercept zum Einsatz, Adalimumab wurde vier Patienten appliziert, nur ein Patient erhielt Infliximab. Sechs der zehn Patienten, die mit Biologika behandelt wurden, entwickelten ein Lymphom, sie alle wurden zuvor mit Methotrexat behandelt.

Bei 14 (58%) der 24 beschriebenen Malignome handelte es sich um Lymphome. Hierbei wurden bei drei der Lymphome (43, 50, 59) Hinweise auf eine Epstein-Barr-Virus-(EBV)-Beteiligung gefunden, bei weiteren drei (49, 53, 54) konnte diese ausgeschlossen werden. Bei den verbleibenden acht Lymphomfällen wurde keine Aussage über eine mögliche Beteiligung von EBV an der Entstehung der Lymphome gemacht.

Studie	Art des Malignoms	Alter bei Auftreten des Tumors	Medikation vor der Diagnose des Tumors	Dauer der immunsuppressiven Medikation *	Dauer der Biologika-Medikation *	JIA-Subtyp	EBV-Beteiligung vermutet
Brodlie et al., 2011 (44)	entzündlicher myofibroblastischer Tumor	9 Jahre	Prednison, MTX	1 Monat	--	RF – PA	n.a.
Horneff et al., 2011 (47)	Schilddrüsenkarzinom	18 Jahre, 9 Monate	NSAID, Prednison, MTX, ETA	16 Monate	10 Monate	ERA	n.a.
	Zervixdysplasie	20 Jahre, 1 Monat	NSAID, Prednison, MTX, ETA, ADA, INF, OH-Chloroquin, LEF	40 Monate	1,8 Jahre	Persistierende OA	n.a.
	Dottersacktumor	16 Jahre, 5 Monate	NSAID, Prednison, Triamcino-lon, MTX, ETA	n.a.	3 Wochen	ERA	n.a.
	NHL	14 Jahre, 8 Monate	NSAID, Prednison, MTX, ETA, ADA, AZA, CSA, OH-Chloroquin	8 Jahre, 6 Monate	6,7 Jahre	RF – PA	n.a.
	HL	5 Jahre, 1 Monat	NSAID, CSs, MTX, ETA, IVIG	28 Monate	20 Monate	SA	n.a.
Yildirim-Toruner et al., 2008 (57)	HL	9 Jahre	MTX, CSA, ETA, INF, Myco-phenolatmofetil	4 Jahre	4,5 Jahre	RF – OA	n.a.
	HL	15 Jahre, 11 Monate	NSAID, MTX, ETA	4,25 Jahre	4 Jahre	RF + PA	n.a.
	HL	10 Jahre	NSAID, CSs, MTX, ETA, INF, LEF, Anakinra, CSA, Thalidomid, Rituximab, ADA, Methadon	3,7 Jahre	3,4 Jahre	SA	n.a.
Saba et al., 2008 (45)	Mammakarzinom, AML	44 Jahre	NSAID, CSs, MTX, LEF, ADA, Chinin	n.a.	n.a.	n. a.	n.a.
Imundo L, 2008 (55)	HL, papillärer Ovartumor	21 Jahre, 10 Monate	NSAID, MTX, ETA,	6 Jahre	3,5 Jahre	RF – PA	n.a.
Takeyama et al., 2006 (59)	HL	9 Jahre	NSAID, Prednison, MTX	5 Jahre	--	RF + PA	ja
Yildirim Y, 2005 (49)	ovariales B-Zell-Lymphom (NHL)	17 Jahre	Prednison, MTX	3 Jahre	--	RF – PA	nein

Studie	Art des Malignoms	Alter bei Auftreten des Tumors	Medikation vor der Diagnose des Tumors	Dauer der immunsuppressiven Medikation *	Dauer der Biologika-Medikation *	JIA-Subtyp	EBV-Beteiligung vermutet
Merino et al., 2004 (60)	MALT-Lymphom	17 Jahre	Prednison, MTX	6 Jahre	--	SA	n.a.
Cleary et al., 2002 (62)	NHL	10 Jahre	Prednison, MTX	32 Monate	--	n.a.	n.a.
Krugmann et al., 2000 (50)	HL	4 Jahre, 5 Monate	Indometacin, AZA, Prednison, MTX,	28 Monate	--	RF + PA	ja
Munro et al., 1998 (43)	HL	22 Jahre	NSAID, Prednison, AZA, MTX, Gold, Sulfasalazin	19 Monate	--	SA	ja
Londino et al., 1998 (53)	HL	ca. 9 Jahre	NSAID, Sulfasalazin, MTX,	11 Monate	--	RF – PA	nein
Padeh et al., 1997 (54)	HL	ca. 8 Jahre	Indometacin, Prednison, MTX, IVIG,	18 Monate	--	SA	nein
Kauppi et al., 1996 (46)	ALL	16 Jahre	Aurothiomalat, OH-Chloroquin, CSs, AZA, MTX, Chlorambucil	n.a.	--	RF – PA	n.a.
	AL	25 Jahre	Aurothiomalat, OH-Chloroquin, Prednison, AZA, Mercaptopurin, Auranofin, Sulfasalazin, Podophyllotoxinderivat, Chlorambucil	n.a.	--	RF – PA	n.a.
Lipton et al., 1991 (58)	CML	32 Jahre	CSs, Mesalazin, Chloroquin, 198Au i.a.	n.a.	--	SA	n.a.

Tabelle 4-2: Fallberichte (NHL=Non-Hodgkin-Lymphom, HL=Hodgkin-Lymphom, MTX=Methotrexat, LEF= Leflunomid, AZA=Azathioprin, CSA=Cyclosporin A, ETA=Etanercept, INF=Infliximab, ADA=Adalimumab, CSs=Kortikosteroide, IVIG=intravenöse Immunglobulingabe); n.a.=nicht angegeben

*aufgrund von Aufzählungen verschiedener Substanzen sind die Angaben als Mindestwerte zu verstehen

4.3 Klinische Studien und Reviews

Analysiert wurden neun klinische Studien und zwei Reviews, die sich mit der Wirksamkeit und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei der Behandlung von JIA-Patienten mit verschiedenen Medikamenten (TNF- α -Inhibitoren, Methotrexat, Leflunomid) befassten (10, 12-16, 42, 48, 51, 52, 56).

Tabelle 4-3 listet diese Studien auf, wobei die Studie von Lovell et al. 2008 (15) als Weiterführung ihrer Vorgänger die Fälle der Studien Lovell et al. 2006 (16) und Lovell et al. 2000 (52) enthält.

In der Tabelle wurden infektiöse sowie nicht-infektiöse Ereignisse als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zusammengefasst. Die schwerwiegenden nicht-infektiösen unerwünschten Ereignisse wurden dabei als lebensbedrohliche, zum Tode oder zu kongenitalen Geburtsfehlern führende, mit einer persistierenden oder signifikanten Behinderung einhergehende oder zu einem längeren stationären Krankenhausaufenthalt führende Ereignisse definiert. Zu den schwerwiegenden infektiösen Ereignissen zählten Infektionen, bei denen eine intravenöse Antibiotikagabe oder ein stationärer Krankenaufenthalt notwendig waren.

Der mittlere Beobachtungszeitraum der klinischen Studien betrug 2,2 Jahre, wobei die Beobachtungsdauer von 48 Wochen bis zu 8 Jahren variierte. Abgesehen von der Studie von Horneff et al. (2009) (12) wurden bei keiner der aufgeführten klinischen Studien Malignome als unerwünschte Ereignisse beobachtet. Sie basiert, wie die Fallberichte von Horneff et al. (2011) (47), auf Daten aus dem deutschen Etanercept-Register. Horneff et al. schlossen dabei Patienten aus, die mit anderen DMARDs als Methotrexat behandelt wurden, sowie Patienten, die aufgrund einer von der JIA abweichenden Diagnose eine Etanercept-Therapie erhielten. Die verbleibenden 604 Patienten wurden hinsichtlich ihrer bisherigen Medikation in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt eine Kombinationstherapie aus Methotrexat und Etanercept, die andere eine Monotherapie mit Etanercept. Da keine aktive Beeinflussung auf die Medikation von den Autoren her bestanden hat, und sich die verwendeten Daten auf Patienten aus dem Kollektiv des deutschen Etanercept-Registers bezogen, wurde die

hierbei errechnete Inzidenz von 261/100000 Patientenjahren auch in der **Tabelle 4-4**, die einen Überblick über die Ergebnisse der Kohortenstudien gibt, aufgeführt

