

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-351 Upadacitinib

Stand: März 2026

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Upadacitinib
[polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Tofacitinib (Beschluss vom 3. März 2022)
- Baricitinib (Beschluss vom 2. Mai 2024)
- Sarilumab (Beschluss vom 7. August 2025)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	<u>Anwendungsgebiet laut Beratungsantrag:</u> RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.
Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)	
Methotrexat L01BA01 generisch	– Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.
Sulfasalazin A07EC01 generisch	Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis (Enthesitis-assoziierte Arthritis) ab dem 6. Lebensjahr , die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) und/oder Glukokortikoidinjektionen angesprochen hat. Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritits und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren , die nicht ausreichend auf NSAIDs angesprochen haben. Sulfasalazin medac ist nicht angezeigt bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis oder Patienten mit juveniler Spondyloarthropathie ohne periphere Arthritis.
Hydroxychloroquin P01BA02 generisch	[...] Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien).
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche	Behandlung der Polyarthrititis (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrititis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.
Adalimumab L04AB04 Humira®	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u> <i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</i> Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. <i>Enthesitis-assoziierte Arthritis</i> Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).
Golimumab L04AB04 Simponi®	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u> <i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)</i> Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.
<i>IL-6-Inhibitor</i>	
Tocilizumab L04AC07 RoActemra i.v.®	RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikularer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthrititis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sarilumab L04AC14 Kevzara®	Kevzara ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthrititis und ausgedehnte Oligoarthrititis) bei Patienten ab 2 Jahren , die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.
----------------------------------	---

nicht-konventionelle Wirkstoffe

Abatacept L04AA24 Orencia®	<u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u> ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren , wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war. Orcenia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.
----------------------------------	--

JAK-Inhibitoren

Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®	<u>Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</u> Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF–] Polyarthrititis und erweiterte Oligoarthrititis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren , die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.
------------------------------------	---

Baricitinib L04AA37 Olumiant®	Baricitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren , die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben: – Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positive [RF+] oder negativ [RF–], erweitert oligoartikulär). Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.
-------------------------------------	---

Systemische steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide) (beispielhafte Aufzählung)

Prednisolon H02AB06 generisch	– andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:
-------------------------------------	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) – Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Prednison H02AB07 generisch	– andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) – Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	– andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) – Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID) (beispielhafte Aufzählung)	
z. B. Acemetacin M01AB11 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) [...] <u>Kinder und Jugendliche</u> Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.
z. B. Ibuprofen M01AE01 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-351 (Beratung nach § 35a SGB V)

Upadacitinib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. Januar 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	17
3.3 Leitlinien	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	37
Referenzen	40

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
csDMARDs	conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs
bDMARDs	biologic DMARDs
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	juvenile idiopathic arthritis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
tsDMARDs	targeted synthetic DMARDS
TNFi	Tumor necrosis factor inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *juvenilen idiopathischen Arthritis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 05.01.2026 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1.167 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Tan J et al., 2024 [6].

Methotrexate for juvenile idiopathic arthritis (Review)

Fragestellung

To assess the benefits and harms of methotrexate for children and young people with juvenile idiopathic arthritis.

Methodik

Population:

- children and young people with juvenile idiopathic arthritis (≤18 Jahre)

Intervention/ Komparator:

- Methotrexate versus placebo
- Methotrexate versus no treatment
- Methotrexate plus co-intervention (including NSAIDs and other analgesics) versus co-intervention alone
- Methotrexate versus alternative DMARD

Endpunkte:

- Treatment Response, Sustained clinically inactive disease, Function, assessed by the Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Pain (VAS, FACES Scale etc.), Safety-data

Recherche/Suchzeitraum:

- Update: Februar 2023 (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE), Cochrane, Guideline etc.
- This is an update of a Cochrane review first published in 2001.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool RoB 1
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=575)
 - Methotrexate versus placebo (3 RCTs)
 - Methotrexate plus intra-articular corticosteroid therapy versus intra-articular corticosteroid therapy alone (1 RCT)
 - Methotrexate versus Leflunomide (1 RCT)

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the trial participants								
Trial (country)	Treatment groups (n)	Age and sex	JIA inclusion criteria	JIA subtype	Permitted concomitant medications	Duration of disease	Baseline medication characteristics	Clinical assessments
MTX versus placebo (3 trials)								
Bharadwaj 2003 (India)	MTX (n = 14)	Age range 3–18 years 36% female	ACR criteria; 4 or more active joints unresponsive to 6 weeks' treatment with NSAIDs or steroids	14% oligoarticular onset; 64% polyarticular; 21.4% systemic onset	Glucocorticoids ≤ 0.5 mg/kg/day	Range 6–84 months	Not reported	Monthly for 6 months
	Placebo (n = 11)	Age range 2–22 years 45% female		9% oligoarticular onset; 63.6% polyarticular; 27% systemic onset		Range 6–108 months	Not reported	
Giannini 1992 (USA and Russia)	Low-dose MTX (n = 46)	Mean age 10.1 years 72% female	ACR criteria for JRA or equivalent criteria used in the Soviet Union & Eastern Europe; minimum 3 joints with active arthritis as per ACR criteria	20% systemic onset disease; 80% non-systemic disease	≤ 2 NSAIDs, prednisolone dose ≤ 0.5 mg/kg/day (≤ 10 mg/day)	Mean 57.6 months	Low-dose prednisone: 33% 2 NSAIDs: 11%	Monthly for 6 months
	Very low-dose MTX (n = 40)	Mean age 9.6 years 73% female		28% systemic onset disease; 72% non-systemic disease		Mean 57.6 months	Low-dose prednisone: 37% 2 NSAIDs: 7.5%	
	Placebo (n = 41)	Mean age 10.6 years 83% female		29% systemic onset disease; 71% non-systemic disease		Mean 69.6 months	Low-dose prednisone: 34% 2 NSAIDs: 7.3%	
Woo 2000 (UK and France)	MTX (crossover; n = 44)	Mean age 8 years 69% female	ILAR criteria for extended oligoarthritis or systemic arthritis; for children with systemic arthritis, ≥ 3 months' disease duration despite prednisolone > 5 mg/day and	All participants, regardless of subtype, underwent both methotrexate and placebo phase (crossover trial)	NSAIDs and oral prednisolone	Mean 43.7 months	Not reported	Monthly for 10 months
	Placebo (crossover; n = 44)							
Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the trial participants (Continued)								
NSAIDs; for children with extended oligoarthritis, active polyarthritis not responding to NSAID or local steroid treatment for at least 1 year								
MTX plus intra-articular glucocorticoid therapy versus intra-articular glucocorticoid therapy alone (1 trial)								
Ravelli 2017 (Italy)	MTX plus IAGC (n = 105)	Mean age 4.1 years; age range 2.4–8.9 years 80% female	ILAR criteria Oligoarticular JIA	100% oligo-articular subtype JIA	Nil allowed other than the co-intervention of IAGC injection provided; NSAIDs had to be ceased before enrolment.	Mean 6.9 months	Prednisone: 4% Previous IAGC injection: 44% NSAIDs: 11%	1, 3, 6, and 12 months
	IAGC alone (n = 102)	Mean age 2.8 years; age range 1.6–6 years 72% female		100% oligo-articular subtype JIA		Mean 6.7 months	Prednisone: 2% Previous IAGC injection: 44% NSAIDs: 9%	
MTX versus alternative DMARD (1 trial)								
Silverman 2005 (Austria, Australia, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Netherlands, New Zealand, Spain, Switzerland, USA)	MTX (n = 47)	Mean age 10.2 years 72% female	ACR criteria for JRA with a polyarticular disease course	Polyarticular JIA: 83%; pauciarticular JIA: 17%; systemic onset: 0%	NSAIDs, ≤ 0.2 mg/kg/day of prednisolone or equivalent (≤ 10 mg/day) if dose remained unchanged 2 weeks before enrolment and during study; ≤ 2 intra-articular steroid injections (THA) allowed during study	Mean 16.44 months	Glucocorticoid use at entry: 19%	Monthly for 4 months
	Leflunomide (n = 47)	Mean age 10.1 years 75% female		Polyarticular JIA: 77%; pauciarticular JIA: 21%; systemic onset: 2%		Mean 20.28 months	Glucocorticoid use at entry: 19%	

Qualität der Studien:

- We judged two trials at low risk of bias across all domains (Giannini 1992; Silverman 2005), while Woo 2000 provided insufficient information for us to judge one domain.
- The other two trials were at high risk of bias in at least one domain (Bharadwaj 2003; Ravelli 2017).

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Self-reported outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bharadwaj 2003	?	?	+	+	+	+	-	+
Giannini 1992	+	+	+	+	+	+	+	+
Ravelli 2017	+	+	-	-	-	+	?	+
Silverman 2005	+	+	+	+	+	+	+	+
Woo 2000	+	+	+	+	+	+	?	+

Studienergebnisse:

Methotrexate versus placebo

Summary of findings 1. Methotrexate compared with placebo in children and young people with juvenile idiopathic arthritis

Methotrexate compared with placebo for children and young people with juvenile idiopathic arthritis

Patient or population: children and young people with JIA
Setting: outpatient
Intervention: oral MTX (5–15 mg/m²/week)
Comparator: placebo

Outcomes (time frame of absolute effects)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Plain language summary
	Assumed risk: placebo	Corresponding risk: oral MTX				
Treatment response^a (up to 6 months)	243 per 1000	163 more per 1000 (51 more to 318 more)	RR 1.67 (1.21 to 2.31)	328 (3)	⊕⊕⊕⊕ Low^b	MTX may increase the number of children and young people achieving treatment response.
Sustained clinically inactive disease^c	—	—	—	—	—	No studies reported the number of participants with clinically inactive disease.
Function	—	—	—	—	—	No studies reported function.
Pain Mean improvement in pain on motion from baseline, 0–100 scale, 0 represents no pain (up to 6 months)	Mean improvement in pain with placebo was 11.5 points	MD 1.10 points better (9.08 points better to 6.88 points worse)	—	114 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^d	MTX may have little or no effect on pain.
Participant global assessment of well-being (up to 6 months)	398 per 1000	92 more per 1000 (48 fewer to 287 more)	RR 1.23 (0.88 to 1.72)	176 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^e	MTX may have little or no effect on the number of children and young people with improved participant global assessment of well-being.
Serious adverse events (up to 6 months)	14 per 1000	5 fewer per 1000 (13 fewer to 112 more)	RR 0.63 (0.04 to 8.97)	328 (3)	⊕⊕⊕⊕ Low^b	There may be little or no difference in the risk of serious adverse events between MTX and placebo.
Withdrawals due to adverse events (up to 6 months)	0 per 1000	32 per 1000	RR 3.46 (0.60 to 19.79)	328 (3)	⊕⊕⊕⊕ Low^b	There may be little or no difference between MTX and placebo in terms of the number of people who withdraw from treatment due to adverse events. We were unable to estimate absolute effects as there were no withdrawals in the placebo group.

*The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; JIA: juvenile idiopathic arthritis; MD: mean difference; MTX: methotrexate; RR: risk ratio; pedACR70/50/30: American College of Rheumatology paediatric 70, 30, 50 criteria; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Response rate measured by pedACR70/50/30 (Giannini 1997), or as defined by study authors.

^b Downgraded once for indirectness (suboptimal methotrexate dosing in Giannini 1992 and Bharadwaj 2003, and varied definitions for treatment response in all three studies (Bharadwaj 2003; Giannini 1992; Woo 2000), with none using the ideal definition of pedACR70) and once for imprecision (low event rates).

^c Clinically active disease measured by Wallace criteria (Wallace 2011), or as defined by study author/s.

^d Downgraded once for imprecision (small number of participants) and once for indirectness (pain assessed via motion subscore instead of overall pain).

^e Downgraded once for imprecision (small number of participants) and once for indirectness (differences between the outcomes of interest and those reported: dichotomous rather than continuous data).

Methotrexate plus intra-articular corticosteroid therapy versus intra-articular corticosteroid therapy alone

Summary of findings 2. Oral methotrexate plus intra-articular glucocorticoid compared to intra-articular glucocorticoid alone in children and young people with juvenile idiopathic arthritis

Methotrexate plus intra-articular glucocorticoid therapy compared to intra-articular glucocorticoid therapy alone in children and young people with juvenile idiopathic arthritis

Patient or population: children and young people with JIA
Settings: outpatient
Intervention: oral MTX (15 mg/m²/week) + IAGC injection(s)
Comparator: IAGC injection(s) alone

Outcomes (time frame of absolute effects)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Plain language summary
	Assumed risk: IAGC therapy alone)	Corresponding risk: oral MTX + IAGC therapy				
Treatment response^a	—	—	—	—	—	Ravelli 2017 did not report the number of participants achieving treatment response.
Sustained clinically inactive disease^b (12 months)	265 per 1000	98 more per 1000 (24 fewer to 281 more)	RR 1.37 (0.91 to 2.06)	207 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low ^c	MTX plus IAGC may have little or no effect on the number of children and young people with clinically inactive disease compared with IAGC alone.
Function	—	—	—	—	—	Ravelli 2017 did not report function.
Pain	—	—	—	—	—	Ravelli 2017 did not report pain.
Participant global assessment of well-being	—	—	—	—	—	Ravelli 2017 did not report participant global assessment of well-being.
Serious adverse events (12 months)	—	—	—	—	⊕⊕⊕⊕ Very low ^d	We are unsure if there is any difference between MTX plus IAGC and IAGC alone in the risk of serious adverse events, because none occurred.
Withdrawals due to adverse events (12 months)	—	—	RR 8.75 (0.48 to 160.40)	207 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low ^c	There may be little or no difference between MTX plus IAGC versus IAGC alone in terms of the number of withdrawals due to adverse events. We could not estimate absolute effects as there were no withdrawals in the control group.

*The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; IAGC: intra-articular glucocorticoid; JIA: juvenile idiopathic arthritis; MTX: methotrexate; pedACR70/50/30: American College of Rheumatology paediatric 70, 50, 30 criteria; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Response rate measured by pedACR70/50/30 (Giannini 1997), or as defined by study authors.

^b Clinically active disease measured by Wallace criteria (Wallace 2011), or as defined by study authors.

^c Downgraded once for risk of performance and detection bias and once for imprecision (small number of events).

^d Downgraded once for risk of performance and detection bias and twice for serious imprecision (no events).

Methotrexate versus an alternative disease-modifying antirheumatic drug

Summary of findings 3. Methotrexate compared to alternative disease-modifying antirheumatic drugs for children and young people with juvenile idiopathic arthritis

Methotrexate compared to alternative disease-modifying antirheumatic drugs for children and young people with juvenile idiopathic arthritis						
Patient or population: children and young people with JIA Settings: outpatient Intervention: oral MTX (0.5 mg/kg/week) Comparator: oral leflunomide (20 kg bodyweight: 100 mg for 1 day, then 10 mg every other day maintenance dose; 20–40 kg bodyweight: 100 mg for 2 days, then 10 mg/day; > 40 kg bodyweight: 100 mg for 3 days, then 20 mg/day maintenance dose)						
Outcomes (time frame of absolute effects)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Plain language summary
	Assumed risk: leflunomide	Corresponding risk: MTX				
Treatment response^a (4 months)	426 per 1000	170 more per 1000 (30 fewer to 469 more)	RR 1.40 (0.93 to 2.10)	94 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^b	MTX compared with leflunomide may have little or no effect on the number of people achieving treatment response (pedACR70).
Sustained clinically inactive disease^c	—	—	—	—	—	Silverman 2005 did not report the number of participants with clinically inactive disease.
Function Assessed with CHAQ, 0–3 scale, lower is better (4 months)	Mean function with leflunomide was 0.59 points	MD 0.05 points worse (0.20 points better to 0.30 points worse)	—	94 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^d	MTX compared with leflunomide may have little or no effect on function.
Pain	—	—	—	—	—	Silverman 2005 did not report pain.
Participant global assessment of well-being Assessed with 0–100 mm scale, lower is better (4 months)	Mean participant global assessment with leflunomide was 20.6 points	MD 6.10 mm better (14.28 better to 2.08 worse)	—	94 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^d	MTX compared with leflunomide may have little or no effect on participant global assessment of well-being.
Serious adverse events (4 months)	64 per 1000	55 fewer per 1000 (63 fewer to 108 more)	RR 0.14 (0.01 to 2.69)	94 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^b	There may be little or no difference in serious adverse events between MTX and leflunomide.
Withdrawals due to adverse events (4 months)	21 per 1000	14 fewer per 1000 (20 fewer to 44 more)	RR 0.33 (0.04 to 3.09)	94 (1)	⊕⊕⊕⊕ Low^b	There may be little or no difference in the number of withdrawals due to adverse events between MTX and leflunomide.
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; CI: confidence interval; JIA: juvenile idiopathic arthritis; MD: mean difference; MTX: methotrexate; pedACR70/50/30: American College of Rheumatology paediatric 70, 30, 50 criteria; RR: risk ratio. GRADE Working Group grades of evidence High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.						
^a Response rate measured by pedACR70/50/30 (Giannini 1997), or as defined by study authors. ^b Downgraded twice for imprecision (very few events). ^c Clinically active disease measured by Wallace criteria (Wallace 2011), or as defined by study authors. ^d Downgraded twice for imprecision (single trial with few participants, and CI including both benefit and harm).						

