

**Aus dem Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
Garmisch-Partenkirchen**

Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

Geschäftsführender Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas

Habilitationsschrift

**Der Einsatz von Methotrexat bei der Therapie der juvenilen
idiopathischen Arthritis im Zeitalter der Biologika**

**zur Erlangung der Lehrbefugnis für das Fach
Kinder- und Jugendmedizin**

vorgelegt von

Dr. med. Boris Hügler, M.Sc.

2022

1. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK.....	3
1.1 Definition und Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)	3
1.2 Therapieprinzipien der juvenilen idiopathischen Arthritis.....	10
1.3 Anwendung von Methotrexat, geschichtlicher Überblick.....	16
1.4 Wirkungsweise und Nebenwirkungen von Methotrexat	17
1.5 Methotrexat in der Therapie der JIA	23
1.6 Methotrexat in der Therapie der JIA-assoziierten Uveitis	25
1.7 Methotrexat in der Therapie anderer kindlicher rheumatischer Erkrankungen.....	28
2. ZUSAMMENFASSEND E DARSTELLUNG EIGENER ERGEBNISSE IM WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT	29
2.1 Stellenwert von Methotrexat in der Therapie der JIA	29
2.2 Gibt es Alternativen zu MTX in der Therapie der JIA-assoziierten Uveitis?	30
2.3 Methotrexat-Intoleranz	31
3. DISKUSSION	36
3.1 Stellenwert von Methotrexat im Kontext aktueller Richtlinien.	37
3.2 Methotrexat-Intoleranz als Hürde in der JIA-Therapie	40
3.3 Bekämpfung der Methotrexat-Intoleranz mit psychologischer Therapie.....	42
4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	43
5. LITERATUR	45
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	66
DANKSAGUNG.....	67

1. Einführung in die Thematik

Kindliche rheumatische Erkrankungen wurden erstmals im späten 19. Jahrhundert beschrieben. Die Erstbeschreibung erfolgte 1891 durch Mayer S. Diamant-Berger am Hôpital Rothschild in Paris, der in einer Fallserie 38 Kinder mit kindlicher Arthritis mit großer Detailfülle beschrieb [1]. Er erwähnte unter anderem bereits das Überwiegen des weiblichen Geschlechts sowie den Befall der Kiefergelenke und der Augen. Wesentlich bekannter ist die Dissertation von George Frederick Still, der 1897 am Grand Ormond Street Hospital in London verschiedene Formen der Arthritis bei Kindern schilderte und sie von der chronischen Arthritis mit Beginn im Erwachsenenalter abgrenzte [2]. Ausführlich wird hier auch die systemische JIA, der sog. Morbus Still, als Polyarthrititis mit Fieber und Organbefall erstmals erwähnt.

1.1 Definition und Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)

Aufgrund des breiten klinischen Spektrums bei der chronischen kindlichen Arthritis wurden als Grundlage für Studien und zur besseren Verständigung Falldefinitionen und Klassifikationsschemata zur Abgrenzung einzelner, klarer definierbarer Untergruppen festgelegt. Dabei entstanden einheitliche Kriterien erst in den 1970er Jahren mit der Klassifikation der ‚juvenilen rheumatischen Arthritis‘ durch das American College of Rheumatology (ACR, früher: American Rheumatism Association) sowie der ‚juvenilen chronischen Arthritis‘ durch die European League Against Rheumatism (EULAR) [3, 4]. In beiden Klassifikationen wurde bereits anhand der anfänglichen Manifestation innerhalb der ersten sechs Erkrankungsmonate zwischen systemischer Arthritis, Oligoarthrititis und Polyarthrititis unterschieden. Mit zunehmender internationaler Publikationstätigkeit wurden international einheitliche Klassifikationskriterien erforderlich, die 1994 eine Nomenklatur und Klassifikation der juvenilen Arthritis durch die International League of Associations for Rheumatology (ILAR) zur Folge hatten. Diese wurde in zwei Schritten 1997 und 2001 modifiziert, ist in dieser Form aber noch heute gültig (Tabelle 1) [5-7]. Entsprechend der ILAR-Klassifikation werden Gelenkentzündungen unklarer Ursache mit einer Dauer von

mindestens 6 Wochen, die bei Patienten unter 16 Jahren beginnen, als juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bezeichnet [7].

Kategorien der juvenilen idiopathischen Arthritis

Subtyp (Häufigkeit)	Klassifikationskriterien nach ILAR
Oligoarthritis, persistierende Form	Arthritis an 1 bis 4 Gelenken im gesamten Krankheitsverlauf
Oligoarthritis, ‚extended‘ Form	Arthritis an 1 bis 4 Gelenken in den ersten 6 Monaten, dann mehr als 4 Gelenke im gesamten Krankheitsverlauf
Rheumafaktor-negative Polyarthritis	Arthritis an mehr als 4 Gelenken IgM-Rheumafaktor negativ
Rheumafaktor-positive Polyarthritis	Arthritis an mehr als 4 Gelenken IgM-Rheumafaktor zweimal positiv im Abstand von mehr als 3 Monaten
Enthesitis-assoziierte Arthritis	Arthritis und Enthesitis, oder eines von beiden Kriterien und mindestens zwei von fünf Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • sakroiliakale Schmerzen oder entzündlicher lumbosakraler Rückenschmerz • Nachweis von HLA-B27 • Beginn von Arthritis bei einem Jungen älter als 6 Jahre • Akute (symptomatische) Uveitis • Anamnese einer HLA-B27-assoziierten Erkrankung bei einem Verwandten 1. Grades
Psoriasisarthritis	Arthritis und Psoriasis oder Arthritis und mindestens zwei von drei Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Daktylitis • Tüpfelnägel oder Onycholyse • Psoriasis bei einer Verwandten 1. Grades
Systemische Arthritis	Arthritis und Fieber über > 2 Wochen und mindestens eines von vier Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Hautausschlag • Leber-/Milzvergrößerung • Lymphknotenschwellungen • Entzündung Rippen-/Bauchfell • Herzbeutel-/muskelentzündung
Undifferenzierte Arthritis	Arthritis, die keine oder mehr als eines der obigen Kriterien erfüllt

Tabelle 1: Kategorien der juvenilen idiopathischen Arthritis, aus der ILAR-Klassifikation [7]

Der Begriff JIA beschreibt nach Definition der ILAR eine Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen, in der insgesamt sieben Kategorien unterschieden werden. Dabei erfolgt eine Einteilung in sechs dieser Kategorien nach dem klinischen Bild bei Manifestation und dem Verlauf nach Ablauf der ersten sechs Monate. Zusätzlich wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, die Gegenstand einer andauernden Diskussion sind. Die siebte Kategorie beschreibt Fälle, die in keine Kategorie, oder in mehrere der anderen sechs Kategorien passen. Die unterschiedlichen Kategorien unterscheiden sich im klinischen Bild, im Verlauf und in ihrem genetischen und pathophysiologischen Hintergrund [8, 9]. Sie müssen daher getrennt betrachtet werden.

Die *Oligoarthritis* ist mit etwas mehr als der Hälfte aller Fälle die häufigste Form der JIA im europäischen Raum [10]. Sie manifestiert sich vor allem im Kleinkindalter und betrifft typischerweise in asymmetrischer Ausprägung die Knie- und Sprunggelenke. Dabei dürfen entsprechend der Definition initial nicht mehr als 4 Gelenke betroffen sein. In 30 bis 50 % der Fälle entzündet sich lediglich ein einzelnes Gelenk [11]. Bei Entwicklung einer Arthritis in mehr als vier Gelenken nach Ablauf der ersten sechs Monate spricht man von einer erweiterten bzw. ‚extended‘ Oligoarthritis. Bei etwa 20 bis 50 % der Patienten mit Oligoarthritis nimmt die Erkrankung diesen Verlauf, der mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht [12-14]. Die häufigste extraartikuläre Manifestation der Oligoarthritis ist die chronische anteriore Uveitis, die sich bei etwa 20 % der Patienten findet, insbesondere bei Patienten mit Nachweis von antinukleären Antikörpern [15]. Sie tritt in drei Vierteln der Fälle im ersten Jahr nach Erkrankungsbeginn auf und kann zu schweren Visuseinschränkungen bis zu Blindheit führen [13, 16, 17]. Aufgrund des symptomlosen Verlaufs und des meist frühen Erkrankungsalters wird ein regelmäßiges augenärztliches Screening empfohlen [18-20].

Die *rheumafaktor-negative Polyarthritis* ist nach der Oligoarthritis die zweithäufigste Form der JIA [10, 11]. Dabei weisen die erkrankten Patienten in den ersten sechs Monaten nach Beginn mehr als vier entzündete Gelenke auf. Typischerweise findet sich eine symmetrische Arthritis mit großen und kleinen betroffenen Gelenken. Bei dieser Kategorie ist ein Befall der Sehnen in Form von Tendovaginitiden sowie eine Beteiligung der Halswirbelsäule nicht selten. Während die bei der rheumatoiden Arthritis (RA)

typischen IgM-Rheumafaktoren definitionsgemäß nicht nachgewiesen werden, finden sich häufig erhöhte Titer von anti-nukleären Antikörpern (ANA). In etwa der Hälfte der Fälle finden sich bei Erkrankungsbeginn leicht bis mäßig erhöhte Entzündungsparameter [21]. Eine chronische anteriore Uveitis findet sich in etwa 5 bis 10 % der Fälle. [15, 22]. Bei seronegativer Polyarthrit und Oligoarthrit zeigt sich ein differenziertes Bild zu genetischen Assoziationen: frühe Studien zeigten einen Zusammenhang mit HLADRB1*0801, 1101 und 13, HLA-DR5 und –DR8 sowie HLA-DQA1 bei frühem Beginn, HLA-DR4 bei späterem Beginn nach 4 Jahren [23-25]. Neuere genomweite Assoziationsstudien (GWAS; 'genome-wide association studies') haben diese HLA-Assoziationen bestätigt, aber eine Reihe weiterer Loci identifiziert, die gemeinsam mit dem HLA-Locus etwa 18% des Risikos für die Entwicklung einer JIA erklären [26].

Im Gegensatz dazu bildet die *rheumafaktor-positive Polyarthrit* mit ca. 3 bis 5 % der JIA-Neuerkrankungen die seltenste Kategorie innerhalb der JIA [10, 11]. Dabei sind entsprechend der Definition der ILAR-Klassifikation mehr als vier Gelenke in den ersten sechs Erkrankungsmonaten betroffen, außerdem sind IgM-Rheumafaktoren wiederholt nachweisbar. Praktisch nur bei diesem Subtyp lassen sich Antikörper gegen citrullinierte Proteine nachweisen [27]. Diese Kategorie der JIA ist die pädiatrische Form der RA und findet sich vor allem bei weiblichen, postpubertären Jugendlichen. In früheren Klassifikationen sprach man auch von „juvener RA“ [28, 29]. Die Präsentation der rheumafaktor-positiven Polyarthrit entspricht derjenigen der RA, mit symmetrischen, vergleichsweise schmerzhaften Arthritiden v.a. der Hände, Finger und Zehengelenke. Die RA und die rheumafaktor-positive Polyarthrit zeigen eine deutliche Assoziation mit HLA-DRB1 (insbesondere Subtyp HLA-DRB1*0401), und mit HLA-Allelen, die die Präsentation von citrullinierten Peptiden begünstigen [30, 31].

Nach den ILAR-Kriterien fallen in die Kategorie der *Psoriasisarthrit* nicht nur Patienten mit Arthritis und Psoriasis. Auch Patienten mit Arthritis und indirekten Hinweisen auf das Vorliegen einer Psoriasis wie Daktylitis, Nagelveränderungen oder eine Schuppenflechte bei Verwandten ersten Grades werden unter diese Kategorie gezählt, da etwa die Hälfte der Patienten eine Arthritis vor Manifestation der Schuppenflechte zeigt [32, 33]. Die Psoriasisarthrit beginnt in 60 % bis 80 % der Fälle als Oligoarthrit, häufig am

Kniegelenk [34]. Gleichzeitig können kleine Finger- und Zehengelenke betroffen sein, v.a. im Strahl als Daktylitis [35]. Es besteht jedoch eine zweigipflige Altersverteilung, mit einer frühen Gruppe von Kindern unter 5 Jahren, die typischerweise häufiger weiblich sind und eine Beteiligung kleiner Finger sowie Daktylitiden und positive ANA-Titer zeigen [33, 36]. Eine ältere Gruppe meist männlicher Patienten zeigt dagegen ein spondyloarthritisches Bild mit Enthesitis, persistierender Oligoarthritis und teilweise axialen Arthritiden. Diese unterschiedlichen Gruppen führen dazu, dass manche Autoren die Berechtigung der juvenilen Psoriasisarthritis als eigenständige Kategorie hinterfragen [37].

Die *enthesitis-assoziierte Arthritis* ist die dritthäufigste Kategorie der JIA [10, 11]. Diese Unterform hat eine deutliche Knabenwendigkeit und manifestiert sich gerne mit einer asymmetrischen Oligoarthritis der unteren Extremitäten [38]. Dies entspricht der jugendlichen Form der ankylosierenden Spondylitis, und ist ebenso häufig mit dem HLA-Merkmal HLA-B27 assoziiert [39-41]. Typische Zeichen der Erkrankung sind die Enthesitiden, d.h. Entzündungen der Verbindungsstellen zwischen Knochen und Sehnen, Bändern oder Kapseln, sowie die Tarsitis¹, also eine Entzündung der Fußwurzeln mit den Mittelfußknochen [43]. Die periphere Arthritis bei der enthesitis-assoziierten Arthritis zeigt häufig einen relativ milden Verlauf mit einer Tendenz zur Remission. Hingegen ist eine Wirbelsäulenbeteiligung bei dieser Form der JIA prognostisch bedenklich und kann sich bis hin zum Vollbild des Morbus Bechterew entwickeln [10, 11]. Die akute anteriore Uveitis als extraartikuläre Komplikation in etwa 20 bis 25 % der Patienten (v.a. bei Nachweis des HLA-B27-Merkmals) zeigt sich typischerweise mit einer schmerzhaften Rötung und Lichtscheu und unterscheidet sich dadurch von der chronischen anterioren Uveitis bei anderen Formen der JIA [38]. Bei Spondyloarthritiden, insbesondere enthesitis-assoziiierter Arthritis und Psoriasisarthritis (vor allem der älteren Kohorte) zeigen sich neben der offensichtlichen Assoziation mit HLA-B27 keine weiteren dieser typischen Assoziationen, sondern eher Verwandtschaften mit entzündlichen Darmerkrankungen und anderen Autoimmunerkrankungen, ähnlich den Erwachsenenformen [25].

¹ Tarsitis ist definiert als Entzündung "vom Sprunggelenk bis zu den metatarsophalangealen Gelenken" Alvarez-Madrid, Merino [42].

Die *systemische Arthritis* (Synonym: Morbus Still) fällt im Vergleich zu den anderen Kategorien der JIA aus dem Rahmen, da es sich – zumindest am Anfang der Erkrankung – eher um eine autoinflammatorische als um eine autoimmune Erkrankung handelt (siehe unten) [44]. Sie ist gekennzeichnet durch Exanthem, Lymphknotenschwellungen, Hepato- und Splenomegalie, Serositis sowie vor allem intermittierendes Fieber mit täglichen Temperaturspitzen. Dabei werden in der Regel keine Autoantikörper und keine Assoziation mit HLA-B27 oder anderen mit JIA assoziierten HLA-Typen wie HLA-DRB1 oder HLA-DR8 nachgewiesen, ebenso findet sich keine Geschlechtswendigkeit oder ein typisches Erkrankungsalter [11]. Sowohl die systemischen Zeichen als auch die Gelenkmanifestationen der systemischen JIA sind zu Beginn und im Verlauf sehr variabel. Die Erkrankung wird dominiert von erhöhten Zytokinspiegeln, insbesondere Interleukin-1 und Interleukin-6, bei denen ein direkter Einfluss auf die Krankheitssymptome nachgewiesen ist [45, 46]. Hohe Zytokinspiegel können über unkontrollierte Aktivierung von Makrophagen sowie Schädigung von Organen zum sogenannten Makrophagenaktivierungssyndrom führen, einer lebensgefährlichen Komplikation, die für die recht hohe Mortalität der systemischen Arthritis verantwortlich ist [11, 47]. Typische Zeichen sind plötzliches, hohes Fieber, Hepatosplenomegalie, Leberinsuffizienz und Blutbildveränderungen, Gerinnungsstörungen sowie neurologische Symptome. Im Verlauf kann es trotz laufender Therapie zu schleichender Krankheitsaktivität und Schüben mit plötzlicher Verschlechterung kommen. Die systemische JIA entwickelt sich bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einer chronischen Erkrankung; die Patienten leiden nach Abklingen der inflammatorischen Symptome meist an einer destruierenden Polyarthritits [44, 48]. In diesem Stadium lassen sich bei einem Teil der Fälle von systemischer JIA auch Autoantikörper (ANA, Rheumafaktoren) nachweisen, was den Charakter des Wechsels von Autoinflammation zu Autoimmunität unterstreicht [49, 50].

Die Ätiologie der JIA ist insgesamt unbekannt, sicherlich multifaktoriell bzw. je nach Kategorie unterschiedlich. Es handelt sich bei den meisten Kategorien unzweifelhaft um Autoimmunerkrankungen, d.h. sie entstehen auf der Grundlage einer Immunreaktion gegen falsch als fremd erkanntes Gewebe, auf der Basis sowohl von genetischen Veränderungen und Umweltreizen [51]. Im Gegensatz dazu zeigt die sJIA vielmehr das

Muster einer Autoinflammationserkrankung, d.h. einer Entzündung mit Aktivierung der körpereigenen Entzündungsmechanismen ohne spezifisches Ziel mit meist deutlicher genetischer Basis [52]. Beide Erkrankungstypen haben jedoch gemeinsam, dass sie sich gegen den eigenen Körper richten und systemisch sind, mit einem Focus auf Haut und muskuloskelettalem Gewebe [53]. Der Anteil vererbter Faktoren an der Genese der JIA ist insgesamt schwer zu beziffern. Er wird bei eineiigen Zwillingen bei RA auf 16%, und bei der JIA auf 25% bis 44% geschätzt [8, 54, 55]. Für alle Formen der JIA ist kein klarer auslösender Faktor bekannt: zahlreiche Infektionsarten wurden bisher untersucht, ohne ein einheitliches Muster festzustellen, auch wenn saisonale Variationen in der Inzidenz der JIA eine infektiöse Ursache als möglichen Trigger nahelegen [56-58]. Im Gegensatz dazu sind Impfungen auch in größeren Metaanalysen weder an Erstmanifestationen, noch an der Induktion von Schüben beteiligt [59, 60]. Andere Hypothesen umfassen Traumata und psychische Ursachen [61, 62], und potentiell frühe bzw. gehäufte antibiotische Therapien [63]. Autoantikörper finden sich bei der rheumafaktor-positiven Polyarthritiden in Form von IgM-Rheumafaktoren, und in einem großen Teil der seronegativen Polyarthritiden und Oligoarthritiden als antinukleäre Antikörper. Im Gegensatz dazu zeigen die enthesitis-assoziierte Arthritis und gewisse Anteile der Polyarthritiden einschließlich der Psoriasisarthritis kaum Hinweise auf Autoantikörper, sind dafür aber mit bestimmten HLA-Merkmalen, insbesondere HLA-B27 aber auch u.a. HLA-*DRB1:01* und *-DQA1:01:01*, assoziiert [8].

In den vergangenen Jahren sind mehrere GWAS durchgeführt worden, die eine Reihe von Loci mit Einfluss auf die Entwicklung von JIA identifiziert haben; der genaue Einfluss auf die Pathogenese muss jedoch noch genauer herausgearbeitet werden [64-67]. Eindeutig lässt sich inzwischen jedoch auch auf genetischer Basis zeigen, dass einerseits die Kategorie der seropositiven Polyarthritiden der JIA der rheumatoiden Arthritis der Erwachsenen näher ist als anderen Kategorien der JIA; andererseits teilt auch die systemische Arthritis keine Risikofaktoren mit anderen JIA-Kategorien [68, 69]. Die vorgeschlagene neue Klassifikation der JIA versucht diesen Unterschieden zum Teil gerecht zu werden, indem vier Erkrankungstypen abgespalten werden: rheumafaktor-positiv Polyarthritiden (als jugendliche Form der rheumatoiden Arthritis), enthesitis-assoziierte oder spondylitis-verwandte JIA, ANA-positiv JIA mit frühem Beginn und

systemische Arthritis [70, 71]. Psoriasis wird in dieser Klassifikation nicht mehr einbezogen, und es verbleibt ein recht großer Rest, der als 'andere JIA' eingeordnet wird. Insgesamt gibt die aktuell benutzte ILAR-Klassifikation die Unterteilungen in Untergruppen nur unzureichend wieder; Untersuchungen mit komplexeren mathematischen Modellen, u.a. 'latent class analysis' und aktuellere Arbeiten, die das Muster des Gelenkbefalles bzw. Biomarker heranziehen, haben deutlich homogenere Gruppen innerhalb der kindlichen Arthritis herausgearbeitet [9, 72, 73]. Die systemische Arthritis fällt, wie oben ausgeführt, insgesamt aus dem Rahmen der JIA als eine zuerst autoinflammatorische, später dann eher autoimmunvermittelte Erkrankung. Trotz seiner vereinigenden entzündlichen Eigenschaften ist auch die systemische JIA selbst eine heterogene Erkrankung mit drei verschiedenen Erkrankungsverläufen und unterschiedlichen klinischen Manifestationen und Komplikationen [46, 48].

1.2 Therapieprinzipien der juvenilen idiopathischen Arthritis

Obwohl JIA nicht geheilt werden kann, ist eine Kontrolle der Erkrankung häufig erreichbar. Das Ziel der antirheumatischen Behandlung sollte die Induktion einer Krankheitsremission sein, und innerhalb dieses Prozesses die Kontrolle von Schmerzen und der Erhalt des Bewegungsausmaßes, der Muskelkraft und -funktion sowie die Kontrolle systemischer Komplikationen und das Ermöglichen einer normalen Entwicklung. Fortschritte in der Therapie führen auch zu erhöhten Erwartungen an die Krankheitskontrolle; eine 'adäquate' Antwort ist in den meisten Umständen nicht mehr ausreichend [74]. Die meisten Kinder mit JIA benötigen zur Therapie eine Kombination aus pharmakologischen, physischen und physikalischen sowie psychosozialen Maßnahmen.

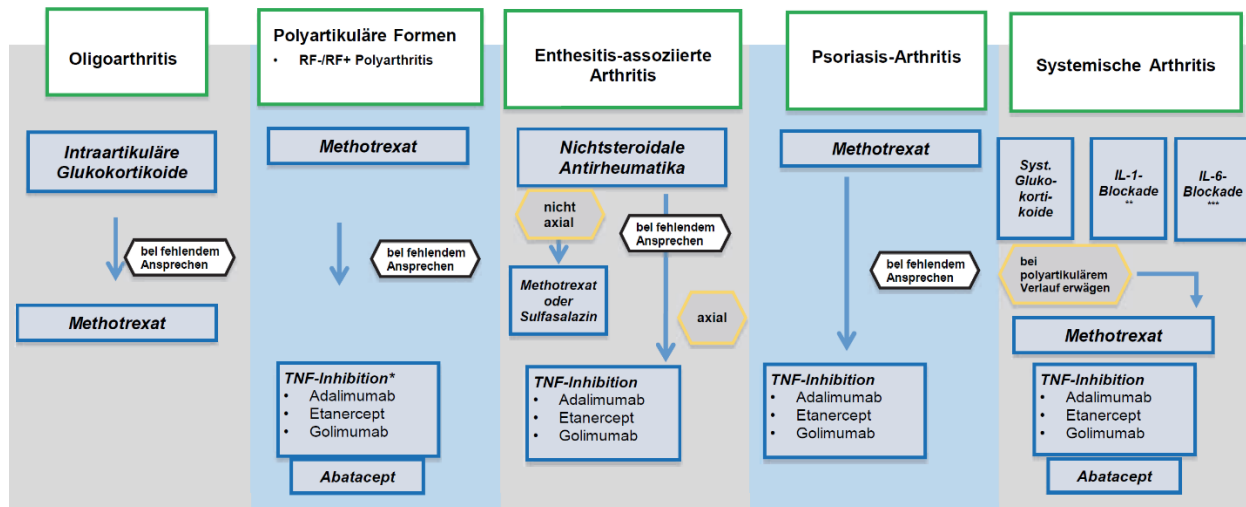


Abbildung 1: Schematischer Ablauf der medikamentösen Therapie bei den verschiedenen Formen der JIA, modifiziert nach [75].

Ziel der pharmakologischen Behandlung der JIA ist die Kontrolle der Entzündung: je schneller die Entzündung kontrolliert werden kann, umso weniger wahrscheinlich ist es, dass sich permanente Folgeerscheinungen einstellen (Abbildung 1). Der traditionelle initiale Zugang waren *nichtsteroidale antirheumatische Medikamente (NSAR)*. Bereits früh war allerdings klar, dass die Mehrzahl der Patienten mit JIA, insbesondere mit polyartikulärem oder systemischem Verlauf, nicht oder nicht genügend auf NSAR ansprechen [76]. Da NSAR den Erkrankungsverlauf nur unwesentlich verändern, werden sie inzwischen vor allem zur Behandlung von Schmerzen und sonstigen Gelenkbeschwerden sowie zur Fiebersenkung bei systemischer Arthritis eingesetzt [74].

Aufgrund von zahlreichen Nebenwirkungen versuchen Kinderrheumatologen, die systemische Anwendung von *Kortikosteroiden* zu minimieren. Es gibt keinen Anhalt, dass systemische Kortikosteroide einen krankheitsmodifizierenden Effekt haben [74]. Die Hauptindikationen sind Fieber, Serositis und das Makrophagenaktivierungssyndrom bei systemischer JIA, oder zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von anderen Medikamenten. Häufiger werden intraartikuläre Kortikosteroide verwendet, für die eine deutlich bessere Datenlage zur Verfügung steht. Studien haben gezeigt, dass bis zu 70% der Patienten mit Oligoarthritis keine Reaktivierung der Erkrankung im mit intraartikulären Kortikosteroiden behandelten Gelenk für mindestens ein Jahr zeigen, und 40% für über zwei Jahre [77-79]. In anderen Kategorien der JIA ist der Effekt allerdings geringer [80,

81]. Unerwünschte Wirkungen sind selten, am häufigsten ist die Entwicklung einer periartikulären subkutanen Lipoatrophie [82, 83].

Die Behandlung mit *Basismedikamenten (DMARDs; 'disease modifying anti-rheumatic drugs', aufgeteilt in csDMARDs, 'conventional synthetic DMARDs', bDMARDs, 'biologic DMARDs' und die neueren tsDMARDs, 'targeted synthetic DMARDs')* wird begonnen, wenn sich die JIA durch NSAR und Kortikosteroide nicht ausreichend kontrollieren lässt oder wenn frühzeitig absehbar ist, dass diese Medikamente nicht ausreichen werden. Dies ist vor allem bei polyartikulärem Verlauf oder bei systemischer Arthritis der Fall. Frühzeitig eingesetzt können DMARDs eine Verschlechterung der Symptomatik aufhalten und Schäden verringern. Bis zum Wirkungseintritt kann es allerdings Wochen bis Monate dauern. Goldstandard bei csDMARDs ist das Methotrexat (MTX), die anderen Medikamente der Gruppe der 'großen Vier': Methotrexat, Sulfasalazin, (Hydroxy-)Chloroquin und Leflunomid, werden heutzutage nur noch selten eingesetzt [84]. Bis auf MTX, wie weiter unten aufgeführt, sind nur wenige Medikamente dieser Gruppe an Kindern mit randomisierten, kontrollierten Studien getestet worden, und noch weniger sind für die Anwendung bei Kindern zugelassen. Bei Sulfasalazin wurde in einer Studie an polyartikulärer chronischer Arthritis 1994 Effektivität gezeigt, allerdings mit einer hohen Nebenwirkungsrate [85]. Eine kleine, plazebokontrollierte Studie zeigte nur mäßige Unterschiede bei subjektiven, und keine Unterschiede bei objektiven Wirkparametern [86]. Da die beste Wirkung bei männlichen Patienten über dem Alter von 9 Jahren gesehen wurde, verwenden die meisten Kinderrheumatologen dieses Medikament lediglich bei enthesitis-assoziiertes Arthritis [87-89]. Für Leflunomid besteht lediglich eine kontrollierte, randomisierte Studie, die bei Kindern mit JIA einen Vergleich mit MTX durchführt [90]. Die MTX-Gruppe zeigte zwar mehr Patienten mit Therapieeffekt, die Therapieantwort und Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen war jedoch vergleichbar. In einer vorangehenden, offenen Studie konnte demonstriert werden, dass Patienten den Therapieeffekt über 2 Jahre behalten [91]. Leflunomid wird daher als mögliche Alternative bei Patienten gesehen, die auf MTX nicht ausreichend reagieren oder intolerant sind. Chloroquin wird seit den frühen 80er-Jahren in der Therapie der JIA eingesetzt und ist dafür zugelassen, auch wenn in der klinischen Praxis häufig das weniger toxische Hydroxychloroquin eingesetzt wird. Eine frühe Studie an 162 Kindern,

in der Hydroxychloroquin mit Penicillamin und Placebo verglichen wurde, zeigte wenig signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit, auch in späteren Analysen [92, 93]. Trotz der Zulassung in mehreren Ländern werden Chloroquin und Hydroxychloroquin heutzutage nur noch selten in der Behandlung von Kindern mit JIA eingesetzt.