Studie	Patientenzahl	Patientenjahre	Malignome	Inzidenzrate pro 100000 [95%KI]	unerwünschte Ereignisse	davon schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zeitraum
Gottlieb et al., 2011 (42)	486	1129	0	0 [0; 326,2]	n.a.	28	n.a.
Giannini EH et al., 2009 (13)	594	1247,08	0	0 [0; 295,4]	250	n.a.	3 Jahre
Horneff G et al., 2009 (12)	604	1149	3	261 [139,3; 452,6]	190	52	mind. 12 Monate
Burmester GR et al., 2009 (51)	171	398,4	0	0 [0; 921,7]	n.a.	11	n.a.
Lovell DJ et al., 2008(14)	171	1129	0	0 [0; 326,2]	n.a.	33	48 Wochen+ Extension
Lovell DJ et al., 2008 (15)	58	318	0	0 [0; 1153,3]	n.a.	48	8 Jahre
Ruperto N et al., 2007 (48)	122	n. a.	0	0	187	35	58 Wochen
Lovell DJ et al., 2006 (16)	58	225	0	0 [0; 1226,1]	n.a.	37	6 Jahre
Silverman E et al., 2005 (10)	94	n. a.	0	0	141	8	48 Wochen
Lovell DJ et al., 2000 (52)	69	n. a.	0	0	n.a.	7	7 Monate
Giannini EH et al., 1992 (56)	127	n. a.	0	0	19	n.a.	6 Monate

Tabelle 4-3: Klinische Studien und Reviews

4.4 Kohortenstudien

Bei sieben der zehn gefundenen Kohortenstudien (11, 37-41, 61) war es möglich, anhand der Anzahl der Malignomfälle und der angegebenen Patientenjahre die Inzidenzen und SIR zu berechnen (**Tabelle 4-4**). Bernatsky et al. (38) haben dabei mit einer SIR von 0,13 [0,00; 0,71] in den Anfangsjahren nach Diagnosestellung der juvenilen idiopathischen Arthritis (durchschnittliche Beobachtungszeit: 12,2 Jahre) für die nordamerikanische Bevölkerung einen protektiven Effekt dargestellt. Beukelman et al. (37) zeigten mit 3,35 [1,60; 6,15] eine SIR mit einem im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung statistisch signifikant erhöhten Risiko. Die restlichen Studien zeigten mit der Ausnahme von Prince et al. (11) nicht signifikant erhöhte SIR (**Abbildung 4-1**).

Die große Studie von Simard et al. (39) beinhaltete 9020 schwedischen Patienten mit einer Beobachtungszeit von insgesamt 131144 Patientenjahren, während der 60 Malignome auftraten. Simard et al. führten in ihrer Arbeit mehrere Sensitivitätsanalysen durch. Hierbei ergab sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied. Betrachtete man die Patienten in Abhängigkeit des Kalenderjahrs, in dem die Diagnose JIA gestellt wurde, so zeigte sich für die Jahre vor 1987 ein relatives Risiko von 1,4 [0,9; 2,3] gegenüber den gematchten Kontrollen, an einem Malignom zu erkranken. Für die Jahre nach 1987 wurde ein relatives Risiko von 2,7 [1,3; 5,7] für alle Malignome berechnet, für lymphoproliforative Tumoren lag das relative Risiko bei 4,7 [1,7; 13]. Die Ergebnisse wurden von den Autoren als relatives Risiko angegeben, eine Berechnung der entsprechenden SIR war anhand der bereitgestellten Daten nicht möglich. Die Begrenzung der Daten bis Ende 1998, d.h. vor der Einführung von Biologika zur Behandlung der JIA, lieferte dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Malignomrisikos. Als mögliche Ursachen für die Heterogenität der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Kalenderjahr wurden der Wandel in der medikamentösen Therapie, die unterschiedlichen JIA-Klassifikationen sowie eine geringere Tumor-Melderate für die frühe Periode der Studienzeit diskutiert.

Die beiden in der **Tabelle 4-4** aufgeführten Studien von Horneff et al. (12, 61) beziehen sich auf die gleiche Datenbank. Aus Gründen der Vollständigkeit sind

die Ergebnisse der älteren Arbeit am Ende der Tabelle aufgeführt, zur Berechnung der gepoolten Inzidenzen wurde jedoch nur die aktuellere Arbeit herangezogen.

Aus der zusammengeführten Beobachtungszeit der Kohortenstudien von 174669 Patientenjahren und den dabei beobachteten 79 Malignomen ergibt sich eine gepoolte SIR von 1,05 [0,82; 1,28] und damit ein nicht statistisch signifikant erhöhtes Malignomrisiko für Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis berechnen.

Studie	Land	Patienten-zahl	Patienten-Jahre (PJ)	Malignome	Alter bei Studien-eintritt (\pm SD/ IQR)	durchschnitt-liches Follow up (\pm SD/ IQR)	beobachtete IR/ 100000 PJ	erwartete IR/ 100000 PJ	SIR [95% KI] Tumor
Beukelman et al., 2012 (37)	USA	7812	12614	10	10,5 Jahre (6,3-13,7)	1,1 Jahre (0,4 – 2,4)	79,3 [37,95; 145,80]	18,0	3,35 [1,60;6,15]
Bernatsky et al., 2011 (38)	Canada	1834	22341	1	8,6 Jahre (\pm 5,1)	12,2 Jahre (\pm 7,8)	4,5 [0,06; 24,90]	34,9	0,13 [0,0; 0,71]
Simard et al., 2010 (39)	Schweden	9020	131144	60	9,0 Jahre (n.a.)	12,0 Jahre (n.a.)	45,8 [34,18; 57,33]	40,0	1,14 [0,85; 1,43]
Prince FH et al., 2009 (11)	Niederlande	146	436	0	11,2 Jahre (n.a.)	2,5 Jahre (0,3-7,3)	0 [0; 842,50]	13,8*	0 [0; 61,05]
Horneff G et al., 2009 (12)	Deutsch-land	604	1149	3	n.a.	n.a.	261,1 [52,48; 762,88]	60,1*	4,34 [0,87; 12,69]
Gerloni et al., 2008 (40)	Italien	163	398	1	17,1 Jahre (\pm 9,2)	n.a.	251,3 [3,28; 1397,95]	69,9*	3,59 [0,05; 20,00]
Thomas et al., 2000 (41)	Schottland	896	6587	4	12,9 Jahre (n.a.)	7,35 Jahre (n.a.)	60,7 [16,34; 155,47]	59,4*	1,02 [0,28; 2,62]
gepoolte Daten	--	20855	174669	79	11,4 Jahre	7,2 Jahre	45,23 [35,26; 55,2]	43,1	1,05 [0,82; 1,28]
Diak P et al., 2010 (20)**	Multicenter	26709	49445	48 (16 JIA)	n.a.		97,1 [71,57; 128,71]	16,8	2,86 [4,26; 7,66]
Horneff G et al., 2004 (61)***	Deutsch-land	322	592	1	n.a.	n.a.	168,9 [2,21; 939,84]	60,1*	3,45 [0,05; 19,18]

Tabelle 4-4: Kohortenstudien,

*Altersbezogene Inzidenzraten für die entsprechenden Altersgruppen und Länder laut WHO 2008 (21); n.a. =nicht angegeben; SD=Standardabweichung; IQR=Interquartilabstand

** Nicht in die Berechnung der gepoolten SIR mit einbezogen, da die angegebenen Patientenjahre nicht krankheitsspezifisch aufgeschlüsselt wurden

*** Nicht in die Berechnung der gepoolten SIR mit einbezogen, da sich die Studie auf die gleiche Datenbank wie Horneff G et al. 2009 (12) beziehen.