Anmerkung/Fazit der Autoren

Oral methotrexate (5 mg/m²/week to 15 mg/m²/week) compared with placebo may increase the number of children and young people achieving treatment response but may have little or no effect on pain or participant global assessment of well-being. Oral methotrexate plus IAGC injections compared to IAGC injections alone may have little or no effect on the likelihood of sustained clinically inactive disease among children and young people with oligoarticular JIA. Similarly, methotrexate compared with leflunomide may have little or no effect on treatment response, function, and participant global assessment of well-being. Serious adverse events due to methotrexate appear to be rare. We will update this review as new evidence becomes available to inform the living guideline.

Kommentare zum Review

- We have little confidence in the evidence, which may underestimate the therapeutic effect of methotrexate due to suboptimal dosing, the low event rates, and the small number of participants in the trials. We are uncertain of the risk of serious unwanted events and unwanted events leading to withdrawal from treatment because of the very small number of events.

Cagnotto G et al., 2025 [3].

Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors for juvenile idiopathic arthritis

Fragestellung

To assess the benefits and harms of TNFi in children with JIA.

Methodik

Population:

- participants less than 18 years of age, affected by any type of JIA

Intervention/Komparator:

TNFi: abatacept, anakinra, and tocilizumab

- Any TNFi as monotherapy or combined with MTX versus placebo
- Any TNFi as monotherapy or combined with MTX versus MTX
- Any TNFi as monotherapy or combined with MTX versus NSAID
- Any TNFi as monotherapy or combined with MTX versus other biologics
- Any TNFi as monotherapy or combined with MTX versus tsDMARDs (like tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib)
- Head-to-head comparison between different TNFi

Endpunkte:

- treatment response (defined as the proportion of participants achieving the pedACR70), pain, function, participant global assessment of well-being (disease activity), remission, withdrawals due to adverse events, and serious adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (via Ovid), Embase (via Ovid), and ClinicalTrials.gov and the WHO ICTRP from inception to 28 February 2024, with no language restrictions.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool RoB 1
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We found 9 studies involving a total of 678 individuals with JIA.
- Seven studies investigated the comparison of TNFi versus placebo, and two studies investigated the comparison of TNFi combined with MTX versus MTX alone.

- We pooled seven studies comparing TNFi with placebo in Comparison 1 (Brunner 2014; Burgos-Vargas 2015; Burgos-Vargas 2022; Horneff 2013; Lovell 2000; Lovell 2008; Ruperto 2007). The intervention was etanercept in two studies (Horneff 2013; Lovell 2000), adalimumab in two studies (Burgos-Vargas 2015; Lovell 2008), infliximab in two studies (Burgos-Vargas 2022; Ruperto 2007), and golimumab in one study (Brunner 2014).
- We pooled two studies comparing TNFi + MTX with MTX in Comparison 2 (Alexeeva 2021; Tynjälä 2011). One study compared etanercept + MTX versus MTX (Alexeeva 2021), and the other study compared infliximab + MTX versus MTX (Tynjälä 2011).

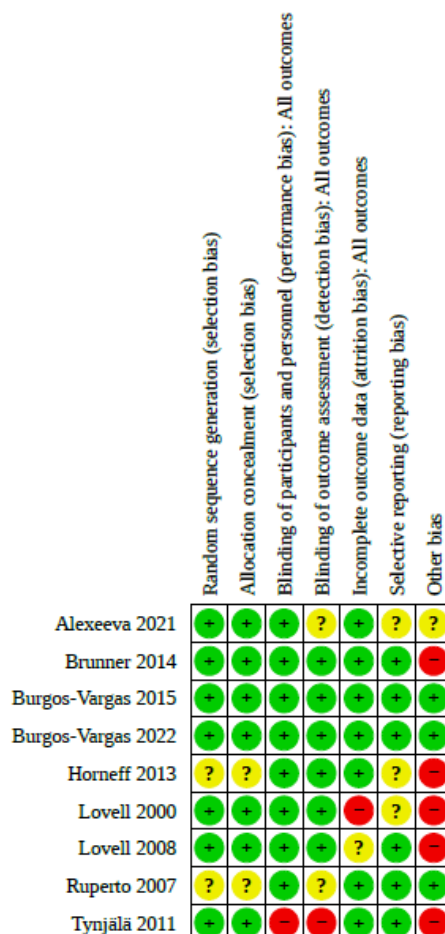
Charakteristika der Population/Studien:

- The mean age of participants ranged from 8 to 15 years, and the mean duration of symptoms ranged from 0.8 years to 6.7 years. Seven studies compared TNFi to placebo (570 participants), and two studies compared TNFi combined with MTX to MTX alone (108 participants).

Qualität der Studien:

- Only two studies had a low risk of bias in all domains, while five studies had a high risk of bias in at least one domain, predominantly other bias. Two studies were at unclear risk of selection bias, and two studies were at unclear risk of detection bias.

Figure 3. Risk of bias summary.



Studienergebnisse:

Table 1. Overview of Included studies

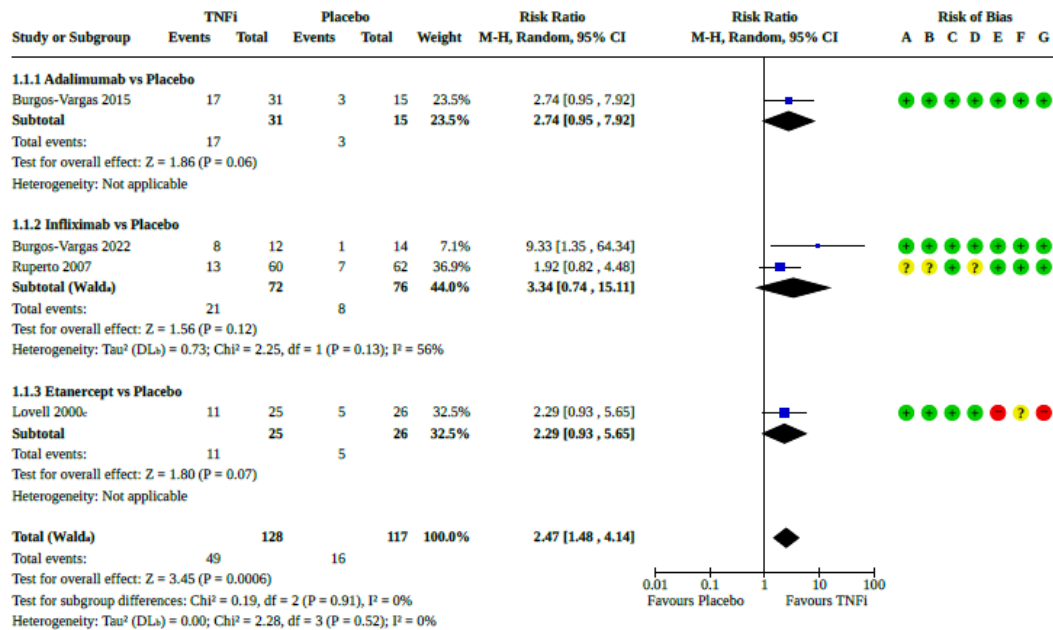
Study ID	Population	Intervention	No. of participants	Comparison	No. of participants	Co-intervention	Study centers	WT
Alexeeva 2021	2 to 17 years P-JIA	Etanercept	35	Placebo + MTX	33	MTX	Russia	No
Brunner 2014	2 to 17 years P-JIA; EO-JIA; S-JIA without systemic features; JPsA	Golimumab	78	Placebo	76	MTX	Europe, North America, Brazil, Mexico, Russia	Yes
Burgos-Vargas 2015	≥ 6 to < 18 years ERA	Adalimumab	31	Placebo	15	No	Europe, Canada, Mexico	No
Horneff 2013	≥ 6 to < 18 years ERA	Etanercept	20	Placebo	18	No	Germany	Yes
Lovell 2000	4 to 17 years P-JIA	Etanercept	25	Placebo	26	No	North America	Yes
Lovell 2008	4 to 17 years P-JIA	Adalimumab	68	Placebo	65	MTX	Europe, USA	Yes
Burgos-Vargas 2022	< 16 years JoSpA	Infliximab	12	Placebo	14	No	Mexico	No
Ruperto 2007	≥ 4 to < 18 years P-JIA	Infliximab	60	Placebo	62	MTX	Europe, North America, South America	No
Tynjälä 2011 ¹	4 to 15 years P-JIA	Infliximab + MTX	20	MTX	20	No	Finland	No

EO-JIA: extended oligoarticular JIA; ERA: enthesitis-related arthritis; JIA: juvenile idiopathic arthritis; JoSpA: juvenile-onset spondyloarthritis; JPsA: juvenile psoriatic arthritis; MTX: methotrexate; P-JIA: polyarticular JIA; S-JIA: systemic JIA; WT: withdrawal trial

¹In Tynjälä 2011, children were randomized into 3 groups: 1) infliximab + MTX; 2) MTX alone; and 3) combination of other disease-modifying antirheumatic drugs. We did not pool the last group in the analysis as it does not meet the eligibility criteria for the review.

TNF inhibitors compared to placebo for juvenile idiopathic arthritis

Analysis 1.1. Comparison 1: TNF-alpha inhibitors versus placebo, Outcome 1: PedACR70 at up to 16 weeks



Footnotes

aCI calculated by Wald-type method.

vTau² calculated by DerSimonian and Laird method.

cWithdrawal trial.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Summary of findings 1. TNF inhibitors compared to placebo for juvenile idiopathic arthritis

TNF inhibitors compared to placebo for juvenile idiopathic arthritis							
Patient or population: juvenile idiopathic arthritis Setting: outpatients Intervention: TNF inhibitors Comparison: placebo							
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)			Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
	Placebo	TNF inhibitors	Difference				
PedACR70 follow-up: up to 16 weeks	14%	34% (21% to 58%)	20% more (7% more to 44% more)	RR 2.47 (1.48 to 4.14)	245 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	TNFi may result in an increased proportion of participants achieving pedACR70 compared to placebo.
Pain VAS (0-to-100-millimeter scale, 0 = no pain; MCID = 15 mm) follow-up: up to 16 weeks	The mean pain in the control group was 33 mm. ^c	The mean pain with TNFi was 11 mm.	22 mm lower (50 mm lower to 5.7 mm higher) ^c	-	72 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{d,e}	We are uncertain about the effects of TNFi on pain compared to placebo (SMD -0.82, 95% CI -1.84, 0.21).
Function CHAQ (0-to-3 scale, 0 = no impairment) follow-up: up to 16 weeks	The mean function in the control group was 1. ^c	The mean function with TNFi was 0.84.	0.16 lower (0.39 lower to 0.06 higher)	-	194 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^f	We are uncertain about the effects of TNFi on function compared to placebo.
Participant global assessment of well-being (disease activity) VAS (0-to-100-millimeter scale, 0 = no perceived disease activity) follow-up: up to 16 weeks	The mean participant global assessment of disease activity in the control group was 34 mm. ^c	The mean participant global assessment of disease activity with TNFi was 23 mm.	11 mm lower (23 mm lower to 1 mm higher) ^e	-	194 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{d,g,h}	We are uncertain about the effects of TNFi on disease activity compared to placebo (SMD -0.47, 95% CI -0.99, 0.04).
Disease remission up to 16 weeks	No studies reported this outcome.						
Withdrawals due to adverse events follow-up: end of study	1%	3% (1% to 16%)	2% more (0% to 15% more)	RR 3.41 (0.73 to 15.90)	448 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{i,j}	We are uncertain about the effect of TNFi on withdrawals due to adverse events compared to placebo.
Serious adverse events follow-up: end of study	6%	7% (3% to 13%)	1% more (3% fewer to 7% more)	RR 1.09 (0.53 to 2.22)	448 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{k,l}	We are uncertain about the effects of TNFi on serious adverse events compared to placebo.
*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; CI: confidence interval; MCID: minimal clinically important difference; RCT: randomized controlled trial; RR: risk ratio; SMD: standardized mean difference; TNFi: tumor necrosis factor inhibitors; VAS: visual analogue scale							
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.							
^a Downgraded by one level for risk of bias: two out of four studies had either a high or unclear risk of bias in multiple domains. ^b Downgraded by one level for imprecision: four studies with low sample size and wide CI. ^c Control group risk was estimated from the placebo value at follow-up for pain (Burgos-Vargas 2015), function, and participant global assessment of disease activity (Ruperto 2007); SMD back-translated to mean difference by multiplying the SMD by the standard deviation at baseline in the control group for pain in Burgos-Vargas 2015, and for participant global assessment of disease activity in Ruperto 2007. ^d Downgraded by one level for indirectness: outcome assessed by the participant's parents. ^e Downgraded by two levels for imprecision: two small studies; wide CI including both no effect and potential large effect. ^f Downgraded by one level for risk of bias and by two levels for imprecision: three small studies; wide CI including both no effect and potentially large effect. ^g Downgraded by one level for imprecision: three small studies; wide CI including both no effect and potentially large effect. ^h Downgraded by one level for risk of bias: one out of three studies had unclear risk of bias in multiple domains. ⁱ Downgraded by two levels for risk of bias: the informative study, Brunner 2014, had a high risk of other bias due to run-in design, which selected a subgroup of participants prone to tolerate the drug. ^j Downgraded by one level for imprecision: one informative small study; wide CI including potentially moderate benefit and potentially large harm. ^k Downgraded by two levels for risk of bias: four of five studies had either unclear or high risk of bias in multiple domains. ^l Downgraded by one level for imprecision: five small studies; wide CI including potentially large benefit and potentially large harm.							

TNF inhibitors + methotrexate compared to methotrexate alone for juvenile idiopathic arthritis

- PedACR70 at up to 16 weeks: 10 out of 20 participants receiving MTX and 16 out of 20 receiving TNFi combined with MTX received PedACR70 up to week 16: RR 2.83, 95% CI 1.39 to 5.76 (Alexeeva 2021).
- Remission at up to 52 weeks: 8 out of 33 participants receiving MTX and 11 out of 35 receiving TNFi combined with MTX received remission up to week 52: RR 1.30, 95% CI 0.60 to 2.82 (Alexeeva 2021).
- Total number of adverse events: One study involving 68 participants reported this outcome (Alexeeva 2021). Thirteen out of 33 participants receiving MTX and 18 out of 35 receiving TNFi combined with MTX experienced at least one adverse event during follow-up of up to 24 weeks (RR 1.31, 95% CI 0.77 to 2.22).
- Serious adverse events up to 26 weeks: 2 out of 33 participants receiving MTX and 0 out of 33 receiving TNFi combined with MTX experienced serious adverse events up to 26 weeks (RR 0.19, 95% CI 0.01 to 3.79).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In JIA, TNFi may result in a higher proportion of individuals achieving clinical improvement compared to placebo, but we are uncertain about the effect of TNFi on pain, function, and quality of life. We are also uncertain about the effect of TNFi combined with MTX versus MTX alone on clinical improvement and remission.

Evidence for the safety of TNFi compared to placebo or MTX is very uncertain.

There are no RCTs comparing TNFi to other treatments. More high-quality studies are warranted to assess the benefits and harms of TNFi in JIA.

Kommentare zum Review

We have little confidence in the evidence due to the limited number of studies available and because it is possible that people in the studies knew which treatment they were getting, which could have influenced the results.

- 3 Studien (Burgos-Vargos et al. 2022, Ruperto et al. 2007 und Tynjälä et al. 2011) vergleichen den OLU-Wirkstoff Infliximab oder Infliximab+MTX vs. Placebo.
- Für den Vergleich TNFi + MTX with MTX in Comparison 2 (Alexeeva 2021; Tynjälä 2011) werden nur die Ergebnisse zu etanercept + MTX versus MTX (Alexeeva 2021) dargestellt.

3.2 Systematische Reviews

De Freitas P et al., 2025 [4].

Efficacy of biologic DMARDs in improving the clinical response of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of RCTs

Fragestellung

to conduct a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to examine the efficacy of biologic DMARDs in improving the clinical response of patients with polyarticular JIA.