Ein großer Teil der klinischen Symptome der JIA kann auf den Effekt von Zytokinen zurückgeführt werden, die durch aktivierte T-Zellen und Monozyten freigesetzt werden [94]. Diese Zytokine sind daher ein attraktives Ziel für biologische Therapien, sog. *bDMARD*. Insbesondere die zentrale Rolle von TNF α in der Pathogenese von verschiedenen Entzündungserkrankungen einschließlich JIA ist inzwischen breit etabliert [95]. Von den TNF α -Inhibitoren sind aktuell drei Wirkstoffe zur Behandlung der JIA zugelassen: Etanercept, Adalimumab und Golimumab [96]. Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis stehen noch eine Reihe weiterer TNF α -Inhibitoren zur Verfügung, u.a. Infliximab und Certolizumab pegol. Etanercept ist ein voll humanes, dimeres Fusionsprotein aus dem humanen p75 TNF- α -Rezeptor und der Fc-Rregion des humanen IgG1, der an zirkulierendes TNF α bindet und dadurch die Interaktion mit dem Rezeptor an der Zelloberfläche und die daraus folgende Entzündungsreaktion unterbindet [96]. 1999 war Etanercept das erste *bDMARD*, das von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurde für die Behandlung von mäßiger bis schwerer polyartikulärer JIA bei Kindern im Alter von über 2 Jahren, basierend auf einer randomisierten, doppelblinden Studie, die Etanercept mit Placebo verglich mit einer Wirksamkeit von 80% am Ende der Studie [97]. Diese Studienergebnisse wurden in mehreren offenen bzw. retrospektiven Studien bestätigt, die die Wirksamkeit von Etanercept bei der Reduktion der aktiven Gelenke, Morgensteifigkeit und Entzündungsparameter sowie der Verbesserung von Entwicklungsparametern und Lebensqualität von JIA-Patienten gezeigt haben [98-104]. Etanercept ist in Deutschland zugelassen für die Behandlung von Patienten mit polyartikulärer JIA mit unzureichender Antwort oder Intoleranz auf MTX ab 2 Jahren, bei Patienten mit Psoriasisarthritis und enthesitis-assoziiertes Arthritis ab 12 Jahren; der klinische Effekt stellt sich üblicherweise in 2-3 Wochen ein [105]. Adalimumab, ein humanisierter Antikörper gegen TNF α mit Wirksamkeit sowohl gegen die lösliche als auch die membrangebundene Form des TNF α , wurde von der FDA 2008 zur Behandlung der polyartikulären JIA für Kinder ab 4

Jahren zugelassen auf der Basis einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, die eine gute Wirksamkeit und reduzierte Schubraten zeigte, mit weiterem Erhalt der Wirksamkeit während der offenen Erweiterungsphase [98]. In Europa ist Adalimumab zugelassen in Kombination mit MTX für die Behandlung der polyartikulären JIA bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren (für die enthesitis-assoziierte Arthritis ab 6 Jahren) [105]. Golimumab ist ein dem Adalimumab ähnlicher, monoklonaler Antikörper gegen TNF α , der ebenfalls in Europa und den Vereinigten Staaten zugelassen ist zur Behandlung der polyartikulären JIA (in Deutschland ab 2 Jahren in Kombination mit MTX) [106].

Abatacept ist ein rekombinantes lösliches Fusionsprotein aus dem humanen zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens 4 (CTLA-4) und dem Fc-Fragment des humanen IgG1. Die Wirkung von Abatacept wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie bei Kindern mit therapierefraktärer polyartikulärer JIA gezeigt [107, 108]. Der therapeutische Effekt stellt sich allerdings erst nach mehreren Monaten ein.

Die oben genannten bDMARD eignen sich allerdings vergleichsweise wenig zur Behandlung der systemischen JIA. Für diese Untergruppe haben sich vielmehr Medikamente durchgesetzt, die die Zytokine Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) blockieren [109]. Bei dem am frühesten zugelassenen Medikament, Anakinra, handelt es sich um einen humanen IL-1-Rezeptorantagonisten. Seine Wirksamkeit bei systemischer Arthritis wurde in mehreren unkontrollierten Studien gezeigt, in einer aktuellen deutschen Inzptionskohorte erreichen etwa 50% der Patienten inaktive Erkrankung nach einem Jahr und ca. 70% nach drei Jahren [110]. Für den Antikörper gegen den IL-1-Rezeptor, Canakinumab, stehen zwei doppelblinde, randomisierte Studien zur Verfügung, die gute Wirksamkeit und Sicherheit demonstriert haben [111, 112]. Der potentielle Vorteil von Canakinumab über Anakinra, das eine kurze Halbwertszeit besitzt und daher tägliche Injektionen benötigt, besteht in der Gabe über längere Intervalle (alle 4 Wochen). Eine retrospektive Analyse von 46 Patienten unter Therapie mit Anakinra als Ersttherapie führte zur Erkenntnis, dass früher Beginn von anti-IL-1-Therapie eine refraktäre Arthritis verhindern kann [113]. In einer prospektiven Studie konnte in der Mehrheit der Patienten die Behandlung innerhalb eines Jahres beendet werden, mit anhaltender Remission [114,

115]. Aufgrund dieser Daten und Modellen aus Tierversuchen wurde ein Modell des sog. Gelegenheitsfenster ('Window of Opportunity') entwickelt, bei dem eine frühe Behandlung mit bDMARD eine Veränderung des Krankheitsverlaufes mit Verhinderung von chronischer Arthritis erzeugt [44].

Unkontrollierte Studien und eine kontrollierte Studie aus Japan haben beeindruckende Ergebnisse nach Gabe des IL-6-Antagonisten Tocilizumab bei Patienten mit systemischer JIA gezeigt [116-118]. Diese Ergebnisse wurden in einer doppelblinden, kontrollierten Studie bei Patienten mit oder ohne systemische Manifestationen bestätigt, die eine deutliche Überlegenheit des Tocilizumab demonstrierte [119]. Tocilizumab wurde nach Erfolgen bei rheumatoider Arthritis auch bei polyartikulärer JIA in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht; 188 Patienten unter Tocilizumab im Vergleich zu Placebo (unter vierwöchentlicher Gabe im Vergleich zu zweiwöchentlicher Gabe bei systemischer Arthritis) zeigten eine deutlich geringere Schubrate und wesentlich geringere Gelenkaktivität [120]. Daher wurde auch dieses Medikament zur Behandlung der polyartikulären JIA ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen [105].

Die Übernahme von hoch wirksamen Medikamenten in die Behandlung der kindlichen Arthritis hat zu einem deutlich erweiterten Spektrum therapeutischer Optionen und in der Folge zu signifikant verbesserten Behandlungsergebnissen geführt, insbesondere bei polyartikulären und systemischen Formen der Erkrankung [121]. Der aktuelle Konsensus verschiedener Leitlinien ist, bei mono- und oligoartikulären Formen zunächst NSAR und intraartikuläre Steroide einzusetzen, bei therapierefraktärer und polyartikulärer Arthritis eine Therapie mit MTX zu beginnen und nur bei nicht ausreichender Wirkung des MTX zusätzlich bDMARD zu verwenden [87, 105, 122-126]. Die große Wirksamkeit von MTX in der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) [127, 128], insbesondere der polyartikulären JIA [74] steht außer Zweifel. Seine Rolle als zentrale Therapieoption jenseits von NSAR und intraartikulären Steroidinjektionen wird in praktisch allen Richtlinien zur Therapie der JIA bekräftigt [87, 122, 125, 129, 130]. Umfragen unter Kinderrheumatologen, einschließlich der in dieser Arbeit beschriebenen, sowie Registerdaten wie z.B. die Kerndokumentation bestätigen, dass diese Richtlinien die geübte klinische Praxis widerspiegeln [131-133]. Aktuelle Forschungsprojekte zeigen,

dass nicht zu erwarten ist, dass MTX seine dominante Stellung in absehbarer Zeit verlieren wird [134]. Ein nicht zu unterschätzender Aspekt sind dabei auch die im Vergleich zu moderneren Medikamenten bescheiden anmutenden Therapiekosten von MTX (eine schwedische Arbeit von 2005 schätzte die Jahreskosten von MTX auf € 78, gegenüber € 16.000 bei Etanercept [135]).

1.3 Anwendung von Methotrexat, geschichtlicher Überblick

Nach ersten Erfolgen mit Aminopterin als Anti-Folattherapie bei Kindern mit Leukämie 1948 wurde rasch festgestellt, dass sich eine Hemmung von Bindegewebsproliferation entwickelte. Eine Studie im Jahr 1951 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasisarthritis zeigte dann auch eine prompte Wirkung auf die Krankheitsaktivität [136]. Danach wurde stattdessen das wesentlich einfacher zu synthetisierende MTX herangezogen, das ebenfalls in einer Studie von 1962 positive Ergebnisse erbrachte [137]. Im weiteren Verlauf wurde die Therapie mit MTX bei rheumatischen Erkrankungen aufgrund der guten Verfügbarkeit von Kortikosteroiden zunächst in den Hintergrund gedrängt [138]. Erst in den 80er-Jahren wurde bei neu entfachtem Interesse die Wirksamkeit von MTX bei RA mittels zweier plazebokontrollierten Studien nachgewiesen [139, 140]. Nach Zulassung von MTX zur Therapie der RA 1988 entwickelte es sich rasch zum Mittel der ersten Wahl, wie auch in der Therapierichtlinie des ACR 1996 dokumentiert wurde [141].

Nach erstmaligen Anwendungen bei Kindern an der Kinderrheumaklinik in Garmisch-Partenkirchen durch G. Kölle in den Sechzigerjahren wurde eine Verwendung von MTX in der Therapie der kindlichen Arthritis erstmals im größeren Rahmen durch H. Truckenbrodt an derselben Institution dokumentiert [142, 143]. Bereits 1983 wurden hier insgesamt 19 Kinder mit verschiedenen Formen der JIA in einer offenen Studie behandelt. In zwei Dritteln stellte sich ein deutlicher Erfolg ein, bei den restlichen Patienten handelte es sich v.a. um langjährig erkrankte systemische Arthritiden. 1987 wurde dann im Rahmen der USA-USSR-Kooperation durch die Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group eine plazebokontrollierte Studie zur Untersuchung der

Wirksamkeit von MTX begonnen [144]. Die Ergebnisse zeigten eine nachweisbare Verbesserung bereits unter einer niedrigen Dosis (10 mg/m²/Woche) in einem gemischten Kollektiv bei Patienten mit unterschiedlichen Unterformen der JIA [127]. In einer weiteren Studie konnte demonstriert werden, dass MTX bei Patienten mit extended Oligoarthritis einen guten Erfolg bringt, bei systemischer Arthritis allerdings wenig Effekt hat, insbesondere auf systemische Symptome wie Fieber, Ausschlag oder Lymphknotenschwellungen [128]. Nach den genannten Erfolgen und mehreren Studien zur langfristigen Sicherheit konnte sich MTX auch in der Behandlung kindlicher Arthritiden als 'first-line'-Medikament durchsetzen [105, 145, 146].

1.4 Wirkungsweise und Nebenwirkungen von Methotrexat

MTX kann oral, subkutan oder, v.a. im onkologischen Kontext, auch intravenös verabreicht werden. Bei Dosen von 5-30 mg/m² Körperoberfläche spricht man von einer sog. 'low-dose'-Therapie; zur onkologischen Indikation mit 'high-dose'-Therapie werden wesentlich höhere Dosen von 500 mg/m² – 33,6 g/m² verwendet [147]. MTX wird rasch metabolisiert, so dass bei niedrigdosierter Therapie Spiegel von weniger als 5 µmol/l innerhalb von 24 Stunden erreicht werden. Dies hat einen wichtigen Anteil an der niedrigen Zytotoxizität bei wöchentlichen Gaben im Rahmen einer antirheumatischen low-dose-Therapie [148]. Bei erhöhten Serumspiegeln wird MTX über den 'reduced folate carrier' intrazellulär aufgenommen und verbleibt dort weit über den Zeitpunkt seiner Elimination im Serum hinaus (Abbildung 2) [149]. Dies wird über eine Glutaminierung möglich: während MTX in seiner nativen Form eine einzelne Glutamatgruppe enthält, werden dem Molekül durch die Folylglutamatsynthetase bis zu vier weitere Glutamatgruppen hinzugefügt (Polyglutamierung). Das intrazellulär polyglutamierte MTX bindet dann an die Hydrofolatreduktase und andere Enzyme des Folatstoffwechsels. Erst nach Entfernung der Glutamatgruppen durch ein anderes Enzym, die Gamma-Glutamylhydrolase, kann MTX wieder aus der Zelle entfernt werden.

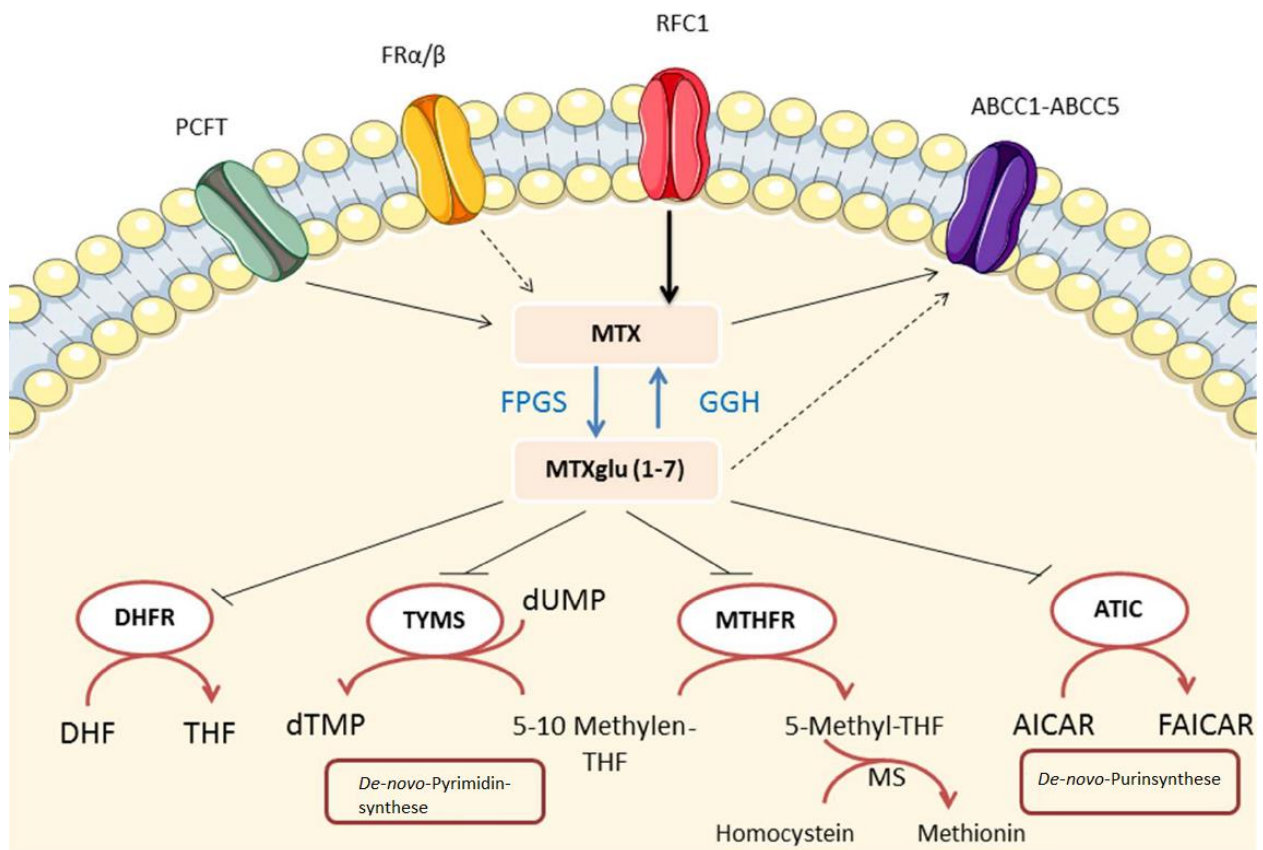


Abbildung 2: MTX-Transporter, Stoffwechselwege und intrazelluläre enzymatische Ziele. Der Transport von MTX über biologische Membranen wird über den ‚reduced folate carrier‘ (RFC1) sowie den ‚proton-coupled folate transporter‘ (PCFT) (hauptsächlich im Dünndarm) mit geringer Beteiligung der Folatrezeptoren (FR) vermittelt. Über die Transporter der ATP-bindenden Kasette (ABCC) wird MTX wieder aus der Zelle entfernt. Innerhalb der Zelle wird MTX in einer reversiblen Reaktion über die Folylpolyglutamatsynthetase (FPGS) und die γ -Glutamylhydrolase (GGH) in die MTX-Polyglutamatform konvertiert, die dadurch länger in der Zelle verbleibt. Die MTX-Polyglutamate wirken inhibierend auf die Dihydrofolatreduktase (DHFR) und mehrere folsäureabhängige Enzyme wie die Thymidilatsynthase (TYMS), AICAR-Transformylase (ATIC) und die Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR). Verändert aus [150].

Im Gegensatz zur hochdosierten Gabe bei onkologischen Therapien hemmt MTX in niedrigen Dosen die Zellteilung nur unwesentlich. Stattdessen führt es zur Inhibition von mehreren Enzymen innerhalb des Folatstoffwechsels, die an der Purin- und Pyrimidinsynthese beteiligt sind. Insbesondere betrifft dies die 5-Aminoimidazol-4-carboxamideribonucleotid-(AICAR)-transformylase, die durch das ATIC-Gen kodiert wird. Dadurch wird die Synthese von Purin *de novo* gehemmt und das Vorläuferprodukt AICAR angesammelt. Dies wiederum hemmt die Adenosinmonophosphat-Deaminase, was zur

Steigerung von extrazellulärem Adenosin führt. Dies erklärt vermutlich zu einem großen Teil die anti-entzündlichen Effekte von MTX [151]. Interindividuelle Unterschiede in der Wirksamkeit von MTX lassen sich zumindest zum Teil durch genotypische Variationen in der Biotransformation von MTX erklären. SNPs imATIC-Gen sind nachgewiesenermaßen mit einer reduzierten, sowie teilweise auch mit einer verbesserten Therapieantwort auf MTX assoziiert [152, 153]. Insbesondere in der onkologischen Literatur wird der Einfluss der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) auf den MTX-Metabolismus detailliert beschrieben. MTHFR katalysiert die Konversion von 5,10-Methylentetrahydrofolat zu 5-Methyltetrahydrofolat im Folsäurezyklus und spielt daher eine wichtige Rolle in der Nukleotid-Biosynthese, auch wenn der genaue biologische Mechanismus noch unklar ist [154]. Mutationen im MTHFR-Gen führen bei Kindern unter Hochdosistherapie zu erhöhten MTX-Spiegeln und damit auch zu längerem und stärkerem Kontakt mit MTX [155]. Die häufigsten Mutationen im MTHFR-Gen, C677T und insbesondere A1298C, sind mit höherer Toxizität bei Kindern und Erwachsenen unter MTX-Therapie assoziiert [155, 156]. Der Einfluss von MTHFR auf die Toxizität bei Patienten mit niedrigdosierter MTX-Therapie (10 – 15 mg/m²/Woche) wird in manchen Patientenpopulationen berichtet. Eine aktuelle Metaanalyse fand jedoch keine klare Korrelation [157-159]. Die C677T- und A1298C-Mutationen des MTHFR-Gens führen ebenfalls zu höheren Plasmaspiegeln von Homocystein [160].

Die in onkologischen Therapieprotokollen verwendeten, sehr hohen MTX-Dosen führen regelmäßig zu schweren, z.T. toxischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW); insbesondere die Hepatotoxizität der ‚high-dose‘-Therapie kann nicht nur zu deutlicher Erhöhung von Transaminasen (bis zu 80% der Patienten) führen, sondern birgt auch die Gefahr der Entwicklung einer Leberfibrose oder eines hepatozellulären Karzinoms [161]. In Dosen über 250 mg/m² führt MTX regelmäßig zu Übelkeit und Erbrechen, weswegen in aktuellen Richtlinien eine supportive Verabreichung von Antiemetika empfohlen wird [162]. Das Auftreten einer hämatologischen Toxizität kann dagegen durch eine Rescue-Therapie mit Folinsäure recht gut kontrolliert werden.

Im Rahmen einer ‚low-dose‘-Therapie ist MTX dagegen ein grundsätzlich gut verträgliches Medikament mit geringen UAW [163]. Die Toxizität beschränkt sich

weitgehend auf hämatologische Veränderungen und Erhöhungen der Transaminasen mit Raten unter 5% in Zulassungsstudien und bis zu 9% bei retrospektiven Datenanalysen, und wenig Veränderung bei höheren Dosen bis 25 mg/m² [128, 164, 165]. Leberbiopsien bei Kindern unter Langzeittherapie mit niedrig dosiertem wöchentlich appliziertem MTX zeigten lediglich geringe und reversible Veränderungen. Dennoch werden unter Dauertherapie mit MTX regelmäßige Laboruntersuchungen empfohlen [87, 145, 146, 166]. Deutliche Erhöhungen der Leberenzyme sind allerdings selten [163]. Immunglobuline (IgG, IgA und IgM) zeigten in einer retrospektiven Studie bei 78 Patienten einen deutlichen Abfall unter Therapie, die überwiegende Mehrheit der Patienten blieb jedoch innerhalb des Normbereichs [167]. Die Assoziation von MTX mit Lymphomen ist umstritten; bei Kindern wurden insgesamt vier Fälle von Lymphomen berichtet, teilweise unter gemeinsamer Therapie mit Cyclosporin [163]. In Tierversuchen ist bei MTX jedoch keinerlei kanzerogene Wirkung nachgewiesen [168]. Im klinischen Alltag sind die häufigsten UAW einer niedrig dosierten MTX Behandlung orale Ulzera, Panaritien, sowie Übelkeit und Bauchschmerzen bis zu 48 Stunden nach Gabe des Medikaments. Das Monitoring des Blutbilds, der Transaminasen und der Nierenfunktion wird empfohlen, bei gleichbleibender Dosierung jedoch nicht öfter als alle 8-12 Wochen [163, 166, 169]. Die zusätzliche Gabe von Folsäure zur Reduktion von unerwünschten Wirkungen ist für erwachsene und pädiatrische Patienten ausführlich untersucht worden: Reviews der Cochrane Collaboration und andere Expertenmeinungen unterstützen einen protektiven Effekt der Gabe von Folsäure oder Folinsäure sowohl auf gastrointestinale UAW als auch auf erhöhte Transaminasen. [170, 171]. Dabei zeigt sich keine erkennbare Auswirkung auf die Wirksamkeit von MTX bei Erwachsenen oder Kindern. Ältere Kinder und Jugendliche beklagen sich allerdings häufig über Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden, auch bereits in Erwartung der Medikamentengabe. Bei JIA-Patienten liegt die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen bei ca. 25%, häufiger bei älteren Patienten, jedoch seltener bei rheumafaktor-positiver Polyarthritits [172]. Antizipatorische Symptome, also sog. MTX-Intoleranz, fand eine holländische Studie bei Behandlung mit MTX in ungefähr der Hälfte der untersuchten Kinder [173, 174]. Dies steht im Gegensatz zur Hochdosistherapie, wo antizipatorische Übelkeit nur in etwa 20-25% der Fälle auftritt [175, 176]. Eine Beendigung der Behandlung bei diesem Medikament ist wesentlich

häufiger aufgrund dieser psychologischen Aversion im Vergleich zu toxischen Effekten des Medikaments. Die Ursachen der MTX-Intoleranz sind bisher unklar, vermutet wird neben klassischer Konditionierung subklinische Toxizität oder eine Nozebo-Reaktion. (Der Begriff Nozebo wurde in Analogie zum Begriff Plazebo geprägt und beschreibt die Entwicklung von negativen Effekten, die Medikamenten zugeschrieben werden, üblicherweise im Plazeboarm einer klinischen Studie [177].) Psychologische Maßnahmen können angewendet werden, haben sich aber in bisherigen Studien eher als ineffektiv erwiesen [178, 179]. Schwere Infektionen sind bei der Behandlung von Kindern mit MTX selten berichtet worden, und eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte kein wesentlich erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen bei JIA aufgrund medikamentöser Therapie einschließlich MTX [180]. Sein möglicher teratogener Effekt muss jedoch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen bedacht werden, v.a. bei weiblichen Patienten mit Kinderwunsch [163]. Impfungen, v.a. Lebendimpfungen, sind unter ‚high dose‘-Therapie mit MTX grundsätzlich kontraindiziert, was vor allem bei onkologischen Patienten die Gefahr einer schweren Varizelleninfektion nach sich zieht; bei ‚low-dose‘-Therapie sind dagegen die meisten Impfungen möglich, wenn auch nicht notwendigerweise von den Herstellern haftungsrechtlich abgedeckt [181].

Aktuelle Studien haben sich auf die notwendige Dauer und Strategien zur Beendigung der MTX-Therapie konzentriert. Eine frühe Studie zeigte, dass eine Therapie mit MTX für mehr als ein Jahr nach Erreichen einer inaktiver Erkrankung mit einer niedrigeren Schubrate assoziiert war [182]. Neuere Untersuchungen von Foell et al. zeigten jedoch keine Unterschiede zwischen früher und später Beendigung der Therapie nach Erreichen von Krankheits-Inaktivität. Ein möglicher informativer Biomarker zur Prognose von Schüben einer JIA nach Absetzen der MTX Therapie ist das Myeloid-related Protein 8/14 (S100 A8/A9) [183, 184]. Auch bei Rezidiven spricht ein großer Anteil der JIA Patienten gut auf eine erneute MTX-Therapie an [182].

Die Ergebnisse zeigten eine nachweisbare Verbesserung bereits unter einer niedrigen Dosis (10 mg/m²/Woche) in einem gemischten Kollektiv bei Patienten mit unterschiedlichen Unterformen der JIA [127]. In einer weiteren Studie konnte demonstriert werden, dass MTX bei Patienten mit extended Oligoarthritis einen guten

Erfolg bringt, bei systemischer Arthritis allerdings wenig Effekt hat, insbesondere auf systemische Symptome wie Fieber, Ausschlag oder Lymphknotenschwellungen [128]. Eine Erhöhung der Dosis auf bis zu 30 mg/m²/Woche erbrachte in einer späteren Studie keine verbesserte Wirkung, so dass die aktuellen Dosierungsempfehlungen bei 10 – 15 mg/m²/Woche liegen [164].

Die Wirksamkeit von MTX bei JIA ist insgesamt gut. 90 % der JIA-Patienten erreichen einen gewissen Grad an Krankheitskontrolle, und nahezu 50 % erreichen eine komplette Kontrolle der Erkrankung (definiert als Abwesenheit von Synovitis und Normalisierung von Laborparametern unter medikamentöser Therapie.) [182]. Die höchste Effektivität als Monotherapie in randomisierten und retrospektiven Studien hat MTX in der Kategorie der extended Oligoarthritis, während bei der systemischen Arthritis zumindest in einer Studie kein signifikanter Effekt gefunden wurde [74, 128, 185].