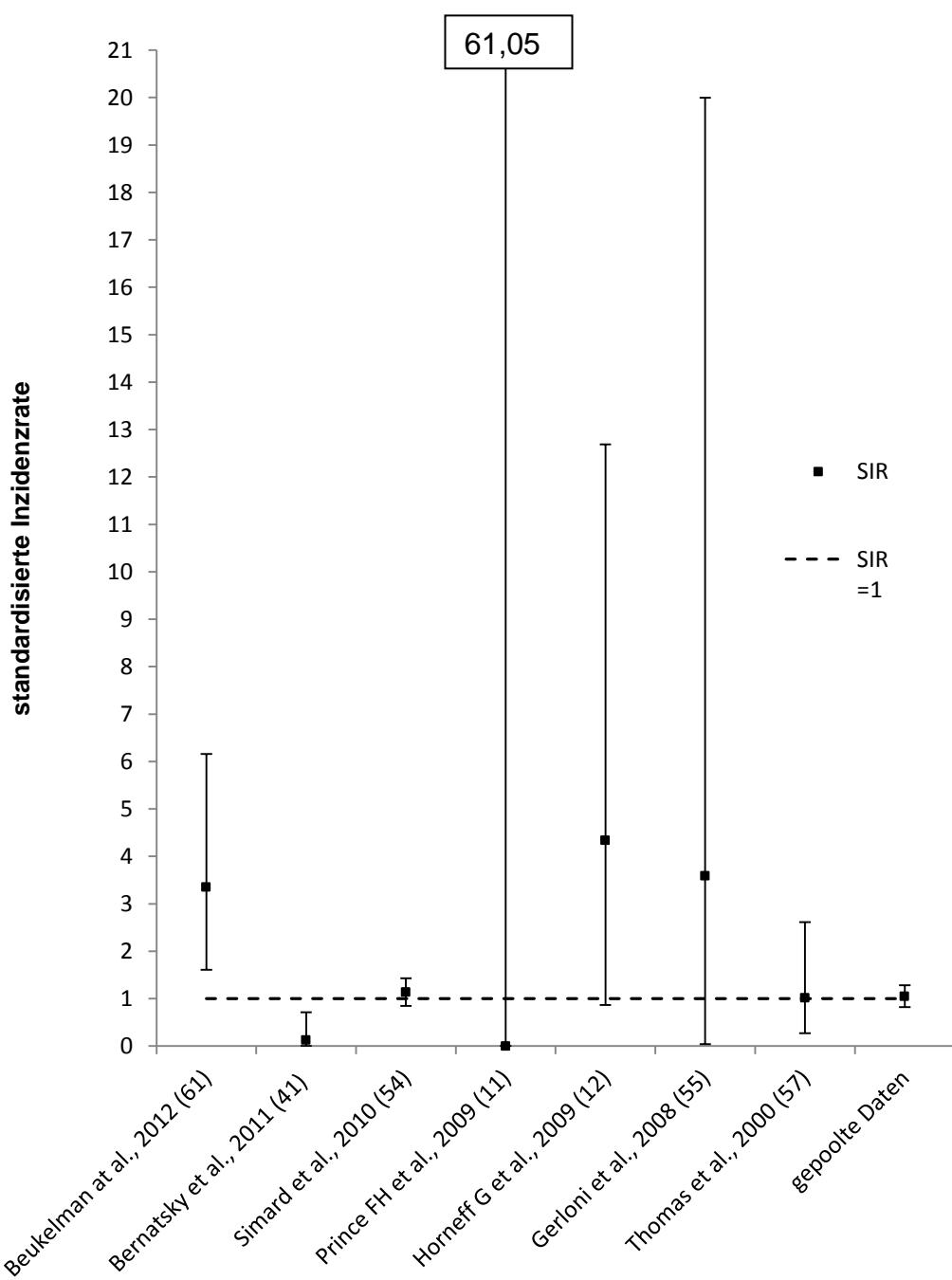


Abbildung 4-1: standardisierte Inzidenzraten und zugehörige 95% Konfidenzintervalle der einzelnen Kohortenstudien.
Werte >1 beschreiben dabei ein erhöhtes Malignomrisiko, Werte <1 deuten auf ein verringertes Risiko hin

Diak et al. (20) berichteten über 48 neu aufgetretene Malignomfälle bei Patienten, die bis zu ihrem 18. Lebensjahr mit Tumor-Nekrose-Faktor- α -Inhibitoren behandelt und der FDA gemeldet wurden. 25 der 48 Patienten litten dabei an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, 16 Patienten wurden auf Grund einer juvenilen idiopathischen Arthritis behandelt. Die Hälfte der beobachteten Malignome stellten Lymphome dar.

Für Infliximab, das vor allem in der Behandlung von Morbus Crohn Anwendung findet, wurde hierbei ein erhöhtes Tumorrisiko sowohl für alle soliden Tumoren (Inzidenz: 66/100.000, Allgemeinbevölkerung: 16,8/100.000) als auch für Lymphome (Inzidenz: 11/100.000, Allgemeinbevölkerung: 2,4/100.000) beobachtet. Daraus ließen sich für Infliximab eine SIR von 3,9 [2,2; 6,5] für sämtliche Tumorerkrankungen sowie eine SIR von 18,4 [8,8; 33,8] für Lymphome berechnen.

Im Falle von Etanercept, welches zusammen mit Adalimumab zur Behandlung der JIA zugelassen ist, bestand mit einer SIR von 4,7 [0,9; 13,6] ein etwa um das fünf-fache erhöhtes Lymphomrisiko, das Auftreten von soliden Tumoren entsprach mit einer SIR von 1,3 [0,5; 2,9] in etwa den in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Zahlen.

Die Angabe der Patientenjahre wurde dabei nicht nach den verschiedenen Krankheitsbildern aufgeschlüsselt, sodass es nicht möglich war, eine für die JIA spezifische Inzidenz an Malignomen zu errechnen. Aus diesem Grund wurde die Studie gesondert in **Tabelle 4-4** aufgeführt und nicht in die Berechnung der gepoolten Inzidenz mit einbezogen.

Der zum Ausschluss eines Publikationsbias durchgeführte Funnelplot ist in **Abbildung 4-2** dargestellt. Hierbei wird ersichtlich, dass der Großteil der zur Berechnung der gepoolten SIR verwendeten Studien nur auf einen kurzen Beobachtungszeitraum zugreifen konnte. Wie nicht anders zu erwarten, ist eine Divergenz der Ergebnisse dieser Publikationen zu beobachten. Auch wenn die Verteilung der Studien im Funnel-Plot nicht direkt für einen Publikationsbias spricht, so ist bei der geringen Anzahl an Kohortenstudien, die bisher bezüglich der Frage nach einem erhöhten Malignomrisiko bei JIA publiziert wurden, und durch das Fehlen von weiteren Studien mit längerem Beobachtungszeitraum ein Publikationsbias nicht auszuschließen.

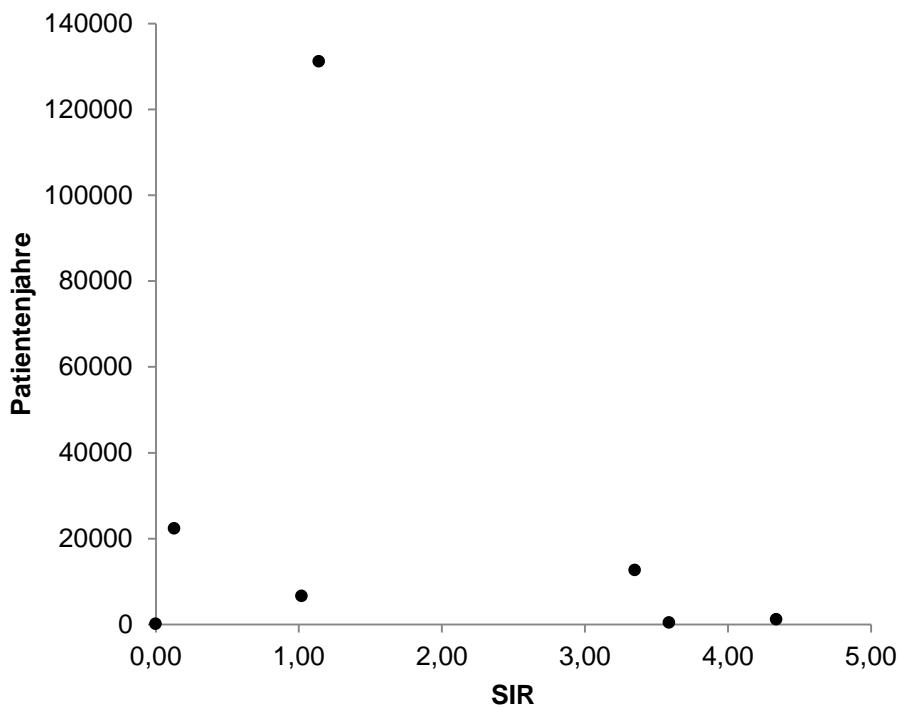


Abbildung 4-2: Funnelplot der Kohortenstudien

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde ein Überblick über Publikationen bezüglich der juvenilen idiopathischen Arthritis in Verbindung mit Malignomen gegeben. Einbezogen wurden Artikel, die in den letzten 27 Jahren erschienen sind. Hierfür wurden 15 Fallberichte, neun klinische Studien, zwei Reviews und sieben Kohortenstudien identifiziert. Die Ergebnisse dieser Studien sprechen insgesamt nicht für ein statistisch signifikant erhöhtes Malignomrisiko für Patienten mit JIA.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Diskussion der Studienauswahl