Methodik

Population:

- patients with polyarticular JIA

Intervention:

- biological DMARDs

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- primary outcome of interest was (1) PedACR70, which measures 70% improvement in the American College of Rheumatology (ACR) criteria for assessing treatment response in pediatric patients.
- The secondary endpoints included (2) PedACR30, (3) PedACR50, (4) PedACR90, (5) PedACR100, (6) clinical remission, which refers to the absence of disease activity; (7) inactive disease, which indicates the absence of active disease symptoms; (8) PedACR30/Flare, which measures the incidence of disease flares in patients who achieved PedACR30; (9) time to disease flare, which measures the time until a disease flare occurs; and (10) adverse events, which are classified according to Hartwig's Severity Assessment Scale (HSAS)

Recherche/Suchzeitraum:

- The search was performed in December 2023 on PubMed, Embase, and Cochrane Central for RCTs comparing the efficacy of standard therapy without biologic DMARDs to that of biologic DMARDs in patients with PolyJIA.
- Keine Angabe zum Suchzeitraum vorhanden

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias-2 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (N=803 participants)

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Baseline characteristics of included studies

Study	Intervention	Control	No. Of patients: Intervention/Control	Age (y): Intervention/Control	Percentage of female patients: Intervention/Control
Alexeeva, 2021 [15]	Etanercept + MTX	Placebo + MTX	35/33	9.8/6.62§	64.71%/74.76%
Brunner, 2014 [14]	Tocilizumab	Placebo	82/81	NR	NR
Brunner, 2017 [19]	Golimumab	Placebo	78/76	11.1/11.1†	75.6%/75%
Lovell, 2000 [11]	Etanercept	Placebo	25/26	NR	76%/58%
Lovell, 2008* [12]	Adalimumab + MTX	Placebo	38/37	11.7/10.8†	79%/81%
Lovell, 2008 [12]	Adalimumab	Placebo	30/28	11.1/11.3†	77%/71%
Ruperto, 2007 [17]	Infliximab + MTX	MTX + Placebo	58/59	11.3/11.1†	83.3%/79%
Ruperto, 2008 [18]	Abatacept	Placebo	60/62	12.3/12†	72%/73%
Ruperto, 2021 [16]	Tofacitinib	Placebo	72/70	13/13§	75%¶
Wallace, 2012 [13]	Etanercept + MTX + Prednisolone	MTX + Placebo	42/43	9.9/11.1†	69%/79.1%

*Intervention Arm Adalimumab + Methotrexate; MTX – Methotrexate; § IQR range; †Mean SD; ‡Total population; NR – Not Reported

Qualität der Studien:

Supplementary-Figure-S1:-Quality-assessment-of-randomized-controlled-trials-through-Rob-2-tool-¶



Studienergebnisse:

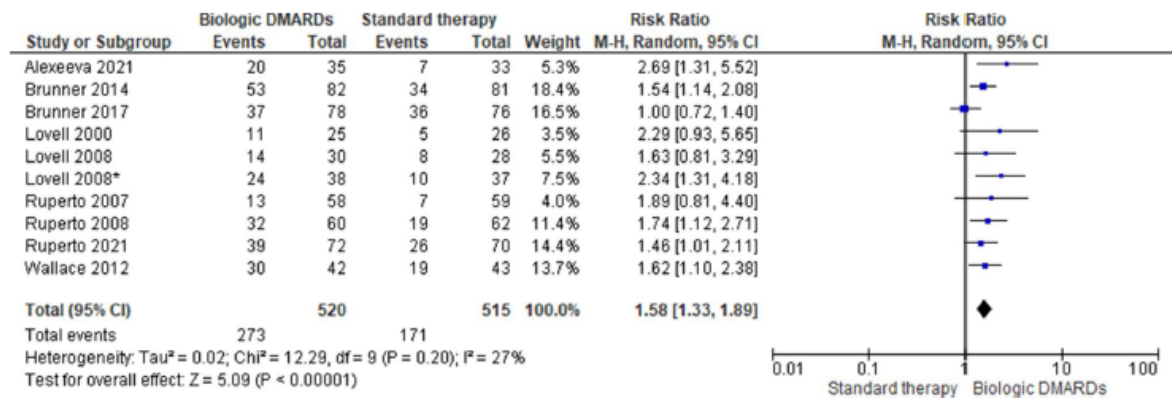


Fig. 2 PedACR70. *Intervention Arm Adalimumab + Methotrexate

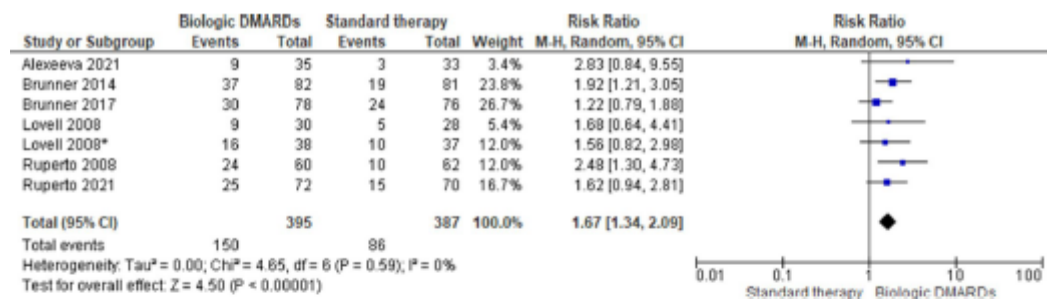


Fig. 3 PedACR90. *Intervention Arm Adalimumab + Methotrexate

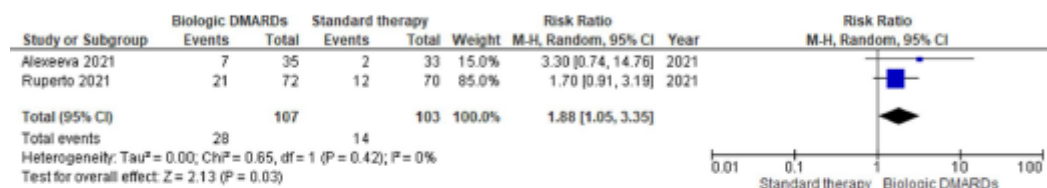


Fig. 4 PedACR100

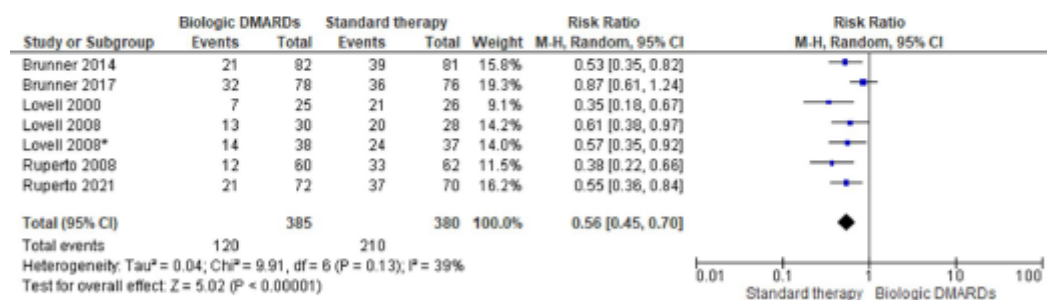


Fig. 5 PedACR30/Flare. *Intervention Arm Adalimumab + Methotrexate

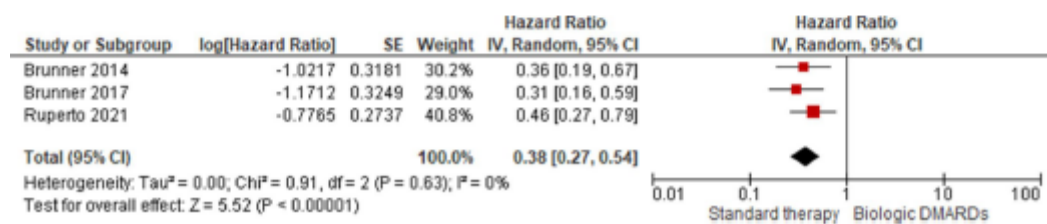
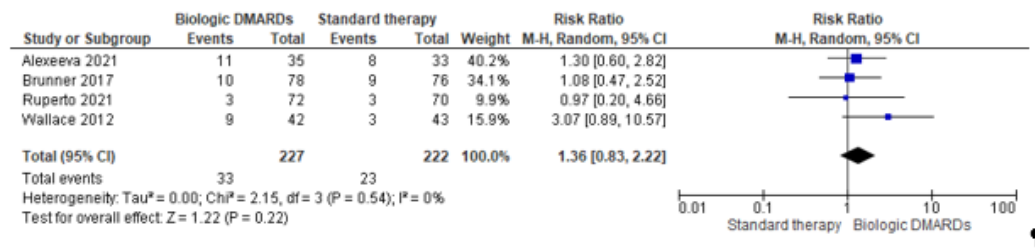
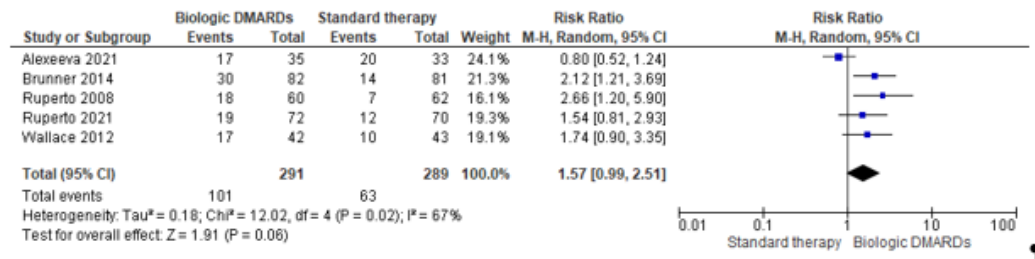


Fig. 6 Time to disease flare

Supplementary-Fig.-S4:-Clinical-Remission¶



Supplementary-Fig.-S5:-Inactive-Disease¶



- All nine studies analyzed adverse events (AEs) via various methods. Consequently, a systematic review will be performed without numerical analysis. No fatalities were recorded in any of the studies. A summary table was constructed to synthesize the main results of the included studies (Table 2).

Table 2 Adverse events of included studies

Study	Intervention	Total AEs – DMARD Group	Severe AEs – DMARD Group	Total AEs – Placebo Group	Severe AEs – Placebo Group
Alexeeva, 2021 [15]	Etanercept+MTX	5	0	3	0
Brunner, 2014 [14]	Tocilizumab	147	3	121	3
Brunner, 2017 [19]	Golimumab	NR	7	NR	9
Lovell, 2000 [11]	Etanercept	NR	0	NR	0
Lovell, 2008* [12]	Adalimumab+MTX	234	0	155	1
Lovell, 2008 [12]	Adalimumab	171	0	153	0
Ruperto, 2007 [17]	Infliximab+MTX	58	19	49	3
Ruperto, 2008 [18]	Abatacept	37	0	34	2
Ruperto, 2021 [16]	Tofacitinib	68	1	63	5
Wallace, 2012 [13]	Etanercept+MTX+Prednisolone	NR	5	NR	0

*Intervention Arm Adalimumab + Methotrexate; MTX – Methotrexate; AEs – Adverse events; NR – Not Reported

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and meta-analysis revealed that compared with standard therapy, biological DMARD therapy is effective at achieving 70% improvement in PedACR criteria, reducing disease flares, and increasing the time between flares, with unremarkable differences in the occurrence of adverse effects. These findings may support rheumatologists in their clinical judgment during practice. Further research, considering standardized classification criteria, is necessary to gather more unbiased evidence.

Kommentare zum Review

This meta-analysis has certain limitations. Importantly, different methods for including patients with different criteria for polyarticular juvenile idiopathic arthritis exist, as some studies suggest the addition of other forms to this classification. This heterogeneity in inclusion criteria may have introduced clinical variability among study populations, thereby affecting the homogeneity of the pooled results. Some studies could not be included in this

meta-analysis because of heterogeneous subtypes in patient analysis. Currently, the ILAR classification is the most widespread and used in this study, but others, such as the PRISTO, have different criteria

- Studie zu Ruperto et al. 2007: Vergleich von OLU-Wirkstoff Infliximab+MTX vs MTX+Placebo.

3.3 Leitlinien

Australia & New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network, 2024 [1 ,2].

An Australian living guideline for the management of juvenile idiopathic arthritis; v3.1

Zielsetzung/Fragestellung

An Australian Living Guideline for the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis seeks to present the best available, current scientific evidence to assist decision making in the management of JIA. The guideline offers recommended courses of action subject to clinical judgement and patient preferences.

This guideline covers the management of JIA in children and young people.

The highest priority questions include choice of DMARDs, down-titration of treatment, the role of glucocorticoids and management of JIA associated uveitis.

Methodik

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu (Patientenvertretung unklar)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft nicht zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu (Evidence searches underpinning living recommendations will be conducted every three to four months and the results presented in an evidence summary update.)

Recherche/Suchzeitraum:

- The database was initiated in early 2021 with an electronic database search of Ovid MEDLINE, Ovid Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Ovid) combining standard Cochrane search filters for 'juvenile idiopathic arthritis' and 'randomised trial'.

LoE/ GoR

- GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
- Recommendation for (Green) A strong recommendation is given when there is high-certainty evidence showing that the overall benefits of the intervention are clearly greater than the disadvantages. This means that all, or nearly all, patients will want the recommended intervention.
- Recommendation against (Red) A strong recommendation against the intervention is given when there is high-certainty evidence showing that the overall disadvantages of

the intervention are clearly greater than the benefits. A strong recommendation is also used when the examination of the evidence shows that an intervention is not safe.

- **Conditional Recommendation for (Yellow)** A conditional recommendation is given when it is considered that the benefits of the intervention are greater than the disadvantages, or the available evidence cannot rule out a significant benefit of the intervention while assessing that the adverse effects are few or absent. This recommendation is also used when patient preferences vary.
- **Conditional Recommendation against (Orange)** A conditional recommendation is given against the intervention when it is judged that the disadvantages of the intervention are greater than the benefits, but where this is not substantiated by strong evidence. This recommendation is also used where there is strong evidence of both beneficial and harmful effects, but where the balance between them is difficult to determine. Likewise, it is also used when patient preferences vary.
- **Consensus Recommendation (Bluish-Purple)** A consensus recommendation can be given for or against the intervention. This type of recommendation is used when there is not enough evidence to give an evidence-based recommendation, but the panel still regards it as important to give a recommendation.

Empfehlungen

Management of JIA with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)

4.1 Methotrexate for juvenile idiopathic arthritis

Conditional recommendation Reviewed, no new evidence

In children and young people with juvenile idiopathic arthritis requiring a systemic disease modifying anti-rheumatic drug, consider using methotrexate as initial therapy at a dose of 15mg/m² once a week (maximum dose of 25mg per week).

Remark:

Methotrexate is preferred over leflunomide unless specific contraindications to methotrexate are present.

Evidence up to date as at 20 October 2025

While the certainty of evidence was generally low, the panel agreed that the included randomised controlled trial evidence generally demonstrated some efficacy for methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). The panel additionally considered other data from a comparative trial comparing two different doses of methotrexate and observational data that support the use of methotrexate. Internationally, methotrexate is generally regarded as a suitable initial treatment for many patients with JIA [53][54][55]. Use of methotrexate has been observed to drastically improve outcomes of JIA over recent decades [52].

From a practical perspective, the panel did not identify any major barriers such as cost, availability or acceptability to using methotrexate.

Methotrexate related side-effects such as nausea were discussed and noted to be significant for many patients. However, the panel agreed that methotrexate should still be considered as initial therapy in the context of a treat-to-target approach to care where alternative treatments are available in the event of methotrexate intolerance.

The panel also considered that in most cases methotrexate is favoured over leflunomide as the initial choice of DMARD. This was based on the findings of a head-to-head RCT which demonstrated superior efficacy of methotrexate versus leflunomide (as measured by pedACR30 and pedACR70) and a comparable safety profile [40].

Referenzen aus Leitlinien

38. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. The New England journal of medicine 1992;326(16):1043-9 Pubmed

41. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2000;43(8):1849-57 Pubmed
42. Bharadwaj A, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis: Randomized, Placebo Controlled Trial. *J Indian Rheumatol Assoc* 2003;11:30-34

4.2 Subcutaneous methotrexate versus oral methotrexate for juvenile idiopathic arthritis

Conditional recommendation Reviewed, no new evidence

In children and young people with juvenile idiopathic arthritis, initial treatment with oral methotrexate is often appropriate. However, we conditionally recommend consideration of subcutaneous administration over oral administration in some circumstances.

Remark:

Subcutaneous administration of methotrexate is conditionally recommended when optimal bioavailability is desired, such as in those with extensive inflammatory disease, or when a patient has experienced or is perceived to be at high risk of intolerance to oral methotrexate.

Evidence up to date as at 20 October 2025

There were no RCTs that compared subcutaneous to oral MTX in children and young people with JIA to help guide this recommendation. We therefore considered prospective registry-based observational studies to provide an evidence base for guiding our decision-making process. The evidence was considered very low certainty due to the high risk of bias for the efficacy outcomes and the very low adverse event rates. These studies were also not useful in providing guidance on other patient-relevant outcomes and patient preferences.

In making a recommendation, the panel also considered other important factors that may influence a decision regarding oral or parenteral MTX as described in the Evidence to Decision Framework. The panel agreed that the decision to start either oral or subcutaneous methotrexate should be made within a shared decision model between clinician and a patient and/or their carer. Factors that may influence this decision include previous experiences with subcutaneous medications, degree of disease activity, neurodevelopmental diagnoses such as autism, access to available support to safely administer methotrexate subcutaneously, and the willingness to administer injections.

This recommendation was also determined to be conditional due to the very low certainty of evidence based upon observational data only.

The lack of any high-quality evidence to guide this recommendation highlights the need for further research in this area, ideally in the form of comparative effectiveness RCTs.

4.3 Biologic and targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs for JIA-associated uveitis with inadequate response to methotrexate

Conditional recommendation Reviewed, no new evidence

In children and young people with JIA-associated uveitis who have not responded to methotrexate, b/tsDMARDs should be considered. Adalimumab is recommended over other b/tsDMARDs. Etanercept is not recommended.

Remark:

Evidence up to date as at 20 October 2025

The panel considered evidence from RCTs that included patients with JIA-associated uveitis that has not adequately responded to methotrexate, treated with b/tsDMARDs.

Conclusions were limited by low participant numbers, relatively short follow up periods, heterogeneity with regard to outcome measures and a limited selection of bDMARDs assessed. The panel spent some time discussing outcome measures. Ocular damage (new structural ocular comorbidities or change in visual acuity) was highlighted as perhaps the most important long term outcome but one that is very difficult to assess in a randomised control trial environment. Two outcomes assessing ocular damage were deemed as being of very low certainty while the other included outcome measures were assessed as low certainty.