MTX ist aufgrund der guten Datenlage, der Effektivität und der relativ geringen Toxizität das dominante, ‚klassische‘ csDMARD bei der JIA, und der bevorzugte Kombinationspartner für neuere biologisch hergestellte Medikamente (bDMARD, auch Biologika genannt) wie Antagonisten des Tumornekrosefaktors alpha (TNF α -Inhibitoren). In einer vergleichenden, randomisierten (aber offenen) Studie war die Monotherapie mit MTX einer Kombination entweder mit Infliximab und MTX oder MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin deutlich unterlegen. [186]. Nur 25 % der Patienten, die MTX erhielten, erreichten eine inaktive Erkrankung, während auf einer Dreifachkombination 40 %, und unter Kombinationstherapie mit MTX und Infliximab 68 % der Patienten diese Kriterien erfüllten. In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde eine ACR70-Response² nach 12 Monaten Behandlung bei 131 (51 %) der Patienten mit MTX unter oraler Gabe und bei 80 (53 %) der Patienten mit MTX als subkutane Gabe erreicht [187]. MTX kann zudem einen positiven Effekt auf das Fortschreiten von radiologisch festgestellten

² Die ACR-Response-Kriterien des American College of Rheumatology sind zusammengesetzte Kriterien, die eine Besserung von mindestens 3 aus 6 Kriterien eines sog. ‚Core Set‘ verlangen. Dazu gehört die Anzahl aktiver und der bewegungseingeschränkter Gelenke, subjektive Einschätzungen von Krankheitsaktivität durch den Arzt und Gesundheitszustand durch den Patienten, ein Parameter zur funktionellen Einschränkung sowie ein laborchemischer Entzündungsparameter. Eine ACR70-Response ist dann eine Besserung von mindestens 3 Parametern um mindestens 70% (und eine entsprechende Verschlechterung von nicht mehr als einem Parameter).

Gelenkschäden haben, was in zwei unkontrollierten Serien demonstriert wurde [188, 189].

1.5 Methotrexat in der Therapie der JIA

MTX ist das einzige csDMARD, das sowohl in Europa als auch in Nordamerika zur Behandlung der JIA zugelassen ist und eine solide wissenschaftliche Basis für seine Verwendung aufweisen kann. Als solches wird es von Kinderrheumatologen (und auch von internistischen Rheumatologen) in Umfragen weitaus am häufigsten für die Behandlung der JIA als csDMARD der ersten Wahl angegeben [132, 190-192].

In Zulassungsstudien für bDMARD bei JIA erhielten entweder alle oder ein signifikanter Anteil der Patienten gleichzeitig MTX [97, 98, 108, 120]. Mit Ausnahme von Etanercept benennen die Zulassungsdokumente der FDA bei bDMARD durchgehend entweder eine Monotherapie mit dem jeweiligen bDMARD oder eine Kombinationstherapie mit MTX [193]. Bei Adalimumab konnte gezeigt werden, dass Patienten mit MTX und Adalimumab eine niedrigere Schubrate zeigten als Patienten unter Monotherapie mit Adalimumab, auch wenn dieses Ergebnis aufgrund der Patientenzahl nicht statistisch signifikant war [98]. Patienten unter Kombinationstherapie mit MTX und Tocilizumab erreichten in höheren Raten die Kriterien PedACR70 bzw. PedACR90 als Patienten, die lediglich Tocilizumab erhielten [120]. Retrospektive Daten, einschließlich Untersuchungen aus dem deutschen Biologikaregister BIKER, zeigen jedoch u.a. für Etanercept uneinheitliche Ergebnisse in Hinblick auf zusätzlichen Nutzen von gleichzeitiger Behandlung mit MTX [194, 195].

Einen im klinischen Alltag wichtigen Begleiteffekt einer MTX Therapie bildet neben seiner antientzündlichen Wirkung der protektive Effekt von MTX bezüglich der Entwicklung neutralisierender Antikörper, die insbesondere TNF α -Inhibitoren auf Antikörperbasis unwirksam machen können [196]. Diese finden sich bei bis zu 40 % der RA-Patienten unter Therapie mit TNF α -Inhibitoren und führen zum Verlust der therapeutischen Wirkung durch Konkurrenz patienteneigener Antikörper mit dem bDMARD um die Bindungsstelle (neutralisierende Antikörper) oder rascheren Abbau des Medikaments (nicht-

neutralisierende/bindende Antikörper) [197]. Während beim Fusionsprotein Etanercept neutralisierende Antikörper keine wesentliche Rolle für den Verlust des Therapieerfolges haben, treten bei monoklonalen Antikörpern (Infliximab, Adalimumab, Golimumab u.a.) neutralisierende Antikörper regelhaft in unterschiedlicher Häufigkeit auf und führen auch bei Kindern mit JIA zu nachgewiesenen Wirkungsverlusten [198-200]. Die gleichzeitige Behandlung mit MTX kann die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern zwar nicht komplett stoppen, macht sie jedoch deutlich unwahrscheinlicher [201]. Dieser Effekt ist allerdings dosisabhängig und korreliert eng mit den Spiegeln von MTX-Polyglutamaten in der Zelle [202, 203].

Neue Behandlungskonzepte hinsichtlich aggressiver Therapie der polyartikulären JIA versuchen früh eine Behandlung mit MTX mit anderen csDMARDs und bDMARD zu kombinieren, um eine rasche Kontrolle der Krankheitsaktivität zu erreichen [204]. Die ACUTE-JIA-Studie verglich 59 Patienten mit polyartikulärer JIA und Erkrankungsdauer von unter 6 Monaten unter entweder Monotherapie mit MTX, MTX plus Infliximab oder unter der Kombination aus MTX, Sulfasalazin und Chloroquin [186]. Dabei war die Kombination aus MTX und Infliximab sowohl der MTX-Monotherapie als auch der csDMARD-Kombinationstherapie überlegen. Eine zweite Studie, der TRial of Early Aggressive drug Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis (TREAT-JIA, gesponsert von der CARRA), zielte auf eine frühe Remission [205]. Bei 85 JIA-Patienten mit polyartikulärer Erkrankung wurde ein plazebokontrollierter Vergleich zwischen MTX und MTX, Etanercept sowie oralem Prednisolon (0,5 mg/kg/Tag in einem Reduktionsschema über 17 Wochen) durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie war eine klinisch inaktive Erkrankung nach 6 Monaten, wobei die Dreifachtherapie keine signifikante Verbesserung über die MTX-Monotherapie zeigte. Weitere Analysen über 12 Monate zeigten jedoch eine signifikant höhere Remissionsrate in der Gruppe mit Dreifachtherapie, mit anhaltenden Verbesserungen über bis zu 39 Monate [206, 207]. Eine neuere Studie (BeSt for Kids) aus den Niederlanden vergleicht MTX gegenüber MTX mit initialem Prednisolon (0,5 mg/kg über 6 Wochen) und MTX mit Etanercept, jeweils bei polyartikulärer Arthritis [208]. Auch hier scheint sich in ersten Ergebnissen ein Trend zur Kombinationstherapie MTX und TNF-Blocker anzudeuten. In allen Studien ist jedoch

MTX praktisch in jedem Behandlungsarm vorhanden und stellt damit eine auf längere Sicht unersetzbare Therapieoption dar.

1.6 Methotrexat in der Therapie der JIA-assoziierten Uveitis

Eine Uveitis entwickelt sich bei Kindern mit JIA in etwa 12 bis 38 % der Patienten innerhalb von 7 Jahren nach Manifestation der Gelenksymptome [16, 22]. Die JIA-assoziierte Uveitis ist typischerweise eine chronische, uni- oder bilaterale anteriore Uveitis, die zu den häufigsten Formen der chronischen Augenentzündung im Kindesalter gehört [209]. Risikofaktoren sind laut der deutschen ICON-JIA-Studie vor allem junges Alter, positive antinukleäre Antikörper sowie eine allgemein hohe Krankheitsaktivität [210]. Trotz Screening und bestehender Behandlungsmöglichkeiten kann sich bei bis zu 15 % der Patienten mit JIA-assoziiierter Uveitis eine Sehstörung bis hin zur Erblindung beider Augen entwickeln [211]. Daher wird im Allgemeinen eine aggressive Therapie empfohlen, typischerweise in Form von immunsuppressiven Medikamenten (Abbildung 3).

Für die Behandlung der JIA-assoziierten Uveitis stehen topische und systemische Steroide, csDMARDs sowie zunehmend auch bDMARD zur Verfügung. Zur Therapie gibt es eine (2018 aktualisierte) deutsche S2k-Richtlinie der AWMF sowie eine spanische Richtlinie eines interdisziplinären Panels [18, 19, 129, 212]. Beide nennen als Indikation für eine systemische Immunsuppression mit csDMARDs eine nicht ausreichende Kontrolle der Entzündung nach drei Monaten topischer Therapie (bei schwerem Verlauf auch eher), oder wiederholte Rezidive nach Reduktion der topischen Therapie. [213] Ähnlich lauten auch die neueren Empfehlungen der 'Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe' (SHARE)-Gruppe, einer europäischen Initiative zur Optimierung und Verbreitung von diagnostischen und therapeutischen Behandlungsregimes für kinderrheumatologische Erkrankungen. Auch hier wird eine systemische Immunsuppression empfohlen – mit MTX als Mittel erster Wahl –, wenn eine Inaktivität nicht innerhalb von 3 Monaten erreicht wird [214].

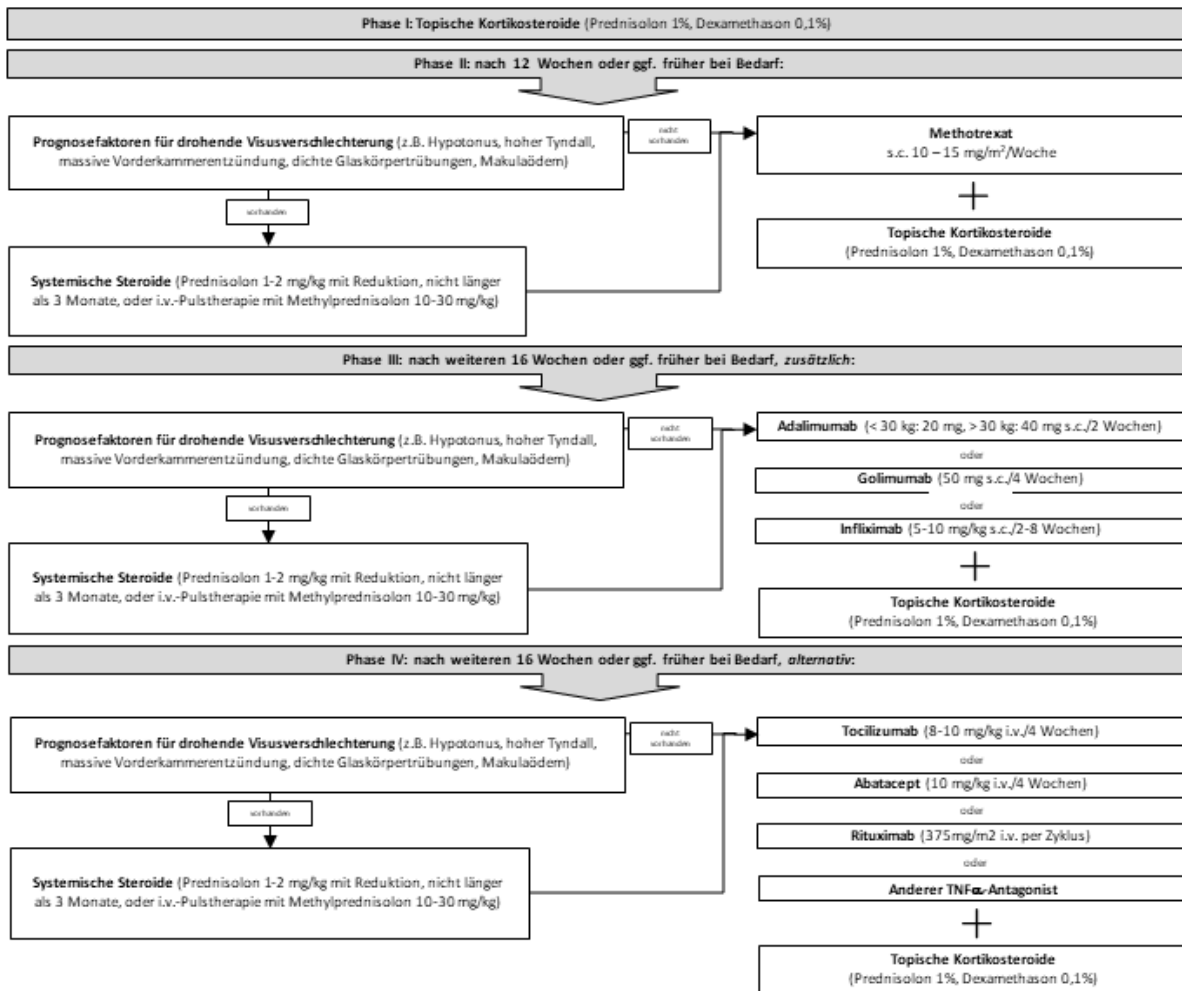


Abbildung 3: Schematischer Ablauf der medikamentösen Therapie bei Uveitis, modifiziert nach [212].

Herangezogen zur Therapie der Uveitis werden unterschiedliche csDMARDs, einschließlich MTX, Azathioprin, Tacrolimus und Cyclosporin A sowie Mycophenolatmofetil [215]. Dabei besteht die Datenlage für alle aufgezählten Medikamente lediglich aus Fallserien und retrospektiven Studien (im Fall von Cyclosporin A allerdings aus einer Fallserie mit mehr als 80 Kindern mit JIA) [216]; auch für MTX steht keine randomisierte, kontrollierte Studie zur Verfügung. Allerdings wurde hier eine sorgfältige Metaanalyse der vorhandenen Daten durchgeführt, die für MTX eine Verbesserung der Entzündungsaktivität in den betroffenen Augen bei 73 % der Patienten ergab, bei insgesamt neun untersuchten Studien mit 135 Patienten [217]. Neuere Daten zeigen auch, dass höher dosiertes MTX (> 15 mg/m²/Woche) bei nicht-infektiöser Uveitis

zu rascherer Remission bei vergleichbarem Nebenwirkungsspektrum führt [218]. Eine nordamerikanische kinderrheumatologische Organisation, die ‚Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance‘ (CARRA), hat kürzlich konsensusbasierte Behandlungspläne erstellt, um die Therapie der Uveitis zu standardisieren [213]. Auch hier ist eine unkontrollierte oder sich verschlechternde Uveitis unter topischen Steroiden Ausgangspunkt der Therapie. Der erste Behandlungsplan ist die Therapie mit MTX, andere csDMARDs werden nur noch als ‚third-line therapy‘ in Betracht gezogen.

Nur nach Versagen einer Therapie mit csDMARDs über mindestens 3 Monate wird nach allen aktuellen Richtlinien eine zusätzliche Therapie mit bDMARD empfohlen. Dabei haben sich die monoklonalen Antikörper gegen TNF α , d.h. Infliximab, Adalimumab und Golimumab, als die wirksamste Alternative herausgestellt, die auch gegen eine gleichzeitig bestehende Arthritis therapeutisch wirksam ist [215]. Eine doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Studie zu Adalimumab in Kombination mit MTX wurde vorzeitig beendet aufgrund offensichtlicher Effektivität, nach Randomisierung von 90 aus 114 geplanten Patienten [219]. Die Analyse des primären Endpunkts ‚Zeit bis zu Behandlungsversagen‘ zeigte einen deutlich positiven Effekt für Adalimumab, bei vergleichbaren Nebenwirkungsraten zwischen Adalimumab und Plazebo. In der Folge wurde für Adalimumab dann auch im September 2017 von der European Medicines Agency die Zulassung zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 2 Jahren erweitert [220]. Eine Metaanalyse an 229 Kindern mit Uveitis zeigte eine ähnliche Wirksamkeit von Adalimumab und Infliximab, wobei Langzeitdaten von Adalimumab nach 40 Monaten eine höhere Rate an bleibenden Remissionen im Vergleich zu Infliximab zeigte (60 % gegenüber 19 %) [221, 222]. Im Vergleich dazu ist Etanercept, als nicht-monoklonaler TNF α -Antagonist, für die Uveitis nicht empfohlen; eine kleine doppelblinde randomisierte Studie bei 12 Patienten zeigte keinen Unterschied zwischen Medikament und Plazebo [223]. Andere biologische Medikamente, die bei der Therapie der JIA eingesetzt wurden, werden ebenfalls zur Behandlung der therapierefraktären Uveitis herangezogen. Die Datenlage besteht bei diesen Wirkstoffen jedoch nur aus Fallserien: die Wirksamkeit von Abatacept wurde in einer kleinen Fallserie mit sieben Patienten demonstriert [224]. Eine größere internationale Fallserie zeigte eine vergleichbare Wirkung bei Einsatz vor bzw.

nach TNF α -Antagonisten [225]. Tocilizumab hat sich in einer retrospektiven Studie vor allem bei schwerer Uveitis mit Makulaödem als effektiv erwiesen [226].

1.7 Methotrexat in der Therapie anderer kindlicher rheumatischer Erkrankungen

Methotrexat hat nicht nur einen festen Platz in der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis und der begleitenden Uveitis, sondern auch eine Rolle in der Therapie anderer kindlicher rheumatischer Erkrankungen. Allerdings besteht hier in praktisch allen Fällen keine entsprechende Zulassung. Bei systemischem Lupus erythematoses hat eine erste Studie wenig steroidsparende Effekte von MTX gezeigt [227]. Eine randomisierte Studie ergab jedoch wenig später einen signifikanten Effekt auf Gelenk- und Hauterscheinungen der Lupuserkrankung [228]. Entsprechend hat sich MTX bei der Therapie vor allem der Gelenkerscheinungen bei systemischem Lupus etabliert.

Bei juveniler Dermatomyositis haben bereits frühe Studien demonstriert, dass MTX auch bei steroidresistenten Patienten die Körperkraft verbessert und andere Zeichen der Krankheitsaktivität reduzieren kann [229-231]. Frühe, aggressive Therapie reduziert zusätzlich Kalzinosen und andere Folgeerscheinungen der Krankheit [232]. Entsprechend ist MTX Teil der konsensusbasierten Behandlungspläne sowohl der CARRA als auch der deutschen Kommission PRO-KIND der GKJR [233-237].

Für Sklerodermie ist MTX sowohl in der systemischen als auch in der lokalisierten Form Mittel der Wahl für die Behandlung der Hautsymptome. Bei lokalisierter Sklerodermie hat sich Methotrexat mit und ohne Steroide in retrospektiven Fallserien als wirksam erwiesen [238-241]. Entsprechend ist es in den aktuellen CARRA-Leitlinien führend vertreten [242, 243]. Für systemische Sklerodermie gibt es ebenfalls Daten, die eine Verbesserung der Hautbeteiligung zeigen [244, 245]. Daher wird es v.a. bei früher Erkrankung ohne Organbeteiligung, die andere Immunsuppressiva notwendig machen, gerne eingesetzt.

Weitere Anwendungsgebiete für MTX in der Kinderreumatologie sind u.a. Vaskulitiden, nicht-bakterielle Osteomyelitis und Sarkoidose [246-249].

2. Zusammenfassende Darstellung eigener Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

2.1 Stellenwert von Methotrexat in der Therapie der JIA

P1 - **Hügler B**, Haas JP, Benseler SM. Treatment preferences in juvenile idiopathic arthritis - a comparative analysis in two health care systems. *Pediatric Rheumatology* 2013; 11(1):3.

P2 - **Hügler B**, Horneff G. The Role of Synthetic Drugs in the Biologic Era: Therapeutic Strategies for Treating Juvenile Idiopathic Arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2016; 17(5):703-714.

Die JIA wird heutzutage hauptsächlich mit einer Kombination aus antientzündlichen und immunmodulierenden Medikamenten behandelt, in Kombination mit Krankengymnastik, physikalischer Therapie und Ergotherapie [74]. Die Einführung von csDMARDs und, später, bDMARD wie z.B. TNF α -Antagonisten haben die Behandlung über die letzten drei Jahrzehnte wesentlich verändert, was sich auch in den o.g. Richtlinien widerspiegelt [87, 250, 251].

In praktisch allen Bereichen der Versorgung rheumatischer Patienten sind Unterschiede in der ärztlichen und pflegerischen Praxis beschrieben worden [252]. Studien, die bevorzugte Behandlungsstrategien innerhalb einzelner Länder untersuchen, haben Unterschiede selbst bei einfachen Prozeduren wie Gelenkinjektionen gezeigt [191]. Die Wahl der Behandlung wird nicht nur durch die aktuelle Datenlage, sondern auch durch etablierte Praktiken, individuelle Erfahrung und besonders auch durch die Verfügbarkeit bestimmter Medikamente und Behandlungsmöglichkeiten beeinflusst [190, 253].

Um die unterschiedlichen verwendeten Praktiken aufzuzeigen, wurde im Rahmen einer internationalen Zusammenarbeit eine Umfrage unter Kinderrheumatologen (Mitgliedern der GKJR und der CAPRI) in Deutschland und Kanada zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis anhand von standardisierten Fallvignetten durchgeführt [132]. Insgesamt zeigte sich in unterschiedlichen Bereichen, einschließlich medikamentöser Therapie und Einsatz von intraartikulären Steroiden, eine weitgehend einheitliche Therapie auf beiden Kontinenten, was den Einfluss der inzwischen weitverbreiteten

Behandlungsrichtlinien weltweit demonstriert. Insbesondere die dominante Stellung von MTX als primärem csDMARD wurde bei der Behandlung der rheumafaktor-negativen Polyarthrititis deutlich. Hier gaben 100 % der kanadischen und deutschen Kinderrheumatologen dies als primäre Therapieoption an. Unterschiede zwischen den Gruppen treten in dieser Umfrage erst auf bei Umstellung auf zusätzliche csDMARDs oder bDMARD nach Versagen des ersten csDMARD (bei der Behandlung der seronegativen Polyarthrititis). Ein wesentlicher Unterschied fand sich auch bei der Verschreibung von Physiotherapie der Oligoarthrititis und Polyarthrititis, wo 86 % bzw. 90 % der deutschen Ärzte regelmäßige Krankengymnastik anstelle von Eigenübungen zu Hause empfehlen, im Vergleich zu 14 % bzw. 15 % in Kanada.

Die hier genannte Übersichtsarbeit beschreibt den hohen Stellenwert von csDMARDs, insbesondere MTX, als first-line Medikamente für die meisten Kategorien der JIA, insbesondere im Kontext der internationalen Behandlungsrichtlinien. Aufgeführt wird eine erhebliche Menge an Literatur, die die Wirksamkeit dieser Medikamente belegt und weitere Forschung zur optimalen Verwendung im klinischen Alltag erlaubt, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit bDMARD.

2.2 Gibt es Alternativen zu MTX in der Therapie der JIA-assoziierten Uveitis?

P3 - Bichler J, Benseler SM, Krumrey-Langkammerer M, Haas JP, **Hügler B**. Leflunomide is associated with a higher flare rate compared to methotrexate in the treatment of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2015;44(4):280-3.

Die chronische anteriore Uveitis ist eine häufige Komplikation der JIA, die zu erheblichen Langzeitschäden am Auge führen kann, einschließlich einem Visusverlust im frühen Alter [17, 22]. MTX hat als csDMARD der ersten Wahl und als Kombinationspartner für die oben angeführten bDMARD eine Kernrolle in der Therapie der Uveitis [18, 254]. Die anderen in den Leitlinien genannten csDMARDs (Azathioprin, Cyclosporin A und Tacrolimus) werden aufgrund von mangelnder Wirksamkeit nicht mehr zur Therapie der Arthritis bei der JIA eingesetzt [74]. Häufigstes alternatives csDMARD zu MTX ist das Leflunomid, ein Inhibitor der Pyrimidinsynthese in Tablettenform, der bei

Gelenkmanifestationen eine nachgewiesenen vergleichbare Effektivität zu MTX zeigt. [90]. Dabei stellt sich jedoch häufig die Frage nach der Wirksamkeit einer Behandlung auf eine gleichzeitig bestehende Augenbeteiligung bei JIA.

Die vorgelegte Arbeit stellt eine retrospektive Vergleichsstudie zwischen MTX und Leflunomid bei Kindern mit JIA-assoziiertes Uveitis dar [255]. Es wurden die Schubhäufigkeiten bei Patienten verglichen, die nacheinander beide Medikamente erhielten. Dabei konnte gezeigt werden, dass Schübe der Uveitis unter Therapie mit Leflunomid deutlich häufiger auftreten als unter Therapie mit MTX. MTX erweist sich auch hier als das überlegene csDMARD bei JIA-begleitender Uveitis. Dabei besteht jedoch wahrscheinlich sowohl anhand von Daten aus Mausmodellen als auch in retrospektiven Daten an Patienten bei der Uveitis zumindest eine höhere Wirksamkeit von Leflunomid als von Cyclosporin A [216, 256, 257].

2.3 Methotrexat-Intoleranz

P4 - van Dijkhuizen EH, Pouw JN, Scheuern A, **Hügler B**, Hardt S, Ganser G, Kümmerle-Deschner JB, Horneff G, Holzinger D, Bulatović Čalasan M, Wulffraat NM. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2016; 34(1):148-154.

P5 - Scheuern A, Tyrrell P, Haas JP, **Hügler B**. Countermeasures against Methotrexate Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis instituted by Parents show no Effect. *Rheumatology* 2017; 56(6):901-906.

P6 - Scheuern A, Fischer N, McDonald J, Brunner HI, Haas JP, **Hügler B**. Mutations in the MTHFR gene are not associated with Methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2016; 14:11.

P7 - **Hügler B**, Scheuern A, Dollinger S, Fischer N, Haas JP. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism Is Associated with Nocebo Effects, but Not with Methotrexate Intolerance in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2017; 46(6):502-503.

P8 - **Hügler B.** MTX-Intoleranz bei Kindern und Jugendlichen mit juvenile idiopathischer Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2019; 78(7):620–626

P9 - **Hügler B,** van Dijkhuizen EHP. MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2020; 59(7):1482–1488.

Die Therapie mit MTX auch in den in der Rheumatologie verwendeten niedrigen Dosen kann zu UAW führen, einschließlich abdominellen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen [74, 166, 258, 259]. Die genauen Wirkmechanismen dieser UAW sind noch unbekannt. Im Verlauf können diese gastrointestinalen Beschwerden nach MTX-Einnahme zu Beschwerden vor der MTX-Gabe (antizipatorisch) oder sogar lediglich beim Denken an MTX (assoziativ) auftreten. Diese sog. MTX-Intoleranz in der Form von antizipatorischer oder assoziierter Nausea zeigt die typischen Merkmale einer konditionierten Reaktion (*conditional response*), indem ein ursprünglich neutraler Stimulus durch seine Verbindung (Assoziation) mit einem unkonditionierten Stimulus (US) zu einer konditionierten Reaktion auch in Abwesenheit des US führt [178, 260]. MTX-Intoleranz tritt bei Kindern wesentlich häufiger auf als bei Erwachsenen und wurde bei bis zu 50 % der Patienten unter MTX-Therapie beobachtet [173, 261]. Sie manifestiert sich in aller Regel innerhalb des ersten Jahres der Behandlung und verschlechtert sich im Verlauf [262]. Dabei führt sie nicht selten trotz ansonsten fehlender Zeichen einer Toxizität und bestehender Wirksamkeit zum Abbruch der Therapie [178]. Eine holländische Studie beschrieb 2011 ein validiertes Instrument zur Messung von MTX-Intoleranz, der Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS), der auch die Grundlage für die hier vorgestellten Arbeiten darstellt [173]. Der MISS besteht dabei aus vier Domänen: abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Verhaltensänderungen. Er bestimmt die Symptome nach MTX-Gabe, sowie antizipatorische und assoziative Symptome. Verhaltensänderungen umfassen Ruhelosigkeit, Reizbarkeit und Verweigerung von MTX, die als Folge von MTX-induzierten gastrointestinalen Symptomen oder in Erwartung derselben entstehen. Bei insgesamt 12 Items, die bis zu 3 Punkte erreichen können, wird MTX-Intoleranz definiert als ≥ 6 Punkte sowie mindestens ein antizipatorisches oder assoziatives Symptom oder eine Verhaltensänderung.

In einer internationalen Kooperation mit dem University Medical Center Utrecht wurde eine Querschnittsstudie an insgesamt 179 pädiatrischen Patienten unter MTX durchgeführt, bei der die Häufigkeit der MTX-Intoleranz mit 40 % der untersuchten Patienten bestätigt wurde [263]. Es zeigte sich, dass die ausschließlich subkutane Gabe mit einem höheren Risiko der Entwicklung einer MTX-Intoleranz assoziiert ist. Die häufig geäußerte Vermutung, dass die subkutane Gabe von MTX zu weniger UAW führt als die orale Gabe, scheint damit sehr unwahrscheinlich.