Um einen möglichst vollständigen Überblick bezüglich des Malignomvorkommens bei juveniler idiopathischer Arthritis zu gewährleisten, wurden in diese Übersichtsarbeit Fallberichte, klinische Studien sowie Kohortenstudien aufgenommen. Die Suchbegriffe („juvenile idiopathic arthritis“ [MeSH Terms] AND „malignancy“ [MeSH Terms]) gewährleisteten eine breite Auswahl an Publikationen. Durch die Beschränkung auf deutsch- und englischsprachige Artikel ist es möglich, dass in einer anderen Sprache verfasste relevante Publikationen nicht berücksichtigt wurden. Des Weiteren ist es möglich, dass durch die ausschließliche Verwendung der Pubmed-Datenbank relevante Publikationen nicht ihren Einzug in diese Metaanalyse gefunden haben.

Diagnostisch ist es häufig schwierig, eine akute lymphatische Leukämie von einer juvenilen idiopathischen Arthritis mit systemischem Verlauf zu unterscheiden (63). Beide Krankheiten können mit Fieber, Gelenkschmerzen, Gewichtsverlust und Hepatosplenomegalie einhergehen. Als JIA fehldiagnostizierte Leukämien könnten eine Verzerrung der Tumorzidenzen bewirken, weshalb Publikationen, bei denen laut Abstract ein Verdacht auf akute lymphatische Leukämie bestand, ausgeschlossen wurden. Dies war bei vier Kasuistiken der Fall (64-67).

5.2.2 Diskussion der statistischen Methoden

Um die einzelnen Studien miteinander vergleichen zu können, wurden die Inzidenzen des Malignomvorkommens sowie die SIR mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Die für die Berechnung der SIR notwendige Vergleichsinzidenz aus der Allgemeinbevölkerung soll dabei den altersspezifischen Unterschieden des Auftretens von Malignomen Geltung tragen. Da jedoch das Alter der Kohorten zumeist nur als mittleres Alter bei Studieneintritt bzw. Krankheitsbeginn angegeben war, konnte es bei der Berechnung der SIR zu Ungenauigkeiten kommen.

Aus der Arbeit von Horneff et al. (2009) (12) geht nicht eindeutig hervor, ob der beschriebene Fall eines Thyroidkarzinoms bereits in dem Bericht über das deutsche Etanerceptregister 2004 (61) Erwähnung fand. Die beiden Arbeiten beziehen ihre Daten aus dem gleichen Register, folglich ist es wahrscheinlich, dass der Patient in beiden aufgeführt wurde, weshalb nur die Daten der Publikation von 2009 zur Berechnung der gepoolten Inzidenz herangezogen wurden.

Bei den gesichteten klinischen Studien war eine Berechnung der SIR aufgrund des Heranziehens von Daten aus verschiedenen Ländern nicht möglich, da die Tumorinzidenzen der einzelnen Länder für die jeweiligen Altersgruppen variierten. Ferner schieden viele Patienten aus den ursprünglichen Patientenkollektiven der Studien aus und wurden somit nicht weiter bezüglich des Auftretens einer Tumorerkrankung beobachtet. So wäre es denkbar, dass Malignome nicht erfasst wurden, die nach dem Ausscheiden eines Patienten aus der Studie aufgrund des Absetzens des Medikaments auftraten.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Problematik der unterschiedlichen Klassifikationen

Unabhängig vom Studientyp besteht die Problematik, dass sich erst spät eine einheitliche Definition der JIA durchgesetzt hat. Die Begriffe juvenile chronische Arthritis und juvenile rheumatische Arthritis sollten, wie bereits in **Kapitel 1.1.1** erörtert, nicht synonym verwendet werden und schließen zum Teil unterschied-

liche Krankheitsbilder ein. Dies ist von Bedeutung, da eine Vergleichbarkeit von Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien nur bedingt gewährleistet werden kann. So wurden z.B. bei Thomas et al. (41) Patienten mit seropositiver Arthritis nicht erfasst, während dieser Subtyp mit 68 der 604 Patienten (11%) bei Horneff et al. 2009 (12) einen nicht zu vernachlässigenden Teil des Studienkollektivs ausmacht.

5.3.2 Diskussion der Fallberichte

Bei der Recherche wurden 15 Fallberichte gesichtet, in denen von 22 Patienten mit JIA berichtet wurde, die an insgesamt 24 Malignomen erkrankten. Den Großteil der Malignome stellten Lymphome dar (58%), eine Tumorart, die im Kindesalter einen Anteil von nur etwa 12% ausmacht (68). Dieser hohe Anteil an Lymphomen korreliert mit den von Diak et al. (20) berichteten Zahlen, wobei nur sechs der 14 Patienten, die an einem Lymphom erkrankten, mit TNF- α -Inhibitoren behandelt wurden. Gegen einen Zusammenhang von TNF- α -Inhibitoren mit einem vermehrten Auftreten von Malignomen spricht die zum Teil kurze Latenzzeit, die zwischen der Einleitung der Therapie mit Biologika und der Diagnose des Malignoms vergangen war. So berichten die Fallberichte von Horneff et al. mit einer Behandlungsdauer von drei Wochen bzw. zehn Monaten vor Auftreten des Malignoms von Zeiträumen, die für die jeweilige Tumorgenese vermutlich nicht ausreichend sind (47).

Als mögliche Erklärung für die Häufung von Lymphomen kommt ein Publikationsbias als Folge des Warnhinweises der FDA in Betracht. Aufgrund des Verdachts auf ein erhöhtes Auftreten von Lymphomen bei mit Biologika behandelten Patienten wurden in der Folge vermehrt Arbeiten publiziert, die sich dieser Thematik widmen. So wurden in einem Zeitraum von 20 Jahren sechs der 14 Lymphomfälle innerhalb der letzten vier Jahre veröffentlicht (44, 45, 47, 55, 57).

Einen anderen Erklärungsansatz stellt die dokumentierte Behandlung der Patienten dar: Bei allen Patienten wurden immunsuppressive Medikamente verabreicht, bei denen ein Zusammenhang mit einem erhöhten Tumorrisiko diskutiert wird. Im Falle von Methotrexat sprechen dabei in erster Linie Fallberichte, bei denen eine Regression des Tumors nach Absetzen des Medikaments zu beobachten war, für eine Beteiligung am Tumorgeschehen (54, 69, 70). Eine Er-

höhung des Tumorrisikos unter Methotrexat-Therapie bleibt kontrovers. Mariette et al. (71) erfassten in einer landesweiten prospektiven Studie alle Lymphomfälle, die bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Methotrexat-Therapie in Frankreich in den Jahren 1996 – 1998 gesichtet wurden. Durch die Beteiligung aller 61 französischen Rheumazentren konnte davon ausgegangen werden, dass nahezu sämtliche Fälle, die bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit MTX auftraten, gemeldet wurden. Die errechneten standardisierten Mortalitätsraten (SMR) zeigten keine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für Non-Hodgkin-Lymphome (SMR: 1,07 [0,6; 1,7]), jedoch eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für Hodgkin-Lymphome (SMR: 7,4 [3,0; 15,3]). Fraglich bleibt dabei, ob die Erhöhung des letzteren nicht auf Faktoren wie hohe Krankheitsaktivität oder EBV-Beteiligung zurückzuführen sind. Für Azathioprin (72, 73) sowie für Alkylantien wie Chlorambucil (74) wurde ein erhöhtes Malignomrisiko beschrieben.

Betrachtet man die verschiedenen JIA-Subtypen in den Fallberichten, so fällt eine Häufung der RF (-) PA, der RF (+) PA sowie der SA gegenüber der erwarteten Verteilung auf (**Abbildung 5-1**). Unter der Annahme, dass diese Subtypen mit einem schwereren Krankheitsverlauf (3) und somit einer aggressiveren Medikation vergesellschaftet sind, würde diese Beobachtung sowohl die Theorie einer medikamenteninduzierten Tumorgenese als auch, entsprechend dem Forschungsstand bezüglich der rheumatoiden Arthritis (23), die Annahme eines höheren Malignomrisikos bei hoher Krankheitsaktivität stützen.