The panel agreed that not all bDMARDs and tsDMARDs are equal. All of the data considered by the panel were from patients treated with TNF- α inhibitors. The etanercept trial, albeit limited to 12 participants, did not show any apparent beneficial treatment effect while the two adalimumab trials suggested a

positive treatment response. These findings are supported by observational studies and there are also physiological reasons to explain this discrepancy.

While medications with other mechanisms of action (such as interleukin-6 inhibitors) are also used for the treatment of refractory JIA associated uveitis, the panel did not feel confident in extrapolating the findings from this review to non-TNF- α bDMARDs or tsDMARDs.

The panel was strongly of the view that the benefits of adalimumab treatment were easily balanced by the burden of an injectable immunosuppressant medication, but that the decision to use it would be influenced by individual circumstances, preferences and values, and that a continuous, open and informed shared decision-making process should underpin any such decision. The panel considered the significant cost of adalimumab but still favoured it as a cost effective option given the risk of permanent ocular damage and lack of more cost effective, evidence based alternative treatments. The panel highlighted the importance of equitable access to high quality care including such treatments.

References

1. Quartier P., Baptiste A., Despert V., Allain-Launay E., Kone-Paut I., Belot A., et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(7):1003-1011 Pubmed Journal Website
2. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A., Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S., et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376(17):1637-1646 Pubmed Journal Website
3. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E., Clarke G., Smith S., 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):18-23 Pubmed Journal Website

5. DMARD Dose reduction and discontinuation strategies for juvenile idiopathic arthritis

5.1 Conventional synthetic DMARD (csDMARD) dose reduction or discontinuation for juvenile idiopathic arthritis

Conditional recommendation Reviewed, no new evidence

In children and young people with juvenile idiopathic arthritis who have experienced a sustained period of low or absent disease activity, and in whom the current or potential adverse effects of treatment outweigh the potential risk and impact of disease flare, consider a trial of dose reduction or discontinuation of csDMARDs.

Remark:

Evidence up to date as at 20 October 2025

The panel reviewed the scant evidence regarding the benefits and harms of dose reduction or discontinuation of conventional synthetic diseasemodifying antirheumatic drugs (csDMARDs) in children and young people with JIA. There are no randomised controlled trials (RCTs) that directly address this question. There has been one RCT that compared two strategies for methotrexate discontinuation, which found no difference in flare rates between people with JIA in clinically inactive disease who continued methotrexate for a further six months versus 12 months [111]. The panel noted that there was a relatively high rate of flare (approximately 20 percent annually) during the phase of continued methotrexate therapy (i.e., prior to discontinuation of treatment). In this trial, inactive disease was defined by the Wallace criteria, which do not include any patient-reported outcomes.

The panel also noted findings from two prospective [151][152] and three retrospective [149][150][153] observational studies. All of these studies included children and young people with JIA who discontinued methotrexate; flare rates ranged from 33% to 58%. No reliable predictors of flare were identified, although a longer period of clinically inactive disease was associated with a reduced risk of flare in one cohort [152]. There is also limited evidence regarding the rate of recapture of adequate disease control upon recommencement of csDMARDs in those who flare. Registry data suggest that approximately two-thirds of children achieve a state of inactive disease within 12 months of recommencing DMARDs (including csDMARDs and bDMARDs) [147].

Despite the lack of evidence, the panel considered it important to develop a recommendation on this topic. Tapering and discontinuation of DMARDs in patients with JIA who have responded well to treatment is the highest priority guideline question among Australian and New Zealand paediatric rheumatologists and

healthcare professionals [86], however there are currently no international guideline recommendations on this topic.

Panellists reported that in their clinical and lived experience, DMARD dose reduction and discontinuation is a question of interest to children and young people with JIA, their families, and their healthcare team, particularly in regard to methotrexate, and that there is likely to be variation in current clinical practice.

While there is likely to be relative uniformity in the desire to achieve and maintain a state of clinical remission with the lowest possible exposure to medications, the balance between treatment efficacy and harm is contingent on multiple individual factors, including the subtype of JIA, prior clinical features and severity (including prior joint damage), a history of extra-articular disease manifestations (particularly uveitis), the duration of clinically inactive disease, age, responsiveness of the disease to treatment, comorbidity, and individual life circumstances, preferences, values and treatment goals.

Given the lack of evidence from RCTs and the relatively high rate of flare reported in observational studies, the panel acknowledged that continuation of csDMARDs may be the preferred choice for many children and young people with JIA, particularly those who have tolerated treatment well. However, it was the view of the panel that a conditional recommendation in favour of a trial of treatment withdrawal may permit exploration of the possibility of remission off medication, which remains a realistic possibility for a substantial proportion of children and young people with JIA who have achieved sustained disease control with DMARDs. As a conditional recommendation, it is highly dependent on individual factors and preferences.

Although it remains unclear whether a prolonged period of inactive disease increases the probability of successful withdrawal of csDMARDs, the panel noted that it is currently common practice among Australian and New Zealand paediatric rheumatologists to favour a period of quiescent disease of at least a year before considering reduction in therapy.

The majority of the existing observational data on csDMARD dose reduction relate to methotrexate, and this was the primary focus of the panel discussion, however the issues considered and, therefore, the recommendation itself, may be applied similarly to other csDMARDs.

The current recommendation applies to children and young people with JIA who have achieved good disease control with csDMARDs alone; future living recommendations in this guideline will address the question of adjustment of the DMARD regimen in people who have achieved good disease control with a combination of csDMARDs and b/tsDMARDs, and the role of csDMARDs in preventing immunogenicity in people using concurrent bDMARDs.

The importance of this question and the current lack of evidence highlights the importance and urgency of RCTs addressing this topic. This living recommendation will continue to be updated as soon as relevant new information becomes available.

5.2 Biologic or targeted synthetic DMARD (b/tsDMARD) dose reduction or discontinuation for juvenile idiopathic arthritis

Conditional recommendation New

In children and young people with juvenile idiopathic arthritis who have experienced a sustained period of inactive disease, and in whom the current or potential adverse effects of treatment outweigh the potential risk and impact of disease flare, consider a trial of dose reduction or discontinuation of b/tsDMARDs.

Remark:

Additional caution may be warranted in those with a history of uveitis.

The panel reviewed the current evidence regarding dose reduction or discontinuation of b/tsDMARDs in children and young people with JIA. While evidence was available from thirteen RCTs of b/tsDMARD discontinuation, the majority of these trials were designed to demonstrate efficacy and, as such, exposure to b/tsDMARDs was relatively brief, and many of the participants had not achieved the prolonged clinically-inactive disease that would typically prompt a discussion of treatment reduction in clinical practice. Furthermore, there were no clinical trials of b/tsDMARD dose reduction in JIA. Therefore, the panel had little direct evidence regarding the relative benefits and harms of dose reduction or discontinuation in children and young people with JIA who have achieved excellent disease control with b/tsDMARDs, or on the predictors of successful dose reduction.

Further, while the current evidence base (including data from both RCTs and observational studies) indicates that withdrawal of therapy is likely to be associated with a risk of disease flare, the panel recognised that many young people with JIA (and their families) desire a life free from medications and may wish to explore a trial of dose reduction or discontinuation despite the risk of flare.

Indeed, while there are currently no international guideline recommendations on this topic in non-systemic JIA, tapering and discontinuation of DMARDs in patients with JIA who have responded well to treatment is the highest priority guideline question among Australian and New Zealand paediatric rheumatologists and healthcare professionals [86]. Panellists reported that in their clinical and lived experience, DMARD dose reduction and discontinuation is a question of interest to children and young people with JIA, their families, and their healthcare team, and that there is likely to be variation in current clinical practice. In light of this, the panel elected to develop a recommendation despite the paucity of evidence.

Given the uncertainty, and the risk of disease flare (particularly in the population of people with JIA who have required advanced therapies to achieve disease control), the panel acknowledged that continuation of b/tsDMARDs may be the preferred choice for many children and young people with JIA, especially those who have tolerated treatment well. However, it was the view of the panel that a conditional recommendation in favour of a trial of treatment withdrawal may permit exploration of the possibility of remission off medication, which remains a realistic possibility for a substantial proportion of children and young people with JIA who have achieved sustained disease control with DMARDs.

As a conditional recommendation, it is highly dependent on individual values, preferences, goals, experiences and context. The panel reiterated the importance of a shared decision based on consideration of all relevant factors, including the subtype of JIA, prior clinical features and severity (including prior joint damage and extra-articular disease manifestations, particularly uveitis), the duration of clinically inactive disease, age, responsiveness of the disease to treatment, comorbidity, and individual life circumstances.

The panel noted that a history of uveitis, in particular, is an important consideration due to the risk and potential impact of a flare, and highlighted the importance of close follow-up in this group. The panel discussed the results of the ADJUST trial [168], which showed an increased risk of articular and ocular flare in people with JIA-associated uveitis who discontinued adalimumab after at least one year of controlled disease, although all who flared recaptured disease control by the end of the study period.

The panel also noted that children and young people with systemic-onset JIA who have achieved a sustained remission with treatment may be more likely to successfully withdraw from therapy than those with non-systemic JIA, although the same caveats apply, including consideration of individual contextual factors, the need for explicit planning in a shared decision-making framework, close follow-up, and a clear plan for intervention in the case of disease flare.

This conditional recommendation, and the relevant individual considerations, is very similar to our recommendation on dose reduction or discontinuation of csDMARDs. For the current recommendation, the panel considered that the risks or consequences of disease flare may be higher in the population of people with JIA who have required b/tsDMARDs, and therefore suggested a slightly more stringent description of the target disease state (“a sustained period of inactive disease”) to reflect the clinical impression that a prolonged period of inactive disease probably represents the optimal conditions under which to undertake a trial of treatment reduction.

This recommendation applies equally to children and young people with JIA who have achieved a state of inactive disease with b/tsDMARDs either alone or in combination with csDMARDs. It does not address which DMARD to discontinue first in those who are using a combination of csDMARDs and b/tsDMARDs. This will be the subject of a future recommendation.

The recommendation does not favour either dose reduction or discontinuation as the preferred method of dose adjustment. This decision is also highly conditional and depends on a number of considerations within the individual context. While gradual dose reduction may, in theory, reduce the risk of flare and permit exploration of the lowest effective dose, there are concerns that dose reduction may increase the risk of immunogenicity to the bDMARD and therefore risk loss of efficacy in the event of a disease flare [177][178]. This may be a particularly important consideration in some settings, such as uveitis, in which there are few effective therapies.

The importance of this question and the current lack of evidence highlights the importance and urgency of RCTs that directly address this topic.

This living recommendation will continue to be updated as soon as relevant new information becomes available.

6. Management of juvenile idiopathic arthritis with glucocorticoids

6.1 Short-term adjunctive induction glucocorticoids for non-systemic juvenile idiopathic arthritis

Conditional recommendation Reviewed, no new evidence

In children and young people starting a disease modifying anti-rheumatic drug for non-systemic juvenile idiopathic arthritis, we conditionally recommend the short-term use of glucocorticoids for those who are likely to benefit most, including those with prominent pain or extensive inflammatory disease. A clear plan for tapering and discontinuation should be established when using glucocorticoids.

Remark:

Evidence up to date as at 20 October 2025

For the purposes of this recommendation, the panel reviewed the use of short-term glucocorticoid therapy as a bridging therapy in JIA when used in conjunction with a disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD). Although our search strategy permitted both systemic and intra-articular glucocorticoids in the intervention group, no randomised controlled studies were identified that used intra-articular glucocorticoids as the glucocorticoid intervention in addition to an adjunct DMARD in the intervention group. There is a separate living guideline recommendation that considers the choice of intra-articular glucocorticoid in JIA, with or without DMARD therapy (see 5.2).

Only a single randomised controlled trial was identified that addressed the primary question of the use of a bridging systemic glucocorticoid for active JIA when used in conjunction with a DMARD [65]. While this study did not demonstrate a significant benefit of riding glucocorticoid, the panel exercised caution in drawing any definitive conclusions based on this single study. There were also several study characteristics that may limit its applicability to usual clinical practice in Australia. This includes the use of dexamethasone rather than prednisolone which is more commonly used in Australian paediatric rheumatology, as well as the dosing regimen of pulse IV dexamethasone every six weeks without any bridging oral glucocorticoids. In addition bridging oral and intra-articular glucocorticoids were allowed in both the intervention and control groups as needed which may have hampered the ability to detect a benefit from the intervention if one had been truly present.

The panel discussed the likely benefits and risks of the use of bridging glucocorticoids in JIA based on the experiences of the consumer advocates and the clinicians on the panel. Although there may be a significant negative impact on a young person's wellbeing with prolonged glucocorticoid use, the immediate effect that glucocorticoids can have in severely active JIA means that patients would often still choose to proceed. There was also general consensus among clinicians from their experience that use of systemic glucocorticoids in severe JIA, when prescribed judiciously for a limited period of time with careful surveillance for adverse effects, is likely to be effective and generally well tolerated.

Referenzen aus Leitlinien

65. Bhardwaj U, Bagri NK, Lodha R, Kabra SK, Velpandian T, Pandey RM. Efficacy of Pulse Dexamethasone in non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: a double-blind randomised controlled trial. *Rheumatology* (Oxford, England) 2021. [Pubmed Journal](#)

6.2 Intra-articular therapies for juvenile idiopathic arthritis

Conditional recommendation Reviewed, no new evidence

In children and young people with juvenile idiopathic arthritis receiving intra-articular glucocorticoid injection, we conditionally recommend use of triamcinolone hexacetonide in preference to other intra-articular glucocorticoid preparations.

Remark:

Evidence up to date as at 20 October 2025

Conditional recommendation Reviewed, no new evidence

In children and young people with juvenile idiopathic arthritis receiving intra-articular joint injection, consider use of topical and/or injectable anaesthesia based on a shared decision between patient, carer and clinician.

Remark:

See "Practical info" tab for the most important factors to consider.

Evidence up to date as at 20 October 2025

Onel KB et al., 2022 [5].

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Zielsetzung/Fragestellung

To provide updated guidelines for pharmacologic management of juvenile idiopathic arthritis (JIA), focusing on treatment of oligoarthritis, temporomandibular joint (TMJ) arthritis, and systemic JIA with and without macrophage activation syndrome.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2019 und Update im Juli 2020

LoE/GoR

- COCHRANE RoB
- GRADE methodology
- Interpretation of Recommendations:

Consensus required $\geq 70\%$ agreement on both direction (for or against) and strength (strong or conditional) of each recommendation, as per ACR practice.

- **Strong:** the panel is very confident that the benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa)
- **Conditional:** denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact the decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is a particularly essential element of decision-making.

Recommendations**Active oligoarthritis** (Figure 1 and Table 3)

Oligoarthritis refers to JIA presenting with involvement of ≤ 4 joints without systemic manifestations. It may include patients with different categories of JIA (10) but who share in common limited numbers of joints involved; guidance for patients with active uveitis, sacroiliitis, or enthesitis can be found in the 2019 guidelines (3,4). TMJ arthritis is discussed separately.

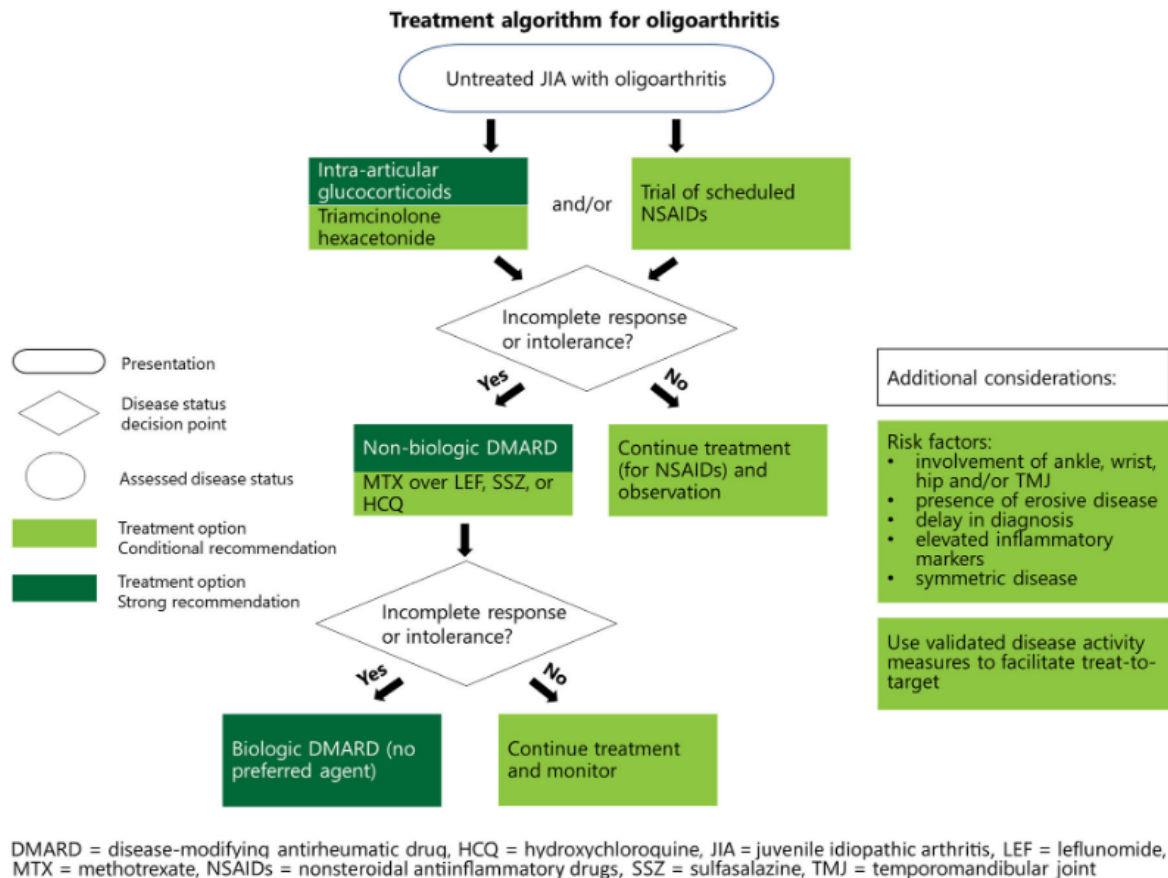


Figure 1. Treatment algorithm for oligoarthritis.