Die MTX-Intoleranz stellt ein dringendes Problem in der Behandlung von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen dar; die antizipatorische Nausea und das Erbrechen, das mit der MTX-Therapie verbunden ist, führt beim Kind zu deutlichen Beeinträchtigungen und kann das Familienleben und den schulischen Erfolg stark stören [264]. Gleichzeitig hat eine Non-Compliance mit MTX mit daraus folgender notwendiger Umstellung auf andere Medikamente negative medizinische und ökonomische Folgen. Bisher ist noch keine wirksame Maßnahme gegen MTX-Intoleranz bekannt. Ondansetron und andere Antiemetika wurden mit geringem Erfolg ausgetestet, um Erbrechen und MTX-Intoleranz bei Kindern und bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu verhindern [265, 266]. Es bestehen außerdem verschiedene nichtmedizinische Maßnahmen zur Behandlung der Chemotherapie und anderer Ursachen für chronische Übelkeit, z.B. Akupressurarmbänder. Die hier aufgeführte Studie, in der Patienten mit MTX-Intoleranz über einen sechsmonatigen Zeitraum beobachtet wurde, hatte vor allem zwei Fragestellungen [267]: I. Verändert sich die MTX-Intoleranz im Verlauf? II. Sind ‚konventionelle‘ Gegenmaßnahmen, die Eltern oder die betreuenden Ärzte gegen MTX-Intoleranz anwenden, wirksam? Es zeigte sich, dass über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten die MTX-Intoleranz stabil blieb. Patienten mit MTX-Intoleranz schienen von Gegenmaßnahmen (eingeteilt in: heimliche Gabe, Geschmacksüberdeckung, Antiemetika und alternativmedizinische Maßnahmen) nicht zu profitieren. In manchen Fällen führte die Einführung von Gegenmaßnahmen sogar zu noch stärkerer MTX-Intoleranz.

Wie oben ausgeführt scheint die Mehrheit der Fälle von MTX-Intoleranz eine konditionierte Antwort darzustellen. Die ursprünglichen Ursachen der MTX-Intoleranz

sind jedoch unbekannt. In einer Studie wurde die Möglichkeit eines subklinischen toxikologischen Effektes als für den Symptomenkomplex ursächlichen, ‚heimlichen unbedingten Reiz‘ untersucht [268]. Zwei Mutationen im Gen für die Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), C667T und A1298C, sind die häufigste Ursache für Medikamententoxizität in der hochdosierten MTX-Therapie, da sie zu einem verzögerten Medikamentenabbau führen [7]. Die Studie zeigte keine Korrelation zwischen den beiden MTHFR-Mutationen und MTX-Intoleranz in einer großen Kohorte von JIA-Patienten. Das Fehlen von Assoziationen zwischen Mutationen im MTHFR-Gen und MTX-Intoleranz in der hier berichteten Studie demonstriert so, dass erhöhte Spiegel von MTX (und Homocystein) als heimlicher unbedingter Reiz unwahrscheinlich sind [268]. Eine zweite Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und der Entwicklung von MTX-Intoleranz. COMT ist ein wichtiges Enzym des Dopaminkatabolismus; Veränderungen der Aktivität können zu erhöhten Dopaminspiegeln im präfrontalen Kortex führen, was Prozesse in Zusammenhang mit dem Placeboeffekt beeinflussen kann, u.a. Belohnung, Schmerzen, Gedächtnis und Lernen [269]. Mutationen im COMT-Gen, insbesondere die häufige Val158Met-Mutation, sind ein möglicher Biomarker für eine Placeboreaktion und sind assoziiert mit einer erhöhten Rate an Nozeboeffekten unter Therapie mit Cyclosporin A [270]. Der Begriff Nozebo beschreibt hier in Analogie zum Placebobegriff die Entwicklung von negative Effekten, die Medikamenten zugeschrieben werden, in aller Regel in der Placebogruppe einer klinischen Studie [177]. In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Val158Met-Mutation im COMT-Gen und dem Auftreten von MTX-Intoleranz untersucht. Die Val158Met-Mutation fand sich in gleicher Häufigkeit bei JIA-Patienten mit und ohne MTX-Intoleranz. Bisher gibt es also keine Hinweise auf eine genetische Prädisposition für eine MTX-Intoleranz, weder über eine mögliche Toxizität, noch über eine Tendenz zur Nozeboreaktion.

Die genannten Arbeiten entstanden im Rahmen der Betreuung einer medizinischen Promotionsarbeit (Fr. Andrea Scheuern) am Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie.

Eine Zusammenfassung über den aktuellen Stand der Forschung wurde auch als Übersichtsartikel publiziert, sowohl in deutscher als auch inzwischen in englischer Sprache [271, 272].

2.4 Therapie der Methotrexat-Intoleranz mittels EMDR

P10 - Höfel L, Eppler B, Storf M, Schnöbel-Müller E, Haas JP, **Hügler B**. Successful Treatment of Methotrexate Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis Using Eye Movement Desensitization and Reprocessing – Treatment Protocol and Preliminary Results. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16:11.

Die oben beschriebenen Ergebnisse demonstrieren, dass die MTX-Intoleranz eine große, wenn nicht die größte Hürde in der Therapie der JIA mit MTX darstellt. Auf der Suche nach Möglichkeiten, diesen Kindern zu helfen und eine Fortsetzung der MTX-Therapie zu ermöglichen, wurde eine Arbeitsgruppe aus ärztlichen und psychologischen Mitarbeitern am Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie gebildet. Aus mehreren Therapieansätzen wurde eine Behandlung mit Eye Movement Desensitization and Reprocessing als der erfolgversprechendste Ansatz ausgewählt.

EMDR (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*) ist eine „reprocessing therapy“, bei der unverarbeitete Gedächtnisinhalte, die letztendlich zu einer psychischen Störung führen, reprozessiert, d.h. verarbeitet werden. Die Entwicklerin, Francine Shapiro, beschreibt die physiologische Wirkung eines Traumas oder einer negativen Erinnerung als ein „Einfrieren einer Information“. Die bilaterale Stimulation durch Augenbewegungen beim EMDR soll eine Gegenwirkung zu diesem Prozess darstellen und Weiterverarbeitung und adaptive Integration dieser „eingefrorenen Informationen“ bewirken. Dadurch lassen sich traumatische Erinnerungen auflösen, verbunden mit der Neutralisierung des negativen Affekts, was zu einer kognitiven Umstrukturierung führt [273]. Eine Metaanalyse belegt die Wirksamkeit von EMDR auch bei Kindern[274].

Es wird eine offene Studie durchgeführt am Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie an Kindern mit MTX-Intoleranz und fortbestehender Notwendigkeit einer MTX-Therapie. Die Intervention besteht aus einer ausführlichen, schematisierten

Anamnese mit einer folgenden Edukationssitzung (ca. 1 Stunde) zur Methode, an deren Ende die Technik erstmals kurz mit Verankerung eines sog. Wohlfühlortes durchgeführt wird. Die eigentlichen Therapiesitzungen erfolgen in den nächsten 10 Tagen, jeweils mit 1-2 Tagen Abstand, über jeweils ca. 45 Minuten.

Die ersten Ergebnisse, hier mit dem Therapieprotokoll veröffentlicht, demonstrieren, dass EMDR zur Therapie der MTX-Intoleranz eindeutig wirksam ist. Alle 18 untersuchten Patienten zeigten nach der zweiwöchentlichen Therapie geringere Symptome, was sich in einem deutlichen Rückgang des MISS zeigte. Allerdings war nach 4 Monaten in etwa der Hälfte der Fälle ein Wiederauftreten der Symptome zu verzeichnen, wenn auch in reduzierter Form. Nichtsdestotrotz führte die Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Therapiegruppe.

Aktuell wurden etwas über 50 Patienten behandelt, mit vergleichbaren Ergebnissen (Stand August 2020, nicht publizierte Daten). Geplant ist eine Erweiterung der Studie mit taktilen BLAST-Armbändern. BLAST (Bi-Lateral Alternating Stimulation – Tactile) ist eine nicht-invasive Methode, bei der mittels beidseitigen Armbändern eine abwechselnde Stimulation über Vibrationen erzeugt wird. Zusätzliche, alternierende rhythmische sensorische Stimulation (sowohl taktil als auch auditorisch) erbringen einen statistisch signifikanten Vorteil bei EMDR-Therapie für PTSD [275]. Diese Armbänder sollen die Therapieadhärenz der Patienten steigern und die Langzeitwirksamkeit der EMDR-Therapie verbessern.

3. Diskussion

Die Therapie des kindlichen Gelenkrheumatismus befindet sich seit der Jahrtausendwende im Umbruch. Zusätzlich zu den csDMARDs, die in den zwei vorangegangenen Jahrzehnten wesentliche Erfolge ermöglichten, stehen jetzt bDMARD zur Verfügung, die eine nebenwirkungsarme, hochwirksame Behandlung der Gelenkentzündung versprechen. Trotzdem hat MTX weiter seine zentrale Stellung in der

Arthritistherapie im Kindes- und Jugendalter inne und ist zudem der wichtigste Partner bei Kombinationstherapien.

3.1 Stellenwert von Methotrexat im Kontext aktueller Richtlinien.

Zu Beginn der kinderrheumatologischen Forschung wurden die Auswirkungen und Langzeitfolgen der juvenilen Arthritis eher unterschätzt. Gleichzeitig bestand v.a. aus den Erfahrungen der Krebstherapie die Vorstellung, dass immunsuppressive Medikamente hoch toxisch sind und soweit möglich eingespart werden sollten [276]. Dies führte zu einer Behandlungsstrategie mit stufenweiser Eskalation (sog. Pyramidentherapie), entsprechend einer Beurteilung durch erfahrene Behandler. Im Allgemeinen begann die Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika, die einen überproportional großen Raum einnahmen [277]. Bei Ineffektivität wurden diese durch Steroide und länger wirksame Medikamente wie Penicillamin, Gold oder Antimalaria-Medikamente ergänzt [278]. Diese Abfolge dauerte häufig mehr als ein Jahr, bis der Patient überhaupt eine antirheumatische Therapie erhielt.

Mit Beginn der letzten Dekade des 20. Jahrhunderts und der Verbreitung von MTX und anderen wirksamen und nebenwirkungsarmen Immunsuppressiva sowie zunehmender Verfügbarkeit von Langzeitdaten zur JIA wurden diese Therapieschemata in Zweifel gezogen [279]. Im weiteren Verlauf wurden antirheumatische Medikamente, die bereits ihre Wirksamkeit bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis erwiesen hatten, zunehmend auch in Studien an Kindern untersucht. Die relativ rasche Zulassung neuer, wirksamer antirheumatischer Medikamente hat zu einer gewissen Uneinheitlichkeit über Zeitpunkt und Reihenfolge ihres Einsatzes geführt. Unter anderem durch die Diskussion des nicht auszuschließenden Risikos der Malignomentwicklung bei TNF-Inhibitoren haben die hergebrachten csDMARDs an Stellenwert wieder gewonnen [280]. Vor diesem Hintergrund haben verschiedene kinderrheumatologische Fachgesellschaften Richtlinien zur medikamentösen Therapie aufgestellt.

Die GKJR hat bereits 2008 umfassende Leitlinien für die Therapie der JIA entwickelt, als erste Fachgesellschaft weltweit [123]. Diese wurden 2011 entsprechend den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

(AWMF) als S3-Leitlinien erweitert [122]. Die Leitlinien versuchen dabei, wissenschaftlich fundierte Empfehlungen zu allen Therapiebereichen zu geben. Für die Behandlung der polyartikulären Arthritis wird eine Abfolge mit nichtsteroidalen Antirheumatika mit oder ohne begleitende Steroide, MTX und – im Falle persistierender Krankheitsaktivität – eine Erweiterung um bzw. eine Umstellung auf einen TNF-Blocker vorgeschlagen. Dabei wird jedoch keine Empfehlung über die einzelnen Therapieschritte bzw. über den Zeitpunkt der nächste Eskalationsstufe gegeben. Die aktuellen, durch die GKJR erarbeiteten Leitlinien wurden Ende 2019 von der AWMF veröffentlicht, diesmal erneut als konsensbasierte S2-Leitlinie [105]. Dabei wird betont, dass Kinder und Jugendliche rasch einem Kinder- und Jugendrheumatologen vorgestellt werden sollten und zeitnah eine augenärztliche Uveitis-Diagnostik erfolgen sollte. Therapieziel ist inzwischen eine möglichst komplette Entzündungskontrolle und die Verhinderung von Folgeschäden durch die frühestmögliche medikamentöse Behandlung einer aktiven JIA. MTX wird hier immer noch als “das DMARD der ersten Wahl zur Behandlung der nicht-systemischen Verlaufsformen der JIA” bezeichnet, nur für die systemische Arthritis und die isoliert axiale enthesitis-assoziierte Arthritis wird keine uneingeschränkte Empfehlung abgegeben.

Neben den Richtlinien der GKJR wurden in den letzten Jahren in mehreren Ländern Behandlungsrichtlinien für die Behandlung der JIA formuliert [87, 125, 126, 281]. In diesen wird der wissenschaftliche Konsensus zur Behandlung der JIA dargestellt, um die Behandlungsstrategien möglichst zu standardisieren. Insbesondere die Publikation der Richtlinien der ACR 2011 hatten einen Rahmen geschaffen, wann und wie csDMARDs und bDMARD in der Behandlung der JIA verwendet werden sollten [87]. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Richtlinien sind insgesamt jedoch minimal; in allen Richtlinien werden NSAR und intraartikuläre Steroide als Therapie erster Wahl für die Oligoarthritis angesehen. Bei Therapieversagen oder im Fall einer polyartikulären Manifestation bleibt MTX das Mittel der Wahl. Als Alternative wird, trotz fehlender Zulassung für Kinder, Leflunomid zumindest bei polyartikulärer Arthritis in allen aktuellen Richtlinien genannt [87, 122, 126, 281]. Sulfasalazin „kann eine geeignete Behandlung bei Patienten aus der Kategorie der enthesitis-assoziierten Arthritis“ laut den ACR-Richtlinien darstellen, oder nach den deutschen Leitlinien bei HLA-B27 positiven JIA-Patienten [87, 122]. Eine Überarbeitung der ACR-Richtlinien 2013 bekräftigte zumindest

die Position von Leflunomid als Therapiealternative zu MTX bei systemischer Arthritis [125]. Die aktuellen Richtlinien der ACR für die Behandlung der 'nicht-systemischen' Polyarthritis (sowie systemische Arthritis und enthesitis-assoziierte Arthritis) sind im Wesentlichen unverändert; lediglich eine vorsichtige Empfehlung zur subkutanen Therapie mit MTX statt der oralen Alternative ist hier neu [124]. Für MTX speziell gab es 2017 auch ein Treffen der italienischen MARAJIA-Arbeitsgruppe ('Methotrexate Advice and RecommendAtions on Juvenile Idiopathic Arthritis'), bei der aus der aktuellen Literatur nochmals insgesamt neun Empfehlungen erarbeitet wurden; es ergaben sich jedoch keine substantiellen Änderungen zur geübten Praxis [282].

Die oben beschriebene nordamerikanische CARRA hat bereits 2012 zusätzliche konsensusbasierte Behandlungspläne erstellt, um die Therapie der JIA zu standardisieren. Dazu benützte sie internetbasierte Umfragen von Mitgliedern anstelle von Expertenmeinungen auf der Basis der publizierten Literatur. Diese Behandlungspläne versuchen, Variationen in der täglichen Praxis in eine kleine Anzahl von standardisierten Behandlungsschemata zu kondensieren, um ein großes Spektrum an Erfahrungen und praktischen Vorgehensweisen zu erfassen. Die ersten Behandlungspläne zielten auf die systemische JIA und unterschieden sich in der Wahl des hauptsächlich verwendeten Medikaments (Kortikosteroide, Anakinra, Tocilizumab oder MTX) [283]. Nur einer dieser Pläne verwendete MTX zu Beginn, aber alle Pläne erlaubten die Einführung binnen 3 Monaten nach Therapiebeginn; Leflunomid und andere csDMARDs werden in diesen Plänen nicht besprochen. Eine aktuellere Publikation beschreibt Behandlungsstrategien für die polyartikuläre JIA [130]: drei Pläne werden beschrieben, die entweder eine Eskalation von csDMARDs auf bDMARD vorsehen, mit einer Kombinationstherapie aus beidem beginnen, oder sich auf bDMARD beschränken. Im letzteren Fall können csDMARDs nach drei Monaten in die Therapie eingeführt werden. Dieser Konsensusplan differenziert allerdings nicht zwischen MTX, Leflunomid oder Sulfasalazin.

3.2 Methotrexat-Intoleranz als Hürde in der JIA-Therapie

Der häufigste Grund für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Wirkungen ist die MTX-Intoleranz, mit Übelkeit und Verweigerung der fortgesetzten Medikamentengabe [166, 178]. Bei Erwachsenen mit rheumatischen Erkrankungen liegt die Prävalenz der MTX-Intoleranz bei ca. 10 %, während antizipatorische Nausea bei MTX unter Chemotherapie bei Kindern und Erwachsenen bei etwa 20 % beschrieben wird [176, 284]. Kinder mit JIA entwickeln bis zu 50 % unter Therapie mit MTX eine Form der Intoleranz [173]. Sie tritt meistens im ersten Jahr der Behandlung auf und verschlechtert sich dann weiter [262]. Bestätigt wurde dies nochmals in einer neueren dänischen Studie im direkten Vergleich zwischen Kindern mit JIA und akuter lymphatischer Leukämie, es zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an JIA-Patienten mit MTX-Intoleranz und ein deutlich höherer MISS-Score (im Median 8, gegenüber 1 bei ALL) [285].

In der in dieser Arbeit beschriebenen Studie konnte gezeigt werden, dass in einer großen Kohorte mit bestehender MTX-Intoleranz die Intoleranzsymptomatik über einen Zeitraum von 6 Monaten konstant bleibt, mit einem Trend zu weiterer Verschlechterung [267]. Die Ursache für den deutlichen Unterschied zu Patienten unter Chemotherapie und zu erwachsenen Patienten ist nicht klar. Es ist möglich, dass der MISS-Fragebogen zu sensitiv ist und daher die MTX-Intoleranz überschätzt; andere auf Fragebögen basierende Studien haben jedoch noch höhere Raten an MTX-Intoleranz bei Jugendlichen mit JIA gezeigt [261]. Der Erwerb von MTX-Intoleranz ist möglicherweise auch ein kumulativer Prozess, so dass die höheren Raten bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen die Folge der in aller Regel längeren Therapiedauer sind im Vergleich zur Chemotherapie.

Die Ursachen der MTX-Intoleranz sind unbekannt. MTX-Intoleranz in der Form der antizipatorischen oder assoziativen Übelkeit und Erbrechen zeigt typische Merkmale einer bedingten Reaktion der klassischen Konditionierung [260]. Im Falle einer Chemotherapie ist die unbedingte Reaktion ohne Frage die medikamenten-induzierte Übelkeit; in der niedrig-dosierten MTX-Therapie ist Übelkeit jedoch vergleichsweise seltener, und antizipatorische Nausea ist auch ohne vorangehende Übelkeit nach MTX-Gabe möglich [173, 179]. Umgekehrt ist die antizipatorische Übelkeit bei anderen

antirheumatischen Medikamenten selten, trotz vergleichbarer Häufigkeit von Übelkeit nach Behandlung [286]. In einer aktuellen Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen Stress ('anxiety', gemessen mit dem Beck Youth Inventories-Anxiety Inventory) und MTX-induzierter Übelkeit, nicht aber mit dem MISS, was den komplexen Zusammenhang unterstreicht [287].

Daher ist anzunehmen, dass zusätzliche Faktoren zur Entstehung der MTX-Intoleranz bei juveniler idiopathischer Arthritis beitragen. Eine mögliche Hypothese ist eine subklinische Toxizität, die einen heimlichen unbedingten Reiz darstellen könnte. Die am häufigsten untersuchten Toxizitätsfaktoren in der hochdosierten MTX-Therapie sind Mutationen im Gen für MTHFR. MTHFR katalysiert die Konversion von 5,10-Methylen tetrahydrofolat zu 5-Methyltetrahydrofolat im Folsäurezyklus und spielt daher eine wichtige Rolle in der Nukleotid-Biosynthese, auch wenn der genaue biologische Mechanismus noch unklar ist [154]. Eine pharmakologische Methode zur Bekämpfung der MTX-Intoleranz, das sog. 'pharmacological conditioning', mit abwechselnden Gaben von hohen und niedrigen MTX-Dosen will dieses Konzept überprüfen; bisher sind allerdings noch keine entsprechenden Studien zur Überprüfung durchgeführt worden [288].

Als alternatives Erklärungsmodell bietet sich eine Nozeboreaktion an, die ebenfalls durch klassische Konditionierung erklärt werden könnte [175]. Enzyme des Dopaminstoffwechsels, wie zum Beispiel das COMT-Gen, können mit Placeboeffekten assoziiert sein, was sich an der Assoziation zwischen häufigen Mutationen wie z.B. der Val158Met-Mutation und einer erhöhten Rate an Nozeboeffekten zeigt [269, 270]. Die hier beschriebene Studie zeigt jedoch keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MTX-Intoleranz und ebendieser Val158Met-Mutation [289]. Die Ursache für die MTX-Intoleranz bleibt damit weiterhin unklar.

Weit verbreitete Empfehlungen zur Behandlung von MTX-Intoleranz bestehen aus der Gabe von Folsäure, der Änderung von Dosis oder Verabreichungsart oder der Gabe von Antiemetika vor oder nach der Gabe von MTX [179, 290]. Diese Empfehlungen sind aktuell lediglich durch persönliche Erfahrungen und Anekdoten gestützt. Gerne werden auch alternativmedizinische Präparate und Methoden eingesetzt, wie z.B.

Akupressurarmbänder, die mittels eines Plastikknäufes Druck auf den sog. ‚Nei Kuan‘-Akupressurpunkt ausüben. Diese wurden bereits erfolgreich in Chemotherapie und postoperativer Übelkeit eingesetzt [291-294]. Eine Hypothese besagt, dass Ondansetron oder andere Antiemetika wirksamer in der Verhinderung von MTX-Intoleranz ist, wenn es früh in die Behandlung eingeführt wird [265, 266]. Frühe Studien mit dem MISS-Fragebogen zeigten höhere Punktzahlen bei Patienten mit subkutaner im Vergleich zu oraler MTX-Therapie [173, 284]. In einer Studie mit anderen Fragebögen wurde mehr Übelkeit bei subkutaner Gabe festgestellt, während eine andere Studie keine wesentlichen Unterschiede nach 12 Monaten Therapie fand [261, 295]. Die einzige Studie, bei der die Verabreichungsart sowohl zu Beginn, als auch im Verlauf der Therapie untersucht wurde, ist eine der hier vorgestellten [263]. Es fand sich bei rein subkutaner Verabreichung eine höhere Rate an Verhaltensänderungen bei ansonsten vergleichbaren Symptomen; eine generell erhöhte Häufigkeit von MTX-Intoleranz bei subkutaner Gabe fand sich jedoch nicht.

Wie oben beschrieben kann MTX-Intoleranz in der Form von antizipatorischer oder assoziierter Übelkeit und Erbrechen als eine durch klassische Konditionierung bedingte Antwort angesehen werden [260]. Das Ziel von Gegenmaßnahmen wäre dann die Extinktion, also eine Reduktion der bedingten Antwort auf den bedingten Reiz. In der hier in Abschnitt 2.3 unter ‚P6‘ vorgestellten Studie wurden insgesamt vier häufig verwendete Typen von Gegenmaßnahmen untersucht [267]; von diesen sollten Antiemetika den unbedingten Reiz entfernen, während Geschmacksüberdeckung und heimliche Gabe auf den bedingten Stimulus abzielen. Alternativmedizinische Maßnahmen greifen abseits von dem Modell der klassischen Konditionierung an. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass diese Strategien die bedingte Antwort nicht unterdrücken können, was zusätzliche zugrundeliegende Mechanismen nahelegt [296]. Für Eltern und behandelnde Ärzte ist es wichtig, die begrenzte Wirkung dieser häufig angewendeten Gegenmaßnahmen einschätzen zu können.

3.3 Bekämpfung der Methotrexat-Intoleranz mit psychologischer Therapie

Bis jetzt sind einige verhaltenstherapeutische Ansätze zur Überwindung einer klassischen Konditionierung erfolgreich gewesen [176, 297]. Diese wurden mit gewissem

Erfolg bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit bei Kindern verwendet, obwohl hier hauptsächlich Prävention empfohlen wird [298]. Bei Kindern mit JIA und MTX-assoziiertes Übelkeit hat eine kleine verhaltenstherapeutische Studie einen Effekt bei etwa der Hälfte der Patienten demonstriert [178]. Dies hat sich allerdings nicht auf breiter Front durchsetzen können, ebenso wenig wie ein neuere neurowissenschaftliche Methode (‘iSyMind’), die bei einer kleinen Studie an Erwachsenen einen Teilerfolg demonstrieren konnte [299].

Die ersten Ergebnisse der EMDR-Studie zeigen die gute Wirksamkeit einer etablierten verhaltenstherapeutischen Methode, dem ‘Eye Movement Desensitization and Reprocessing’ [300]. Dabei wird die Gabe von MTX als repetitives Trauma betrachtet, oder zumindest als ‘schlechte Erinnerung’, die mittels therapeutischer Intervention neu verarbeitet wird. Die in den ersten Daten erkennbare, praktisch durchgehende beobachtete Reduktion der MTX-Intoleranzsymptomatik belegt die hervorragende Wirksamkeit dieser Methode. Insgesamt stellt dies die erste in der Literatur beschriebene wirksame Therapie der MTX-Intoleranz dar.

Allerdings bleibt bei notwendiger Fortsetzung der Therapie ein persistierender Reiz durch die wöchentlich wiederholte MTX-Gabe, der in einer nicht geringen Anzahl von Fällen die Symptomatik wiederaufleben lässt. Zukünftige Studien müssen sich mit der Aufrechterhaltung der Wirkung durch erneute Behandlung oder andere Maßnahmen beschäftigen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Für die refraktäre oder polyartikuläre JIA bleibt MTX die Therapie erster Wahl, da es das einzige csDMARD ist, das sowohl für die Behandlung der JIA zugelassen ist als auch eine ausreichende Datenlage für seine Benutzung aufweist. MTX bleibt auch weiterhin der primäre Kombinationspartner für biologische und synthetische Medikamente, was ebenfalls durch entsprechende Studien aus der Kinder- und Erwachsenenrheumatologie unterstützt wird. Es ist fraglich, ob Therapiepläne mit alleiniger Verwendung von biologischen Medikamenten die Position von MTX als ‘first-line’ Medikament angreifen

können. Die aktuellen Richtlinien ziehen MTX den biologischen Medikamenten als erste Therapieoption klar vor, und es ist nicht zu erwarten, dass sich dieser Umstand in absehbarer Zeit ändern wird.

Die vorliegenden Arbeiten demonstrieren, dass MTX auch international eine zentrale Position in der Behandlung der JIA einnimmt. Praktisch alle befragten Kinderrheumatologen benannten MTX als erste Therapieoption bei polyartikulärem Verlauf, was auch aktuellen Richtlinien entspricht. Gleichzeitig wird demonstriert, dass Leflunomid – neben der fehlenden Zulassung für JIA – keine ausreichende Wirkung auf begleitende Augenentzündungen zeigt und damit keinen vollwertigen Ersatz für MTX darstellt.

Hauptsächliches Problem in der Therapie mit MTX ist die Intoleranzsymptomatik mit Übelkeit, Ekelgefühl und antizipatorischer Nausea. Wie hier dargestellt wird, ist die Genese dieser Nebenwirkung weiterhin unklar; die durchgeführten genetischen Untersuchungen ergeben keinen Hinweis auf Toxizitätseffekte oder einen ausgeprägten Noceboeffekt. Auch die bisher verwendeten Gegenmaßnahmen können die Symptomatik nicht wirksam bekämpfen.