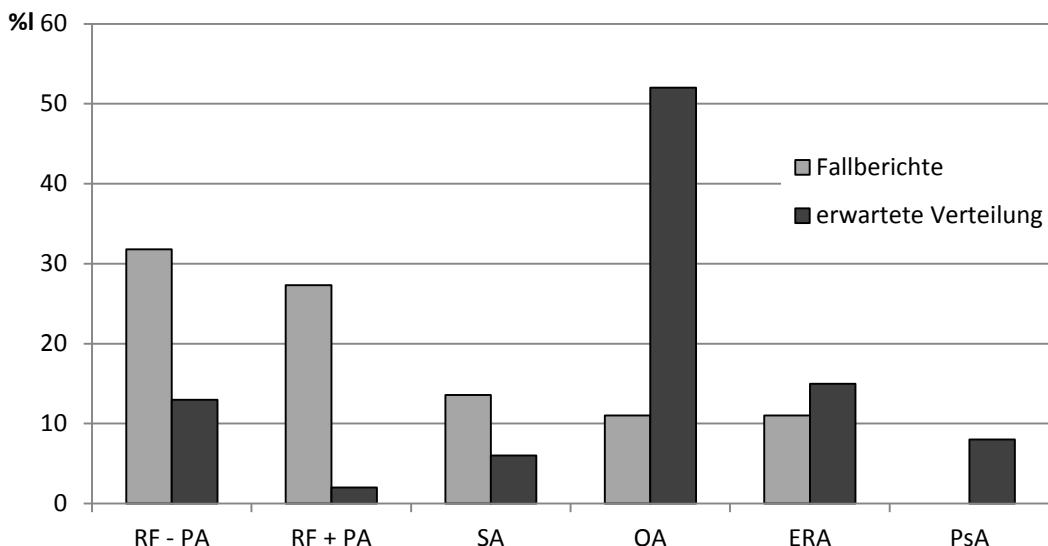


Abbildung 5-1: Häufigkeitsverteilung der in den Fallberichten beobachteten JIA-Subtypen gegenüber der erwarteten Verteilung (3); RF (-) PA=seronegative Polyarthritis, RF (+) PA=seropositive Polyarthritis, SA=systemische Arthritis, OA= Oligoarthritis, ERA=Enthesitis-assozierte Arthritis, PsA=Psoriasisarthritis

Einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von Lymphomen stellt eine vorangegangene Epstein-Barr-Virus-Infektion (EBV) dar (75). Einen Hinweis auf die Beteiligung von EBV am Tumorgeschehen fand man in drei der vierzehn berichteten Lymphom-Fälle (43, 50, 59). Allerdings darf hierbei nicht außer Acht gelassen werden, dass nur in sechs der vierzehn Fälle Angaben bezüglich des EBV gemacht wurden. Es ist somit möglich, dass eine EBV-Beteiligung in einigen der anderen Fälle übersehen wurde.

5.3.3 Diskussion der klinischen Studien

Die gesichteten klinischen Studien und Reviews untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der TNF- α -Inhibitoren Etanercept (12, 13, 15, 16, 42, 52), Adalimumab (14, 51) und Infliximab (48) sowie der DMARDs Methotrexat (56) und Leflunomid (10). Abgesehen von den Studien von Horneff et al. (12), Silverman et al. (10) sowie Giannini et al. (13) handelte es sich um randomisiert kontrollierte Studien (RCTs), bzw. Reviews über diesen Studientyp. Die beiden zuletzt genannten Reviews gingen dabei nicht in die Berechnung der gepoolten SIR mit ein, da die Patienten der in ihnen beschriebenen Studien zumeist vor Studienende aus dem Patientenkollektiv ausschieden und keine weitere Erfassung

vom Krankheitsverlauf und somit auch vom Auftreten maligner Erkrankungen stattfand.

Bei Studien mit Einsatz von Biologika bzw. Studien basierend auf Biologika-Registern (11-16, 20, 25, 40, 42, 47, 48, 51, 52, 61) ist zu beachten, dass von einem selektierten Patientenkollektiv mit schwererem Krankheitsverlauf ausgegangen werden sollte, da eine insuffiziente DMARD-Therapie als Einschlusskriterium für die Therapie mit Biologika gefordert wird.

Eine wie von der FDA befürchtete Risikoerhöhung für Malignome durch die Verabreichung von TNF- α -Inhibitoren (20) konnte dabei von keiner der Studien bestätigt werden. Abgesehen von Horneff et al. (12), die von drei Malignomen berichteten und mit einer SIR von 4,34 [0,87; 12,69] keine statistisch signifikante Risikoerhöhung bestätigen konnten, wurde in keiner der anderen Studien von einem Malignom berichtet.

Ein grundlegender Unterschied zwischen der Studie von Horneff et al. und den anderen Studien bestand in der Rekrutierung der Patienten. Während die restlichen Studien ihre Daten in mehreren Ländern und Zentren sammelten, beurteilten Horneff et al. Daten nur aus dem deutschen Etanercept-Register für die Behandlung von juveniler idiopathischer Arthritis (61). Dabei wurden Berichte von Nachsorgeuntersuchungen bis zum Juli 2007 evaluiert, ohne Einfluss darauf zu nehmen, ob Etanercept als Monotherapie (100 Patienten) oder begleitend zu Methotrexat (504 Patienten) gegeben wurde. Die drei Malignome traten dabei in der Gruppe mit simultan verabreichtem Etanercept und Methotrexat auf, darunter ein Non-Hodgkin-Lymphom. Sie wurden nochmals näher von Horneff et al. (2011) (47) beschrieben, wobei ein monokausaler Zusammenhang der Tumorentstehung mit dem TNF- α -Inhibitor aufgrund der kurzen Zeitspanne zwischen Therapiebeginn mit Etanercept und dem Auftreten des Malignoms, bzw. im Falle des Non-Hodgkin-Lymphoms aufgrund der massiven Vorbehandlung mit Immunsuppressiva, angezweifelt wurde.

Ein Kritikpunkt zur Eignung der Erfassung von Malignomen bei den RCTs stellt die meist kurze Beobachtungsdauer von sechs Monaten bis 58 Wochen dar (14, 48, 56), die vermutlich zu knapp bemessen ist, um eine mögliche Risikoerhöhung für Erkrankungen mit langer Latenzzeit wie z.B. Tumorerkrankungen

auszuschließen. Allerdings wurden von Lovell et al. (15) auch in bis zu acht Jahren Follow-Up der Patienten keine Malignome beobachtet. Dies ist unter dem Vorbehalt zu sehen, dass für Patienten, die aus verschiedenen Gründen während der Studienzeit ausschieden, nach deren Ausscheiden keine weiteren Daten erhoben wurden. Des Weiteren ist denkbar, dass bei den meist noch sehr jungen Patienten Tumore erst im Erwachsenenalter auftreten, die bei fehlendem Follow-Up nicht erfasst würden.

Den beobachteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (**Tabelle 1-6**) bei der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren, deren Häufigkeiten zwischen 2,3/100 Patientenjahren (42) und 15,1/100 Patientenjahren (15) angegeben wurden, stand ein gutes Ansprechen auf die Medikamente gegenüber: Eine Minderung der Krankheitsaktivität wurde in sämtlichen Studien beobachtet, wobei nur Lovell et al. (15, 16, 52) sowie Horneff et al. (12) eine signifikante Verbesserung anhand des ACR Pediatric 70 (siehe **Tabelle 1-7**) nachweisen konnten. Ebenso zeigte sich ein signifikant häufigeres Erreichen des ACR Pediatric 70 bei der Kombination von MTX und Adalimumab. Ohne die zusätzliche DMARD-Applikation wurden allerdings für diesen TNF- α -Inhibitor keine statistisch signifikanten Ergebnisse erzielt.

5.3.4 Diskussion der Kohortenstudien

Die Ergebnisse der Kohortenstudien waren inhomogen. Statistisch signifikante Ergebnisse lieferten die Publikationen von Beukelman et al. (37), der mit einer SIR von 3,35 [1,60; 6,15] eine Risikoerhöhung für Tumoren beschrieb, sowie Bernatsky et al. (38) mit einer SIR von 0,13 [0,00; 0,71], welche für einen protektiven Effekt der Erkrankung bezüglich Malignomen spricht.