Table 3. Oligoarticular JIA*

Recommendation	Certainty of evidence	PICO evidence report(s) basis	Page no(s). of evidence table†
A trial of scheduled NSAIDs is conditionally recommended as part of initial therapy.	Very low	PICO 1. In children with oligoarticular JIA, should a trial of scheduled NSAIDs be recommended?	6–9
IAGCs are strongly recommended as part of initial therapy.	Very low	PICO 2. In children with oligoarticular JIA, should adding IAGCs to initial therapy be recommended?	10–19
Triamcinolone hexacetonide is strongly recommended as the preferred agent.	Low	PICO 4. In children with oligoarticular JIA, should a specific steroid type be recommended for intraarticular injection?	21–27
Oral glucocorticoids are conditionally recommended <i>against</i> as part of initial therapy.	Very low	PICO 3. In children with oligoarticular JIA, should adding oral steroids to initial therapy be recommended?	19–20
Conventional synthetic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to scheduled NSAIDs and/or IAGCs. MTX is conditionally recommended as a preferred agent over LEF, SSZ, and HCQ (in that order).	Low (MTX); Very low (LEF, SSZ, HCQ)	PICO 5. In children with oligoarticular JIA, should DMARD therapies be recommended, and should there be any preferred order of treatment: MTX (subcutaneous or oral), LEF, SSZ, and/or HCQ?	28–41
Biologic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to or intolerance of NSAIDs and/or IAGCs and at least 1 conventional synthetic DMARD.	Very low	PICO 6. In children with oligoarticular JIA, should biologic therapies be recommended, and should there be any preferred order of treatment: TNFi treatment, biologic treatments with other mechanisms of action?	42–47
There is no preferred biologic DMARD.			
Consideration of risk factors for poor outcome (e.g., involvement of ankle, wrist, hip, sacroiliac joint, and/or TMJ, presence of erosive disease or enthesitis, delay in diagnosis, elevated levels of inflammation markers, symmetric disease) is conditionally recommended to guide treatment decisions.	Very low	PICO 9. In children with oligoarticular JIA, should poor prognostic features alter the treatment paradigm? PICO 19. In children with JIA with active TMJ arthritis, should poor prognostic features alter the treatment paradigm?	51–52 60
Use of validated disease activity measures is conditionally recommended to guide treatment decisions, especially to facilitate treat-to-target approaches.	Very low	PICO 10. In children with oligoarticular JIA, should disease activity measures alter the treatment paradigm?	52

* JIA = juvenile idiopathic arthritis; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; IAGCs = intraarticular glucocorticoids; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; MTX = methotrexate; LEF = leflunomide; SSZ = sulfasalazine; HCQ = hydroxychloroquine; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; TMJ = temporomandibular joint.

† In Supplementary Appendix 3, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42037/abstract>.

Hintergrund:

Glucocorticoids

Intraarticular glucocorticoids (IAGCs) are strongly recommended as part of initial therapy for active oligoarthritis.

Triamcinolone hexacetonide is strongly recommended as the preferred agent.

Although the evidence is of low quality, IAGCs are strongly recommended due to low potential of adverse effects and high likelihood of sustained response (14–16). Patients and caregivers agreed with regard to the utility of IAGC but voiced concerns over the need for sedation in younger children and associated risks. Despite an overall grading of the evidence as low, the panel was convinced by published randomized trials and large observational studies (17–19) that triamcinolone hexacetonide results in more durable clinical responses than triamcinolone acetonide, leading to the strong recommendation. Triamcinolone hexacetonide has been unavailable in the US for several years. However, very recently, the US Food and Drug Administration (FDA) has allowed the importation of one particular formulation of triamcinolone hexacetonide specifically for joint injections in patients with JIA to address this identified unmet medical need.

Oral glucocorticoids are conditionally recommended against as part of initial therapy for active oligoarthritis.

If, despite recommendations against, oral glucocorticoids are given to quickly alleviate severe symptoms when an IAGC is not available or feasible, or prior to the onset of action of disease-modifying antirheumatic

drugs (DMARDs), treatment should be limited to the lowest effective dose for the shortest duration possible (20,21).

Conventional synthetic DMARDs (csDMARDs)

Conventional synthetic DMARDs are strongly recommended if there is an inadequate response to scheduled NSAIDs and/or IAGCs for active oligoarthritis.

Methotrexate is conditionally recommended as a preferred agent over leflunomide, sulfasalazine, or hydroxychloroquine (in that order).

Despite an absence of comparator trials, methotrexate is the preferred agent, given the preponderance of evidence showing its long-term safety and efficacy in children (22–24). Because the tolerability of methotrexate is variable, additional treatment options are provided (25–28).

With regard to the route of administration of methotrexate, the 2019 JIA guidelines conditionally recommended subcutaneous over oral administration for polyarthritis (3). This recommendation was conditional because the supporting evidence was of very low quality and patient preferences may guide choice of route of administration. There is little reason to suggest that methotrexate should be used differently in oligoarthritis than in polyarthritis.

Biologic DMARDs (bDMARDs)

Biologic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to or intolerance of NSAIDs and/or IAGCs and at least 1 csDMARD for active oligoarthritis.

There is no preferred bDMARD.

Biologic DMARDs are preferred over combining csDMARDs or switching to a different csDMARD, due to a greater likelihood that bDMARDs will yield rapid and sustained improvement in JIA (29,30). While combination csDMARDs have been used for the treatment of rheumatoid arthritis in adults, in children the combination appears to be less effective and less tolerable (31). For these reasons, this recommendation is strong.

Although tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) are the most commonly used bDMARDs in children (32–34), other bDMARDs of proven efficacy in the treatment of JIA may be used. In the absence of head-to-head trials in children with oligoarthritis (35), bDMARD selection may be driven by specific provider and patient/caregiver preferences and circumstances, with the exception of interleukin-1 (IL-1) inhibitors, which are preferentially used for the treatment of systemic JIA (29,36–38).

Referenzen:

29. Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Sleptsova T, Isaeva K, Chomahidze A, et al. Comparative analysis of the etanercept efficacy in children with juvenile idiopathic arthritis under the age of 4 years and children of older age groups using the propensity score matching method. *Mod Rheumatol* 2019;29:848–55.
30. Anink J, Otten MH, Prince FH, Hoppenreijs EP, Wulffraat NM, Swart JF, et al. Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:712–7.
31. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised openlabel clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1605–12.
32. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763–9.
33. Mannion ML, Xie F, Horton DB, Ringold S, Correll CK, Drenth A, et al. Biologic switching among non-systemic juvenile idiopathic arthritis patients: a cohort study in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol* 2020;48:1322–9.
34. Armaroli G, Klein A, Ganser G, Ruehlmann MJ, Dressler F, Hospach A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther* 2020;22:258.
35. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther* 2016;18:272.
36. Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:471–81.
37. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, Southwood TR, Hyrich KL. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:840–7.

38. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. Clin Rheumatol 2009;28:129–37.

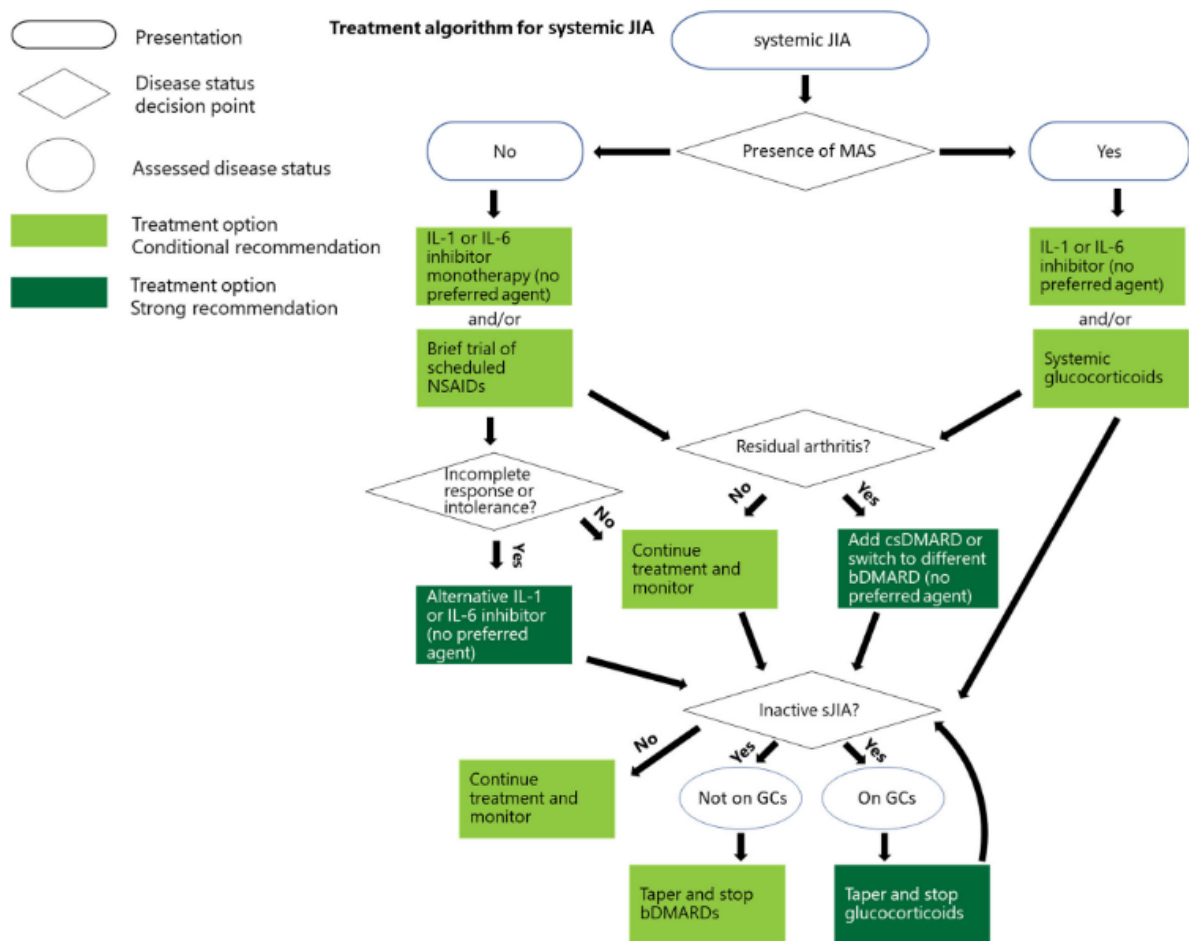


Figure 3. Treatment algorithm for systemic juvenile idiopathic arthritis.

Table 5. Systemic JIA without MAS*

Recommendation	Certainty of evidence	PICO evidence report(s) basis	Page no(s). of evidence table†
NSAIDs are conditionally recommended as initial monotherapy. Oral glucocorticoids are conditionally recommended <i>against</i> as initial monotherapy.	Very low	PICO 20. In patients with treatment-naïve, newly diagnosed systemic JIA without MAS, should non-DMARD treatment (NSAIDs, glucocorticoids) be used as initial therapy?	61–67
Conventional synthetic DMARDs are strongly recommended <i>against</i> as initial monotherapy.	Very low	PICO 21. In patients with treatment-naïve, newly diagnosed systemic JIA without MAS, should DMARD treatment (MTX, calcineurin inhibitor) be used as initial therapy, and is there a preferred order?	67–68
Biologic DMARDs (IL-1 and IL-6 inhibitors) are conditionally recommended as initial monotherapy.	Very low	PICO 22. In patients with treatment-naïve, newly diagnosed systemic JIA without MAS, should biologic treatment (anakinra, canakinumab, tocilizumab, or others) be used as initial therapy, and is there a preferred order?	69–71
There is no preferred agent. IL-1 and IL-6 inhibitors are strongly recommended over a single or combination of conventional synthetic DMARDs for inadequate response to or intolerance of NSAIDs and/or glucocorticoids.	Very low	PICO 23. In patients with systemic JIA without MAS who do not respond to initial therapy with nonbiologic treatments (NSAIDs, glucocorticoids, DMARDs), should nonbiologic treatments be combined or biologic treatment started?	72–130
Biologic DMARDs or conventional synthetic DMARDs are strongly recommended over long-term glucocorticoids for residual arthritis and incomplete response to IL-1 and/or IL-6 inhibitors. There is no preferred agent.	Very low	PICO 27. In patients with systemic JIA in whom inactive disease is not achieved despite treatment with both IL-1 and IL-6 agents and/or who are chronically steroid dependent, is long-term stable steroid treatment superior to nonsteroid treatments (cyclophosphamide or abatacept or rituximab or IVIG or mesenchymal stem cell transplant or bone marrow transplant) for achievement of inactive disease, achievement of partial response, growth, ability to taper/discontinue steroids, and minimization of side effects/medication toxicity?	138

* JIA = juvenile idiopathic arthritis; MAS = macrophage activation syndrome; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; MTX = methotrexate; IL-1 = interleukin-1; IVIG = intravenous immunoglobulin.

† In Supplementary Appendix 3, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42027/abstract>

Table 6. Systemic JIA with MAS*

Recommendation	Certainty of evidence	PICO evidence report(s) basis	Page no(s). of evidence table†
Formal recommendation deferred	Very low	PICO 24. In patients with systemic JIA, does the presence of subclinical MAS alter the treatment paradigm?	130
IL-1 and IL-6 inhibitors are conditionally recommended over calcineurin inhibitors alone to achieve inactive disease and resolution of MAS. Glucocorticoids are conditionally recommended as part of initial treatment of systemic JIA with MAS.	Very low	PICO 25. In patients with systemic JIA and overt MAS, is biologic therapy superior to calcineurin inhibitors for achievement of inactive disease and resolution of MAS?	131–136
There is no preferred agent.			
Formal recommendation deferred	Very low	PICO 26. For nonresponse or partial response to biologic therapy, is addition of a calcineurin inhibitor superior to etoposide or IVIG or plasmapheresis for achievement of inactive disease and resolution of MAS?	137–138
Biologic DMARDs or conventional synthetic DMARDs are strongly recommended over long-term glucocorticoids for residual arthritis and incomplete response to IL-1 and/or IL-6 inhibitors.	Very low	PICO 27. In patients with systemic JIA in whom inactive disease is not achieved despite treatment with both IL-1 and IL-6 agents and/or who are chronically steroid dependent, is long-term stable steroid treatment superior to nonsteroid treatments (cyclophosphamide or abatacept or rituximab or IVIG or mesenchymal stem cell transplant or bone marrow transplant) for achievement of inactive disease, achievement of partial response, growth, ability to taper/discontinue steroids, and minimization of side effects/medication toxicity?	138
There is no preferred agent.			

* JIA = juvenile idiopathic arthritis; MAS = macrophage activation syndrome; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; IL-1 = interleukin-1; IVIG = intravenous immunoglobulin; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs.

† In Supplementary Appendix 3, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42037/abstract>.

Table 7. Systemic JIA with inactive disease*

Recommendation	Certainty of evidence	PICO evidence report(s) basis	Page no(s). of evidence table†
Tapering and discontinuing glucocorticoids is strongly recommended after inactive disease has been attained.	Very low	PICO 28. In patients with systemic JIA with inactive disease treated with oral steroids, is taper to discontinuation of steroids superior to continuing long-term stable-dose steroids for preventing disease flare and minimizing side effects/medication toxicity?	139
Tapering and discontinuing biologic DMARDs is conditionally recommended after inactive disease has been attained.	Very low	PICO 29. In patients with systemic JIA in clinical remission with biologic monotherapy, is tapering by decreasing dosage superior to tapering dosing interval at preventing disease exacerbation, preventing development of antidrug antibodies, and minimizing medication toxicity?	140–143

* JIA = juvenile idiopathic arthritis; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs.

† In Supplementary Appendix 3, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42037/abstract>.

Systemic JIA with and without MAS (Figure 3)

Systemic JIA is distinct from all other categories of JIA due to fever, rash, and visceral involvement and is considered by some to be an autoinflammatory disorder (59). Disease pathogenesis and cytokine involvement in systemic JIA are different than in other JIA categories (60–62). Up to 40% of cases of systemic JIA are associated with MAS, a secondary hemophagocytic syndrome that is a life-threatening complication requiring urgent recognition and treatment. MAS presents with fevers, high ferritin levels, cytopenias, elevated liver enzyme levels, low fibrinogen levels, and high triglyceride levels (63,64). As it may occur at any point during the disease course, careful monitoring is necessary for children with or without MAS at presentation.