Der praktizierende Kinderrheumatologe befindet sich daher momentan in einer Zwickmühle: einerseits ist die Therapie mit MTX als first-line-Therapie oder auch als notwendiger Kombinationspartner praktisch alternativlos. Auf der anderen Seite entwickelt ein erheblicher Anteil der Patienten eine Intoleranzsymptomatik, die teilweise die Fortsetzung der Therapie unmöglich macht oder aber zumindest die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark stört. Es ist daher notwendig, wirksamere Gegenmaßnahmen gegen MTX-Intoleranz zu entwickeln. Wie die ersten Ergebnisse der vorgestellten Therapiestudie zeigen, kann eine Zusammenarbeit zwischen Kinderrheumatologen einerseits und Psychologen andererseits hier eine wegweisende Strategie darstellen.

5. Literatur

1. Kaiser, H., Mayer S. *Diamantberger (1864-1944). Erstbeschreiber der juvenilen chronischen Arthritis.* Z Rheumatol, 2009. **68**(3): p. 264-266, 268-270.
2. Still, G.F., *On a Form of Chronic Joint Disease in Children.* Med Chir Trans, 1897. **80**: p. 47-60 49.
3. Brewer, E.J., Jr., et al., *Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation.* Arthritis Rheum, 1977. **20**(2 Suppl): p. 195-199.
4. PHN, W., *Special meeting on: nomenclature and classification of arthritis in children., in The care of Rheumatic Children: summarised reports of papers, discussions, and recommendations of the EULAR/WHO workshop on the care of rheumatic children; 1977 March 21-24; Oslo., M. E, Editor. 1978, EULAR Publishers: Basel. S. 47-50.*
5. Fink, C.W., *Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood.* J Rheumatol, 1995. **22**(8): p. 1566-1569.
6. Petty, R.E., et al., *Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997.* J Rheumatol, 1998. **25**(10): p. 1991-1994.
7. Petty, R.E., et al., *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001.* J Rheumatol, 2004. **31**(2): p. 390-392.
8. Hersh, A.O. and S. Prahalad, *Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review.* J Autoimmun, 2015. **64**: p. 113-124.
9. Thomas, E., et al., *Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. British Paediatric Rheumatology Group.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(7): p. 1496-1503.
10. Minden, K. and M. Niewerth, *Klinische Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis und ihre Klassifikation.* Z Rheumatol, 2008. **67**(2): p. 100, 102-106, 108-110.
11. Ravelli, A. and A. Martini, *Juvenile idiopathic arthritis.* Lancet, 2007. **369**(9563): p. 767-778.
12. Guillaume, S., et al., *Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(8): p. 1858-1865.
13. Saurenmann, R.K., et al., *Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(6): p. 1974-1984.
14. Selvaag, A.M., et al., *Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis.* Ann Rheum Dis, 2016. **75**(1): p. 190-195.

15. Heiligenhaus, A., et al., *Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(6): p. 1015-1019.
16. Kotaniemi, K., et al., *Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study*. Ophthalmology, 2001. **108**(11): p. 2071-2075.
17. Sabri, K., et al., *Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis*. J AAPOS, 2008. **12**(6): p. 539-545.
18. Heiligenhaus, A., et al., *Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Rheumatol Int, 2012. **32**(5): p. 1121-1133.
19. Heiligenhaus, A., et al., *Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis (AWMF-Register Nr. 045/012, Klasse: S2k)*. 2018.
20. Heiligenhaus, A., et al., *Aktuelle Leitlinie zur Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis*. Arthritis + Rheuma, 2018. **38**(1): p. 50-55.
21. Adib, N., et al., *Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(7): p. 991-995.
22. Saurenmann, R.K., et al., *Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(2): p. 647-657.
23. Brunner, H.I., et al., *Class I associations and frequencies of class II HLA-DRB alleles by RFLP analysis in children with rheumatoid-factor-negative juvenile chronic arthritis*. Rheumatol Int, 1993. **13**(2): p. 83-88.
24. Haas, J.P., et al., *A model for the role of HLA-DQ molecules in the pathogenesis of juvenile chronic arthritis*. Rheumatol Int, 1991. **11**(4-5): p. 191-197.
25. Nigrovic, P.A., S. Raychaudhuri, and S.D. Thompson, *Review: Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children*. Arthritis Rheumatol, 2018. **70**(1): p. 7-17.
26. Hinks, A., et al., *Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis*. Nat Genet, 2013. **45**(6): p. 664-669.
27. van Rossum, M., et al., *Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis*. J Rheumatol, 2003. **30**(4): p. 825-828.
28. Ansell, B.M., *Prognosis in juvenile chronic polyarthritis*. Clin Exp Rheumatol, 1976. **2**: p. 397-412.
29. Horneff, G. and R. Burgos-Vargas, *Juvenile idiopathic arthritis. Subgroup characteristics and comparisons between rheumatoid arthritis-like subgroups and ankylosing spondylitis-like subgroups*. Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(4 Suppl 55): p. S131-138.

30. Prahallad, S., et al., *Hierarchy of risk of childhood-onset rheumatoid arthritis conferred by HLA-DRB1 alleles encoding the shared epitope*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(3): p. 925-930.
31. Hinks, A., et al., *Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(4): p. 765-772.
32. Southwood, T.R., et al., *Psoriatic arthritis in children*. Arthritis Rheum, 1989. **32**(8): p. 1007-1013.
33. Stoll, M.L. and M. Punaro, *Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(5): p. 437-443.
34. Shore, A. and B.M. Ansell, *Juvenile psoriatic arthritis--an analysis of 60 cases*. J Pediatr, 1982. **100**(4): p. 529-535.
35. Huemer, C., et al., *Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2002. **29**(7): p. 1531-1535.
36. Stoll, M.L., et al., *Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(11): p. 3564-3572.
37. Butbul Aviel, Y., et al., *Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis?* Pediatr Rheumatol Online J, 2013. **11**(1): p. 11.
38. Aggarwal, A. and D.P. Misra, *Enthesitis-related arthritis*. Clin Rheumatol, 2015. **34**(11): p. 1839-1846.
39. Edmonds, J., et al., *Follow-up study of juvenile chronic polyarthritis with particular reference to histocompatibility antigen W. 27*. Ann Rheum Dis, 1974. **33**(4): p. 289-292.
40. Häfner, R., *Die Juvenile Spondylarthritis. Retrospektive Untersuchung an 71 Patienten*. Monatsschr Kinderheilkd, 1987. **135**(1): p. 41-46.
41. Schaller, J., S. Bitnum, and R.J. Wedgwood, *Ankylosing spondylitis with childhood onset*. J Pediatr, 1969. **74**(4): p. 505-516.
42. Alvarez-Madrid, C., et al., *Tarsitis as an initial manifestation of juvenile spondyloarthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(4): p. 691-694.
43. Weiss, P.F., *Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis*. Adolesc Health Med Ther, 2012. **2012**(3): p. 67-74.
44. Nigrovic, P.A., *Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis?* Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(6): p. 1405-1413.
45. de Benedetti, F., et al., *Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(9): p. 1158-1163.

46. Mellins, E.D., C. Macaubas, and A.A. Grom, *Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions*. Nat Rev Rheumatol, 2011. **7**(7): p. 416-426.
47. Cortis, E. and A. Insalaco, *Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis*. Acta Paediatr Suppl, 2006. **95**(452): p. 38-41.
48. Singh-Grewal, D., et al., *Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(5): p. 1595-1601.
49. Hugle, B., et al., *Development of positive antinuclear antibodies and rheumatoid factor in systemic juvenile idiopathic arthritis points toward an autoimmune phenotype later in the disease course*. Pediatr Rheumatol Online J, 2014. **12**: p. 28.
50. Nigrovic, P.A., *Autoinflammation and autoimmunity in systemic juvenile idiopathic arthritis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(52): p. 15785-15786.
51. Costenbader, K.H., et al., *Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases?* Autoimmun Rev, 2012. **11**(8): p. 604-609.
52. McDermott, M.F. and I. Aksentijevich, *The autoinflammatory syndromes*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2002. **2**(6): p. 511-516.
53. Doria, A., et al., *Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide*. Autoimmun Rev, 2012. **12**(1): p. 22-30.
54. Nepom, B., *The immunogenetics of juvenile rheumatoid arthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 1991. **17**(4): p. 825-842.
55. van der Woude, D., et al., *Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(4): p. 916-923.
56. Aslan, M., et al., *Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis?* Rheumatol Int, 2011. **31**(2): p. 215-220.
57. Carvalho, L.M., et al., *Prospective surveillance study of acute respiratory infections, influenza-like illness and seasonal influenza vaccine in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients*. Pediatr Rheumatol Online J, 2013. **11**: p. 10.
58. Krause, M.L., et al., *Juvenile Idiopathic Arthritis in Olmsted County, Minnesota, 1960-2013*. Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(1): p. 247-254.
59. Heijstek, M.W., et al., *Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial*. JAMA, 2013. **309**(23): p. 2449-2456.
60. Silva, C.A., N.E. Aikawa, and E. Bonfa, *Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update*. Nat Rev Rheumatol, 2013. **9**(9): p. 532-543.

61. Henoeh, M.J., J.W. Batson, and J. Baum, *Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1978. **21**(2): p. 229-233.
62. Neufeld, K.M., et al., *Stressful life events antedating chronic childhood arthritis*. *J Rheumatol*, 2013. **40**(10): p. 1756-1765.
63. Horton, D.B., et al., *Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study*. *Pediatrics*, 2015. **136**(2): p. e333-343.
64. Cobb, J., et al., *Genome-wide data reveal novel genes for methotrexate response in a large cohort of juvenile idiopathic arthritis cases*. *Pharmacogenomics J*, 2014. **14**(4): p. 356-364.
65. Haasnoot, A.J.W., et al., *Identification of an Amino Acid Motif in HLA-DRbeta1 That Distinguishes Uveitis in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Arthritis Rheumatol*, 2018. **70**(7): p. 1155-1165.
66. McIntosh, L.A., et al., *Genome-Wide Association Meta-Analysis Reveals Novel Juvenile Idiopathic Arthritis Susceptibility Loci*. *Arthritis Rheumatol*, 2017. **69**(11): p. 2222-2232.
67. Thompson, S.D., et al., *Genome-wide association analysis of juvenile idiopathic arthritis identifies a new susceptibility locus at chromosomal region 3q13*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(8): p. 2781-2791.
68. Hinks, A., et al., *Brief Report: The Genetic Profile of Rheumatoid Factor-Positive Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Resembles That of Adult Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis Rheumatol*, 2018. **70**(6): p. 957-962.
69. Ombrello, M.J., et al., *Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(5): p. 906-913.
70. Martini, A., *It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(9): p. 1437-1439.
71. Martini, A., et al., *Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus*. *J Rheumatol*, 2019. **46**(2): p. 190-197.
72. Eng, S.W.M., et al., *Patterns of joint involvement in juvenile idiopathic arthritis and prediction of disease course: A prospective study with multilayer non-negative matrix factorization*. *PLoS Med*, 2019. **16**(2): p. e1002750.
73. Rezaei, E., et al., *Associations of clinical and inflammatory biomarker clusters with juvenile idiopathic arthritis categories*. *Rheumatology (Oxford)*, 2020. **59**(5): p. 1066-1075.
74. Hashkes, P.J. and R.M. Laxer, *Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis*. *JAMA*, 2005. **294**(13): p. 1671-1684.
75. Oommen, P., et al., *Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) - Aktualisierung der interdisziplinären AWMF-S2k-Leitlinie „Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis“*. *Arthritis + Rheuma*, 2020. **40**: p. 260–269.

76. Giannini, E.H. and G.D. Cawkwell, *Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present, and future.* *Pediatr Clin North Am*, 1995. **42**(5): p. 1099-1125.
77. Cleary, A.G., H.D. Murphy, and J.E. Davidson, *Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis.* *Arch Dis Child*, 2003. **88**(3): p. 192-196.
78. Huppertz, H.I., et al., *Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth.* *J Pediatr*, 1995. **127**(2): p. 317-321.
79. Zulian, F., et al., *Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial.* *Rheumatology (Oxford)*, 2004. **43**(10): p. 1288-1291.
80. Breit, W., et al., *A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis.* *J Rheumatol*, 2000. **27**(11): p. 2696-2702.
81. Ravelli, A., et al., *Factors affecting the efficacy of intraarticular corticosteroid injection of knees in juvenile idiopathic arthritis.* *J Rheumatol*, 2001. **28**(9): p. 2100-2102.
82. Job-Deslandre, C. and C.J. Menkes, *Complications of intra-articular injections of triamcinolone hexacetonide in chronic arthritis in children.* *Clin Exp Rheumatol*, 1990. **8**(4): p. 413-416.
83. Lanni, S., et al., *Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis.* *Rheumatology (Oxford)*, 2011. **50**(9): p. 1627-1634.
84. Hugle, B. and G. Horneff, *The role of synthetic drugs in the biologic era: therapeutic strategies for treating juvenile idiopathic arthritis.* *Expert Opin Pharmacother*, 2016. **17**(5): p. 703-714.
85. van Rossum, M.A., 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**(5): p. 808-816.
86. Burgos-Vargas, R., et al., *A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies.* *Ann Rheum Dis*, 2002. **61**(10): p. 941-942.
87. Beukelman, T., 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**(4): p. 465-482.
88. Brooks, C.D., *Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis.* *J Rheumatol*, 2001. **28**(4): p. 845-853.
89. Petty, R. and J.T. Cassidy, *Enthesitis-Related Arthritis (Juvenile Ankylosing Spondylitis)*, in *Textbook of Pediatric Rheumatology*, J.T. Cassidy, et al., Editors. 2011, Elsevier: Philadelphia. S. 272-286.

90. Silverman, E., et al., *Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2005. **352**(16): p. 1655-1666.
91. Silverman, E., 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**(2): p. 554-562.
92. Brewer, E.J., et al., *Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial*. N Engl J Med, 1986. **314**(20): p. 1269-1276.
93. Giannini, E.H., et al., *Characteristics of responders and nonresponders to slow-acting antirheumatic drugs in juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1988. **31**(1): p. 15-20.
94. Brennan, F.M. and M. Feldmann, *Cytokines in autoimmunity*. Curr Opin Immunol, 1992. **4**(6): p. 754-759.
95. Grom, A.A., et al., *Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthritis*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(10): p. 1703-1710.
96. Horneff, G., *Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis*. Expert Opin Biol Ther, 2013. **13**(3): p. 361-376.
97. Lovell, D.J., et al., *Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. N Engl J Med, 2000. **342**(11): p. 763-769.
98. Lovell, D.J., et al., *Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2008. **359**(8): p. 810-820.
99. Giannini, E.H., et al., *Effects of long-term etanercept treatment on growth in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(11): p. 3259-3264.
100. Horneff, G., et al., *The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(12): p. 1638-1644.
101. Nielsen, S., et al., *Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2008. **26**(4): p. 688-692.
102. Prince, F.H., et al., *Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 138-142.
103. Quartier, P., et al., *Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(4): p. 1093-1101.
104. Solari, N., et al., *Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept*. J Rheumatol, 2013. **40**(2): p. 192-200.

105. Oommen, P.T., et al., *S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ (AWMF-Register Nr. 027/020)*. 2019.
106. Brunner, H.I., et al., *Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial*. *Ann Rheum Dis*, 2018. **77**(1): p. 21-29.
107. Ruperto, N., et al., *Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(6): p. 1792-1802.
108. Ruperto, N., et al., *Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial*. *Lancet*, 2008. **372**(9636): p. 383-391.
109. Pascual, V., et al., *Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade*. *J Exp Med*, 2005. **201**(9): p. 1479-1486.
110. Klotsche, J., et al., *Outcome and Trends in Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the German National Pediatric Rheumatologic Database, 2000-2013*. *Arthritis Rheumatol*, 2016. **68**(12): p. 3023-3034.
111. Ruperto, N., et al., *Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(25): p. 2396-2406.
112. Ruperto, N., et al., *A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(2): p. 557-567.
113. Nigrovic, P.A., et al., *Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(2): p. 545-555.
114. Ter Haar, N.M., et al., *Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study*. *Arthritis Rheumatol*, 2019. **71**(7): p. 1163-1173.
115. Vastert, S.J., et al., *Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. **66**(4): p. 1034-1043.
116. Woo, P., et al., *Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement*. *Arthritis Res Ther*, 2005. **7**(6): p. R1281-1288.
117. 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. **371**(9617): p. 998-1006.

118. Yokota, S., et al., *Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(3): p. 818-825.
119. De Benedetti, F., et al., *Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(25): p. 2385-2395.
120. Brunner, H.I., et al., *Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial*. *Ann Rheum Dis*, 2015. **74**(6): p. 1110-1117.
121. Anink, J., et al., *Long-term quality of life and functional outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: a longitudinal follow-up study in the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register*. *Rheumatology (Oxford)*, 2015.
122. Dueckers, G., et al., *Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*. *Clin Immunol*, 2012. **142**(2): p. 176-193.
123. Guellac, N. and T. Niehues, *Interdisciplinary and evidence-based treatment guideline for juvenile idiopathic arthritis*. *Klin Padiatr*, 2008. **220**(6): p. 392-402.
124. Ringold, S., et al., *2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019. **71**(6): p. 717-734.
125. Ringold, S., et al., *2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(10): p. 2499-2512.
126. Bader-Meunier, B., et al., *Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique*. *Arch Pediatr*, 2010. **17**(7): p. 1085-1089.
127. Giannini, E.H., 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**(16): p. 1043-1049.
128. Woo, P., et al., *Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(8): p. 1849-1857.
129. Bou, R., et al., *Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus*. *Rheumatol Int*, 2015. **35**(5): p. 777-785.
130. Ringold, S., et al., *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(7): p. 1063-1072.

131. Cron, R.Q., S. Sharma, and D.D. Sherry, *Current treatment by United States and Canadian pediatric rheumatologists*. J Rheumatol, 1999. **26**(9): p. 2036-2038.
132. Hugle, B., J.P. Haas, and S.M. Benseler, *Treatment preferences in juvenile idiopathic arthritis - a comparative analysis in two health care systems*. Pediatr Rheumatol Online J, 2013. **11**(1): p. 3.
133. Klotsche, J., et al., *Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA)*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(5): p. 855-861.
134. Wulffraat, N., *The value of old drugs for juvenile idiopathic arthritis*. Lancet, 2017. **389**(10072): p. 883-884.
135. Kobelt, G., et al., *Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(8): p. 1174-1179.
136. Farber, S. and L.K. Diamond, *Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid*. N Engl J Med, 1948. **238**(23): p. 787-793.
137. Black, R.L., et al., *Methotrexate Therapy in Psoriatic Arthritis; Double-Blind Study on 21 Patients*. JAMA, 1964. **189**: p. 743-747.
138. Weinblatt, M.E., *Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development*. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2013. **124**: p. 16-25.
139. Weinblatt, M.E., et al., *Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 1985. **312**(13): p. 818-822.
140. Williams, H.J., et al., *Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial*. Arthritis Rheum, 1985. **28**(7): p. 721-730.
141. *Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(5): p. 723-731.
142. Truckenbrodt, H. and R. Hafner, *Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study*. Arthritis Rheum, 1986. **29**(6): p. 801-807.
143. Kolle, G., *[Clinical aspects of immunosuppressive therapy in childhood rheumatoid arthritis]*. Monatsschr Kinderheilkd, 1972. **120**(6): p. 217-219.
144. Brewer, E.J., *A peripatetic pediatrician's journey into pediatric rheumatology: Part II*. Pediatr Rheumatol Online J, 2007. **5**: p. 14.
145. Hashkes, P.J., et al., *The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(12): p. 2226-2234.

146. Lahdenne, P., et al., *Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving longterm methotrexate therapy*. J Rheumatol, 2002. **29**(11): p. 2442-2445.
147. Malaviya, A.N., et al., *Low-dose and high-dose methotrexate are two different drugs in practical terms*. Int J Rheum Dis, 2010. **13**(4): p. 288-293.
148. Oguey, D., et al., *Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1992. **35**(6): p. 611-614.
149. Kremer, J.M., *Toward a better understanding of methotrexate*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(5): p. 1370-1382.
150. Bedoui, Y., et al., *Methotrexate an Old Drug with New Tricks*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(20).
151. Cronstein, B.N., D. Naime, and E. Ostad, *The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation*. J Clin Invest, 1993. **92**(6): p. 2675-2682.
152. de Rotte, M.C., et al., *ABCB1 and ABCC3 gene polymorphisms are associated with first-year response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis*. J Rheumatol, 2012. **39**(10): p. 2032-2040.
153. Hinks, A., et al., *Association of the 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase gene with response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(8): p. 1395-1400.
154. Spyridopoulou, K.P., et al., *Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and their association with methotrexate toxicity: a meta-analysis*. Pharmacogenet Genomics, 2012. **22**(2): p. 117-133.
155. Kantar, M., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2009. **50**(6): p. 912-917.
156. Chiusolo, P., et al., *MTHFR polymorphisms' influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients*. Leuk Res, 2007. **31**(12): p. 1669-1674.
157. Caliz, R., et al., *The C677T polymorphism in the MTHFR gene is associated with the toxicity of methotrexate in a Spanish rheumatoid arthritis population*. Scand J Rheumatol, 2012. **41**(1): p. 10-14.
158. Lee, Y.H. and G.G. Song, *Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis*. Clin Drug Investig, 2010. **30**(2): p. 101-108.
159. Saleh, M.M., Y.M. Irshaid, and K.N. Mustafa, *Methylene tetrahydrofolate reductase genotypes frequencies: association with toxicity and response to methotrexate in rheumatoid arthritis patients*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2015. **53**(2): p. 154-162.

160. Reyes-Engel, A., et al., *Implications on human fertility of the 677C-->T and 1298A-->C polymorphisms of the MTHFR gene: consequences of a possible genetic selection.* Mol Hum Reprod, 2002. **8**(10): p. 952-957.
161. Kumari, T.P., et al., *Hepatocellular carcinoma: a rare late event in childhood acute lymphoblastic leukemia.* J Pediatr Hematol Oncol, 2000. **22**(3): p. 289-290.
162. American Society of Clinical, O., et al., *American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006.* J Clin Oncol, 2006. **24**(18): p. 2932-2947.
163. Niehues, T. and P. Lankisch, *Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis.* Paediatr Drugs, 2006. **8**(6): p. 347-356.
164. Ruperto, N., et al., *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**(7): p. 2191-2201.
165. Singsen, B.H. and R. Goldbach-Mansky, *Methotrexate in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and other pediatric rheumatoid and nonrheumatic disorders.* Rheum Dis Clin North Am, 1997. **23**(4): p. 811-840.
166. Ortiz-Alvarez, O., et al., *Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis.* J Rheumatol, 2004. **31**(12): p. 2501-2506.
167. Rackham, O.J., J.A. Sills, and J.E. Davidson, *Immunoglobulin levels in methotrexate treated paediatric rheumatology patients.* Arch Dis Child, 2002. **87**(2): p. 147-148.
168. Project, T.C.P. *Methotrexate (CAS 59-05-2).* 2007 03.10.2007 [cited 2017 17.06.2017]; Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/chempages/METHOTREXATE.html>.
169. Rouster-Stevens, K.A., et al., *Choosing Wisely: the American College of Rheumatology's Top 5 for pediatric rheumatology.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2014. **66**(5): p. 649-657.
170. Killeen, O.G. and J.M. Gardner-Medwin, *In juvenile idiopathic arthritis, is folate supplementation effective against methotrexate toxicity at the expense of methotrexate's efficacy?* Arch Dis Child, 2006. **91**(6): p. 537-538.
171. Shea, B., et al., *Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **5**: p. CD000951.
172. Kearsley-Fleet, L., et al., *Methotrexate persistence and adverse drug reactions in patients with juvenile idiopathic arthritis.* Rheumatology (Oxford), 2019. **58**(8): p. 1453-1458.
173. Bulatovic, M., et al., *High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score.* Arthritis Rheum, 2011. **63**(7): p. 2007-2013.
174. Hugle, B. and E.H.P. van Dijkhuizen, *MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis.* Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(7): p. 1482-1488.

175. Roscoe, J.A., et al., *Anticipatory nausea and vomiting*. Support Care Cancer, 2011. **19**(10): p. 1533-1538.
176. Kamen, C., et al., *Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy*. Eur J Pharmacol, 2014. **722**: p. 172-179.
177. Amanzio, M., *Nocebo effects and psychotropic drug action*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015. **8**(2): p. 159-161.
178. van der Meer, A., et al., *Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study*. Clin Exp Rheumatol, 2007. **25**(3): p. 480-485.
179. Ramanan, A.V., P. Whitworth, and E.M. Baildam, *Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis*. Arch Dis Child, 2003. **88**(3): p. 197-200.
180. Beukelman, T., et al., *Incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(5): p. 1384-1389.
181. Rubin, L.G., et al., *2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host*. Clin Infect Dis, 2014. **58**(3): p. e44-100.
182. Gottlieb, B.S., et al., *Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis*. Pediatrics, 1997. **100**(6): p. 994-997.
183. Foell, D., et al., *Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop?* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(2): p. 206-208.
184. Foell, D., et al., *Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial*. JAMA, 2010. **303**(13): p. 1266-1273.
185. Ravelli, A., et al., *The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis*. J Pediatr, 1999. **135**(3): p. 316-320.
186. Tynjala, P., et al., *Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(9): p. 1605-1612.
187. Klein, A., et al., *Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(9): p. 1349-1356.
188. Harel, L., et al., *Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1993. **36**(10): p. 1370-1374.
189. Ravelli, A., et al., *Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate*. J Pediatr, 1998. **133**(2): p. 262-265.
190. Zink, A., et al., *Practice variation in the treatment of rheumatoid arthritis among German rheumatologists*. J Rheumatol, 2001. **28**(10): p. 2201-2208.

191. Beukelman, T., et al., *Variation in the initial treatment of knee monoarthritis in juvenile idiopathic arthritis: a survey of pediatric rheumatologists in the United States and Canada.* J Rheumatol, 2007. **34**(9): p. 1918-1924.
192. Maravic, M., et al., *Survey of practices regarding management of early rheumatoid arthritis by rheumatologists in France.* Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(3): p. 319-327.
193. van Vollenhoven, R.F., et al., *Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis.* N Engl J Med, 2012. **367**(6): p. 508-519.
194. Cochino, A., et al., *[THU0413] Combination Therapy with Etanercept and Methotrexate in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis.* Ann Rheum Dis, 2008. **67**(Suppl II): p. 266.
195. Horneff, G., et al., *[SAT0428] No Benefit of Combination of Etanercept and Methotrexate Compared to Etanercept Mono Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) - a Matched Pair Analysis.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(Suppl3): p. 626.
196. Bartelds, G.M., et al., *Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up.* JAMA, 2011. **305**(14): p. 1460-1468.
197. Jani, M., et al., *Detection of anti-drug antibodies using a bridging ELISA compared with radioimmunoassay in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients with random drug levels.* Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(11): p. 2050-2055.
198. Murias, S., et al., *Anti-adalimumab antibodies in paediatric rheumatology patients: a pilot experience.* Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(11): p. 2124-2126.
199. Rosas, J., et al., *Clinical relevance of monitoring serum levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in daily practice.* Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(6): p. 942-948.
200. van Schie, K.A., et al., *The antibody response against human and chimeric anti-TNF therapeutic antibodies primarily targets the TNF binding region.* Ann Rheum Dis, 2015. **74**(1): p. 311-314.
201. Maini, R.N., et al., *Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 1998. **41**(9): p. 1552-1563.
202. Dervieux, T., et al., *Methotrexate polyglutamation in relation to infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 2013. **72**(6): p. 908-910.
203. Krieckaert, C.L., M.T. Nurmohamed, and G.J. Wolbink, *Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner.* Ann Rheum Dis, 2012. **71**(11): p. 1914-1915.
204. Hinze, C., F. Gohar, and D. Foell, *Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target.* Nat Rev Rheumatol, 2015. **11**(5): p. 290-300.
205. Wallace, C.A., et al., *Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis.* Arthritis Rheum, 2012. **64**(6): p. 2012-2021.

206. Wallace, C.A., et al., *Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors*. J Rheumatol, 2014. **41**(6): p. 1163-1170.
207. Wallace, C.A., et al., *Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis*. J Rheumatol, 2014. **41**(12): p. 2459-2465.
208. Hissink Muller, P.C., et al., *A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study*. Pediatr Rheumatol Online J, 2017. **15**(1): p. 11.
209. Thorne, J.E., *Adalimumab in the Treatment of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*. N Engl J Med, 2017. **376**(17): p. 1682-1683.
210. Tappeiner, C., et al., *Risk Factors and Biomarkers for the Occurrence of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Study*. Arthritis Rheumatol, 2018. **70**(10): p. 1685-1694.
211. de Boer, J., N. Wulffraat, and A. Rothova, *Visual loss in uveitis of childhood*. Br J Ophthalmol, 2003. **87**(7): p. 879-884.
212. Heiligenhaus, A., et al., *Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 2019. **49**(1): p. 43-55.
213. Angeles-Han, S.T., et al., *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2019. **71**(4): p. 482-491.
214. Constantin, T., et al., *Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(8): p. 1107-1117.
215. Clarke, S.L., E.S. Sen, and A.V. Ramanan, *Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*. Pediatr Rheumatol Online J, 2016. **14**(1): p. 27.
216. Tappeiner, C., et al., *Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Eye (Lond), 2009. **23**(5): p. 1192-1198.
217. Simonini, G., et al., *Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach*. Rheumatology (Oxford), 2013. **52**(5): p. 825-831.
218. Wieringa, W.G., et al., *Efficacy of High-Dose Methotrexate in Pediatric Non-Infectious Uveitis*. Ocul Immunol Inflamm, 2019. **27**(8): p. 1305-1313.
219. Ramanan, A.V., et al., *Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*. N Engl J Med, 2017. **376**(17): p. 1637-1646.
220. European Medicines Agency, *Humira : EPAR - Product Information*. 2017: London, UK.