Bei vier der sieben Kohortenstudien (11, 12, 40, 41) wurde keine Vergleichsinzidenz angegeben. Um dennoch eine SIR berechnen zu können und damit eine Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten, wurden die altersentsprechenden Tumorinzidenzen der WHO aus dem Jahre 2008 für die jeweiligen Länder zur Berechnung der SIR verwendet. Dies könnte zu einer Verzerrung der für Thomas et al. (41) berechneten SIR geführt haben, da die Daten dieser Studie im Zeitraum von 1981 bis 1996 erhoben wurden. Es ist möglich, dass die zur

Berechnung der SIR verwendete Vergleichsinzidenz aus dem Jahr 2008 der tatsächlichen Inzidenz aus diesen Jahren nicht exakt entsprach.

Beukelman et al. (37) sichteten für ihre Studie Daten aus dem amerikanischen „medicaid programm“, einem Gesundheitsfürsorgeprogramm, das Personen mit geringem Einkommen einschließt (76). Die auf diese Weise erhaltene Beobachtungsdauer von 12614 Patientenjahren bei 7812 Patienten repräsentierte demnach nur einen Ausschnitt der amerikanischen Gesamtbevölkerung. Ebenfalls aus diesem Programm stammten die Daten der Kontrollgruppen, Kinder mit ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) sowie Kinder mit Asthma. Für diese beiden chronischen Erkrankungen lagen laut den Autoren keine Berichte über eine Assoziation mit erhöhtem Tumorvorkommen vor. Verglich man allerdings die Tumorraten dieser Studie mit Daten des amerikanischen „National Cancer Institute“, so lag auch für die medicaid-ADHS-Gruppe mit einer SIR von 1,6 [1,3; 1,9] ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen vor. Demnach ist nicht auszuschließen, dass Confounding durch das Aufwachsen in einer geringverdienenden Familie vorliegen könnte. Nichtsdestotrotz fanden die Autoren ein statistisch signifikant erhöhtes Krebsrisiko, sowohl beim Vergleich der JIA-Patienten mit der ADHS-Kontrollgruppe (SIR 3,35 [1,60; 6,15]), als auch beim Vergleich mit den Daten des „National Cancer Institutes“ (SIR 5,3 [2,5; 9,7]).

Für NSAIDs wurde von einem protektiven Effekt in Hinsicht auf verschiedene Tumorarten berichtet (77). Dies könnte als mögliche Erklärung für das von Bernatsky et al. (38) beobachtete statistisch signifikant verminderte Malignomrisiko (SIR 0,13 [0,00; 0,71]) verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung herangezogen werden. Für ihre Arbeit verwendeten die Autoren Daten aus JIA-Registern von drei kanadischen pädiatrischen Rheumazentren und führten sie mit den Daten der Tumorregister der jeweiligen Provinzen zusammen. Auf diese Weise wurde mit 22341 Patientenjahren eine lange Beobachtungszeit mit einer durchschnittlichen Follow-Up-Zeit von 12,2 Jahren (SD 7,8 Jahre) erzielt. Durch den a priori Ausschluss von In-Situ-Kanzerosen ist durch denkbare Fehldiagnosen eine Verzerrung der Malignomanzahl hin zu einer geringeren Anzahl an Tumoreignissen und somit zu einer erniedrigten SIR möglich. Ebenfalls – allerdings

nicht statistisch signifikant – erniedrigte SIR zeigten die Studien von Prince et al. (11) und Thomas et al. (41). Alle anderen SIR lagen über 1.

Simard et al. (39) berichteten über Malignome bei JIA-Patienten und bezogen dabei ihre Daten aus dem schwedischen Patientenregister sowie dem schwedischen Krebsregister. Durch die in Schweden seit 1958 geltende Meldepflicht für Malignome und die Erfassung sämtlicher Erkrankungen eines Patienten, gelistet nach ICD-Kodierungen seit 1964, kann dabei von einer hohen Vollständigkeit der Daten ausgegangen werden. Hierbei ergab sich kein statistisch signifikant erhöhtes Malignomrisiko für Patienten mit JIA (SIR 1,14 [0,85; 1,43]). Die Autoren führten mehrere Sensitivitätsanalysen durch, unter anderem stratifizierten sie ihre Daten nach Kalenderjahr der JIA-Diagnose. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikant erhöhtes Malignomrisiko (RR 2,3 [1,2; 4,4]¹) für JIA-Patienten, die nach 1987 mit der Diagnose in dem Patientenregister aufgenommen wurden. Eine Erklärung für diese Erhöhung konnte von den Autoren nicht gegeben werden. Diskutiert wurden die in späteren Jahren verwendete Medikation mit Methotrexat und TNF- α -Blockern. Als unwahrscheinlich wurde der Zusammenhang mit TNF- α -Blockern erachtet, da auch eine Begrenzung der Daten von 1987 bis 1999, d.h. auf einen Zeitraum vor der Zulassung dieser Medikamentengruppe zur Behandlung der JIA, zu einem erhöhten Malignomrisiko führte. Zusammenfassend zeigen die Daten von Simard et al. (39) bei einer großen Anzahl an Patientenjahren und einem Beobachtungszeitraum von fast 40 Jahren kein signifikant erhöhtes Malignomrisiko für Patienten mit JIA.

In der Arbeit von Horneff et al. (2009) (12) liegen ebenso wie in den Arbeiten von Prince et al. (11) und Gerloni et al. (40) für die berechneten SIR aufgrund der geringen Anzahl an Personenjahren breite Konfidenzintervalle und somit eine große Unsicherheit vor. Den drei Studien ist außerdem gemein, dass sie sich auf ein vorselektiertes Patientenkollektiv stützten. Durch das Kriterium der TNF- α -Inhibitoren-Gabe zum Einschluss in die Arbeiten ist davon auszugehen, dass vor allem schwere Krankheitsverläufe mit einer zuvor erfolglosen DMARD-Therapie Einzug in die Studien fanden. Dies könnte die von Horneff et al. (12) (SIR 4,34 [0,87; 12,69]) und Gerloni et al. (40) (SIR 3,59 [0,05; 20,00]) be-

¹ Da die Autoren keine gesonderte Angabe zur Anzahl der Patientenjahre für den Zeitraum ab 1987 machten, war es nicht möglich, die SIR zu berechnen.

schriebene Tendenz zu einem erhöhten Malignomrisiko bei JIA-Patienten im Vergleich zu den anderen Studien erklären.

Thomas et al. (41) analysierten mit ihren Beobachtungen bezüglich des Malignomrisikos verschiedener rheumatischer Erkrankungen bei Patienten aus Schottland Daten aus der Zeit vor der Zulassung von TNF- α -Inhibitoren zur Behandlung der JIA. Mit einer SIR von 1,02 [0,28; 2,62] wurde ein Malignomrisiko entsprechend der Allgemeinbevölkerung beschrieben. Eine mögliche Fehlerquelle stellt dabei die Diskrepanz zwischen den Definitionen der damals gültigen JCA und der heute gebräuchlichen JIA dar. So wurden Patienten mit seropositiver Polyarthritis nicht in das Studienkollektiv eingeschlossen. Die Autoren gehen in ihrer Arbeit vor allem auf die rheumatoide Arthritis sowie die Arthrose ein, über die Daten zur JCA wurden nur spärliche Informationen gegeben.

5.3.5 Diskussion der gepoolten Daten

Zur Berechnung der gepoolten Daten wurden ausschließlich die Ergebnisse der Kohortenstudien verwendet. Bei der Zusammenführung der Daten ergab sich mit einer SIR von 1,05 [0,82; 1,28] kein statistisch signifikant erhöhtes Malignomrisiko für JIA-Patienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung. Die für die Berechnung verwendeten Daten basieren auf Biologika-Registern (11, 12) bzw. einem nach TNF- α -Inhibitoren-Therapie selektierten Patientenkollektiv (40) oder stammen aus nationalen Kohortenstudien (37-39, 41). Die nationalen Kohortenstudien trugen mit einem relativ langen Beobachtungszeitraum maßgeblich zu dem errechneten Ergebnis bei. Es ist abzuwarten, ob die Daten der Biologika-Register nach längeren Beobachtungszeiten die bisher beobachtete Tendenz der Studien mit TNF- α -Inhibitoren-Therapie zu einem erhöhten Malignomrisiko (12, 37, 40, 61) bestätigen werden.