Systemic JIA without MAS: initial therapy (Table 5)

Biologic DMARDs

Biologic DMARDs (IL-1 and IL-6 inhibitors) are conditionally recommended as initial monotherapy for systemic JIA without MAS.

There is no preferred agent.

IL-1 and IL-6 inhibitors are extremely effective and well-tolerated treatments for systemic JIA (60–62) and have been rapidly adopted in clinical practice (65,66). Use of IL-1 and IL-6 inhibitors to treat systemic JIA has allowed for marked reduction in glucocorticoid use (60,61,67). Patients/caregivers agreed with this recommendation, given historical delays and limits in clinical response and toxicities from other medications before the bDMARD era.

Some voting panelists preferred starting with a short-acting agent such as anakinra, but in the absence of controlled studies, no preferred agent was endorsed. Patients/caregivers noted preference for fewer injections, if possible. As response to individual agents is variable, switching among and between IL-1 and IL-6 inhibitors when needed due to lack of efficacy or poor tolerability is appropriate.

Concerns were expressed regarding a highly fatal lung disease observed in some children with systemic JIA, most of whom were treated with bDMARDs. Observed risk factors include younger age with MAS, a history of reactions to tocilizumab, and trisomy 21 (68,69). The exact etiology of systemic JIA-associated lung disease and recommendations for screening remain under investigation. Affected children often present with acute digital clubbing, which should raise immediate concern (68,69). However, voting panelists noted the need to balance the effectiveness and relative safety of bDMARDs with the rarity of this serious outcome. Voting panelists were also motivated by the extent of morbidity from undertreated systemic JIA and glucocorticoid-associated toxicities before the bDMARD era (70,71).

NSAIDs

NSAIDs are conditionally recommended as initial monotherapy for systemic JIA without MAS.

Studies suggest that a small proportion of patients with systemic JIA will respond to NSAIDs alone (72). Patients/caregivers agreed with a short trial of NSAIDs for those children. If clinical response is not rapid and complete, rapid escalation of therapy is recommended. Voting panelists could not agree on the appropriate duration of initial use before escalating therapy, as many panelists prefer that the use of NSAIDs be avoided altogether for systemic JIA.

Glucocorticoids

Oral glucocorticoids are conditionally recommended against as initial monotherapy for systemic JIA without MAS.

In most cases, oral glucocorticoids should not be used as initial monotherapy in patients with systemic JIA without MAS and, if used, should be limited to the lowest effective dosage for the shortest duration possible. This recommendation is conditional, as bDMARDs may not always be immediately available, and glucocorticoids may help control systemic and joint manifestations until IL-1 or IL-6 inhibitors can be started.

Conventional synthetic DMARDs

Conventional synthetic DMARDs are strongly recommended against as initial monotherapy for systemic JIA without MAS.

This recommendation is strong despite limited evidence, as the Voting Panel noted multiple small studies of systemic JIA that documented lack of efficacy at controlling systemic features that are typically present at onset of disease, leading to a continued need for glucocorticoids (66,73). Conventional synthetic DMARDs in combination with bDMARDs can be considered for children with prominent arthritis (74). In areas where biologic therapy is not rapidly attainable, thalidomide has been used to treat systemic JIA (75). However, given ready bDMARD availability in North America and risks of thalidomide toxicity, use of thalidomide was not considered as part of this guideline.

Systemic JIA without MAS: subsequent therapy (Table 5)

IL-1 and IL-6 inhibitors are strongly recommended over a single or combination of csDMARDs for inadequate response to or intolerance of NSAIDs and/or glucocorticoids for systemic JIA without MAS.

Most physicians and patients/caregivers preferred quickly starting IL-1 or IL-6 inhibitors for insufficient response to NSAIDs or glucocorticoids (66). Panel members were persuaded by trials that documented resolution of systemic signs and ability to discontinue glucocorticoids (60,76–78).

Biologic DMARDs or conventional synthetic DMARDs are strongly recommended over long-term glucocorticoids for residual arthritis and incomplete response to IL-1 and/or IL-6 inhibitors.

There is no preferred agent.

Given the potential toxicities from long-term use of glucocorticoids (20), patients should receive steroid-sparing treatments for residual arthritis. There are many options (e.g., adding methotrexate, switching to abatacept or a TNFi), and ample evidence supports the use of DMARDs for systemic JIA-associated synovitis (23,79).

Systemic JIA with MAS: initial therapy (Table 6)

Infections can trigger MAS; therefore, all persons with MAS should be evaluated for infection concurrently with or prior to initiation of therapy (80,81).

Biologic DMARDs

IL-1 or IL-6 inhibitors are conditionally recommended over calcineurin inhibitors alone to achieve inactive disease and resolution of MAS for systemic JIA with MAS.

There is no preferred agent.

IL-1 and IL-6 inhibitors have proven to be very helpful in the treatment of systemic JIA and MAS (82–84). Some voting panelists noted that monotherapy may not be sufficient for severely ill patients (83).

Biologic DMARDs combined with glucocorticoids and calcineurin inhibitors may be necessary to control MAS in some patients (85).

Glucocorticoids

Glucocorticoids are conditionally recommended as part of initial treatment of systemic JIA with MAS.

The benefits of glucocorticoids for MAS often outweigh their risks, even in patients whose MAS is triggered by infection. Systemic glucocorticoids may be necessary for severely ill patients because they can have a rapid onset of action. However, although treatment with high-dose glucocorticoids may be required for disease control, subsequent glucocorticoid therapy should be limited to the lowest effective dosage for the shortest duration possible. Longer-term glucocorticoid therapy in children is not appropriate because of its effects on bone health and growth (20).

Systemic JIA with MAS: subsequent therapy (Table 6)

Biologic DMARDs or csDMARDs are strongly recommended over long-term glucocorticoids for residual arthritis and incomplete response to IL-1 and/or IL-6 inhibitors.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2025) am 22.12.2025

verwendete Suchfilter für Kinder:

Konsentierter Standardfilter für die Suche nach Population Kinder in Cochrane Library, Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 13.05.2022, mit Änderung juvenil statt juvenile**

#	Suchschritt
1	[mh "arthritis, juvenile"]
2	[mh "Still's Disease, Adult-Onset"]
3	(adolesc* OR babies OR baby* OR boy OR boyhood* OR boys OR child* OR girl OR girlhood* OR girls OR infan* OR juvenil* OR kid OR kids OR minors* OR neonat* OR new-born OR newborn* OR NICU OR NICUs OR paediat* OR pediat* OR perinat* OR PICU OR PICUs OR postmatur* OR postmenarch* OR (post NEXT menarch*) OR postnat* OR postneonat* OR preadolesc* OR premenarch* OR (pre NEXT menarch*) OR prematur* OR prepuberty* OR prepubescen* OR preschool* OR preterm* OR puberty OR pubescen* OR teen* OR toddler* OR under-age OR under-aged OR underag* OR young* OR youth*):ti,ab,kw OR [mh "adolescent"] OR [mh "child"] OR [mh "infant"] OR [mh "young adult"] OR [mh "puberty"] OR [mh "pediatrics"]
4	(arthrit* OR arthropath* OR oligoarthrit* OR polyarthrit* OR enthesit* OR psorias*):ti,ab,kw OR rheumat*:ti
5	(still* NEXT (disease OR syndrome)):ti,ab,kw
6	(AOSD OR sJIA OR pJIA OR pcJIA OR JPSA OR (JIA AND (arthr* OR rheumat*))) :ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR (#3 AND #4) OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Dec 2020 to present
9	#8 with Cochrane Library publication date from Dec 2023 to present
10	#8 NOT #9

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 22.12.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

verwendeter Suchfilter für Kinder:

Konsentierter Standardfilter für die Suche nach Population Kinder in PubMed, Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 13.05.2022, mit Änderung juvenil statt juvenile**

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	arthritis, juvenile[mh]
2	"Still's Disease, Adult-Onset"[mh]
3	adolesc*[tiab] OR babies[tiab] OR baby*[tiab] OR boy[tiab] OR boyhood*[tiab] OR boys[tiab] OR child*[tiab] OR girl[tiab] OR girlhood*[tiab] OR girls[tiab] OR infan*[tiab] OR juvenil*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR minors*[tiab] OR neonat*[tiab] OR new-born[tiab] OR newborn*[tiab] OR NICU[tiab] OR NICUs[tiab] OR paediat*[tiab] OR pediat*[tiab] OR perinat*[tiab] OR PICU[tiab] OR PICUs[tiab] OR postmatur*[tiab] OR postmenarch*[tiab] OR post menarch*[tiab] OR postnat*[tiab] OR postneonat*[tiab] OR preadolesc*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR pre menarch*[tiab] OR prematur*[tiab] OR prepuberty*[tiab] OR prepubescen*[tiab] OR preschool*[tiab] OR preterm*[tiab] OR puberty[tiab] OR pubescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR toddler*[tiab] OR under-age[tiab] OR under-aged[tiab] OR underag*[tiab] OR young*[tiab] OR youth*[tiab] OR adolescent[mh] OR child[mh] OR infant[mh] OR young adult[mh] OR puberty[mh] OR pediatrics[mh]
4	(rheumat*[ti] OR arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab] OR oligoarthritis*[tiab] OR polyarthritis*[tiab] OR enthesit*[tiab] OR psorias*[tiab])
5	still* disease[tiab] OR still's disease[tiab] OR still* syndrome[tiab] OR still's syndrome[tiab]
6	AOSD[tiab] OR sJIA[tiab] OR pJIA[tiab] OR PCJIA[tiab] OR JPSA[tiab] OR (JIA[tiab] AND (arthr*[tiab] OR rheumat*[tiab]))
7	"Rheumatic Diseases"[Majr:NoExp]
8	"rheumatic disease"[ti:~3] OR "rheumatic diseases"[ti:~3]
9	#1 OR #2 OR (#3 AND #4) OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2020/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
13	#1 OR #2 OR (#3 AND #4) OR #5 OR #6
14	(#13) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt])

#	Suchschritt
	OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
15	(#14) AND ("2020/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
18	(#17) NOT (#12)
19	(#18) AND ("2023/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	#18 NOT #19

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.01.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Australia & New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network.** An Australian living guideline for the management of juvenile idiopathic arthritis; vers. 3.1 [online]. Sydney (AUS): Australian Rheumatology Association (ARA); 2025. [Zugriff: 05.01.2026]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/7d97bcf1-d544-4b82-b4e3-8a97cd7bc715/published_guideline_10522-3_1.pdf.
 2. **Australian Rheumatology Association (ARA).** An Australian living guideline for the management of juvenile idiopathic arthritis; technical report, vers. 3.0 [online]. Sydney (AUS): Australian Rheumatology Association (ARA); 2025. [Zugriff: 28.01.2025]. URL: <https://drive.google.com/file/d/1i33PeURC-PePmEe-U9oJaJSeFpYWMMQ-/view>.
 3. **Cagnotto G, Juhl C, Ahlström F, Wikström F, Bruschettini M, Petersson I, et al.** Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors for juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2025(2). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013715.pub2>.
 4. **De Freitas P, de Almeida MMG, Simao AMS, Bertol AB, Vijendra B, de Faria BL, et al.** Efficacy of biologic DMARDs in improving the clinical response of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of RCTs. Adv Rheumatol 2025;65(1):55. <https://dx.doi.org/10.1186/s42358-025-00488-x>.
 5. **Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al.** 2021 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis and systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol 2022;74(4):553-569. <https://dx.doi.org/10.1002/art.42037>.
 6. **Tan J, Renton WD, Whittle SL, Takken T, Johnston RV, Tiller G, et al.** Methotrexate for juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2024(2):Cd003129. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003129.pub2>
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-351

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	27. Januar 2026

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zur Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren. (...) kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die polyartikulär verlaufende juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine Unterform der JIA. Bei dieser Form der JIA sind zu Beginn der Erkrankung mehr als vier Gelenke betroffen und in der Regel lässt sich der Rheumafaktor (RF) nicht nachweisen (seronegative Polyarthritits) (1-3). Die seronegative polyartikuläre JIA betrifft etwa 25 % der pädiatrischen Patienten mit JIA. Der Verlauf ist recht heterogen, da neben großen Gelenken auch kleine Finger- oder Zehengelenke sowie Kiefergelenke oder die Halswirbelsäule betroffen sind. Bei jüngeren Kindern mit seronegativer polyartikulärer JIA findet man häufig positive antinukleäre Antikörper (ANA-positiv). Diese Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für eine Uveitis anterior auf. Ewas weniger als 5 % der Betroffenen mit JIA haben eine seropositive polyartikuläre JIA (RF-positiv). Es sind meist jugendliche Mädchen, bei denen die bei Erwachsenen gut bekannte rheumatoide Arthritis schon im Jugendalter beginnt. Ziel der Behandlung der JIA ist die Remission der Erkrankung oder die bestmögliche Kontrolle der Krankheitsaktivität. Neben der Pharmakotherapie werden auch physiotherapeutische und ergotherapeutische Behandlungen eingesetzt. Die Behandlung erfolgt standardisiert nach einer Leitlinie, die gerade überarbeitet wird (2). Zunächst werden nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) wie Ibuprofen oder Naproxen zur Entzündungshemmung eingesetzt, aber der Krankheitsverlauf erfordert in der Regel immer eine spezifische medikamentöse Therapie mit Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Diese Therapie soll rechtzeitig begonnen werden und als Mittel der Wahl ist das konventionelle synthetische DMARD (csDMARD) Methotrexat (MTX) anzusehen. Bei unzureichendem Ansprechen werden dann

Hemmstoffe des Tumor-Nekrose-Faktors alpha (TNF-alpha-Inhibitoren) wie z. B. Etanercept oder Adalimumab in Kombination mit MTX oder auch als Monotherapie eingesetzt, wenn MTX nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird (2, 3). Aber auch weitere biologische DMARDs (bDMARDs) wurden kürzlich in der Indikation polyartikuläre JIA zugelassen, wie der TNF-alpha-Inhibitor Golimumab, der IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab und die JAK-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib. Seltener wird der CD80/86-Inhibitor Abatacept als Reservemedikament eingesetzt.

Methotrexat (MTX) (z. B. Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten oder MTX-ratiopharm 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) ist in der Indikation polyarthritische Formen schwerer, aktiver JIA ab dem dritten Lebensjahr bei Kindern und Jugendlichen zugelassen, wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war (4). Die Anwendung der Fertigspritze bei Kindern unter drei Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen (5). Die Dosis beträgt 10–15 mg/m² Körperoberfläche pro Woche und wird einmal pro Woche verabreicht. Die Therapie sollte frühzeitig bei der Diagnosestellung einer polyartikulären JIA eingesetzt werden. Das Behandlungsziel besteht im frühzeitigen Erreichen und der Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität (treat-to-target). Wegen der Verträglichkeit wird MTX nicht selten in der subkutanen Darreichungsform verordnet.

Etanercept (z. B. Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze oder Biosimilars) ist ein löslicher TNF-alpha-Inhibitor, der TNF-alpha bindet und zur Behandlung der Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von zwei Jahren zugelassen, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen (6). Die Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) zweimal wöchentlich oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) und die Substanz wird als subkutane Injektion verabreicht (6). Folgende Biosimilars von Etanercept in der Dosis von 25 mg sind für Kinder ab zwei Jahren zugelassen: (Benepali® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Samsung Bioepis NL B. V.; Erelzi® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Sandoz GmbH; Nepexto® 25 mg/50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen, Biosimilar Collaborations Ireland Limited).

Adalimumab (Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) ist ein monoklonaler Antikörper, der TNF-alpha bindet und in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven polyartikulären JIA bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von zwei Jahren zugelassen ist, die nur unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen haben. Bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, kann es als Monotherapie angewendet werden (7). Die Dosis beträgt bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 30 kg 20 mg jede zweite Woche subkutan und bei einem Körpergewicht von über 30 kg 40 mg jede zweite Woche subkutan. Von Adalimumab sind zahlreiche Biosimilars auch für Kinder zugelassen.

Golimumab (Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor) ist ein monoklonaler Antikörper, der TNF-alpha bindet und in Kombination mit MTX indiziert ist zur Behandlung der polyartikulären JIA bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben (8). Die Dosis für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg mit polyartikulärer JIA beträgt 30 mg/m² Körperoberfläche bis zur maximalen Einzeldosis von 40 mg einmal im Monat.

Tocilizumab (RoActemra® Fertigspritze) ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 6 (IL-6) und in Kombination mit MTX zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit polyartikulärer JIA zugelassen, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX

angesprochen haben (9). Die Dosis beträgt 162 mg subkutan einmal alle zwei Wochen bei einem Körpergewicht von > 30 kg und einmal alle drei Wochen bei einem Körpergewicht von < 30 kg.