221. Simonini, G., et al., *Current evidence of anti-tumor necrosis factor alpha treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014. **66**(7): p. 1073-1084.
222. Simonini, G., et al., *Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(4): p. 612-618.
223. Smith, J.A., et al., *A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2005. **53**(1): p. 18-23.
224. Zulian, F., et al., *Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(6): p. 821-825.
225. Birolo, C., et al., *Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis*. J Rheumatol, 2016. **43**(11): p. 2068-2073.
226. Tappeiner, C., et al., *Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis*. J Rheumatol, 2016. **43**(12): p. 2183-2188.
227. Ravelli, A., et al., *Methotrexate therapy in refractory pediatric onset systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1998. **25**(3): p. 572-575.
228. Carneiro, J.R. and E.I. Sato, *Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1999. **26**(6): p. 1275-1279.
229. Al-Mayouf, S., A. Al-Mazyed, and S. Bahabri, *Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate*. Clin Rheumatol, 2000. **19**(2): p. 138-141.
230. Fischer, T.J., et al., *Childhood dermatomyositis and polymyositis. Treatment with methotrexate and prednisone*. Am J Dis Child, 1979. **133**(4): p. 386-389.
231. Miller, L.C., et al., *Methotrexate treatment of recalcitrant childhood dermatomyositis*. Arthritis Rheum, 1992. **35**(10): p. 1143-1149.
232. Ramanan, A.V., et al., *The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(11): p. 3570-3578.
233. Hinze, C., *Juvenile Dermatomyositis – was gibt es Neues?* Z Rheumatol, 2019. **78**(7): p. 627-635.
234. Huber, A.M., et al., *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Clinical Treatment Plans for Juvenile Dermatomyositis with Persistent Skin Rash*. J Rheumatol, 2017. **44**(1): p. 110-116.

235. Huber, A.M., et al., *Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(4): p. 546-553.
236. Kim, S., et al., *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with skin predominant disease.* Pediatr Rheumatol Online J, 2017. **15**(1): p. 1.
237. Hinze, C.H., et al., *Development of practice and consensus-based strategies including a treat-to-target approach for the management of moderate and severe juvenile dermatomyositis in Germany and Austria.* Pediatr Rheumatol Online J, 2018. **16**(1): p. 40.
238. Fitch, P.G., et al., *Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate.* J Rheumatol, 2006. **33**(3): p. 609-614.
239. Torok, K.S. and T. Arkachaisri, *Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study.* J Rheumatol, 2012. **39**(2): p. 286-294.
240. Uziel, Y., et al., *Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma.* J Pediatr, 2000. **136**(1): p. 91-95.
241. Weibel, L., et al., *Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children.* Br J Dermatol, 2006. **155**(5): p. 1013-1020.
242. Li, S.C., et al., *Developing comparative effectiveness studies for a rare, understudied pediatric disease: lessons learned from the CARRA juvenile localized scleroderma consensus treatment plan pilot study.* Pediatr Rheumatol Online J, 2019. **17**(1): p. 43.
243. Li, S.C., et al., *Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(8): p. 1175-1185.
244. Pope, J.E., et al., *A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma.* Arthritis Rheum, 2001. **44**(6): p. 1351-1358.
245. van den Hoogen, F.H., et al., *Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial.* Br J Rheumatol, 1996. **35**(4): p. 364-372.
246. Baughman, R.P., U. Costabel, and R.M. du Bois, *Treatment of sarcoidosis.* Clin Chest Med, 2008. **29**(3): p. 533-548, ix-x.
247. Nachman, P.H., *Vasculitis syndromes: which maintenance therapy for ANCA vasculitis?* Nat Rev Nephrol, 2009. **5**(5): p. 254-256.
248. Shetty, A.K., A.R. Stopa, and A. Gedalia, *Low-dose methotrexate as a steroid-sparing agent in a child with Takayasu's arteritis.* Clin Exp Rheumatol, 1998. **16**(3): p. 335-336.

249. Zhao, Y., et al., *Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018. **70**(8): p. 1228-1237.
250. Prakken, B., S. Albani, and A. Martini, *Juvenile idiopathic arthritis*. Lancet, 2011. **377**(9783): p. 2138-2149.
251. Guellac, N. and T. Niehues, *Interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis*. Klin Padiatr, 2008. **220**(6): p. 392-402.
252. Maravic, M., J.P. Daures, and M.C. Boissier, *Clinical practice among rheumatologists: managing patients with rheumatoid arthritis*. Joint Bone Spine, 2002. **69**(3): p. 270-274.
253. Zink, A., D. Huscher, and M. Schneider, *Wie leitliniengerecht ist die rheumatologische Versorgung? Anspruch und Wirklichkeit*. Z Rheumatol, 2010. **69**(4): p. 318-326.
254. Foeldvari, I. and A. Wierk, *Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. J Rheumatol, 2005. **32**(2): p. 362-365.
255. Bichler, J., et al., *Leflunomide is associated with a higher flare rate compared to methotrexate in the treatment of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis*. Scand J Rheumatol, 2015. **44**(4): p. 280-283.
256. Fang, C.B., et al., *Amelioration of experimental autoimmune uveitis by leflunomide in Lewis rats*. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e62071.
257. Robertson, S.M. and L.S. Lang, *Leflunomide: inhibition of S-antigen induced autoimmune uveitis in Lewis rats*. Agents Actions, 1994. **42**(3-4): p. 167-172.
258. Stoll, M.L. and R.Q. Cron, *Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care*. Pediatr Rheumatol Online J, 2014. **12**: p. 13.
259. Dhir, V. and A. Aggarwal, *Methotrexate-related minor adverse effects in rheumatoid arthritis: more than a nuisance*. J Clin Rheumatol, 2012. **18**(1): p. 44-46.
260. Stockhorst, U., et al., *Pavlovian conditioning of nausea and vomiting*. Auton Neurosci, 2006. **129**(1-2): p. 50-57.
261. Patil, P., et al., *Methotrexate-induced nausea and vomiting in adolescent and young adult patients*. Clin Rheumatol, 2014. **33**(3): p. 403-407.
262. van Dijkhuizen, E.H., et al., *Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study*. Pediatr Rheumatol Online J, 2015. **13**: p. 5.
263. van Dijkhuizen, E.H., et al., *Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study*. Clin Exp Rheumatol, 2016. **34**(1): p. 148-154.

264. Mulligan, K., et al., *Mothers' reports of the difficulties that their children experience in taking methotrexate for Juvenile Idiopathic Arthritis and how these impact on quality of life*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2013. **11**(1): p. 23.
265. Blanco, R., et al., *Ondansetron prevents refractory and severe methotrexate-induced nausea in rheumatoid arthritis*. *Br J Rheumatol*, 1998. **37**(5): p. 590-592.
266. Kempinska, A., et al., *Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011. **53**(4): p. 389-393.
267. Scheuern, A., et al., *Countermeasures against methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis instituted by parents show no effect*. *Rheumatology (Oxford)*, 2017.
268. Scheuern, A., et al., *Mutations in the MTHFR gene are not associated with Methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016. **14**(1): p. 11.
269. Diamond, A., *Consequences of variations in genes that affect dopamine in prefrontal cortex*. *Cereb Cortex*, 2007. **17 Suppl 1**: p. i161-170.
270. Wendt, L., et al., *Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with somatosensory amplification and nocebo responses*. *PLoS One*, 2014. **9**(9): p. e107665.
271. Hugle, B., *MTX-Intoleranz bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis*. *Z Rheumatol*, 2019. **78**(7): p. 620-626.
272. Hugle, B. and E.H.P. van Dijkhuizen, *MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2020.
273. Shapiro, F., *EMDR – Grundlagen und Praxis. Handbuch zur Behandlung traumatisierter Menschen*. 1988, Paderborn: Junfermann.
274. Sack, M., W. Lempa, and F. Lamprecht, *Metaanalyse der Studien zur EMDR-Behandlung von Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen – Der Einfluss der Studienqualität auf die Effektstärken*. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2001. **51**(9-10): p. 350-355.
275. Servan-Schreiber, D., et al., *Eye movement desensitization and reprocessing for posttraumatic stress disorder: a pilot blinded, randomized study of stimulation type*. *Psychother Psychosom*, 2006. **75**(5): p. 290-297.
276. Hügle, B., *Neue Konzepte in der Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis*. *Kinder- und Jugendmedizin*, 2015. **15**(5): p. 323-329.
277. Jacobs, J.C., *Juvenile Rheumatoid Arthritis*, in *Pediatric Rheumatology for the Practitioner*. 1992, Springer: New York, Berlin, Heidelberg. S. 231-359.
278. Ansell, B.M. and M. Swann, *The management of chronic arthritis of children*. *J Bone Joint Surg Br*, 1983. **65**(5): p. 536-543.

279. Levinson, J.E. and C.A. Wallace, *Dismantling the pyramid*. J Rheumatol Suppl, 1992. **33**: p. 6-10.
280. Ruperto, N. and A. Martini, *Juvenile idiopathic arthritis and malignancy*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(6): p. 968-974.
281. Practitioners, T.R.A.C.o.G., *Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis*. 2009, The Royal Australian College of General Practitioners: South Melbourne.
282. Ferrara, G., et al., *Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting*. Pediatr Rheumatol Online J, 2018. **16**(1): p. 46.
283. DeWitt, E.M., et al., *Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(7): p. 1001-1010.
284. Calasan, M.B., et al., *Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(6): p. R217.
285. Kyvsgaard, N., et al., *Increased methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis compared to acute lymphoblastic leukaemia in children*. PLoS One, 2019. **14**(7): p. e0219539.
286. Maetzel, A., et al., *Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs*. Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(9): p. 975-981.
287. Kyvsgaard, N., et al., *Coping strategies and anxiety in association with methotrexate-induced nausea in juvenile idiopathic arthritis*. Rheumatol Int, 2020. **40**(4): p. 591-598.
288. Smits, R.M., et al., *Pharmacological conditioning for juvenile idiopathic arthritis: a potential solution to reduce methotrexate intolerance*. Pediatr Rheumatol Online J, 2020. **18**(1): p. 12.
289. Hugle, B., et al., *Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with placebo effects, but not with methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis*. Scand J Rheumatol, 2017. **46**(6): p. 502-503.
290. Murray, K.J. and D.J. Lovell, *Advanced therapy for juvenile arthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. **16**(3): p. 361-378.
291. Lee, A. and M.L. Done, *Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD003281.
292. Dundee, J.W. and J. Yang, *Prolongation of the antiemetic action of P6 acupuncture by acupressure in patients having cancer chemotherapy*. J R Soc Med, 1990. **83**(6): p. 360-362.
293. Klein, J. and P. Griffiths, *Acupressure for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy*. Br J Community Nurs, 2004. **9**(9): p. 383-388.

294. Klein, A.A., et al., *Acupressure wristbands for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults undergoing cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004. **18**(1): p. 68-71.
295. Franova, J., et al., *Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration*. Pediatr Rheumatol Online J, 2016. **14**(1): p. 36.
296. Rodriguez, M., *Individual differences in chemotherapy-induced anticipatory nausea*. Front Psychol, 2013. **4**: p. 502.
297. Hall, G., et al., *Overshadowing and latent inhibition in nausea-based context conditioning in humans: Theoretical and practical implications*. Q J Exp Psychol (Hove), 2015: p. 1-12.
298. Dupuis, L.L., et al., *Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(8): p. 1506-1512.
299. Ostermeier, E., et al., *iSyMind Significantly Reduces MTX-Induced Nausea In a Pilot Trial*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(Suppl. 10): p. 1362.
300. Höfel, L., et al., *Successful treatment of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis using eye movement desensitization and reprocessing – treatment protocol and preliminary results*. Pediatric Rheumatology, 2018. **16**: p. 11.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology, früher: American Rheumatism Association
ANA	Antinukleäre Antikörper
bDMARD	Biologisches DMARD
BIKER	Register: Biologika in der Kinderrheumatologie
CAPRI	Canadian Alliance of Pediatric Rheumatology Investigators
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance
csDMARD	Konventionelles synthetisches DMARD
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug
DZKJR	Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
EULAR	European League against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
GKJR	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
MISS	Methotrexate Intolerance Severity Score
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organisation
RA	Rheumatoide Arthritis
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Danksagung

Mein Dank gilt den Mitgliedern des Fachmentorats.

Insbesondere danke ich meinen frühen Lehrern in der Immunologie und Rheumatologie, Prof. Dr. Volker Schuster und Dr. Guido Bürk von der Universitätskinderklinik Leipzig, sowie meinen Mentoren am Hospital for Sick Children in Toronto, allen voran Dr. Susanne Benseler, aber auch Dr. Ronald Laxer, Dr. Earl Silverman, Dr. Brian Feldman, Dr. Rayfel Schneider, Dr. Rae Yeung, Dr. Lynn Spiegel und Dr. Bonnie Cameron.

Prof. Dr. Johannes-Peter Haas am Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen danke ich für viele Stunden wissenschaftlicher Diskussionen, intensiver Beratung und freundschaftlicher Hilfe. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ich danke auch meinen rheumatologischen Kollegen Dr. Renate Häfner und Dr. Manuela Krumrey für die erfolgreiche und kollegiale Zusammenarbeit. Viele dieser Arbeiten wären nicht möglich gewesen ohne das Engagement meiner Doktorandin Andrea Scheuern. Ich danke auch dem Förderverein ‚Hilfe für das rheumakranke Kind e.V.‘ für die immer wieder großzügige Unterstützung meiner Forschungsarbeiten.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der Studienabteilung am DZKJR, Nadine Fischer, Sonja Döhn-Kislinger und Sr. Elisabeth Wollesen, für unermüdliche Zuarbeit, viele Tassen Kaffee und ständige Ermunterungen. Dankbar bin ich auch für die produktive und kollegiale Zusammenarbeit mit den psychologischen Mitarbeitern des Zentrums für Schmerztherapie junger Menschen, insbesondere Dr. Lea Höfel und Bruno Eppler, aber auch Magdalena Storf und Dr. Elizabeth Schnöbel-Müller. Ich danke insbesondere auch allen Patienten und Eltern, die an unseren Studien teilgenommen haben.

Last, but not least, danke ich meiner Familie, vor allem meiner Frau Gudrun und meinen Kindern Katharina und Veronika für ihre Unterstützung und Geduld, die oft durch meine wissenschaftlichen Arbeiten beansprucht wurde.

Originalarbeiten

Nur ein Teil der Arbeiten dieser kumulativen Habilitationsleistung können hier vollständig wiedergegeben werden. Für die restlichen Arbeiten wird auf die u.a. Literaturstellen verwiesen.



RESEARCH

Open Access

Treatment preferences in juvenile idiopathic arthritis – a comparative analysis in two health care systems

Boris Hugle^{1,2}, Johannes-Peter Haas² and Susanne M Benseler^{1,3*}

Abstract

Background: Variations in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) may impact on quality of care. The objective of this study was to identify and compare treatment approaches for JIA in two health care systems.

Methods: Paediatric rheumatologists in Canada (n=58) and Germany/Austria (n=172) were surveyed by email, using case-based vignettes for oligoarticular and seronegative polyarticular JIA. Data were analysed using descriptive statistics; responses were compared using univariate analysis.

Results: Total response rate was 63%. Physicians were comparable by age, level of training and duration of practice, with more Canadians based in academic centres. For initial treatment of oligoarthritis, only approximately half of physicians in both groups used intra-articular steroids. German physicians were more likely to institute DMARD treatment in oligoarthritis refractory to NSAID (p<0.001). Canadian physicians were more likely to switch to a different DMARD rather than a biologic agent in polyarthritis refractory to initial DMARD therapy. For oligoarthritis and polyarthritis, respectively, 86% and 90% of German physicians preferred regular physiotherapy over home exercise, compared to 14% and 15% in Canada. Except for a Canadian preference for naproxen in oligoarthritis, no significant differences were found for NSAID, intra-articular steroid preparations, initial DMARD and initial biologic treatment.

Conclusions: Treatment of oligo- and polyarticular JIA with DMARD is mostly uniform, with availability and funding obviously influencing physician choice. Usage of intra-articular steroids is variable within physician groups. Physiotherapy has a fundamentally different role in the two health care systems.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, Treatment preferences, Survey, Austria, Canada, Germany, Physiotherapy, Funding

Background

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease in childhood. Children with JIA suffer from chronic pain and frequently experience considerable limitations in their daily life [1]. Current therapy concepts concentrate on early aggressive treatment to prevent long-term damage. The International League of Associations for Rheumatology classification divides JIA into several subtypes and has allowed a rational approach to subgroup-specific treatment [2].

JIA is mainly treated with a combination of anti-inflammatory and immunomodulatory agents, in combination with physical and occupational therapy [3]. Introduction of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and, more recently, biologic agents such as TNF-antagonists, have significantly changed the treatment over the last two decades [4]. Various professional societies and groups have put considerable effort into developing recommendations and guidelines for the treatment of JIA [5,6].

Substantial variability in treating rheumatic disease has been described previously on practically all aspects of patient care [7]. Studies examining treatment preferences within countries have shown differences even in straightforward procedures, such as joint injections [8]. Treatment choices are influenced not only by current evidence,

* Correspondence: susanne.benseler@sickkids.ca

¹Division of Rheumatology, Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, 555 University Avenue, Toronto, ON M5G 1X8, Canada

³Child Health Evaluative Sciences, Research Institute, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada

Full list of author information is available at the end of the article

but also by established practice, individual experience and, last but not least, availability of certain drugs and treatment modalities [9,10].

Previous surveys on treatment preferences in JIA have concentrated on single countries or comparable health care systems [11,12]. Surveys of treatment modalities for various subtypes of JIA have been performed by professional organisations within one country with the focus of establishing consensus and formulating guidelines [5,13]. Health care systems in different countries put varying emphasis on certain aspects of patient care. A comparison of treatment approaches between health care systems offers opportunities to improve health care by pointing out differences in disease concepts and therapeutic approaches.

This is the first comparison between health care systems of treatment preferences in JIA to date. The aim of this study was to identify patterns of treatment preferences for JIA using a case-based evaluation of paediatric rheumatologists in two different health care systems, Germany/Austria and Canada.

Methods

Participants and survey modalities

A 20-item self-administered multiple-choice questionnaire (see Additional files 1 and 2) was developed for this study, using a web-based tool (SurveyMonkey.com LLC, Palo Alto, CA). The questionnaire was critically reviewed by the authors and 2 other paediatric rheumatologists and was modified following their input. It was translated into German by a native German speaker (BH).

For Germany and Austria, a member list from the Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, GKJR) was obtained. The GKJR represents the subspecialty of paediatric rheumatology in both countries, Germany and Austria. As there is no comparable representative body in Canada, a member list of the Canadian Alliance for Paediatric Rheumatology Investigators (CAPRI) was obtained. Inactive members or members practicing outside their respective country were removed from the list.

An email inviting possible participants and containing the hyperlink to the questionnaire was mailed to 172 members of the GKJR and 58 members of the CAPRI. The email was sent again three times in weekly intervals to previous non-responders.

Questionnaire design

The questionnaire addressed the following domains:

- I. *Demographics*: Questions were asked about demographic data of the participants, including age, gender, years since graduation, level of training

including board certification for paediatrics and paediatric rheumatology, practice setting (dividing into hospital-based, academic; hospital-based, non-academic; and community-based) and country of practice.

II. *Treatment approach to oligoarticular JIA*:

Respondents were asked how they would treat a 3 year old girl with a typical presentation of oligoarticular JIA (ANA-positive) with knee and ankle joints affected. Case-specific questions were asked regarding (1) initial treatment of oligoarthritis, (2) treatment of refractory oligoarthritis, (3) treatment of complications (uveitis refractory to topical steroids).

III. *Treatment approach to polyarticular JIA*:

Respondents were asked how they would treat a 14 year old girl with a typical presentation of seronegative polyarticular JIA (ANA-positive) with a total active joint count of 9 joints. Case-specific questions were asked regarding (1) initial treatment of seronegative polyarthritis, (2) treatment choice in seronegative polyarthritis refractory to DMARD, (3) time to treatment change in seronegative polyarticular JIA refractory to DMARD, and (4) time to institute biologic agents in seronegative polyarticular JIA refractory to DMARD.

IV. *Approach to physiotherapy in oligo- and polyarticular JIA*.

In each of the two scenarios described under II) and III), a case-based question was asked regarding the approach to physiotherapy. Choices offered were: regular weekly physiotherapy by a trained physiotherapist; home exercise after initial coaching; or, encouragement of physical activity at home.

V. *Medication preferences in oligo- and polyarticular JIA*.

Questions were asked regarding specific medication choices, including: initial choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) preparation in a 3 year old girl with oligoarticular JIA; initial choice of NSAID preparation, DMARD preparation and biologic agent in a 13 year old girl with polyarticular JIA; and preferred corticosteroid for joint injection of the knee in JIA.

Analysis

Baseline demographic data and treatment data were calculated using descriptive statistics. As both Germany and Austria operate on a very similar system of state-controlled mandatory health care, responders from both countries were considered as one group for purposes of statistical analysis [14]. For subgroup analysis, residents and paediatricians were also grouped together (compared to subspecialists). Univariate analysis was performed using Chi-squared analysis, Fischer's exact test

or Wilcoxon rank-sum test, where appropriate. Tests were performed at a 0.05 significance level except for subgroup comparison; here significance levels were adjusted for multiple comparisons as appropriate. Data are expressed as mean \pm standard deviation (SD) unless stated otherwise. Statistical analysis was performed with SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Results

Out of 230 paediatric rheumatologists polled, a total of 145 physicians (63.0%) participated in this study and completed the survey. Among 172 members of the GKJR, 108 (62.8%) responded. Of these, 100 practiced in Germany and 8 in Austria. Of 58 members of CAPRI, 37 (63.7%) participated.

Demographics and baseline characteristics

Participating German/Austrian and Canadian paediatric rheumatologists were found to be comparable in age, gender and years since graduation from medical school. Respondents from Germany/Austria were less likely to have attained subspecialty board certification for paediatric rheumatology (70.6% vs. 88.2%; $P=0.002$) and were also significantly less likely to practise in an academic setting (39.1% vs. 97.1%; $P < 0.001$). Baseline characteristics are summarised in Table 1.

Treatment approach to oligoarticular JIA

Initial treatment

NSAID were suggested for initial treatment of JIA by 92.5% of German/Austrian and 86.1% of Canadian physicians. Intra-articular steroids were preferred by 56.1% of German/Austrian, and 47.2% of Canadian physicians. DMARDs were preferred by 7.5% and 11.1%, respectively. Further results are shown in Table 2.

Treatment of refractory oligoarticular JIA

For oligoarticular JIA refractory to NSAID, 96.2% of German/Austrian and 100% of Canadian physician chose treatment intra-articular steroids. A significantly higher proportion of German/Austrian compared to Canadian physicians indicated treatment with DMARD (29.8% vs. 2.7%, $P < 0.001$). 25.0% of German/Austrian physicians compared to 13.5% of Canadian physicians would treat with NSAID at this time.

Treatment of chronic uveitis

For treatment of chronic uveitis in the model patient with ANA-positive oligoarticular JIA refractory to topical steroids, 89.3% of German/Austrian and 84.9% of Canadian physicians suggested treatment with DMARD. Significant differences were found in the number of physicians who would start oral steroids (German/Austrian 17.5% vs. Canadian 3.0%, $P=0.043$) or biologic agents

Table 1 Demographic characteristics of participating pediatric rheumatologists in Canada and Germany/Austria

	German/ Austrian physicians (N=109)	Canadian physicians (N=38)	P*
Gender (% female)	43.9%	67.0%	Ns
Level of training			
Pediatr. Rheumatologist**	70.6%	85.7%	
Pediatric, board-cert.	24.8%	5.9%	0.002
Resident	4.6%	5.9%	
Median age (range)	45 years (30 – 70)	43 years (28 – 74)	Ns
Years since graduation***	19.6 \pm 9.5 years	19.3 \pm 12.0 years	Ns
Type of practice			
Academic hospital	39.1%	97.1%	
Non-academic hospital	50.5%	2.9%	<0.001
Community-based	10.5%	0%	
Country	Germany 91.4% Austria 8.6%	Canada 100%	

*ns' denotes $P>0.05$.

** board certification in paediatrics and subspecialisation in pediatric rheumatology.

*** Data are expressed as mean \pm standard deviation.

(German/Austrian 13.6% vs. Canadian 0%, $P=0.022$) at this time.

Treatment approach to polyarticular JIA

Initial treatment of polyarticular JIA

DMARDs were preferred by 90.2% of German/ Austrian physicians vs. 75.0% of Canadian physicians ($P=0.045$), and 29.4% of German/Austrian vs. 11.1% of Canadian physician would use intra-articular steroids in this situation ($P=0.41$). No significant difference was found in the use of NSAID (German/Austrian 85.3% vs. Canadian 77.8%), oral steroids (34.3% vs. 19.4%) and biologic agents (1.0% vs. 0%), or for the choice of initial NSAID in polyarticular JIA (German/Austrian 74.5%, Canadian 94.4%).

Treatment of refractory polyarticular JIA

Significantly more Canadian than German/Austrian physicians would switch to a different DMARD (20.6% vs. 2.1%) in polyarticular JIA refractory to a DMARD, while German/Austrian physicians were more likely to start a biologic agent (69.1% vs. 47.1%, $P=0.002$).

Time to change treatment/time to institute biologic agent

No significant differences were found between German/Austrian and Canadian physicians in time to change

Table 2 Comparison of preferred treatment approaches in JIA between Canadian and German/Austrian pediatric rheumatology practitioners

	Germany/ Austria (N=109)	Canada (N=37)	P‡
Initial treatment of oligoarticular JIA*			
NSAID	92.5	86.1	ns
Intra-articular steroids	56.1	47.2	ns
DMARDs	7.5	11.1	ns
Oral steroids	1.9	0	ns
Biologic agents	0.9	0	ns
Treatment of refractory oligoarticular JIA*			
NSAID	25.0	13.5	ns
Intra-articular steroids	96.2	100.0	ns
DMARDs	29.8	2.7	<0.001
Oral steroids	0	0	ns
Biologic agents	0	0	ns
Treatment of uveitis in oligoarticular JIA*			
NSAID	5.8	18.2	ns
DMARDs	89.3	84.9	ns
Oral steroids	17.5	3.0	0.043
Biologic agents	13.6	0	0.022
Initial treatment of polyarticular JIA*			
NSAID	85.3	77.8	ns
Intra-articular steroids	29.4	11.1	0.041
DMARDs	90.2	75.0	0.045
Oral steroids	34.3	19.4	ns
Biologic agents	1.0	0	ns
Preferred treatment of refractory polyarticular JIA**			
Switch to different DMARD	2.1%	20.6%	
Additional DMARD	11.7%	14.7%	
Intra-articular Steroids	17.0%	17.6%	
Add or switch to biologic agents	69.1%	47.1%	
Median time to change treatment of refractory polyarticular JIA (range)†	3 months (1 – 9)	3 months (1 – 9)	ns
Median time to switch to biologic agents in refractory polyarticular JIA (range)†	3 months (1 – 9)	4 months (1 – 12)	ns
Preferred physiotherapy recommendation for oligoarticular JIA**			
Regular physiotherapy	85.6%	13.9%	<0.001
	14.4%	52.8%	

Table 2 Comparison of preferred treatment approaches in JIA between Canadian and German/Austrian pediatric rheumatology practitioners (Continued)

Home exercise after initial coaching			
Encourage physical activity	1.0%	36.1%	
Preferred physiotherapy recommendation for polyarticular JIA**			
Regular physiotherapy	89.5%	14.7%	<0.001
Home exercise after initial coaching	9.5%	73.5%	
Encourage physical activity	1.0%	11.8%	

* Multiple answer question, values denote percentage of participants giving a positive answer.