5.4 Ausblick

Die Metaanalyse der in dieser systematischen Übersichtsarbeit diskutierten Publikationen der letzten 27 Jahre bezüglich eines erhöhten Malignomvorkommens in Verbindung mit der juvenilen idiopathischen Arthritis gibt keine Hinweise auf ein statistisch signifikant erhöhtes Malignomrisiko für dieses Krankheits-

bild. Aufgrund der geringen Inzidenz der JIA sowie von Tumorerkrankungen fehlen für eine aussagekräftige Bewertung der Thematik weitere Studien mit hohen Fallzahlen bzw. langer Beobachtungsdauer. Die Diskrepanz zwischen den Definitionen der Krankheit aus vergangenen Jahren stellt eine mögliche Fehlerquelle der bisher publizierten Ergebnisse dar.

Während einzelne Studien eine Tendenz zu einem erhöhten Malignomrisiko beschreiben, bleibt ungeklärt, worauf dieses zurückzuführen ist. Ein durch die Grunderkrankung erhöhtes Risiko, wie es zum Beispiel für Autoimmunkrankheiten wie rheumatoide Arthritis oder Morbus Crohn berichtet wurde, ist denkbar. Ebenso stellt die verwendete Medikation mit DMARDs und Biologika eine mögliche Erklärung dar.

Führt man die Ergebnisse der einzelnen Studien zusammen, hat diese Beobachtung keinen Bestand. Unklar bleibt auch, ob die Einführung der TNF-α-Inhibitoren eine Erhöhung der Tumorinzidenz bei JIA-Patienten mit sich brachte, da sich kaum Kohortenstudien aus der Zeit vor deren Einführung zum Vergleich finden ließen.

Die derzeit vom Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführte retrospektive Kohortenstudie wird dazu beitragen, die Frage nach einem erhöhten Malignomrisiko und möglichen Ursachen zu klären.

6 Zusammenfassung

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist mit einer Inzidenz von 10-20 Neuerkrankungen pro 100.000 Kindern und Jugendlichen pro Jahr die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. Die Food and Drug Administration veröffentlichte 2010 einen Bericht über 48 Malignomerkrankungen, 16 davon bei JIA-Patienten, die mit Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)-Inhibitoren behandelt wurden. Die dadurch angestoßene Diskussion, ob die erhöhte Malignomrate auf die verwendeten Medikamente oder auf eine der Grunderkrankung zugrunde liegendes erhöhtes Risiko zurückzuführen sei, wurde Gegenstand vieler weiterer Publikationen.

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit war es, einen Überblick über Publikationen bezüglich eines möglicherweise erhöhten Malignomvorkommens bei Patienten mit JIA zu geben.

Zu diesem Zwecke wurde eine systematische Pubmed-Recherche mit anschließender Durchsicht der Literaturangaben der aufgenommenen Arbeiten durchgeführt. Auf diese Art wurden 33 Publikationen eingeschlossen, darunter 15 Fallberichte, neun klinische Studien, zwei Reviews und sieben Kohortenstudien. Die aus den Kohortenstudien berechneten Inzidenzen der Malignomvorkommen wurden, sofern nicht explizit angegeben, mit den von der WHO für 2008 berichteten Inzidenzen für die Allgemeinbevölkerung der jeweiligen Altersgruppen und Ländern verglichen.

Die gepoolten Daten aus den Kohortenstudien zeigten mit einer SIR von 1,05 [0,82; 1,28] keine statistisch signifikante Erhöhung des Malignomrisikos für JIA-Patienten. Lymphome stellten mehr als die Hälfte der Malignome dar, die in den Fallberichten beschrieben wurden. Ein Zusammenhang zwischen TNF- α -Inhibitoren und einer erhöhten Malignomrate wurde in klinischen Studien nicht bestätigt. Allerdings waren die Beobachtungsdauer und die Anzahl der Patienten jeweils gering.

Weitere Kohortenstudien mit langer Beobachtungsdauer sind daher angezeigt.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AL	Akute Leukämie (nicht weiter differenziert)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AZA	Azathioprin
COX	Cyclooxygenase
CSA	Ciclosporin A
CSs	Kortikosteroide
DMARD	krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Arthritis in Folge einer entzündlichen Darmerkrankung
ERA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
ETA	Etanercept
EULAR	European League against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
HL	Hodgkin-Lymphom
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
INF	Infliximab
IVIG	intravenöse Immunglobulingabe
JAS	juvenile ankylosierende Spondylitis
JCA	juvenile chronische Arthritis
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
JRA	juvenile rheumatoide Arthritis
KI	Konfidenzintervall
LEF	Leflunomid
MeSH	Medical Subject Heading
MTX	Methotrexat
n.a.	nicht angegeben
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSAID	Nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente
OA	Osteoarthritis
PsA	juvenile Psoriasisarthritis
RA	reaktive Arthritis
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RF (+) PA	seropositive Polyarthritis
RF (-) PA	seronegative Polyarthritis
SA	systemische Arthritis
SIR	standardisierte Inzidenz-Rate
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
WHO	World-Health-Organisation

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. rer. bio. hum. Katja Radon für die Be- reitstellung des Themas und die freundliche Betreuung. Ihre konstruktiven Kor- rekturvorschläge sowie die hilfreiche und rasche Beantwortung der aufgekom- menen Fragen trugen maßgeblich zum zügigen Fortschreiten dieser Arbeit bei. Des Weiteren möchte ich Frau Dr. Betty Bisdorff und den Mitarbeitern der Ar- beitsgruppe SEPIA danken, die mir einen Einstieg in das wissenschaftliche Ar-beiten am Institut in einer angenehmen Arbeitsatmosphäre ermöglichten.

9 Literaturverzeichnis

1. Andersson Gare B. Juvenile arthritis--who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clinical and experimental rheumatology*. 1999;17(3):367-74. Epub 1999/07/20.
2. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(8):1566-9. Epub 1995/08/01.
3. Minden K, Niewerth M. [Juvenile idiopathic arthritis--clinical subgroups and classification]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2008;67(2):100, 2-6, 8-10. Epub 2008/02/27. *Klinische Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis und ihre Klassifikation*.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390-2. Epub 2004/02/05.
5. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2138-49. Epub 2011/06/21.
6. Haas JP. [Genetic background of juvenile idiopathic arthritis]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2010;69(6):488-95. Epub 2010/07/29. *Genetische Grundlagen der juvenilen idiopathischen Arthritis*.
7. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-78. Epub 2007/03/06.
8. Klein A, Horneff G. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2009;10(18):3049-60. Epub 2009/12/04.
9. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie - vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden 2010 ; [für Studium & Praxis ; Markierung der Prüfungsfakten des "Hammerexamens" bis 04/2009 ; Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften ; umfassende Dosierungen]. 18. Aufl. ed. Pulheim: Karow; 2010. 1332 S. p.
10. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis.

The New England journal of medicine. 2005;352(16):1655-66. Epub 2005/04/22.

11. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(5):635-41. Epub 2008/04/17.
12. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(4):519-25. Epub 2008/04/17.
13. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(9):2794-804. Epub 2009/08/29.
14. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2008;359(8):810-20. Epub 2008/08/22.
15. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(5):1496-504. Epub 2008/04/29.
16. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(6):1987-94. Epub 2006/05/30.
17. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(3):271-5. Epub 2004/05/18.
18. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(7):1202-9. Epub 1997/07/01.

19. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *Journal of the American Medical Association*. 1949;140(8):659-62. Epub 1949/06/25.
20. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(8):2517-24. Epub 2010/05/28.
21. Administration USFaD. Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). 2009 [cited 2012 31.05.2012]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>.
22. Horneff G, Hospach T, Dannecker G, Foll D, Haas JP, Girschick HJ, 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]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2010;69(6):561-7. Epub 2010/02/23. Aktualisierte Stellungnahme der GKJR zur Meldung der FDA über Fälle von Malignomen bei Anti-TNF-behandelten Patienten vom 04.08.2009.
23. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(5):617-22. Epub 2005/10/27.
24. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. 2008 [cited 2012 27.01.2012]; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
25. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(4):1093-101. Epub 2003/04/11.
26. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(9):2392-401. Epub 2002/10/02.