Abatacept (Orencia® Injektionslösung in einer Fertigspritze) ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) und einem modifizierten Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1), das auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen an CD80 und CD86 bindet und den kostimulatorischen Signalweg der Aktivierung der T-Lymphozyten so moduliert, dass die antigenspezifische Produktion von TNF-alpha, Interferon-γ und Interleukin-2 durch T-Lymphozyten vermindert wird. Abatacept ist für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren mit polyartikulärer JIA in einer Dosis von 50 mg (Gewicht 10 bis 25 kg) bzw. 87,5 mg Körpergewicht (Gewicht 25 kg bis < 50 kg) zugelassen und wird intravenös oder subkutan einmal wöchentlich verabreicht in Kombination mit MTX oder als Monotherapie (10). Es wird nur selten in der Indikation eingesetzt und gehört trotz Zulassung nicht zur Standardtherapie und gilt als Reservemedikament.

Tofacitinib (Xelanz® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der JAK-Kinase-Inhibitoren und zugelassen zur Behandlung der aktiven polyartikulären JIA (Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) bei Patienten ab einem Alter von zwei Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit MTX angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht geeignet ist (11). Die Dosis beträgt 3,2 mg (3,2 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich bei einem Körpergewicht von 10 bis unter 20 kg, 4 mg (4 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich bei einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg und 5 mg (5 ml Lösung zum Einnehmen oder eine 5 mg Filmtablette) zweimal täglich bei einem Körpergewicht von über 40 kg.

Baricitinib (Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten) ist als JAK-Kinase-Inhibitor unter anderem zugelassen zur Behandlung der aktiven JIA (polyartikulärer JIA-Rheumafaktor positiv und negativ) bei Patienten ab zwei Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmliche synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (12). Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht ab 30 kg. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 30 kg beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich. Bei Patienten, bei denen nach zwölf Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist ein Beenden der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Praktischen Vorgehen

Ist unter der MTX-Therapie (csDMARD) die Wirksamkeit unzureichend oder wird MTX nicht vertragen, ist ein TNF-alpha-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab) eine gute Zweitlinientherapie und als Mittel der Wahl für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Leider fehlen valide vergleichende Studien zu den einzelnen DMARDs. Für Etanercept gibt es bei Kindern deutlich mehr Erfahrung und publizierte Daten. Hinsichtlich der Wirkung und der Sicherheit gibt es für die polyartikuläre JIA eine kleine vergleichende, prospektive Studie zwischen Etanercept (n = 33) und Adalimumab (n = 33) (13). Bei den wenigen Patienten sind Wirkung und Sicherheit vergleichbar.

Nach Empfehlungen der AWMF-Leitlinie (2), die derzeit überarbeitet wird, sollte bei der Wahl zwischen Etanercept und Adalimumab das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigt werden. Bei Vorliegen einer Uveitis sollte in Übereinstimmung mit der aktuellen AWMF-Leitlinie Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei JIA (14) Adalimumab eingesetzt werden, da dies bei MTX-refraktärer Uveitis der TNF-alpha-Blocker der Wahl ist (15).

Für Golimumab konnte für die Indikation polyartikuläre JIA keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden, zudem fehlen im Vergleich zu den anderen in dieser Indikation zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren Daten für die Langzeitsicherheit (16). Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Phase-III-Studie bei 173 Kindern im Alter zwischen 2 und 17 Jahren mit polyartikulärer JIA geprüft. Zwar hatten fast 90 % der Studienteilnehmer in Woche 16 ein ACR-PED-30 (American College of Rheumatology Pediatric 30)-Ansprechen erreicht, jedoch wies jeder dritte Patient eine klinisch inaktive Erkrankung auf. In der sich anschließenden placebokontrollierten Phase traten allerdings in beiden Behandlungsarmen ähnliche Flare-Raten (Flare: Zeitpunkt, an dem ein Krankheitsschub auftritt) auf: 47 % unter Placebo vs. 41 % unter Golimumab. Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht (16,17).

Für JAK-Kinase-Inhibitoren gibt es bei Kindern noch wenig Erfahrung.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelmäßig berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Schwere der Erkrankung spielt bei der Auswahl der Therapeutika eine wichtige Rolle. Biologika werden in der Regel erst dann verordnet, wenn die Behandlung mit MTX nicht ausreichend wirksam ist. Kinder und Jugendliche mit JIA werden überwiegend mit Biologika in Kombination mit MTX behandelt, wenn man die Daten aus dem deutschen Register „Biologics in Pediatric Rheumatology“ (BiKeR) zugrunde legt (18). Aufgrund der breiten Abdeckung und der großen Anzahl teilnehmender Zentren in Deutschland entsprechen die erhobenen Daten der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland. In dem Register wurden von 2148 pädiatrischen Patienten mit polyartikulärer JIA 1464 mit einer Kombination von Biologika mit MTX behandelt und 684 mit einer Monotherapie mit Biologika. 1650 Patienten erhielten Etanercept, weitere 357 Patienten erhielten Adalimumab, Tocilizumab wurde 99 Patienten verabreicht, und die verbleibenden 42 Patienten wurden mit Golimumab behandelt (18). Die mit Kombinationstherapie behandelten Patientinnen und Patienten zeigten einen stärkeren Rückgang der Krankheitsaktivität.

Der Vergleich adjustierter Kohorten zeigt, dass nahezu ausschließlich Betroffene, die mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab) behandelt werden, von der zusätzlichen Gabe von MTX profitierten (18). Für die Kombination von MTX und Tocilizumab bestand kein Vorteil in der Kombinationstherapie. Dies zeigt, dass die Behandlung der JIA mit bestimmten Biologika durch die Kombination mit MTX wirksamer ist. Die Sicherheit der Behandlung wird durch die zusätzliche Gabe von MTX kaum beeinträchtigt. Die Wirkungsdauer von Biologika verlängert sich signifikant bei der Kombination von Biologika und MTX. Besonders profitieren Betroffene mit hoher Krankheitsintensität von der Kombination. Wenn möglich sollten die Biologika mit MTX kombiniert werden, da die Kombination der Monotherapie überlegen ist (18, 19).

Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie bei schweren Verlaufsformen der polyartikulären JIA in einer Kombination von Etanercept plus MTX oder Adalimumab plus MTX zu sehen.

Referenzliste:

1. Horneff G. Entzündliche Gelenkerkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd 2018; 166(7):572–84. doi: 10.1007/s00112-018-0511-5.
2. Oommen PT, Schütz C, Baltruschat K, Deuter C, Foeldvari I, Ganser G et al. Federführend herausgegeben von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen

Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“. AWMF-Register Nr. 027-020; Version 4.1; Stand: 30.11.2019; gültig bis 29.11.2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-020l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2024-12-abgelaufen.pdf.

3. Brück N, Reiser C, Oommen PT, Welzel T. Juvenile idiopathische Arthritis – Diagnose und Management. Z Rheumatol 2025; 84(2):140–51. doi: 10.1007/s00393-025-01626-y.
4. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation „Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten“; September 2024.
5. Ratiopharm GmbH: Fachinformation "MTX-ratiopharm® Injektionslösung in einer Fertigspritze"; Mai 2025.
6. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche"; Juli 2025.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze"; Oktober 2025.
8. Janssen Biologics B.V. Fachinformation „Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor“; Oktober 2025
9. Roche Registration GmbH: Fachinformation "RoActemra® Fertigspritze"; Januar 2025.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Fachinformation "Orencia® Injektionslösung im Fertigpen"; Juni 2024.
11. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Xelanz® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen"; Februar 2025.
12. Eli Lilly Nederland B. V.: Fachinformation "Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten"; November 2024.
13. Ge L, Gao Y, Chen X, Guo J, Zhang D, Yang Y. Comparative efficacy and safety of etanercept and adalimumab in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. BMC Pediatr 2025; 25(1):242. doi: 10.1186/s12887-025-05594-9.
14. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter, C et al. S2k-Leitlinie „Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“. Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. AWMF-Register Nr. 045-012; Version 3.0; Stand: 3.5.2021. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-012l_S2k_Diagnostik-antientzuendliche-Therapie-Uveitis-juveniler-idiopathischer-Arthritis_2021-06-verlaengert.pdf.
15. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med 2017; 376(17):1637–46. doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
16. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V 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):21–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456.
17. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Simponi® (Golimumab) – Assessment Report. London; 26.5.2026. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0063-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

18. Thiele F, Klein A, Klotsche J, Windschall D, Dressler F, Kuemmerle-Deschner J et al. Biologics with or without methotrexate in treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis: effectiveness, safety and drug survival. *Rheumatology (Oxford)* 2023; 62(6):2230–8. doi: 10.1093/rheumatology/keac587.
19. Civino A, Diomeda F, Burrone M, Natoli V, Ravelli A. Update on Biologic Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Five-year Narrative Review. *Biologics* 2025; 19:425–41. doi: 10.2147/BTT.S486359.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-351

Verfasser	
Name der Institution	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
Datum der Erstellung	6. Februar 2026

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zur Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren. (...) kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Nachfolgend sollen zuerst die Leitlinie und die, von der Fachgesellschaft publizierten Therapieempfehlungen, anschließend die Versorgungspraxis in Deutschland und schließlich der Stand wissenschaftlicher klinischer Studien dargestellt werden.
Leitlinie GKJR
Die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) empfiehlt in ihrer S2k Leitlinie Methotrexat als erste Wahl zur Behandlung der nicht systemischen Verlaufsform der JIA und schließt somit die Polyarthritis ein. (zusammengefasst unter 1). Leflunomid wird als eine Alternative genannt, die im Vergleich zu Methotrexat schwächer wirksam erscheint. Leflunomid ist nicht für Kinder zugelassen. Kann unter dieser Therapie keine Remission erreicht werden, kommen biologische DMARDs zum Einsatz. Bei der Wahl zwischen Etanercept und Adalimumab sollten vorhandene extraartikuläre Manifestationen berücksichtigt werden, z.B. das Vorliegen einer Uveitis. Golimumab wird als zugelassen und Infliximab als nicht zugelassene Alternativen erwähnt. Die Behandlung mit einem Interleukin-6 Rezeptorantikörper, Tocilizumab ist ebenso eine genannte Alternative. Januskinaseinhibitoren sind in dieser Leitlinie noch nicht aufgeführt.
PROKIND-Protokolle
Die Fachgesellschaft GKJR hat Behandlungsprotokolle für verschiedene chronisch rheumatische Erkrankungen in einem Konsensusverfahren erstellt. Das Behandlungsprotokoll für die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist dabei Modell. Diese Protokolle wurden international und auch national publiziert [2,3]. Für die aktive polyartikuläre JIA ist eine Therapie mit Methotrexat unmittelbar nach Diagnose zu beginnen. Verschiedene Behandlungsarme schließen die Monotherapie mit Methotrexat oder die Anwendung von Kortikosteroiden systemisch oder intraartikulär zusätzlich zu Methotrexat ein. In allen Behandlungsgarmen kann bei Versagen der Therapie

entweder eine Therapie mit einem Biologikum in Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat erfolgen. Als erstes Biologikum werden gleichwertig Adalimumab, Etanercept und Tocilizumab für Monotherapie genannt. Für eine Kombination mit Methotrexat stehen die Biologika Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab zur Verfügung. Januskinaseinhibitoren sind in diesen Protokollen noch nicht aufgeführt.

In dem GBA-geförderten Prokind-Projekt wurde die Funktionalität der Prokind-Protokolle anhand der Dokumentation der Therapie von 129 Patienten mit aktiver polyartikulären JI A überprüft.

Entsprechend der Empfehlung erfolgte die Therapie mit Methotrexat unmittelbar nach Stellung der Diagnose [mediane Dauer von Diagnose bis Therapiestart 11 Tage, IQR 5,8-30,3 Tage. [4]

Das ultimative Therapieziel war eine inaktive Erkrankung definiert als ein JADAS10 < 2,7 [5], nach einer Therapiedauer von 1 Jahr. Zwischenziele sind das Erreichen einer maximal moderaten Krankheitsaktivität nach 3 Monaten, und einer minimalen Krankheitsaktivität nach 9 Monaten. Das Nichterreichen der Targets soll zum Wechsel der Therapie führen. Hierbei war eine Monotherapie mit einem Biologikum oder die Kombination aus Methotrexat mit einem Biologikum alternativ wählbar.

Nach 3 Monaten erreichten 18,1 % der Patienten eine JADAS-Remission, weitere 20,8 % eine minimale minimale Krankheitsaktivität und 54,2 % eine moderate Krankheitsaktivität. Zu Monat 9 erreichten 52,4% eine JADAS-Remission, weitere 23,8% eine minimale Krankheitsaktivität und 21,4% eine moderate Krankheitsaktivität. Bei nur noch 2,4% der Patienten bestand weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität. Zu Monat 12 erreichten 66,7% eine JADAS-Remission, weitere 20,7% eine minimale Krankheitsaktivität und 13 eine moderate Krankheitsaktivität. Kein Patient hatte zu Monat 12 eine hohe Krankheitsaktivität.

Somit zeigt das vorgegebene Vorgehen nach den Prokind-Protokollen eine hohe Effektivität. Zum Erreichen der Ziele benötigte 56% der Patienten eine Monotherapie mit Methotrexat und 43% eine Therapie mit einem Biologikum. Biologika wurden dabei bei 47 Patienten in Kombination mit Methotrexat und bei 10 Patienten als Monotherapie eingesetzt.

ICON

Die *Inception Cohort of Newly diagnosed patients with JIA* (ICON) ist eine Patientenkohorte neu erkrankter JIA-Patienten, die von 11 Einrichtungen in Deutschland von 2011 bis 2013 aufgebaut wurde, um die Versorgung in der Praxis und das Ergebnis der derzeit aktuellen Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren zu dokumentieren. [6]

Es konnten 695 Patienten mit einer JIA eingeschlossen werden von denen nahezu 75 % zumindest eine Phase einer inaktiven Erkrankung unter Therapie mit einem DMARD erreichten. In Abhängigkeit von der JIA Kategorie wurde dabei Methotrexat unterschiedlich häufig eingesetzt. Bei Patienten mit einer Rheumafaktor-negativen Polyarthrititis erhielten zu Monat 6 95,5 % und zu Monat 12 88,2 % eine Therapie mit Methotrexat, bei Patienten mit einer Rheumafaktor-positiven Polyarthrititis waren dies 80 bzw. 80 %. Patient mit einer Rheumafaktor-negativen Polyarthrititis erhielten zu Monat 6 bzw. Monat 12 zu 22,3 bzw. 27,1 % eine Therapie mit Biologika, Patienten mit einer Rheumafaktor positiven Polyarthrititis zu 40 % bzw. 40 %.

Kerndokumentation

Die Kerndokumentation rheumakrankter Kinder besteht seit 1997 und analysiert jährlich die Versorgungssituation in Deutschland. Die letzte Zusammenfassung steht für das Behandlungsjahr 2023 zur Verfügung. In dieser Jahreskohorte wurden 6717 Patienten

dokumentiert, von denen 22,8 % eine Rheumafaktor-negative Polyarthritits und 2,3 % eine Rheumafaktor-positive Polyarthritits aufwiesen.

Patienten mit einer polyartikulären JIA wurden dabei zu 77 % mit biologischen oder nicht biologischen DMARDs behandelt, 50 % erhielt Methotrexat, 41 % erhielten TNF Inhibitoren und 7 % erhielten andere biologische DAMRDs. Januskinaseinhibitoren wurden nur bei 4,5 % der Patienten eingesetzt.

Dabei zeigte sich in den Jahres-Kohorten seit dem Jahr 2000 eine etwa konstante Rate der Anwendung von DMARDs zwischen 75% und 83 % bei einem Rückgang der Anwendung von konventionellen DMARDs von 78 % auf 52 % und ein Anstieg der biologischen DMARDs von 3 % im Jahr 2000, dem Jahr der Erstzulassung eines Biologikums, auf 47 % in 2023.

In der Jahreskohorte zeigten Patienten mit einer Rheumafaktor-positiven Polyarthritits zu 27,5 % eine inaktive Erkrankung, Patienten mit einer Rheumafaktor negativen Polyarthritits zu 37,3 % und Patienten mit extended Oligoarthritits zu 44 %.

Klinische Studien

Insbesondere für die polyartikulären Verlaufsform der JIA wurden placebokontrollierte klinische Studien durchgeführt, die zu einer Zulassung zahlreicher Arzneimittel geführt haben.

Die Studien wurden in der Regel nach dem „withdrawal“ Design durchgeführt. Dabei erhalten zunächst alle Patienten bei einer aktiven Erkrankung das Verum und solche Patienten, die ein minimales Ansprechen, in der Regel PedACR30, gezeigt haben, werden randomisiert, entweder zur Fortführung der Therapie mit der aktiven Substanz oder zu Placebo. Primäres Zielkriterium der kontrollierten Doppelblindphase der Studie ist dann ein selteneres Auftreten von Krankheitsschüben, in der Regel definiert als PedACR30 Schübe, in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

Die erste so durchgeführte Studie hat das Präparat Etanercept geprüft [7]. Patienten in dieser Studie waren Methotrexat refraktär und erhielten eine Monotherapie mit Etanercept.

Die Ansprechraten nach den PedACR30/50/70 Kriterien in der ersten offenen Studienphase waren 74%/64%/36%. In der doppelblinden Studienphase zeigten Patienten unter Etanercept signifikant weniger Schübe als unter Placebo (28% vs. 81%, $p < 0.001$)

Der TNF Inhibitor Adalimumab wurde in gleicher Weise in einer randomisierten klinischen Studie untersucht. Dabei wurde sowohl eine Monotherapie mit Adalimumab als auch die Kombinationstherapie aus Adalimumab mit Methotrexat untersucht. [8]

Die Kombinationstherapie erfolgte, wenn die Patientin bei Studienbeginn bereits eine stabile Therapie Methotrexat erhielten, die sich als nicht effektiv herausstellte.

Die Ansprechraten nach den PedACR30/50/70/90 Kriterien in der ersten offenen Studienphase in der Adalimumab-Monotherapiekohorte waren 74%/64%/46%/26% und in der Adalimumab-Methotrexat-Kombinationstherapiekohorte waren 87%/78%/57%/39%.

In der doppelblinden Studienphase zeigten Patienten unter Adalimumab signifikant weniger Schübe als unter Placebo, in der Monotherapiekohorte 43% vs. 71% ($p = 0.03$) und in der Kombinationskohorte 37% vs. 65% ($p = 0.02$).

Der TNF Inhibitor Golimumab wurde in einer randomisierten klinischen Studie ausschließlich in Kombination mit Methotrexat untersucht [9].

Die Ansprechraten nach den PedACR30/50/70/90 Kriterien in der ersten offenen Studienphase waren 87%/79%/66%/36%.

In der doppelblinden Studienphase zeigten Patienten unter Golimumab nicht signifikant weniger Schübe als unter Placebo, in der Monotherapiekohorte 41% vs. 46% ($p = 0.41$)

Der Interleukin-6 Blocker Tocilizumab wurde ebenso in einer randomisierten klinischen Studie nach dem „withdrawal“ Design untersucht. 79% der Patienten erhielten eine Kombination mit Methotrexat, in dem Sinne, dass eine vorbestehende Methotrexat-Therapie fortgeführt wurde.

Die Studie berücksichtigte verschiedene Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes. Für Kinder mit einem Körpergewicht unter 30 kg wurde mit einer Dosis von 10 mg/kg ein Ansprechen nach den ACA 30/50/70/90 Kriterien bei 89%/80%/63%/31% erreicht, für Kinder mit einem Körpergewicht über 30 kg wurde mit einer Dosis von 8 mg/kg ein Ansprechen nach den ACA 30/50/70/90 Kriterien bei 93%/87%/68/25% erreicht.

In der doppelblinden Studienphase zeigten Patienten unter Tocilizumab signifikant weniger Schübe als unter Plazebo (26% vs. 48%; $p=0.0024$).

Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Methotrexat erhielten, hatten in der Tocilizumabkohorte zu Woche 40 ein Ansprechen nach den PedACR70 Kriterien zu 67 % und nach dem PedACR90 Kriterien zu 48 %. Patienten der Plazebokohorte hatten ein Ansprechen nach den PedACR70 Kriterien von 47 % und nach den PedACR90 Kriterien von 28 %.

Patientin ohne eine Methotrexattherapie hatten in der Tocilizumabkohorte zu Woche 40 ein Ansprechen nach den PedACR70 Kriterien zu 53 % und nach dem PedACR90 Kriterien zu 33 %. Patienten in Plazebokohorte hatten ein Ansprechen nach den PedACR70 Kriterien von 24 % und nach den PedACR90 Kriterien von 6%.

Der T-Zellaktivierungs-Inhibitor Abatacept wurde ebenso in einer randomisierten klinischen Studie nach dem „withdrawal“ Design untersucht. Patienten wurde dabei in Biologika (TNF-Inhibitor) vorbehandelte und Biologika-naive Patienten unterteilt.[11]

Ein Ansprechen nach den ACA 30/50/70/90 Kriterien bei den Biologika-naiven Patienten wurde zu 76%/60%/36%/17% erreicht, bei den Biologika-vorbehandelten Patienten zu 39%/25%/11%/2%.

In der doppelblinden Studienphase zeigten Patienten unter Abatacept signifikant weniger Schübe als unter Plazebo (20% vs. 53%; $p=0.0024$).

Auch der JAK-Inhibitor Tofacitinib zeigte in in einer randomisierten klinischen Studie nach dem „withdrawal“ Design ein Ansprechen nach den ACA 30/50/70/90 Kriterien bei den bei 92%/84%/62%/29%. Bei 38% erfolgte eine Vorbehandlung mit Biologika, in der Regel TNF-Inhibitoren. [12]

In der doppelblinden Studienphase zeigten Patienten unter Abatacept signifikant weniger Schübe als unter Plazebo (21% vs. 53%; $p=0.0031$).

Der zweite JAK-Inhibitor Baricitinib zeigte in in einer randomisierten klinischen Studie nach dem „withdrawal“ Design ein Ansprechen nach den ACA 30/50/70/90 Kriterien bei den bei 76%/63%/46%/20%. Bei 53% erfolgte eine Vorbehandlung mit Biologika, in der Regel TNF-Inhibitoren. [13]

In der doppelblinden Studienphase zeigten Patienten unter Baricitinib signifikant weniger Schübe als unter Plazebo (29% vs. 53%).

Der TNF-Inhibitor Etanercept in Kombination mit Methotrexat wurde zusätzlich in einer randomisierten Doppelblindstudie nach dem „head-to-head“-Design versus Plazebo plus Methotrexat untersucht. [14] Es erreichten mehr Patienten in der Etanercept + Methotrexat-Gruppe in Woche 12 das pedACR30-Ansprechen (94,3 %) als in der Plazebo +Methotrexat-Gruppe (61 %; $p = 0,001$). Auch für das Ansprechen nach den PedACR 50/70/90 Kriterien zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied (85%/58%/26% unter Etanerept + Methotrexat vs. 41%/22%/9% unter Plazebo + Methotrexat).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Studien zur polyartikulären JIA stehen in der Regel nach dem Withdrawal-Design zur Verfügung. Dabei zeigte sich in der offenen Phase aller Studien mit den Biologika Adalimumab, Abatacept, Etanercept, Golimumab Tocilizumab und den JAK-Hemmern Tofacitinib und Baricitinib ein robustes Ansprechen nach den PedACR-Kriterien.

Die Ansprechrate war in der Regel höher, wenn eine Kombinationstherapie aus dem Biologikum und Methotrexat durchgeführt wurde. Diese Beobachtung ist insbesondere deshalb wertvoll, weil ein Versagen einer vorherigen Methotrexat-Therapie in der Regel ein Einschlusskriterium für die Studien war. Eine Aussage über den Wert der Kombination einer Therapie mit einem JAK Inhibitor mit Methotrexat kann aus den Studien aber nicht erfolgen.

Ein direkter Vergleich der verschiedenen Substanzen aus den Studien ist aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien nicht möglich. Darüber hinaus waren Patienten der früheren Studien weniger intensiv vorbehandelt, weil eine solche Vorbehandlung nicht zur Verfügung stand. Patienten der neueren Studien waren dagegen häufig nicht nur Methotrexat sondern auch mit Biologika vorbehandelt und entsprechend demnach einer therapierefraktären Patientenkohorte.

Doppelblindstudien, in denen eine Kombinationstherapie mit Methotrexat + Biologikum versus Plazebo + Biologikum untersucht wurde, stehen nicht zur Verfügung. Demnach kann der Nutzen einer Kombinationstherapie nicht aus Studien abgelesen werden.

Daraus ist zu schließen, dass die Effektivität der Biologika Adalimumab, Abatacept, Etanercept, Golimumab Tocilizumab und Sarilumab zur Behandlung der Polyarthritits als gleichwertig angesehen werden müssen.

Unterschiede bestehen in der Wirksamkeit gegenüber Begleiterkrankungen, insbesondere der Uveitis, für die allein für Adalimumab ein Wirksamkeitsnachweis besteht.

Da eine Therapie mit Golimumab oder Abatacept in Kombination mit Methotrexat erfolgen muss, sind andere Biologika bei Methotrexatunverträglichkeit zu bevorzugen.

Aufgrund des vergleichsweise häufigeren Auftretens von neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern sollte bei Verwendung von Adalimumab eine Kombination mit Methotrexat erfolgen, was bei Methotrexatunverträglichkeit einschränkend ist. Dennoch kann die Monotherapie mit Adalimumab als adäquat bewertet werden.

Januskinaseinhibitoren erwiesen sich in den Studien als zumindest gleichwertig effektiv zur Behandlung der polyartikulären JIA wie Biologika. Bei Spritzenangst sind JAK-Inhibitoren eine zu bevorzugende Alternative.

Zwecksmäßige Vergleichstherapie:

In einer Doppelblindstudie erwies sich die Kombinationstherapie aus Methotrexat plus Etanercept einer Therapie mit Methotrexat plus Plazebo als hoch signifikant überlegen [14]. Die alleinige Therapie mit Methotrexat kann deshalb als eine unzureichende, unterlegene Behandlung beurteilt werden.

Die oben aufgeführten Daten aus der klinischen Versorgung zeigen, dass Kinder mit einer polyartikulären JIA sehr häufig, annähernd zu 50%, eine Therapie mit einem Biologikum

benötigen. Nach den aktuellen Therapieempfehlungen und dem Vorgehen in der Praxis hatten diese Patienten zuvor eine Therapie Methotrexat erhalten, die entweder nicht vertragen wurde oder nicht ausreichend wirksam ist.

Daraus ist zu schließen, dass die Therapie mit einem Biologikum eine adäquate Vergleichstherapie bei der polyartikulären JIA darstellt. Die alleinige Basistherapie mit Methotrexat zeigt sich dagegen als unzureichend und stellt keine adäquate Vergleichstherapie dar. Dabei können die Biologika Etanercept, Adalimumab und Tocilizumab in Monotherapie gleichwertig als eine adäquate Vergleichstherapie angesehen werden.

Januskinaseinhibitoren erwiesen sich in den Studien als zumindest gleichwertig zur Behandlung der polyartikulären JIA. In der klinischen Praxis nehmen diese aktuell noch einen geringen Stellenwert ein und sind derzeit noch nicht als eine adäquate Vergleichstherapie anzusehen.

Referenzliste:

- 1 Oommen, P., Handlungsempfehlung nach der S2k-Leitlinie Therapie deWWWithdrawal juvenilen idiopathischen Arthritis. Monatschrift Kinderheilkunde 2020; 168: 947-949
- 2 Horneff G, Klein A, Ganser G, Sailer-Höck M, Günther A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F (2017) Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PROKIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):78.
- 3 Weller-Heinemann F, Ganser G, Sailer-Höck M et al (2017) Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PROKIND): Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis. *Arthritis Rheuma* 37(02):136–141.
- 4 Horneff G, Minden K, Foell D, Klotsche J, Tenbrock K; PROKIND-Arbeitsgruppe. Protokolle in der Kinderrheumatologie (PROKIND): Treat-to-Target bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis [Protocols in pediatric rheumatology (PROKIND): treat-to-target in polyarticular juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol.* 2024 Feb;83(1):15-27. German. doi: 10.1007/s00393-023-01452-0. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38157052.
- 5 Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, Mazzoni M, Swart JF, Nikishina I, Lahdenne P, Rutkowska-Sak L, Avcin T, Quartier P, Panaviene V, Uziel Y, Pruunsild C, Vargova V, Vilaiyuk S, Dolezalova P, Ringold S, Garrone M, Ruperto N, Ravelli A, Consolaro A (2021) Definition and validation of the American College of Rheumatology 2021 juvenile arthritis disease activity score cutoffs for disease activity states in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 73(11):1966–1975.
- 6 Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Föll D, Heiligenhaus A, Ganser G, Horneff G, Haas JP, Minden K. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. *RMD Open.* 2015 Dec 8;1(1):e000074. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000074. PMID: 26688748; PMCID: PMC4680591.
- 7 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.* *N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):763-9. doi: 10.1056/NEJM200003163421103. PMID: 10717011.
- 8 Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovinsky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008 Aug 21;359(8):810-20. doi: 10.1056/NEJMoa0706290. PMID: 18716298.
- 9 Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajn bok F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):21-29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456. Epub 2017 May 15. PMID: 28507219; PMCID: PMC5754736.
- 10 Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation PRINTO; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). 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 Jun;74(6):1110-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351. Epub 2014 May 16. PMID: 24834925; PMCID: PMC4431348.

11 Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajnbock F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):383-91. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8. Epub 2008 Jul 14. PMID: 18632147.

12 Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmeling H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01255-1. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767764.

13 Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmeling H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01255-1. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767764.

14 Alexeeva E, Horneff G, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Nikishina I, Zholobova E, Malievskiy V, Santalova G, Stadler E, Balykova L, Spivakovskiy Y, Kriulin I, Alshevskaya A, Moskalev A. Early combination therapy with etanercept and methotrexate in JIA patients shortens the time to reach an inactive disease state and remission: results of a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Jan 6;19(1):5. doi: 10.1186/s12969-020-00488-9. PMID: 33407590; PMCID: PMC7788754.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-351

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA)
Datum der Erstellung	1. Februar 2026

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zur Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren. (...) kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die aktive polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine Unterform der juvenilen idiopathischen Arthritis. Sie kann wie die anderen Formen der JIA bei Kindern und Jugendlichen zu einer Uveitis mit der Gefahr einer schweren und dauerhaften Schädigung der Augen bis hin zu einer Erblindung führen. Die Interdisziplinäre Leitlinie „Diagnostik und entzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“ (AWMF Leitlinie S2k, Registernummer 045-012) verfolgte folgende Ziele: Verbesserung der Versorgung der Patienten, Berücksichtigung des aktuellen Standes der evidenzbasierten Medizin zum Thema Uveitis, Erarbeitung eines Therapiealgorithmus mit Darstellung als Flussdiagramm und Förderung der Patientenversorgung in interdisziplinären Netzwerken. Darin werden nachfolgende Kernaussagen getroffen. - Grundprinzipien: Die Behandlung der Uveitis erfolgt in Abhängigkeit von der Aktivität der Entzündung, den Komplikationen und den Risikofaktoren für eine Visusminderung. Bei der Medikation ist auch die entzündlich-rheumatische Grunderkrankung zu berücksichtigen, welche oft eine DMARD Therapie bereits erforderlich macht. - Statements: Eine aktive Uveitis soll behandelt werden. Topische Kortikosteroide sollen als initiale Therapie bei der aktiven Uveitis eingesetzt werden.

Topische und systemische nichtsteroidale Antiphlogistika sollen nicht als alleinige Therapie der aktiven Uveitis eingesetzt werden, sondern nur zur Reduktion von topischen Kortikosteroiden.

Bei chronischer Uveitis soll eine topische Kortikosteroidgabe in möglichst niedriger Dosis je nach individuellem Verlauf erfolgen. Wenn eine Reizfreiheit mit einer Erhaltungstherapie von ≤ 2 Tropfen täglich innerhalb von 3 Monaten erzielt werden kann, soll eine systemische Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)-Therapie der Uveitis nicht erfolgen.

Wenn keine Reizfreiheit der Augen nach spätestens 12 Wochen unter topischer Kortikosteroidtherapie mit ≤ 2 Tropfen täglich erzielt wird oder wenn unerwünschte Wirkungen der topischen Kortikosteroide auftreten oder unter dieser Therapie neue entzündungsbedingte Komplikationen der Uveitis auftreten, soll eine konventionelle synthetische (cs) DMARD-Therapie erfolgen. Methotrexat ist derzeit das csDMARD der ersten Wahl zur Therapie der Uveitis bei JIA - Bei sehr schwerem Verlauf der Uveitis kann ein entsprechend kürzeres Intervall gewählt werden. Bei sehr schwerer aktiver Uveitis mit prognostischen Faktoren für eine drohende uveitisbedingte Visusminderung (z.B. Hypotonie, hohem Tyndall, massiver Vorderkammer-Reizzustand, dichte Glaskörpertrübungen oder Makulaödem), die in kurzer Zeit zu einer weiteren Visusverschlechterung führen können, sollte bis zum erwarteten Wirkungseintritt der DMARDs eine systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Weitere Statements aus der o.g. Leitlinie:

Wenn keine Reizfreiheit der Augen nach spätestens 16 Wochen unter Methotrexat-Monotherapie und topischer Kortikosteroidtherapie ≤ 2 Tropfen täglich erzielt wird oder neue entzündungsbedingte Komplikationen der Uveitis auftreten, sollte eine TNFalpha Antikörpertherapie in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Bei einem sehr schweren Verlauf der Uveitis kann ein entsprechend kürzeres Intervall für diese Therapieeskalation gewählt werden. - Bei sehr schwerer aktiver Uveitis mit prognostischen Faktoren für eine drohende uveitisbedingte Visusminderung (z.B. Hypotonie, hohem Tyndall, massiver Vorderkammer-Reizzustand, dichte Glaskörpertrübungen oder Makulaödem), die in kurzer Zeit zu einer weiteren Visusverschlechterung führen können, sollte bis zum erwarteten Wirkungseintritt der bDMARDs eine systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Bei fehlendem Wirkungseintritt oder –versagen einer Therapie mit einem TNFalpha Antikörper (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) sollte ein anderes Biologikum gewählt werden. – In diesem Therapieschritt sind Tocilizumab, Abatacept und Janus Kinase Inhibitoren eine Option, Rituximab sollte aktuell eher nachrangig verwendet werden. - Wegen eines erhöhten Risikos von Erstmanifestation oder Rezidiven der Uveitis sollte Etanercept nicht zur Behandlung der Patienten mit JIA-assoziiierter Uveitis verwendet werden.

Referenzliste:

Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und entzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. AWMF Leitlinie S2k, Registernummer 045-012, Version 3.0, Stand 03.05.2021, gültig bis 02.05.2026