** Single answer question.

† Participants were given a choice of full months (range 1 – 24 months).

‡ 'ns' denotes $P > 0.05$.

treatment after institution of DMARD (4.2 ± 1.5 months vs. 4.2 ± 1.5 months). Similarly, the time to switch to a biologic agent after start of DMARD treatment was not significantly different in German/Austrian and Canadian physicians (5.1 ± 1.9 months vs. 5.7 ± 2.5 months).

Approach to physiotherapy in oligo- and polyarticular JIA

In oligoarticular JIA, German/Austrian physicians significantly ($p < 0.001$) more frequently recommended regular physiotherapy compared to Canadian physicians (85.6% vs. 13.9%). Canadian physicians opted more frequently for home exercise after initial coaching (52.8% vs. 14.4% of German/Austrian physicians) or for encouraging physical activity alone (36.1% vs. 1.0% of German/Austrian physicians).

Similarly, in polyarticular JIA German/Austrian physicians routinely opted for regular physiotherapy (89.5% vs. 14.7% of Canadian physicians, $p < 0.001$), while their Canadian counterparts more frequently chose home exercise (73.5% vs. 9.5% of German/Austrian physicians) or encouragement of physical activity (11.8% vs. 1.0% of German/Austrian physicians).

Medication preferences in oligo- and polyarticular JIA

Medication preferences showed significant differences only in the preference for NSAIDs in the treatment for oligoarticular JIA: Naproxen was almost uniformly preferred for initial treatment of oligoarticular JIA by Canadian physicians (97.2%). Medication preferences varied more among German/Austrian physicians, with most opting for either naproxen (43.8%), ibuprofen (34.3%) or indomethacin (20.0%, $P < 0.001$). Naproxen was also the preferred preparation for choice of initial NSAID in polyarticular JIA, (German/Austrian 74.5%, Canadian 94.4%).

For intra-articular corticosteroid injection into a knee joint, triamcinolone hexacetonide was almost exclusively

the preparation of choice in both health care systems (German/Austrian 98.0%, Canadian 100%).

For the treatment of seronegative polyarticular JIA, medication preferences were almost unanimous for choice of initial DMARD (MTX, German/Austrian and Canadian 100%) and initial biologic agent (etanercept, German/Austrian 98.1%, Canadian 94.5%).

Differences between subgroups by training level

Answers from respondents with subspecialty qualifications and those who were residents or paediatricians without subspecialty were compared between and within countries. No significant differences were detected for treatment preferences, time to switch medications or medication preferences.

Discussion

This study is the first to compare treatment of JIA in two different health care systems. Both these systems have universal health care. However, treatment modalities are reimbursed to varying degrees in the two systems, with medications being part of the publicly funded system in Germany but mostly covered by private insurance in Canada. The oligoarticular and seronegative polyarticular subtypes represented in this survey make up more than 50% of JIA cases in Canada and Germany [15,16]. With close to two thirds of polled physicians answering, this survey constitutes a representative sample of the practicing physician population in paediatric rheumatology in their respective countries, and a large majority of respondents had both subspecialist training and significant experience in the field.

Working with vignettes is a sophisticated and valid method for measuring the quality of care and medical decision-making [17,18]. Geographic variations in health care depending on the system have been shown in various studies [19,20]. Compared to other findings, the approach to medical treatment of JIA observed in this study is rather uniform [8,10,21]. The largest variations were found in switching to additional DMARDs or biologics after failing the first DMARD in the treatment of seronegative polyarthritis (Table 2). Nonetheless, the majority of respondents followed published evidence and guidelines. This reflects the increasing numbers of international clinical trials with uniform standard of practice; also, standardisation of paediatric rheumatology training programs has shaped the approach to treatment. The efforts of the professional societies for paediatric rheumatology in their respective countries to standardise treatment approaches by guidelines and recommendations represent a continuation of this trend.

Drug availability may have played a major part in the observed differences in medication preferences between the two health care systems. German and Austrian

paediatric rheumatologists were more willing to use DMARDs in refractory oligoarticular JIA, as well as initial treatment of polyarticular JIA. They were also more ready to switch to biologic agents after failure of a single DMARD in polyarticular JIA, and possibly at an earlier time. In Canada, funding agencies frequently demand the patient to fail more than one DMARD before approving treatment with biologic agents, despite lack of evidence for this approach [22]. By contrast, both Germany and Austria have a state-governed system of mandatory health insurance which covers all licenced medications including biological without prior approval from the insurance companies (off-label uses are, however, exempt from this). Given that etanercept and adalimumab were both licensed for treatment of refractory JIA in Germany at the time of the survey, while leflunomide (as an alternative DMARD) was not, the observed differences are understandable.

Use of intra-articular steroids was remarkable, because only half of the physicians in both health care systems opted to treat an initial presentation of JIA this way. Intra-articular joint injections have been demonstrated to be of significant benefit in oligoarticular JIA, where as many as 70% of patients show no reactivation of disease for at least one year [23,24]. The patient presented in the questionnaire was described as having four active joints (both knee and ankle joints), which could explain the reluctance of practitioners. However, practice variations even in JIA presenting as monoarthritis have been described previously and have been attributed to both views of effectiveness of intra-articular steroids and proficiency with the procedure [8].

A striking difference is presented in the role of physiotherapy in the treatment of JIA between the two health care systems (Table 1). German/Austrian physicians showed a clear preference for regular weekly physiotherapy in a controlled setting, while most Canadian physicians were content with recommending a home-exercise program for the patient. In an open study on 25 children with polyarticular JIA, an 8-week physical conditioning program led to significant improvement in joint symptoms [25]. At least moderate adherence to an exercise program was associated with better function and less pain due to arthritis in one study on 175 Canadian children with JIA [26]. Exercise training in a randomised controlled trial in 80 children with JIA resulted in self-reported improved function measured by CHAQ, but not other tests [27]. However, a recent Cochrane review showed no statistically significant improvement of functional ability, quality of life or aerobic capacity by exercise programs [28]. The small number of open studies on land- and water-based exercise have been reviewed, leading to the suggestion that participation in a physiotherapy program at least twice a week for at least 6 weeks

may help to reduce disease symptoms [29]. However, no study has directly compared efficacy of exercise programs versus controlled physiotherapy in JIA. A strong emphasis is placed on physiotherapy in the German/Austrian health care system especially; the German guidelines strongly state that 'without adequate physiotherapy [. . .], the treatment of patients with JIA is impossible' [6]. This represents a fundamental difference from the approach to physiotherapy in Canada. However, it is unclear if this is also influenced by availability of the treatment modality; in Germany and Austria, health insurance usually covers physiotherapy in children, while in Canada, services are frequently privately funded or provided by non-government organisations such as the Arthritis Society.

This survey was limited by unequal sample and population sizes, with the German/Austrian respondent group being approximately three times larger. No unifying body comparable to the GKJR could be readily surveyed in Canada. As virtually all paediatric rheumatologists in Canada were members of CAPRI at the time of the survey, this was chosen as a substitute. The higher percentage of Canadian respondents working in academic centres is therefore not surprising. Differences in level of training and practice setting could also reflect the fact that paediatric rheumatology as a subspecialty has been introduced in most provinces of Germany and Austria only in the last decade and is not represented in all academic centres, while it has been recognized as a subspecialty in Canada since 1997. Nonetheless, both physician groups were comparable for age and experience. By design this survey could not address the fact that many children with JIA are treated by paediatricians and adult rheumatologists with no subspecialty training. Germany and Austria were considered having a sufficiently similar health care system and paediatric rheumatology tradition to group them together for purposes of statistical analysis. However, there are some differences especially in availability of certain drugs that might have influenced some choices. Numbers of Austrian paediatric rheumatologists were still too small for subgroup analysis. Respondents were also possibly influenced in their treatment choices by the subsequent changes in the patient vignettes; the number of polled physicians was insufficient to present multiple versions of this survey. Particular care was taken to present patients in as neutral a manner as possible.

Conclusions

Our study demonstrates that the majority of paediatric rheumatologists follow established guidelines for pharmacological treatment, with a broader variation for intra-articular steroids. Funding and drug availability by manufacturers certainly has a strong influence on the treatment choices of the practitioners. The role of

physiotherapy demonstrates a fundamental difference in disease concepts between Europe and North America. Given these disparities, future research should focus on the impact of physiotherapy on long-term outcomes in JIA.

Additional files

Additional file 1: Text of electronic survey questionnaire from SurveyMonkey, english.

Additional file 2: Text of electronic survey questionnaire from SurveyMonkey, german.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

BH and SMB designed and carried out the survey and the statistical analysis. JPH participated in the design and coordination of the study and helped draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We would like to thank Kirsten Minden and Martina Niewerth from the DRFZ (German Centre for Rheumatology Research, Berlin) for their help in establishing the survey recipient list, and Michelle Batthish and Nicholas Blanchette for their critical review of the survey.

Author details

¹Division of Rheumatology, Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, 555 University Avenue, Toronto, ON M5G 1X8, Canada. ²German Center for Pediatric Rheumatology, Garmisch-Partenkirchen, Germany. ³Child Health Evaluative Sciences, Research Institute, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada.

Received: 16 September 2012 Accepted: 25 December 2012

Published: 15 January 2013

References

1. Ruperto N, Ravelli A, Levinson JE, Shear ES, Murray K, Link Tague B, Martini A, Glass DN, Giannini EH: Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. II. Early predictors of outcome. *J Rheumatol* 1997, **24**:952-958.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, et al: International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004, **31**:390-392.
3. Hashkes PJ, Laxer RM: Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005, **294**:1671-1684.
4. Prakken B, Albani S, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011, **377**:2138-2149.
5. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, 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.
6. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, Ganser G, Heiligenhaus A, Horneff G, Illhardt A, et al: Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2012, **142**:176-193.
7. Maravic M, Daures JP, Boissier MC: Clinical practice among rheumatologists: managing patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2002, **69**:270-274.
8. Beukelman T, Guevara JP, Albert DA, Sherry DD, Burnham JM: Variation in the initial treatment of knee monoarthritis in juvenile idiopathic arthritis: a survey of pediatric rheumatologists in the United States and Canada. *J Rheumatol* 2007, **34**:1918-1924.

9. Zink A, Huscher D, Schneider M: **Wie leitliniengerecht ist die rheumatologische Versorgung? Anspruch und Wirklichkeit.** *Z Rheumatol* 2010, **69**:318–326.
10. Zink A, Listing J, Ziemer S, Zeidler H: **Practice variation in the treatment of rheumatoid arthritis among German rheumatologists.** *J Rheumatol* 2001, **28**:2201–2208.
11. Brunner HI, Kim KN, Ballinger SH, Bowyer SL, Griffin TA, Higgins GC, Mier R, Passo MH, Rennebohm R, Schikler K, Lovell DJ: **Current medication choices in juvenile rheumatoid arthritis II—update of a survey performed in 1993.** *J Clin Rheumatol* 2001, **7**:295–300.
12. Cron RQ, Sharma S, Sherry DD: **Current treatment by United States and Canadian pediatric rheumatologists.** *J Rheumatol* 1999, **26**:2036–2038.
13. Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, Schneider R, Stoll ML, Angeles-Han S, Milojevic D, *et al*: **Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, **64**:1001–1010.
14. Wild C, Gibis B: **Evaluations of health interventions in social insurance-based countries: Germany, the Netherlands, and Austria.** *Health Policy* 2003, **63**:187–196.
15. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, Zink A: **Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis.** *Arthritis Rheum* 2002, **46**:2392–2401.
16. Oen K, Duffy CM, Tse SM, Ramsey S, Ellsworth J, Chedeville G, Chetaille AL, Saint-Cyr C, Cabral DA, Spiegel LR, *et al*: **Early outcomes and improvement of patients with juvenile idiopathic arthritis enrolled in a Canadian multicenter inception cohort.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, **62**:527–536.
17. Peabody JW, Luck J, Glassman P, Dresselhaus TR, Lee M: **Comparison of vignettes, standardized patients, and chart abstraction: a prospective validation study of 3 methods for measuring quality.** *JAMA* 2000, **283**:1715–1722.
18. Veloski J, Tai S, Evans AS, Nash DB: **Clinical vignette-based surveys: a tool for assessing physician practice variation.** *Am J Med Qual: the official journal of the American College of Medical Quality* 2005, **20**:151–157.
19. Blendon RJ, Schoen C, DesRoches C, Osborn R, Zapert K: **Common concerns amid diverse systems: health care experiences in five countries.** *Health Aff (Millwood)* 2003, **22**:106–121.
20. McKinlay J, Link C, Marceau L, O'Donnell A, Arber S, Adams A, Lutfey K: **How do doctors in different countries manage the same patient? Results of a factorial experiment.** *Health Serv Res* 2006, **41**:2182–2200.
21. Maravic M, Berge C, Daures JP, Boissier MC: **Survey of practices regarding management of early rheumatoid arthritis by rheumatologists in France.** *Clin Exp Rheumatol* 2004, **22**:319–327.
22. Deighton C, Hyrich K: **International guidelines on access to biologic therapy: why the differences and which is best?** *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008, **4**:520–521.
23. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zaccello 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**:1288–1291.
24. Huppertz HI, Tschammler A, Horwitz AE, Schwab KO: **Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth.** *J Pediatr* 1995, **127**:317–321.
25. 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.
26. Feldman DE, De Civita M, Dobkin PL, Malleson PN, Meshedfjian G, Duffy CM: **Effects of adherence to treatment on short-term outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis.** *Arthritis Rheum* 2007, **57**:905–912.
27. Singh-Grewal D, Schneiderman-Walker J, Wright V, Bar-Or O, Beyene J, Selvadurai H, Cameron B, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED, *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.
28. Takken T, Van Brussel M, Engelbert RH, Van der Net J, Kuis W, Helders PJ: **Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis.** *Cochrane Database Syst Rev* 2008, **16**:CD005954.
29. Klepper SE: **Exercise and fitness in children with arthritis: evidence of benefits for exercise and physical activity.** *Arthritis Rheum* 2003, **49**:435–443.

doi:10.1186/1546-0096-11-3

Cite this article as: Hugle *et al*: Treatment preferences in juvenile idiopathic arthritis – a comparative analysis in two health care systems. *Pediatric Rheumatology* 2013 **11**:3.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



P2 - **Hügler B**, Horneff G. The Role of Synthetic Drugs in the Biologic Era: Therapeutic Strategies for Treating Juvenile Idiopathic Arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2016; 17(5):703-714. doi: 10.1517/14656566.2016.1133592.

P3 - Bichler J, Benseler SM, Krumrey-Langkammerer M, Haas JP, **Hügler B**. Leflunomide is associated with a higher flare rate compared to methotrexate in the treatment of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2015;44(4):280-3. doi: 10.3109/03009742.2015.1013983.

P4 - van Dijkhuizen EH, Pouw JN, Scheuern A, **Hügler B**, Hardt S, Ganser G, Kümmerle-Deschner JB, Horneff G, Holzinger D, Bulatović Čalasan M, Wulffraat NM. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2016; 34(1):148-154. PMID: 26843067.

P5 - Scheuern A, Tyrrell P, Haas JP, **Hügler B**. Countermeasures against Methotrexate Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis instituted by Parents show no Effect. *Rheumatology* 2017; 56(6):901-906. doi: 10.1093/rheumatology/kew507.

SHORT REPORT

Open Access



Mutations in the MTHFR gene are not associated with Methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis

Andrea Scheuern¹, Nadine Fischer¹, Joseph McDonald², Hermine I. Brunner², Johannes-Peter Haas¹ and Boris Hügler^{1*}

Abstract

Background: Methotrexate (MTX) intolerance is a frequent problem of long-term treatment in juvenile idiopathic arthritis (JIA). Mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene may increase toxicity of MTX, potentially constituting an initial stimulus for this conditioned response. The objective of this study was to investigate the relationship of common MTHFR gene mutations and occurrence of MTX intolerance in pediatric patients with JIA treated with MTX.

Methods: Consecutive JIA patients on at least 3 months of MTX treatment were included in this study. Intolerance to MTX was determined using the Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) questionnaire, and MTX intolerance was defined as MISS values of ≥ 6 . Presence of the two most common mutations in the MTHFR gene (C677T and A1298C) was tested using a PCR assay. Results were analyzed using descriptive and non-parametric statistics.

Results: 196 patients were included (73 % female). Of those, 93 (46 %) showed MTX intolerance. 168 patients were genotyped for C677T and A1298C. MTX intolerance was not found to be significantly more frequent among patients with hetero- and homozygous or homozygous mutations C677T or A1298C compared to wild type or heterozygous mutations. Analysis of the correlation between numbers of mutations in these two loci to the MISS score did not yield a statistically significant correlation.

Conclusion: Mutations in the MTHFR gene were not found to be significantly more frequent in JIA patients intolerant to MTX. Toxicity associated with the MTHFR gene seems to result from mechanisms different to those involved in clinical MTX intolerance.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, Methotrexate Intolerance, MTHFR, Classical Conditioning, Methotrexate Toxicity

Introduction

Methotrexate (MTX) has become the mainstay of treatment of polyarticular JIA in the course of the last 25 years [1]. Low-dose treatment with MTX shows few serious side effects, limited mostly to transient hepatotoxicity and bone marrow suppression in JIA [2, 3]. The most common side effects leading to MTX discontinuation in clinical practice are gastrointestinal symptoms including intolerance in the form of aversion, nausea and vomiting [4]. Clinical MTX intolerance often takes

the form of anticipatory and associative nausea, a common side effect also observed among cancer patients [5]. A recent survey demonstrated that up to one half of pediatric JIA patients are affected by these symptoms, leading to refusal and premature discontinuation [6].

Hence, the majority of cases of MTX intolerance appear to constitute a conditioned response. However, it is possible that a subclinical toxicological effect might be the root cause of the symptom complex. Two mutations in the gene for methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), C667T and A1298C, are the most common cause of toxicity in high-dose MTX therapy, as these mutations lead to delayed drug clearance [7].

* Correspondence: huegle.boris@rheuma-kinderklinik.de

¹German Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology (DZKJR), Gehfeldstrasse 24, 82467 Garmisch-Partenkirchen, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

The objective of this study was to investigate associations between MTHFR gene mutations and MTX intolerance in patients with JIA.

Methods

Consecutive patients seen at the German Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology from October 2012 until December 2014 were included in this study after written confirmation of informed consent. The study was approved by the ethics committee of the Bayerische Landesärztekammer, Munich, Germany. Inclusion criteria were 1) diagnosis of JIA [8] and 2) treatment with MTX for at least 3 months prior to inclusion. Exclusion criteria were other conditions associated with nausea and/or abdominal complaints, and concomitant medications possibly inducing nausea (excluding biologics and non-steroidal anti-inflammatory drugs). The following data were extracted from patient medical records: age, gender, body weight and height, age at diagnosis, duration of disease, methotrexate dose, route of administration, folic acid supplementation (yes/no). In addition, liver function tests (GOT/GPT) were documented (elevated/within normal range) as well as treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and TNF α -antagonists (TNFA).

Intolerance to MTX was measured using the Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) questionnaire, which has previously been validated for use in JIA [6]. This questionnaire consists of four domains: abdominal pain, nausea, vomiting and behavioral symptoms, and records symptoms before (anticipatory) and after MTX administration, as well as associative symptoms (i.e., symptoms occurring when thinking about MTX). Symptoms are assessed at the time of answering the questionnaire, with no specific time frame given. Behavioral symptoms include restlessness, irritability and refusal of MTX in response to gastrointestinal symptoms. Each of the 12 items of the MISS scale is scored on a Likert scale (0 = no symptoms, 1 = mild symptoms, 2 = moderate symptoms; 3 = severe symptoms) for a maximum score of 36. As previously suggested, MTX intolerance was defined as ≥ 6 points on the MISS questionnaire, including at least one anticipatory, associative or behavioral symptom [9]. DNA was prepared from peripheral mononuclear cells using standardized protocols. Presence of the two most common mutations in the MTHFR gene (C677T and A1298C) was assayed using polymerase chain reaction, as described previously [7, 10].

Demographic and clinical data were analyzed using descriptive statistics. Associations of demographic or treatment factors with MTHFR genotypes were analyzed using univariate statistics (chi-squared test, Student's *t*-test), where appropriate. Correlation between age and MTX dose per square meter body surface area (MTX dose/m²

BSA) was calculated using Pearson's correlation coefficient. MTHFR mutations were analyzed directly and also grouped in categories by the amount of mutations in the two loci, using univariate non-parametric statistics (chi-squared test and Kruskal-Wallis test). For the latter, we assumed that 0, 1 and 2 mutations correspond to a locus with two alleles in which 0 and 2 are homozygous and 1 is heterozygous. Number of mutations in these two gene loci has previously been associated with MTX toxicity before [11].

Results

Demographic data of the 196 patients included in the study as shown in Table 1. There were 90 (90/196 = 46 %) patients who were considered MTX intolerant (MISS: median 11, range 6–32). Table 2 shows univariate analysis of demographic and clinical factors on presence of MTX intolerance. Disease duration was significantly associated with occurrence of MTX intolerance. No other factors showed any significant correlation, although there were non-significant correlations with age, duration of MTX treatment and folic acid supplementation. Higher doses of MTX were non-significantly correlated with a lower frequency of MTX intolerance ($p = 0.026$); there was an inverse correlation between age and MTX dose/m² BSA ($r^2 = 0.788$, $p < 0.001$)

DNA analyses were done in 168 patients to determine C677T and A1298C genotypes. Demographic and clinical factors were also analyzed on these patients alone, with similar results (Additional file 1: Tables S3 and S4). Among these, 40 % of patients were heterozygous, and 8 % homozygous for the C677T mutation of the MTHFR gene, 48 % of patients were heterozygous, and 14 % homozygous for the A1298C mutation; these allele frequencies are comparable to published data [12, 13].

Compared to the homozygous wild type, MTX intolerance was not found significantly more frequently in patients with hetero- and homozygous (46 % vs. 54 %, $p = 0.285$) or homozygous (9 % vs. 8 %, $p = 1.000$) C677T mutations, nor in patients with hetero- and homozygous (64 % vs. 58 %, $p = 0.436$) or homozygous (16 % vs. 11 %, $p = 0.386$) A1298C mutations. Compound heterozygous

Table 1 Demographic and clinical data of study participants

Patients	(n = 196)
Age (median, range)	10,7 years (3,1–17,9 years)
Female gender (%)	141 (72 %)
Disease duration (median, range)	3,8 years (15,9-0,5 years)
Duration of MTX treatment (median, range)	1,2 years (13,2- 0,3 years)
Patients with MTX intolerance (%)	90 (45,9 %)
Patients on folic acid	184 (94 %)
Patients on folic acid with MTX intolerance	84 (93 %)

Table 2 Influence of demographic and clinical data on MTX intolerance

	MTX tolerant	MTX intolerant	<i>p</i>
Female Gender	74/106	67/90	0.525
Age	9,67 ± 4,42	10,83 ± 3,89	0.055
Age at diagnosis	5,53 ± 4,09	5,13 ± 4,04	0.495
Disease duration	4,14 ± 3,54	5,70 ± 3,78	0.003*
Duration of MTX treatment	1,83 ± 2,33	2,45 ± 2,32	0.064
MTX dose/m ² BSA	12,29 ± 2,08	11,63 ± 2,00	0.026
s.c. dosing	47/106	40/90	1.000
Folic acid supplementation	103/106	81/90	0.069
Elevated LFT	18/106	22/90	0.217
Treatment with TNFA	47/106	33/90	0.309
Treatment with NSAID	37/106	31/90	1.000

BSA body surface area, LFT liver function tests, TNFA TNFα antagonist, NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug

* significant after Bonferroni correction

mutations for C677T and A1298C were also not significantly more frequent in patients with MTX intolerance (15 % vs. 17 %, $p = 0.845$) (Fig. 1). Analysis of the correlation between number of mutations to the MISS score did not yield a statistically significant correlation ($p = 0.441$) (Fig. 2).

Discussion

This study demonstrates no correlation between two common mutations in the MTHFR gene and MTX intolerance in a large cohort of JIA patients. Mutations were not found more frequently in patients with MTX intolerance, nor was there any correlation between MISS

score and number of mutations in the MTHFR gene. Disease duration was significantly longer in patients with MTX intolerance, and non-significant trends also showed correlation to age and duration of MTX treatment, which is not surprising. A non-significant trend toward less MTX intolerance with higher MTX doses can be explained by a clear inverse correlation between dose and age, where children at younger ages are dosed more aggressively. The observation that older age at diagnosis alone is not correlated with MTX intolerance is interesting in itself: one might expect that older children are more readily affected by a purely psychological effect.

MTX intolerance is much more frequent in younger patients than in adults [14]. It mostly occurs within the first year of treatment and worsens over time [15]. MTX intolerance in the form of anticipatory or associated nausea and vomiting has all the hallmarks of a conditioned response, where an originally neutral stimulus presented in conjunction with an unconditioned stimulus leads to a conditioned response even in the absence of the unconditioned stimulus [16]. In chemotherapy, the unconditioned stimulus clearly is drug-induced nausea; however, in low-dose MTX therapy nausea is infrequent, and cases of anticipatory nausea are possible despite lack of post-MTX nausea [6, 17]. Anticipatory nausea in other antirheumatic drugs is uncommon, despite similar rates of post-treatment nausea [18]. It is therefore reasonable to assume another, covert unconditioned stimulus as the cause of MTX intolerance.

MTX is rapidly metabolized and in low-dose therapy reaches levels of less than 5 μmol/l within 24 h [19]. Mutations in the MTHFR gene cause elevated levels of

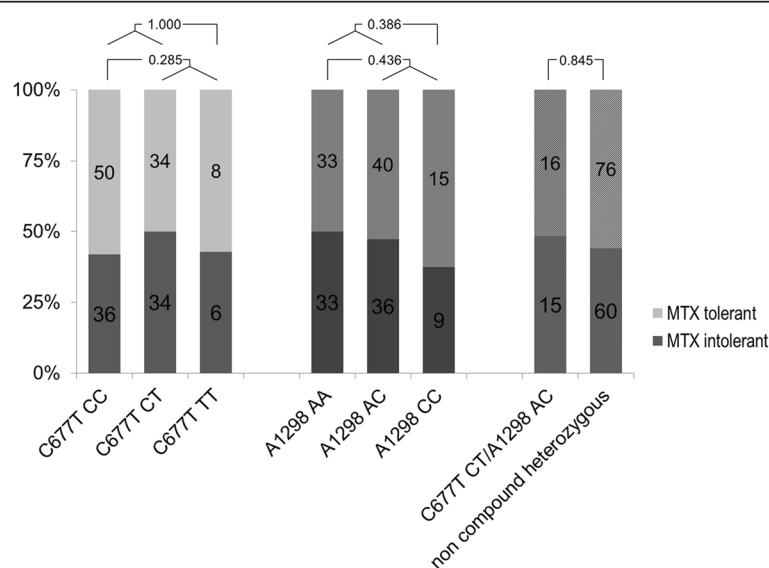
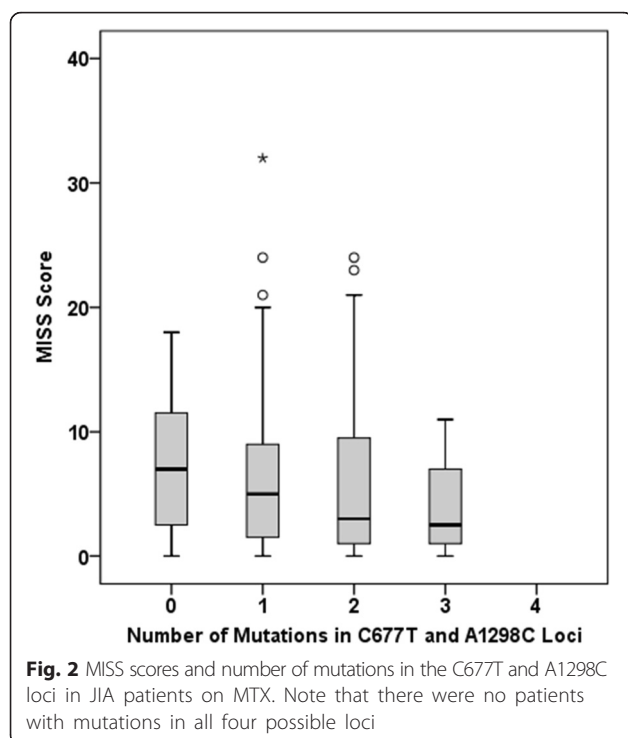


Fig. 1 MISS scores and mutations in the C677T and A1298C loci in JIA patients on MTX. Compound and non-compound heterozygous patients are shown in the right. The numbers shown indicate p-values of the corresponding univariate analysis



MTX in children with high-dose therapy, and in consequence, a higher and more prolonged exposure to MTX [20]. The most frequent mutations in the MTHFR gene, C677T and especially A1298 C, are associated with a higher toxicity in children and adults treated with high-dose MTX therapy [20, 21]. Influence of MTHFR on toxicity in patients treated with low-dose MTX treatment (10–15 mg/m²/week) is reported in some populations, but a recent meta-analysis found no clear correlation [22–24]. The C677T and A1298C mutations in the MTHFR gene also lead to higher plasma homocysteine levels, and homocysteine plasma levels have been shown to increase according to the number of mutations in an individual [11]. However, the lack of association between mutations in the MTHFR gene and MTX intolerance in this study render elevated levels of MTX and homocysteine unlikely candidates as an unconditioned stimulus in MTX intolerance.

Patients frequently receive antiemetics and a variety of home remedies in conjunction with MTX intake which might have confounded the results of this study. However, an analysis of the same patients published elsewhere showed no significant effect of these countermeasures [25]. C677T and A1298C are only two mutations in the MTX metabolism pathway, although they are by far the most common. It is possible that other genetic mutations in the pathway might be associated with MTX intolerance; a variety of mutations have been tested on a similar, but smaller population with no association [15]. The complete lack of association of the two most common mutations

shown in this study renders a significant contribution to MTX intolerance by less frequent mutations unlikely. The overall strength of this study is the prospective investigation of a large population of JIA patients, allowing confidence in ruling out possible associations between these two loci and MTX intolerance.

In conclusion, mutations in the MTHFR gene, and by extension levels of MTX and homocysteine, do not play a role in the genesis of MTX intolerance. Further studies are necessary to elucidate the unconditioned stimulus underlying the conditioned response to MTX that affects a large proportion of JIA patients on this medication.

Additional file

Additional file 1: Table S3. Demographic and clinical data of study participants; patients where MTHFR testing was available. **Table S4.** Influence of demographic and clinical data on MTX intolerance; patients where MTHFR testing was available. (DOCX 35 kb)

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

AS and BH designed the study, recruited the patients and performed the statistical analysis. NF participated in the design of the study and performed the laboratory analysis. JPH, HB and JMD participated in the design and coordination of the study and helped draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹German Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology (DZKJR), Gehfeldstrasse 24, 82467 Garmisch-Partenkirchen, Germany. ²Department of Rheumatology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA.

Received: 26 January 2016 Accepted: 23 February 2016

Published online: 29 February 2016

References

1. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005;294:1671–84.
2. Niehues T, Horneff G, Michels H, Hock MS, Schuchmann L, Working Groups Pediatric Rheumatology G, Pediatric Rheumatology A. 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;25:169–78.
3. Ortiz-Alvarez O, Morishita K, Avery G, Green J, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Cabral DA. Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2501–6.
4. Murray KJ, Lovell DJ. Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:361–78.
5. Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2011;19:1533–8.
6. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EH, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Kamphuis S, Kuis W, Egberts TC, Sinnema G, Rademaker CM, Wulffraat NM. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2007–13.
7. Spyridopoulou KP, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and their association with methotrexate toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22:117–33.
8. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P.

- International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390–2.
9. Calasan MB, van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R217.
 10. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111–3.
 11. Reyes-Engel A, Munoz E, Gaitan MJ, Fabre E, Gallo M, Dieguez JL, Ruiz M, Morell M. Implications on human fertility of the 677C->T and 1298A->C polymorphisms of the MTHFR gene: consequences of a possible genetic selection. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:952–7.
 12. Schneider JA, Rees DC, Liu YT, Clegg JB. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Am J Hum Genet.* 1998;62:1258–60.
 13. van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet.* 1998;62:1044–51.
 14. Patil P, Parker RA, Rawcliffe C, Olalaye A, Moore S, Daly N, Sen D, Ioannou Y. Methotrexate-induced nausea and vomiting in adolescent and young adult patients. *Clin Rheumatol.* 2014;33:403–7.
 15. van Dijkhuizen EH, Bulatovic Calasan M, Pluijm SM, de Rotte MC, Vastert SJ, Kamphuis S, de Jonge R, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:5.
 16. Stockhorst U, Steingrueber HJ, Enck P, Klosterhalfen S. Pavlovian conditioning of nausea and vomiting. *Auton Neurosci.* 2006;129:50–7.
 17. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child.* 2003;88:197–200.
 18. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:975–81.
 19. Oguey D, Kolliker F, Gerber NJ, Reichen J. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:611–4.
 20. Kantar M, Kosova B, Cetingul N, Gumus S, Toroslu E, Zafer N, Topcuoglu N, Aksoylar S, Cinar M, Tetik A, Eroglu Z. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:912–7.
 21. Chiusolo P, Reddiconto G, Farina G, Mannocci A, Fiorini A, Palladino M, La Torre G, Fianchi L, Sora F, Laurenti L, Leone G, Sica S. MTHFR polymorphisms' influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients. *Leuk Res.* 2007;31:1669–74.
 22. Caliz R, del Amo J, Balsa A, Blanco F, Silva L, Sanmarti R, Martinez FG, Collado MD, Ramirez Mdel C, Tejedor D, Artieda M, Pascual-Salcedo D, Oreiro N, Andreu JL, Graell E, Simon L, Martinez A, Mulero J. The C677T polymorphism in the MTHFR gene is associated with the toxicity of methotrexate in a Spanish rheumatoid arthritis population. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:10–4.
 23. Lee YH, Song GG. Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2010;30:101–8.
 24. Saleh MM, Irshaid YM, Mustafa KN. Methylene tetrahydrofolate reductase genotypes frequencies: association with toxicity and response to methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53:154–62.
 25. Scheuern A, Fischer N, Haas J-P, Hugle B. SAT0496 Countermeasures Against Methotrexate Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis Instituted by Parents Show no Effect. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:840.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



P7 - **Hügler B**, Scheuern A, Dollinger S, Fischer N, Haas JP. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism Is Associated with Nocebo Effects, but Not with Methotrexate Intolerance in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2017; 46(6):502-503. doi: 10.1080/03009742.2016.1275775.

P8 - **Hügler B**. MTX-Intoleranz bei Kindern und Jugendlichen mit juvenile idiopathischer Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2019; 78(7):620–626. doi: 10.1007/s00393-019-0644-5.


P9 - **Hügler B**, van Dijkhuizen EHP. MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2020; 59(7):1482–1488. doi: 10.1093/rheumatology/keaa139.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Successful treatment of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis using eye movement desensitization and reprocessing – treatment protocol and preliminary results

Lea Höfel^{1,2}, Bruno Eppler^{1,2}, Magdalena Storf^{1,2}, Elizabeth Schnöbel-Müller², Johannes-Peter Haas^{1,2} and Boris Hügler^{1*} 

Abstract

Background: Methotrexate (MTX), commonly used in juvenile idiopathic arthritis (JIA), frequently has to be discontinued due to intolerance with anticipatory and associative gastrointestinal adverse effects. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) is a psychological method where dysfunctional experiences and memories are reprocessed by recall combined with bilateral eye movements. The objective of this study was to assess efficacy of EMDR for treatment of MTX intolerance in JIA patients.

Methods: We performed an open prospective study on consecutive JIA patients with MTX intolerance. Intolerance was determined using the Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) questionnaire prior to treatment, directly after treatment and after four months. Health-related quality of life was determined using the PedsQL prior to and four months after treatment. Patients were treated according to an institutional EMDR protocol with 8 sessions over two weeks. Changes in MISS and PedsQL were analyzed using non-parametric statistics.

Results: Eighteen patients with MTX intolerance (median MISS at inclusion 16.5, IQR = 11.75–20.25) were included. Directly after treatment, MTX intolerance symptoms were significantly improved (median MISS 1 (IQR = 0–2). After four months, median MISS score was at 6.5 (IQR = 2.75–12.25, $p = 0.001$), with 9/18 patients showing MISS scores ≥ 6 . Median PedsQL after 4 months improved significantly from 77.6% to 85.3% ($p = 0.008$).

Conclusion: MTX intolerance in children with JIA was effectively treated using an EMDR protocol, with lasting effect over a period of 4 months. EMDR treatment can potentially increase quality of life of affected patients and enable continued MTX treatment.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, Methotrexate, Intolerance, Adverse effects, EMDR

* Correspondence: huegle.boris@rheuma-kinderklinik.de

¹German Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology (DZKJR),
 Gehfeldstrasse 24, 82467 Garmisch-Partenkirchen, Germany
 Full list of author information is available at the end of the article

Background

Methotrexate (MTX) is the most commonly used medication in the treatment of children with inflammatory joint diseases, especially for polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) [1, 2]. Treatment with low-dose MTX therapy exhibits few serious adverse effects; treatment is usually discontinued due to intolerance symptoms such as anticipatory nausea and refusal to take the medication [3, 4]. The origin of MTX intolerance is still unclear, and common countermeasures have been shown to be ineffective in suppressing MTX intolerance [5, 6]. Current studies demonstrate high rates of intolerance for JIA patients on treatment with low-dose MTX, while high-dose regimens e.g. in the treatment of childhood cancer, are usually much more responsive to medication with antiemetics [6–9].

EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) is a psychological method that has historically been applied to the treatment of posttraumatic stress disorder, but has since then been developed into an overall approach for other adverse life experiences. The eight-phase treatment approach is composed of standardized protocols and procedures, using intensive recall of unprocessed memories while applying bilateral eye movements, taps, or tones [10]. As a result, affective distress is relieved, negative beliefs are reformulated, and physiological arousal is reduced.

The efficacy of EMDR for trauma-related disorders has been shown in controlled trials for the treatment of trauma in children and adolescents, but also in other fields of stress related psychological disorders, such as post-operative pain or seizure-related post-traumatic stress [11–13].

While EMDR has not been used for the treatment of MTX intolerance so far, a treatment approach would be based on the hypothesis that MTX treatment in JIA patients is a repetitive stressful or even traumatic event leading to anticipatory and associative adverse effects that prevent healthy information processing. The objective of this study was to describe the EMDR protocol for the treatment of MTX intolerance, as well as to determine efficacy of EMDR when used to treat MTX intolerance in children with JIA on continued MTX treatment.

Methods

Patients

Consecutive patients admitted to the German Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology from October 2016 until May 2017 for planned EMDR treatment were included in this study. Inclusion criteria were 1) diagnosis of JIA according to ILAR criteria [14], 2) age between 8 and 17 years, 3) symptoms of MTX intolerance, as determined by questionnaire (see below), and 4) necessity of MTX treatment for at least 6 more months as

determined by the treating physician. Intolerance to MTX was determined using the Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) questionnaire, previously developed and validated in JIA [7]. The MISS consists of four domains: abdominal pain, nausea, vomiting and behavioral symptoms, assessing symptoms after MTX administration, anticipatory and associative symptoms. The behavioral symptoms domain includes restlessness, irritability and refusal of MTX, which develop in response to MTX-induced gastrointestinal symptoms and anticipation thereof. A patient could score 0 (no symptoms), 1 (mild symptoms), 2 (moderate symptoms) or 3 (severe symptoms) points on each item. MTX intolerance was defined as ≥ 6 points, including at least one anticipatory, associative or behavioral symptom [3]. Exclusion criteria were 1) other diseases leading to nausea and/or abdominal complaints, 2) concomitant medications possibly inducing nausea (excepting biologics and non-steroidal anti-inflammatory drugs) and 3) pre-existing contraindications that would prevent EMDR treatment such as dissociative disorders, personality disorders or severe somatic disorders (e.g. cardiac arrhythmias).

Written consent was obtained from the parents prior to inclusion in the study. The study was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of the Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany.

Intervention

Treatment was performed by two pediatric psychologists (BE and MS) trained in EMDR technique following an institutional EMDR protocol. The standard EMDR protocol, which includes the 8 phases “history taking”, “preparation”, “assessment”, “desensitization”, “installation”, “body scan”, “closure” and “reevaluation” was adapted for the treatment of MTX intolerance [15]. The protocol is described in detail in Additional file 1: Table S1.

Treatment started with an initial session consisting of a structured psychosocial and medical history, including preexisting traumatic experiences and the development of the MTX intolerance reaction as well as education about the method. At the end of the first session, a ‘calm place’ exercise was conducted in order to address potential paradoxical anxiety responses, using a slow bilateral stimulation while the patients envisioned a place where they felt calm and peaceful (phases 1 and 2 of the protocol).

Subsequently, five sessions lasting 60 min each were held over a time period of 10–12 days according to the standard EMDR protocol (phases 3–8 of the protocol), concluding with the forthcoming and thus anticipated MTX application.

The final two sessions consisted of the application of Methotrexate, without supervision of the therapist, and a final session following the MTX application, where the positive experiences were installed and a possible “worst

case” scenario in the future was reprocessed to lessen residual anticipatory anxiety or avoidance (future template). Parents were present at the first session, during the application of MTX and for the closing meeting.

Data acquisition and analysis

Primary outcome was improvement of MTX intolerance measured by MISS 4 months after therapy. MISS was measured prior to the first therapy session, directly after the last therapy session and 4 months later [7]. Health-related quality of life was also measured prior to therapy and 4 months after therapy, using the PedsQL 4.0 Generic Core Scales [16]. The following data was extracted from patient files: age, gender, body weight and height (to calculate methotrexate dose per body surface area), age at diagnosis, duration of disease, methotrexate dose, route of administration and folic acid supplementation and were analyzed using descriptive statistics. MISS score changes over time and changes of PedsQL over time were compared using non-parametric Wilcoxon Signed Rank tests. Statistical analysis was performed using SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Eighteen patients were included in the study. Demographic and clinical data of the patients are shown in Table 1. Patients did not change route or dose of MTX administration during the study.

Methotrexate intolerance and change of MISS score over time

All patients showed MTX intolerance prior to treatment (defined as MISS score ≥ 6), with a median MISS score of 16.5 (IQR = 11.75–20.25, mean: 15.6). Directly after EMDR treatment, median MISS score decreased significantly to 1 (IQR = 0–2, mean: 1.0, $p < 0.001$). No patient had MISS scores ≥ 6 at this time, and all reported subjective improvement compared to prior to EMDR treatment when MTX medication was applied. 4 months after treatment, median MISS score was at 6.5 (IQR = 2.75–12.25, mean: 8.3, $p = 0.001$) (Fig. 1). 9/18 patients (50%) showed MISS scores ≥ 6 at this time.

Quality of life and change of PedsQL score over time

Median health related quality of life as measured by the PedsQL questionnaire was 77.6% (range 46.7% – 100%) prior to treatment. 4 months after treatment, PedsQL was significantly improved with a median PedsQL score of 85.3% (range 64.1% – 100%, $p = 0.008$) (Fig. 2). The median Physical Health Summary Score of the PedsQL improved from 76.3% (range 40.6% – 100%) to 82.7% (range 59.4% – 100%, $p = 0.026$), while the median Psychosocial Health Summary Score of the PedsQL improved from

Table 1 Baseline demographic data of patient cohort

Characteristics	N = 18
Gender, female	16 (89%)
Age, mean \pm SD	13,9 \pm 2.9 years
JIA subtype	
Oligoarticular, persistent	5 (28%)
Oligoarticular, extended	6 (33%)
Polyarticular, rheumatoid-factor negative	4 (22%)
Psoriatic arthritis	2 (11%)
Enthesitis-associated arthritis	1 (6%)
Disease characteristics	
ANA positive	14/18 (78%)
HLA-B27 positive	4/18 (22%)
Age at diagnosis, mean \pm SD	6.8 \pm 4.4 years
Disease duration, mean \pm SD	7.1 \pm 4.1 years
Medications	
MTX route of administration, subcutaneous	11/18 (61%)
MTX duration use, mean \pm SD	59 \pm 40 months
MTX dose, mean \pm SD	12.3 \pm 1.6 mg/sqm/week
Additional medication	
TNFa inhibitors	7/18 (39%)
NSAIDs, regularly	2/18 (11%)
Folic acid	16/18 (89%)

77.3% (range 37.5% – 100%) to 86.4% (range 59.4% – 100%, $p = 0.007$).

Discussion

Methotrexate is a commonly used and highly effective drug in the treatment of children with rheumatic diseases, with very limited adverse effects. Discontinuation

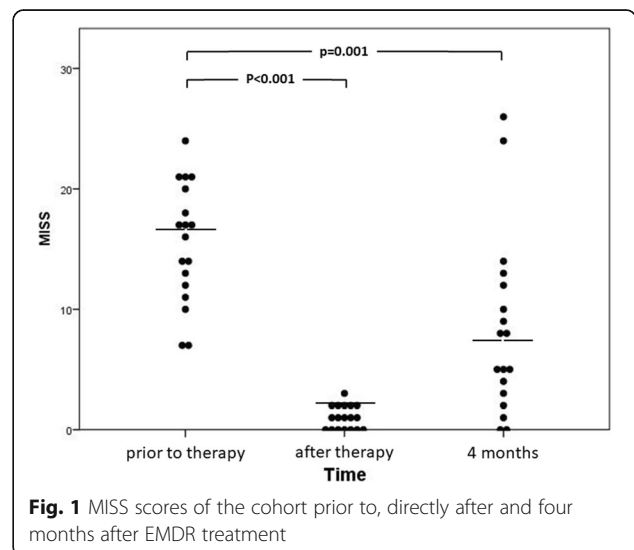
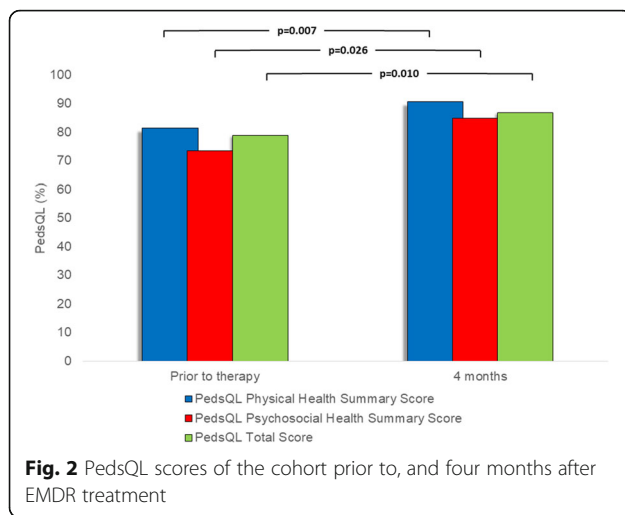


Fig. 1 MISS scores of the cohort prior to, directly after and four months after EMDR treatment



of an obviously effective and, besides the intolerance, well-tolerated medication can be extremely frustrating for patients, parents and care providers alike. In this study we demonstrate that treatment with EMDR has the potential to significantly alleviate MTX intolerance symptoms, with a sustained effect over 4 months. We were also able to show that quality of life in treated patients had improved after 4 months, with the largest improvement found in the physical health subscore of the PedsQL. This either results from MTX intolerance being experienced primarily as a physical phenomenon by the affected patients or, EMDR treatment having a more pronounced effect on the physical sensations of MTX intolerance.

These preliminary results indicate that EMDR treatment has had a beneficial effect on patients with MTX intolerance; besides improving the quality of life, this treatment also has the potential to prevent medication changes which do not only carry increased risk for the patients, but frequently lead to the incurrence of substantial costs to the families and the coverage provider alike.

The concept of EMDR is based on the Adaptive Information Processing Method, stating that, when experiences are processed in a healthy way, multiple elements of the experience such as thoughts, images, emotions and sensations are stored in our memory and helpful associations are forged with stored experiences and reactions in memory. If a disturbing or traumatic event occurs, this information processing may not be complete. Strong feelings or dysfunctional coping mechanisms may interfere with information processing. This interference then prevents the access to more adaptive and healthy information that is stored in our memory networks. One might be stuck in the experience loop of a visual flashback or an emotion without being able to adapt and learn from it. The experience is then unprocessed and the physiological system is not able to return to a healthy, stable baseline – the emotions are not in balance.

EMDR enables the processing of dysfunctional and traumatic memories, using an intensive recall combined with bilateral stimulation usually evoked by eye movement to dissolve the memories by reprocessing them. As a result, affective distress is relieved, negative beliefs are reformulated, and physiological arousal is reduced. Unprocessed memory content and dysfunctional experiences and memories are reprocessed several times in order to enable healthy information processing [15]. The traumatic memory is desensitized by short imaginal exposure to this memory and subsequent bilateral stimulation, which is repeated until the accompanying subjective sense of disturbance has disappeared. Bilateral stimulation by eye movement is supposed to counteract the ‘frozen information’, enabling dissolution of traumatic memories, neutralization of the negative affect and reduction of physiological arousal [10].

EMDR has proven an effective treatment of traumatic stress disorder in adults and children [17–20]. Whilst EMDR is most frequently used in the treatment of trauma- and stress-related disorders, its usefulness has been demonstrated in the treatment of other kinds of dysfunctional memories and inefficient information processing of further adverse life experiences [11, 12].

For this study, we assumed that MTX intolerance is based on dysfunctional or incomplete information processing evoked by e.g. strong negative feelings or adverse anticipation of side effects that can be considered similar to a trauma- or stressor-related disorder. This is in keeping with the adaptive information processing model of EMDR, which states that dysfunctionally stored and not fully processed memories are the cause of various mental disorders, or more broadly “that after a certain event, a certain psychopathology appears, which can be effectively addressed by EMDR therapy” [21]. Being diagnosed with a rheumatic disorder and being treated with MTX might not necessarily qualify as severe mental or emotional stress or physical injury alone [22]. However, patients have experienced MTX-related adverse effects or might have been told of the possibility of these occurring, and thus anticipate them in the future, with regular weekly re-enforcements and virtually no chance for escape. The behavioral distress such as showing panic or resistance at the sight of the medication frequently reported in children with MTX intolerance fits well within the symptom clusters of trauma- and stress related disorders [4, 7].

While patients improved significantly directly after EMDR treatment, a significant number showed symptoms of MTX intolerance at follow-up 4 months later. Continuous treatment with MTX could arguably re-initiate the same process that led to the intolerance symptoms in the first place; however, in most cases the EMDR treatment, including techniques imparted on the

affected patients, seem to provide a measure of protection. A possibly neglected factor is the education of the parents; personal communications in selected cases suggested an influence of parental expectations on recurrence of MTX intolerance symptoms. Possible improvements to the EMDR protocol in the future include one or several regularly scheduled follow-up treatment sessions as well as an in-depth education of the parents included in the primary protocol.

MTX intolerance as a unified construct of the anticipatory and associative side effects associated with prolonged use of MTX has only recently been described, and the MISS questionnaire tries to capture this construct [7]. So far, genetic studies have been unsuccessful in finding a causal link to MTX intolerance [5, 23, 24]. Interaction between the patient and his parents, physicians and other caregivers as well as psychological and social background factors can all influence frequency and severity of MTX intolerance symptoms, and therefore the efficacy of any intervention. A limitation of this study was patient selection, including only patients with sufficiently severe symptoms of MTX intolerance to be willing to undergo two weeks of (partially in-patient) treatment. This was not a randomized trial but a mere ‘proof of concept’, and there was no control group with ‘treatment as usual’; however, it has previously been shown that untreated or conventionally treated MTX intolerance tends to get worse over time rather than improve on its own [6]. The significant benefits the patient received from the treatment in this study argues for the efficacy of the EMDR approach in the treatment of MTX intolerance. Further studies are necessary to elucidate not only the cause of MTX intolerance, but also the exact benefits of EMDR treatment for MTX intolerance.

Conclusion

Patients with JIA showing MTX intolerance profited significantly from EMDR treatment directly after the treatment and over a period of 4 months, allowing continuation of MTX treatment with improved quality of life. To our knowledge, this is the first report of an efficacious measure against MTX intolerance, which is developing into one of the largest problems in the day-to-day treatment of JIA patients in the clinic. Further studies should investigate long-term efficacy of this treatment approach, if re-treatment is necessary, and if yes, in what format.

Additional file

Additional file 1: Table S1. EMDR standard protocol for MTX intolerance. (DOCX 37 kb)

Acknowledgements

The authors would like to thank the participating patients and their parents.

Funding

This work was supported in part by an unrestricted grant from the Verein ‘Hilfe für das rheumakranke Kind e.V.’.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors’ contributions

LH, BE and BH designed the study, recruited the patients and performed the statistical analysis, LH, MS and BE performed the EMDR treatment on the patients. ESM and JPH participated in the design and coordination of the study and helped draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Written consent was obtained from the parents prior to inclusion in the study. The study was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of the Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany (Project number 17–076).

Consent for publication

No individual patient data is reported in this manuscript.

Competing interests

The authors are not aware of any conflict of interest.

Publisher’s Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹German Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology (DZJKJR), Gehfeldstrasse 24, 82467 Garmisch-Partenkirchen, Germany. ²Center for Pain Treatment in Young People, Garmisch-Partenkirchen, Germany.

Received: 21 January 2018 Accepted: 8 February 2018

Published online: 13 February 2018

References

1. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, 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;63:465–82.
2. Ravelli A, Davi S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EHP, Lattanzi B, Filocamo G, Verazza S, Gerloni V, et al. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2017;389:909–16.
3. Ortiz-Alvarez O, Morishita K, Avery G, Green J, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Cabral DA. Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2501–6.
4. van der Meer A, Wulfraat NM, Prakken BJ, Gijssbers B, Rademaker CM, Sinnema G. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:480–5.
5. Scheuern A, Fischer N, McDonald J, Brunner HI, Haas JP, Hugel B. Mutations in the MTHFR gene are not associated with methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:11.
6. Scheuern A, Tyrrell PN, Haas JP, Hugel B. Countermeasures against methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis instituted by parents show no effect. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;
7. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EH, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Kamphuis S, Kuis W, Egberts TC, Sinnema G, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2007–13.
8. van Dijkhuizen EH, Pouw JN, Scheuern A, Hugel B, Hardt S, Ganser G, Kummerle-Deschner JB, Horneff G, Holzinger D, Bulatovic Calasan M, Wulfraat NM. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous

- administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:148–54.
9. Holmboe L, Andersen AM, Morkrid L, Slordal L, Hall KS. High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:106–14.
 10. Shapiro F. The role of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) therapy in medicine: addressing the psychological and physical symptoms stemming from adverse life experiences. *Perm J*. 2014;18:71–7.
 11. Dautovic E, de Roos C, van Rood Y, Dommerholt A, Rodenburg R. Pediatric seizure-related posttraumatic stress and anxiety symptoms treated with EMDR: a case series. *Eur J Psychotraumatol*. 2016;7:30123.
 12. Maroufi M, Zamani S, Izadikhah Z, Marofi M, O'Connor P. Investigating the effect of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) on postoperative pain intensity in adolescents undergoing surgery: a randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2016;72:2207–17.
 13. Dorsey S, McLaughlin KA, Kerns SEU, Harrison JP, Lambert HK, Briggs EC, Revillion Cox J, Amaya-Jackson L. Evidence base update for psychosocial treatments for children and adolescents exposed to traumatic events. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2017;46:303–30.
 14. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390–2.
 15. Leeds AM. A guide to standard EMDR Therapy Protocols for Clinicians, Supervisors, and Consultants. 2nd edition edn. New York: Springer Publishing Company; 2016.
 16. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999;37:126–39.
 17. Gillies D, Maiocchi L, Bhandari AP, Taylor F, Gray C, O'Brien L. Psychological therapies for children and adolescents exposed to trauma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD012371.
 18. Rodenburg R, Benjamin A, de Roos C, Meijer AM, Stams GJ. Efficacy of EMDR in children: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2009;29:599–606.
 19. Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry*. 2005;162:214–27.
 20. Shapiro F. EMDR 12 years after its introduction: past and future research. *J Clin Psychol*. 2002;58:1–22.
 21. Hase M, Balmaceda UM, Ostacoli L, Liebermann P, Hofmann A. The AIP model of EMDR therapy and pathogenic memories. *Front Psychol*. 2017;8:1578.
 22. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. DC: Washington; 2013.
 23. Hugle B, Scheuern A, Dollinger S, Fischer N, Haas JP. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with placebo effects, but not with methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2017;1–2.
 24. van Dijkhuizen EH, Bulatovic Calasan M, Pluijm SM, de Rotte MC, Vastert SJ, Kamphuis S, de Jonge R, Wulfraat NM. Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:5.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