27. Sari I, Binicier O, Birlik M, Akar S, Yilmaz E, Kargi A, et al. Thymic enlargement in a patient with juvenile idiopathic arthritis during etanercept therapy. *Rheumatology international*. 2009;29(5):591-3. Epub 2008/09/24.
28. Ruperto N, Martini A. Pediatric rheumatology: JIA, treatment and possible risk of malignancies. *Nature reviews Rheumatology*. 2011;7(1):6-7. Epub 2010/12/08.
29. Horneff G. [Malignancy and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2010;69(6):516-26. Epub 2010/06/10. Malignome und Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren bei der juvenilen idiopathischen Arthritis.
30. Lehman TJ. Should the Food and Drug Administration warning of malignancy in children receiving tumor necrosis factor alpha blockers change the way we treat children with juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(8):2183-4. Epub 2010/05/28.
31. Takeyama J, Umebayashi H, Inagaki T. Renal involvement in a patient with juvenile idiopathic arthritis presenting after treatment for Hodgkin lymphoma. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2007;29(5):347. Epub 2007/05/08.
32. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66 Suppl 3:iii2-22. Epub 2007/11/21.
33. Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999;38(8):739-42. Epub 1999/09/29.
34. Kauppi M, Savolainen HA, Anttila VJ, Isomaki HA. Leukaemia during podophyllotoxin treatment in a patient with juvenile chronic arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1996;25(5):340. Epub 1996/01/01.
35. Meyer M. Bericht des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern für das Jahr 2002 2002 [cited 2012 06.02.2012]; Available from: http://www.krebsregister-bayern.de/Documents/Jahresbericht_2002.pdf.
36. Services NJDoHS. Fact Sheet: Explanation of Standardized Incidence Ratios. [cited 2012 01.06.2012]; Available from:

http://www.state.nj.us/health/eoh/cehsweb/documents/pompton_lakes_fs_sir.pdf.

37. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):1263-71. Epub 2012/02/14.
38. Bernatsky S, Rosenberg AM, Oen KG, Duffy CM, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Malignancies in juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(4):760-3. Epub 2011/01/18.
39. Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(12):3776-82. Epub 2010/09/10.
40. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(8):1145-52. Epub 2007/11/06.
41. Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2000;88(3):497-502. Epub 2000/10/31.
42. Gottlieb AB, Gordon K, Giannini EH, Mease P, Li J, Chon Y, et al. Clinical trial safety and mortality analyses in patients receiving etanercept across approved indications. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2011;10(3):289-300. Epub 2011/03/04.
43. Munro R, Porter DR, Sturrock RD. Lymphadenopathy in a patient with systemic onset juvenile chronic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1998;57(9):513-7. Epub 1998/12/16.
44. Brodlie M, Barwick SC, Wood KM, McKean MC, Welch A. Inflammatory myofibroblastic tumours of the respiratory tract: paediatric case series with varying clinical presentations. *The Journal of laryngology and otology*. 2011;125(8):865-8. Epub 2011/04/13.
45. Saba NS, Kosseifi SG, Charaf EA, Hammad AN. Adalimumab-induced acute myelogenous leukemia. *Southern medical journal*. 2008;101(12):1261-2. Epub 2008/11/14.

46. Kauppi MJ, Savolainen HA, Anttila VJ, Isomaki HA. Increased risk of leukaemia in patients with juvenile chronic arthritis treated with chlorambucil. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1996;85(2):248-50. Epub 1996/02/01.
47. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(1):230-6. Epub 2010/12/15.
48. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(9):3096-106. Epub 2007/09/01.
49. Yildirim Y. Primary ovarian large B-cell lymphoma in patient with juvenile rheumatoid arthritis treated with low dose Methotrexate. *Gynecologic oncology*. 2005;97(1):249-52. Epub 2005/03/26.
50. Krugmann J, Sailer-Hock M, Muller T, Gruber J, Allerberger F, Offner FA. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma and legionella pneumophila infection complicating treatment of juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate and cyclosporine A. *Human pathology*. 2000;31(2):253-5. Epub 2000/02/24.
51. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(12):1863-9. Epub 2009/01/17.
52. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. The New England journal of medicine*. 2000;342(11):763-9. Epub 2000/03/16.
53. Londino AV, Jr., Blatt J, Knisely AS. Hodgkin's disease in a patient with juvenile rheumatoid arthritis taking weekly low dose methotrexate. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(6):1245-6. Epub 1998/06/19.
54. Padeh S, Sharon N, Schiby G, Rechavi G, Passwell JH. Hodgkin's lymphoma in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis after treatment with low dose methotrexate. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(10):2035-7. Epub 1997/10/23.

55. Imundo L. Hodgkin's lymphoma associated with anti-TNF use in juvenile idiopathic arthritis: supplemental case report. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(8):1681. Epub 2008/08/02.
56. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, 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. The New England journal of medicine*. 1992;326(16):1043-9. Epub 1992/04/16.
57. Yildirim-Toruner C, Kimura Y, Rabinovich E. Hodgkin's lymphoma and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(8):1680-1. Epub 2008/08/02.
58. Lipton JH, Messner HA. Chronic myeloid leukemia in a woman with Still's disease treated with 198Au synoviorthesis. *The Journal of rheumatology*. 1991;18(5):734-5. Epub 1991/05/01.
59. Takeyama J, Sato A, Nakano K, Abukawa D, Ichinohazama R, Imaizumi M. Epstein-Barr virus associated Hodgkin lymphoma in a 9-year-old girl receiving long-term methotrexate therapy for juvenile idiopathic arthritis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2006;28(9):622-4. Epub 2006/09/29.
60. Merino R, de Inocencio J, Garcia-Miguel P, Garcia-Consuegra J. Lymphoproliferative disorders in paediatric rheumatic diseases. A report of two cases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(5):649-50. Epub 2004/10/16.
61. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(12):1638-44. Epub 2004/04/30.
62. Cleary AG, McDowell H, Sills JA. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Archives of disease in childhood*. 2002;86(1):47-9. Epub 2002/01/25.
63. Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM, Cristofani LM, Odone-Filho V, Silva CA. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2011;66(10):1665-9. Epub 2011/10/21.

64. Suri D, Ahluwalia J, Sachdeva MU, Das R, Varma N, Singh S. Arthritic presentation of childhood malignancy: beware of normal blood counts. *Rheumatology international*. 2011;31(6):827-9. Epub 2010/08/06.
65. Murray MJ, Tang T, Ryder C, Mabin D, Nicholson JC. Childhood leukaemia masquerading as juvenile idiopathic arthritis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;329(7472):959-61. Epub 2004/10/23.
66. Tsai MJ, Yan DC, Chiang BL, Chou CC, Hsieh KH, Lin KH. Childhood leukemia mimicking juvenile rheumatoid arthritis. *Zhonghua Minguo xiao er ke yi xue hui za zhi [Journal]* *Zhonghua Minguo xiao er ke yi xue hui*. 1995;36(4):274-8. Epub 1995/07/01.
67. Bradlow A, Barton C. Arthritic presentation of childhood leukaemia. *Postgraduate medical journal*. 1991;67(788):562-4. Epub 1991/06/01.
68. Husmann G. Krebs in Deutschland. 2010; Available from: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28lr8Y/PDF/22aJOdYnmXV01.pdf.
69. Baird RD, van Zyl-Smit RN, Dilke T, Scott SE, Rassam SM. Spontaneous remission of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma following withdrawal of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: case report and review of the literature. *British journal of haematology*. 2002;118(2):567-8. Epub 2002/07/26.
70. Salloum E, Cooper DL, Howe G, Lacy J, Tallini G, Crouch J, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(6):1943-9. Epub 1996/06/01.
71. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood*. 2002;99(11):3909-15. Epub 2002/05/16.
72. Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(8):1705-14. Epub 1999/08/18.

73. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1004-9. Epub 2010/05/08.
74. Patapanian H, Graham S, Sambrook PN, Browne CD, Champion GD, Cohen ML, et al. The oncogenicity of chlorambucil in rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*. 1988;27(1):44-7. Epub 1988/02/01.
75. Grulich AE, Vajdic CM, Cozen W. Altered immunity as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(3):405-8. Epub 2007/03/06.
76. Administration USSS. Medicaid. [cited 2012 23.06.2012]; Available from: <http://www.socialsecurity.gov/policy/docs/statcomps/supplement/2009/medicaid.pdf>.
77. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncology reports*. 2005;13(4):559-83. Epub 2005/03/10.

Eidesstattliche Versicherung

Conrad, Rafael Thorsten Alexander

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Malignomrisiko bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis - eine Metaanalyse -

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand