

Aus dem
Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin

DISSERTATION

Komorbiditäten bei Kindern und Jugendlichen mit
juveniler idiopathischer Arthritis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Schenck

aus Berlin

Datum der Promotion: 16.06.2018

Inhalt

Inhalt.....	1
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	5
Abkürzungen.....	6
1. Einführung.....	7
2. Zielstellung.....	8
2.1 Übergewichtsprävalenz bei Patienten mit JIA.....	8
2.2 JIA-assoziierte Uveitis: Zeitliche Änderung der Prävalenz und sekundärer Komplikationen.....	8
2.3 Komorbider Typ 1 Diabetes mellitus bei Patienten mit JIA.....	9
3 Methodik.....	10
3.1 Übergewichtsprävalenz bei Patienten mit JIA.....	10
Messungen.....	10
Definition Übergewicht und Adipositas.....	10
Bevölkerungsvergleich.....	10
Statistische Analyse.....	11
3.2 JIA-assoziierte Uveitis: Zeitliche Änderung der Prävalenz und sekundärer Komplikationen.....	11
Messungen.....	11
Statistische Analyse.....	11
3.3 Komorbider Typ 1 Diabetes mellitus bei Patienten mit JIA.....	12
Messungen.....	12
Diabetes-Register Nordrhein-Westfalen.....	12
Statistische Analyse.....	12
4 Ergebnisse.....	13
4.1 Übergewichtsprävalenz bei Patienten mit JIA.....	13

Soziodemografische Informationen und Patientencharakteristika zu Baseline	13
Übergewichtsprävalenz und deren zeitlicher Verlauf	13
Risikofaktoren für Übergewicht	13
Bevölkerungsvergleich	14
4.2 JIA-assoziierte Uveitis: Zeitliche Änderung der Prävalenz und sekundärer Komplikationen	14
Patientencharakteristika	14
Prävalenz der JIAU	14
Risikofaktoren für das Auftreten einer Uveitis	14
JIAU-bedingte sekundäre Komplikationen und Veränderungen über die Zeit	15
Anti-inflammatorische Therapie	15
4.3 Kombidier Typ 1 Diabetes mellitus bei Patienten mit JIA	16
Vergleich der Patientencharakteristika zwischen JIA-Patienten mit und ohne T1D	16
T1D-Prävalenz bei JIA-Patienten	16
JIA-Patienten mit komorbidem T1D	16
Erkrankungsbeginn der JIA und des T1D	16
Medikation vor T1D-Beginn	16
5 Diskussion	17
Literaturverzeichnis	21
Eidesstattliche Versicherung	24
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	25
Publikation 1: Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis.	27
Publikation 2: Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study.	36
Publikation 3: Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis	46

Lebenslauf	55
Komplette Publikationsliste	56
Danksagung	57

Zusammenfassung

Einleitung: Für Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) scheint das Risiko für Komorbiditäten durch die rheumatische Grunderkrankung erhöht zu sein. In drei Arbeiten wurde bei JIA-Patienten I) die Übergewichtsprävalenz im zeitlichen Verlauf II) die Prävalenz der JIA-assoziierten Uveitis (JIAU) im zeitlichen Verlauf III) die Prävalenz von Typ 1 Diabetes (T1D) im Vergleich zur Bevölkerung untersucht. **Methodik:** Die Analysen basieren auf Querschnittsdaten der *Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher*. I) Die Übergewichtsprävalenz bei JIA wurde mit den Daten des Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) für die Bevölkerung verglichen. Mittels gemischter linearer Modelle wurden die Veränderung der Übergewichtsprävalenz zwischen 2003 und 2012 sowie mit Übergewicht assoziierte Faktoren untersucht. II) Durch gemischte lineare Modelle wurde der Verlauf der JIAU-Prävalenz, sekundärer Komplikationen und anti-inflammatorischer Therapien zwischen 2003 und 2013 analysiert. III) Die T1D-Prävalenz bei JIA wurde mit dem Auftreten in der Bevölkerung verglichen; als Referenz dienten Daten des Diabetes-Registers Nordrhein-Westfalen. Mittels Poisson-Regression wurden Prävalenz Ratios (PR) und 95%Konfidenzintervalle (KI) geschätzt. **Ergebnisse:** I) Die Übergewichtsprävalenz ging von 14,2% (2003) auf 8,3% (2012) zurück (Odds Ratio (OR) 0,92 [95%KI: 0,89; 0,95]). Die Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden, funktionelle Einschränkungen und wenig physische Aktivität zeigten sich in der multivariablen Analyse prädiktiv. II) Es wurden 18.555 JIA-Patienten in die Analyse eingeschlossen. Die Prävalenz der JIAU reduzierte sich über die Jahre von 13,0% in 2002 auf 11,6% in 2013 ($p=0,015$). Die Rate JIAU-bedingter sekundärer Komplikationen ging über die Zeit zurück (2002: 33,6%, 2013: 23,9%, $p<0.001$). III) 58 von 12.269 JIA-Patienten hatten einen T1D (0,5%). Die T1D-Prävalenz war bei JIA-Patienten zweifach höher als in der Bevölkerung (PR: 1,76 [95%KI: 1,34; 2,28]). T1D manifestierte sich bei Patienten mit JIA früher als in der Normalbevölkerung. **Schlussfolgerung:** Übergewicht und JIAU traten über die Jahre weniger häufig auf. Im Bevölkerungsvergleich waren JIA-Patienten insgesamt nicht häufiger übergewichtig. T1D und JIAU sind weiterhin ernst zu nehmende Komorbiditäten bei JIA. Neue Therapieoptionen und –strategien der letzten Jahre scheinen einen positiven Effekt auf das Auftreten der Komorbiditäten zu haben. In Longitudinalanalysen sollte der Zusammenhang zwischen reduziertem Auftreten von T1D bzw. JIAU und einer DMARD-Therapie untersucht werden.

Abstract

Introduction: The risk for comorbidities may be increased in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) due to the underlying rheumatic disease. Three studies in JIA patients aimed to assess I) the prevalence of overweight and its temporal change II) the prevalence of JIA-associated uveitis (JIAU) and its change over time III) the prevalence of type 1 diabetes mellitus (T1D) in comparison to the general population. **Methods:** Analyses are based on cross-sectional data of the National Paediatric Rheumatological Database (NPRD) I) Overweight prevalence in JIA patients was compared to representative data of the German general population using the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). The temporal change of overweight prevalence between 2003 and 2012 as well as correlates of overweight were analyzed using two-level random-effect logit models. II) The temporal change in JIAU prevalence between 2003 and 2013, related secondary complications and anti-inflammatory therapy were investigated in generalized linear mixed models. III) T1D prevalence in JIA was compared to the general population using data from the North Rhine-Westphalian diabetes register. Prevalence ratios (PR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated by applying Poisson regression. **Results:** I) A decrease in the overweight prevalence from 14.2% (2003) to 8.3% (2012) was observed (Odds Ratio (OR) 0.92 [95%CI: 0.89; 0.95]). The therapy with high-dose glucocorticoids, functional limitations and physical activity were predictors for overweight in the multivariable analysis. II) A total of 18,555 JIA patients were included in the analysis. The JIAU prevalence decreased over time (2002: 13.0%, 2013: 11.6%; $p=0.015$). The prevalence of JIAU-related secondary complications diminished over the observation period (2002: 33.6%, 2013: 23.9%, $p<0.001$). III) In 58 out of 12,269 JIA patients a T1D (0.5%) was diagnosed. T1D prevalence was twice as high in patients with JIA as it was in the general population (PR: 1.76 [95%CI: 1.34; 2.28]). T1D onset in patients with JIA occurred earlier than in the general population. **Conclusion:** The occurrence of overweight and JIAU decreased over the years. In comparison to the population, JIA patients did not differ in overweight prevalence from peers. T1D and JIAU are serious comorbidities in JIA. Latest therapy options and strategies might have a positive effect on the occurrence of comorbidities. An association between DMARD-therapy and reduced occurrence of T1D and JIAU should be investigated in longitudinal analysis.

Abkürzungen

ANA	Antinukleäre Antikörper
bDMARD	Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
BMI	Body Mass Index
C-HAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
cJADAS	clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score
csDMARD	Conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
DM	Diabetes mellitus
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
DPV	Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
JIAU	JIA-assoziierte Uveitis
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
NRS	Numeric Rating Scale
OR	Odds ratio
PR	Prävalenz Ratio
RA	Rheumatoide Arthritis
SUN	Standardization of Uveitis Nomenclature
T1D	Typ 1 Diabetes mellitus

1. Einführung

Komorbidität bezeichnet eine Erkrankung, die simultan zu einer Grunderkrankung besteht. Eine Komorbidität kann mit der Grunderkrankung oder deren Therapie zusammenhängen, beide Krankheiten können aber auch unabhängig voneinander bestehen (1). In drei Arbeiten wurden Komorbiditäten bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) mit dem Ziel untersucht, die Häufigkeit des Auftretens der Komorbiditäten zu ermitteln und JIA-Patienten mit einer entsprechenden Begleiterkrankung klinisch zu charakterisieren.

Die JIA ist mit einer Inzidenz von 2-20 Fällen je 100.000 Kinder und Jugendliche (2) die häufigste chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung im Kindesalter. Die JIA umfasst eine heterogene Gruppe an rheumatischen Erkrankungen, die durch eine persistierende Gelenkentzündung und einen Erkrankungsbeginn vor dem 16. Lebensjahr gekennzeichnet sind. Den 3 Publikationen liegt die Annahme zugrunde, dass Patienten mit JIA aufgrund der rheumatischen Erkrankung ein erhöhtes Risiko für bestimmte Komorbiditäten im Vergleich zur Bevölkerung aufweisen. Analysiert wurden

- I) die Prävalenz von Übergewicht als Folge der Therapie bzw. der arthritischen Gelenkmanifestationen und damit verbundenen Bewegungseinschränkungen
- II) die Prävalenz der JIA-assoziierten Uveitis (JIAU) im Krankheitsverlauf
- III) die Prävalenz von Typ 1 Diabetes mellitus (T1D), da eine genetische Assoziation der beiden Erkrankungen bekannt ist.

Die Analysen basieren auf Daten der am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum geführten *Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher*. Die Kerndokumentation ist eine prospektive, bundesweite Erhebung und schließt sowohl prävalente als auch inzidente Fälle mit einem großen Spektrum an entzündlich rheumatischen Erkrankungen ein. Jährlich werden mehr als 10.000 Fälle in über 60 Zentren dokumentiert (3) (2015: 13790 Fälle, davon 8707 JIA-Fälle). Die Dokumentation ermöglicht es, trotz einer „seltenen“ Manifestation der JIA, epidemiologische Untersuchungen in einer großen Studienpopulation durchzuführen.

2. Zielstellung

2.1 Übergewichtsprävalenz bei Patienten mit JIA

Die Zunahme des Übergewichts bei Kindern und Jugendlichen stellt weltweit ein großes Gesundheitsproblem dar (4). Übergewicht bzw. Adipositas ist ein zentraler Risikofaktor für die Entwicklung von Erkrankungen des Metabolischen Syndroms (5). Patienten mit JIA könnten aufgrund von Krankheitsbedingungen ein höheres Risiko für die Entstehung von Übergewicht haben. Durch Gelenkmanifestationen und -destruktionen (6) kann eine JIA die Ursache kurzfristiger und langfristiger Behinderungen sein (7). Untersuchungen zeigen, dass Kinder und Jugendliche mit JIA weniger aktiv als Gleichaltrige sind (8). Ungenügende physische Aktivität begünstigt die Entstehung von Übergewicht. Zusätzlich werden in der pädiatrischen Rheumatologie häufig entzündungshemmende Glukokortikoide als Therapie eingesetzt. Es ist bekannt, dass Glukokortikoide das Risiko für Übergewicht steigern (9). Bisherige Studien ermittelten eine Übergewichtsprävalenz zwischen 20,7% und 30% (10, 11). In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Übergewichtsprävalenz in einer großen populationsbezogenen JIA-Patientenkohorte über einen langen Studienzeitraum untersucht und der Gewichtsstatus von JIA-Patienten mit der Bevölkerung verglichen. Im Fokus der Publikation standen folgende Fragestellungen:

- a) *Wie häufig sind JIA-Patienten von Übergewicht betroffen?*
- b) *Sind JIA-Patienten häufiger übergewichtig als Gleichaltrige in der Bevölkerung?*
- c) *Welche klinischen und soziodemografischen Parameter sind mit Übergewicht assoziiert?*
- d) *Hat sich die Übergewichtsprävalenz im zeitlichen Verlauf verändert (2003-2012)? Wenn ja, welche Faktoren sind mit der Veränderung in der Übergewichtsprävalenz assoziiert?*

2.2 JIA-assoziierte Uveitis: Zeitliche Änderung der Prävalenz und sekundärer Komplikationen

In Kooperation mit dem Uveitiszentrum Ophtha-Lab in Münster wurde die Häufigkeit der JIA-assoziierten Uveitis (JIAU) untersucht. Die Uveitis ist eine intraokuläre Entzündung und eine der häufigsten extraartikulären Begleiterkrankungen der JIA. Sie manifestiert sich bei etwa 10-13% der JIA-Patienten (12-15). In vorangegangenen Untersuchungen konnten ein frühes Erkrankungsalter, die JIA-Kategorie (extended und persistierende Oligoarthritis) sowie das Vorliegen von Antinukleären Antikörpern (ANA) (16) als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Uveitis ermittelt werden. Die Augenerkrankung geht in ca. 25% der Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen einher (17), die bei einem ungünstigen Verlauf zur Erblindung führen können. Zum Zeitpunkt der Arbeit lagen nur wenige populationsbezogene Daten zur JIAU und zu Folgeerkrankungen vor (18-20). Ein Rückgang des Auftretens von JIAU über die Zeit wurde kontrovers diskutiert (21-23).

Papadopoulou et al. zeigten ein verringertes Risiko für JIAU unter Methotrexat-Therapie (22). In der zweiten Arbeit wurde untersucht, ob sich aufgrund der substanziellen Therapieänderungen, insbesondere der Zunahme der DMARD-Therapie, das Auftreten einer JIAU über die Zeit verändert hat. Konkret sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- a) *Hat sich die Prävalenz der JIAU im Gesamtkollektiv im zeitlichen Verlauf (2002-2013) verändert?*
- b) *Hat sich die Prävalenz der JIAU bei JIA-Patienten mit höherem Uveitisrisiko im zeitlichen Verlauf (2002-2013) verändert?*
- c) *Wie häufig sind sekundäre Komplikationen im Verlauf der JIAU und hat sich die Häufigkeit von Komplikationen über die Zeit verändert (2002-2013)?*
- d) *Wodurch unterscheiden sich JIA-Patienten mit und ohne Uveitis?*

2.3 Komorbider Typ 1 Diabetes mellitus bei Patienten mit JIA

Die meisten Formen der JIA unterliegen einer autoimmunen Pathogenese (24). Phänotypisch unterschiedliche Autoimmunerkrankungen scheinen über Suszeptibilitätsgene assoziiert zu sein (25). So ist auch eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer JIA und eines Typ 1 Diabetes mellitus (T1D) bekannt (26-28). Für die Komorbidität von T1D und JIA liegen wenige epidemiologische Daten vor. Eine nordamerikanische und eine finnische Studie zeigten eine 5- bis 6-fach erhöhte Prävalenz des T1D bei JIA-Patienten im Vergleich zu bevölkerungsbezogenen Daten (26, 27). Hermann et al. zeigten umgekehrt in einer Auswertung der Daten der Diabetes-Patienten Verlaufsdokumentation (DPV), dass die JIA-Prävalenz bei Patienten mit T1D 4-fach erhöht ist (29). Analog zu dieser Untersuchung sollte erstmals das Auftreten von T1D bei JIA Patienten in Deutschland unter Berücksichtigung folgender Fragestellungen analysiert werden:

- a) *Wie häufig ist die Komorbidität von T1D bei JIA (Prävalenzberechnungen)?*
- b) *Entwickeln JIA-Patienten häufiger einen T1D als die Bevölkerung?*
- c) *Unterscheiden sich JIA-Patienten mit und ohne T1D in soziodemografischen Merkmalen, klinischen Parametern oder Outcomes?*

3 Methodik

Für die Publikationen wurden Patienten der *Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher* ausgewertet, für die eine JIA-Diagnose nach Kriterien der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) vorlag (30). Für die Dokumentation wurden Daten von Patienten jährlich mittels eines Arzt- und eines Patientenbogens erhoben. Hierzu zählen u.a. Daten zu klinischen Charakteristika, Patienten-berichteten Outcomes und soziodemografischen Merkmalen. Die Krankheitsaktivität wird auf einer NRS (Numeric Rating Scale: 0-10; 0-inaktiv) und mit dem cJADAS10 (clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score: berücksichtigt maximal 10 aktive Gelenke, globales Arzturteil, globales Patientenurteil (31)) eingeschätzt. Funktionelle Einschränkungen werden durch den C-HAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), 0-3; 0-keine Einschränkungen) und die Medikation in den letzten 12 Monaten bzw. aktuell dokumentiert. Die Analysen wurden mit SPSS Statistics 23 (IBM SPSS, SPSS Inc, Chicago, USA) und SAS Software Version 9.3 bzw. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Für die *Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher* liegt ein positives Ethikvotum der Charité - Universitätsmedizin Berlin vor.

3.1 Übergewichtsprävalenz bei Patienten mit JIA

In die Auswertung gingen Querschnittsdaten der *Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher* der Jahre 2003 bis 2012 ein.

Messungen

In dem Patientenfragebogen wird nach der Häufigkeit der körperlichen Aktivität in der Freizeit sowie nach der Regelmäßigkeit der Schulsportteilnahme gefragt. Beide Fragen können auf einer 5-Punkt- bzw. 4-Punkt-Likert-Skala beantwortet werden.

Definition Übergewicht und Adipositas

Der BMI wurde als Quotient aus dem Körpergewicht (kg) und der Körpergröße (m) zum Quadrat berechnet. Übergewicht wurde nach Kromeyer-Hauschild et al. als BMI ab der 90. Perzentile, Adipositas als BMI ab der 97. Perzentile für Kinder des gleichen Alters und Geschlechts definiert (32).

Bevölkerungsvergleich

Vergleichsdaten für BMI-Perzentile in der deutschen Bevölkerung standen mit dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) zur Verfügung. Die KiGGS-Daten wurden zwischen 2003 und 2006 durch das Robert Koch-Institut erhoben. Für den Bevölkerungsvergleich wurde der Querschnitt 2005 der Kerndokumentation herangezogen, damit die Daten beider Quellen zeitlich

vergleichbar sind. In die Analyse für den Bevölkerungsvergleich gingen nur Patienten ein, die jünger als 18 Jahre alt waren, da der KiGGS Jugendliche ebenfalls bis zu diesem Alter berücksichtigte.

Statistische Analyse

Die Übergewichtsprävalenz wurde für jeden Querschnitt der Jahre 2003 bis 2012 berechnet. Die Prävalenz wurde für die Gesamtkohorte der JIA-Patienten und getrennt für die JIA-Kategorien analysiert. Nach Adjustierung der Modelle für Alter, Geschlecht und JIA-Erkrankungsdauer wurde die zeitliche Änderung der Übergewichtsprävalenz über die Jahre mittels gemischter linearer Modelle (33) untersucht. Als Effektmaß wurde das Odds Ratio (OR) genutzt, ein $OR < 1$ zeigte einen Rückgang der Prävalenz an. Assoziationen zwischen soziodemografischen Variablen, klinischen Parametern, der Therapie und Übergewicht bei JIA-Patienten wurden mittels univariater und multivariabler gemischter linearer Modelle getestet. Unterschiede in der Übergewichtsprävalenz von JIA-Patienten und dem Referenzkollektiv wurden mit dem Chi-Quadratstest zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ getestet.

3.2 JIA-assoziierte Uveitis: Zeitliche Änderung der Prävalenz und sekundärer Komplikationen

In einer Querschnittsanalyse wurden Daten der *Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher* der Jahre 2002 bis 2013 analysiert. Die Auswertungen bezogen rheumatologische und ophthalmologische Angaben des spezifischen Uveitismoduls, einem Zusatzmodul der Kerndokumentation, ein.

Messungen

Die rheumatologische Dokumentation umfasste die Anzahl der Gelenke mit Arthritis, die Anzahl funktionseingeschränkter Gelenke und die Präsenz einer Uveitis. Außerdem wurden folgende klinische Parameter dokumentiert: Vorliegen von ANA, HLA-B27 und Rheumafaktoren. Der Ophthalmologe dokumentierte im Uveitismodul zusätzlich das Alter bei Uveitisbeginn, Uveitislokalisierung, Uveitissymptome, Augenbefall, Uveitisaktivität, Visus und sekundäre Komplikationen. Der standardisierte Fragebogen wurde in Übereinstimmung mit den SUN-Kriterien entwickelt (34).

Statistische Analyse

Neben der deskriptiven Auswertung wurden gemischte lineare Modelle angewandt, um den zeitlichen Verlauf der soziodemografischen Charakteristika, der klinischen Parameter und der Therapie zu untersuchen. Bekannte Risikofaktoren für Uveitis und Risikofaktoren für die Entwicklung

von sekundären Komplikationen wurden mit multivariablen gemischten linearen Modellen untersucht.

3.3 Komorbider Typ 1 Diabetes mellitus bei Patienten mit JIA

Für die Analyse wurden Querschnittsdaten der *Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher* zwischen 2012 und 2014 berücksichtigt.

Messungen

In diesen Jahren wurden Informationen zur Präsenz eines Diabetes mellitus, zu dessen Beginn und zur Insulintherapie erhoben. Zusätzlich wurde ein kurzer Diabetes-Fragebogen entwickelt und für Patienten mit einem Diabetes mellitus an die Einrichtung verschickt, um die Diagnose zu validieren und weitere detaillierte Angaben zum Diabetes zu erfragen. In den Jahren 2013 und 2014 wurden zusätzlich die Präsenz und der Beginn einer Zöliakie und einer Autoimmunthyreoiditis erfasst.

Diabetes-Register Nordrhein-Westfalen

Daten des Diabetes-Registers Nordrhein-Westfalen des Deutschen Diabetes-Zentrums, dienten als bevölkerungsbezogene Referenzdaten für die Prävalenz von T1D. Inzidente Fälle mit T1D im Alter von 0-20 Jahren wurden für die Jahre 2002-2014 in die Analyse zur kumulativen Verteilung des Erkrankungsalters bei T1D einbezogen. Die Vollständigkeit des Diabetes-Registers Nordrhein-Westfalen wird auf 99% geschätzt.

Statistische Analyse

Einschlusskriterium war neben der JIA-Diagnose nach ILAR ein Alter ≤ 20 Jahre. Die T1D-Prävalenz wurde mit bevölkerungsbezogenen Daten zur T1D-Prävalenz des Diabetes-Registers Nordrhein-Westfalen verglichen. Die Diabetesprävalenzen in der Kerndokumentation wurden hinsichtlich des Alters und Geschlechts indirekt standardisiert. Mittels Poisson-Regression wurden standardisierte Prävalenz Ratios (PR), zugehörige 95%-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte geschätzt. Die kumulative Verteilung des T1D-Erkrankungsalters wurde mit Daten für die Bevölkerung verglichen. Für Patienten mit Vordokumentation wurden Längsschnittdaten der Kerndokumentation zwischen 2000 und 2014 herangezogen, um die Therapie in einer Patientengruppe vor T1D-Beginn zu untersuchen.

4 Ergebnisse

4.1 Übergewichtsprävalenz bei Patienten mit JIA

Soziodemografische Informationen und Patientencharakteristika zu Baseline

Insgesamt wurden 19.048 JIA-Patienten zwischen 2003 und 2012 eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 12 Jahre alt und 4 Jahre erkrankt. Die Patientencharakteristika unterschieden sich zwischen den Jahren nicht signifikant. Die Therapie mit konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Medikamenten (conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs) und biologischen krankheitsmodifizierenden Medikamenten (bDMARDs) hat über die Jahre zugenommen (csDMARDs: 49% (2003), 57% (2012); bDMARDs: 5% (2003), 18% (2012)). Der Anteil der Patienten mit regelmäßiger Schulsportteilnahme stieg über die Jahre signifikant von 41% auf 62%.

Übergewichtsprävalenz und deren zeitlicher Verlauf

Die Übergewichtsprävalenz sank signifikant von 14,2% in 2003 auf 8,3% in 2012 (OR=0,92 [95%KI: 0,89; 0,95]). Die größte Reduktion der Übergewichtsprävalenz war auf einen Rückgang der Adipositasrate zurückzuführen (6,5% in 2003 auf 1,7% in 2012; OR 0,84 [95%KI: 0,78; 0,90]). Der Rückgang der Übergewichtsprävalenz war mit einem steigenden Anteil von Patienten ohne funktionelle Einschränkungen assoziiert (OR=1,05; p=0,042). Patienten, die mit hochdosierten Glukokortikoiden (high-dose $\geq 0,2$ mg/kg Körpergewicht, OR=1,8; p<0,001) therapiert wurden, weniger körperlich aktiv (OR=1,21; p=0,01) oder männlich (OR=1,3; p=0,007) waren, waren über die Zeit signifikant häufiger übergewichtig. Der funktionelle Status der Patienten verbesserte sich über die Jahre (mittlerer C-HAQ: 0,3 (2003), 0,2 (2012) p<0,001). Es wurde eine signifikante Assoziation zwischen der Verbesserung der funktionellen Einschränkungen und einer häufigeren Therapie mit csDMARDs und bDMARDs ermittelt (beide Therapien: $\beta=-0,01$, p<0,001). In der Subgruppenanalyse zeigte sich die höchste Reduktion der Übergewichtsprävalenz in der Gruppe der systemischen Arthritiden. Bei Patienten mit systemischer Arthritis waren ein weniger häufiger Einsatz von systemischen Glukokortikoiden (OR=0,83; p=0,046) und ein verminderter C-HAQ-Score (OR=0,83; p=0,048) über die Jahre mit dem Rückgang der Übergewichtsrate assoziiert. Die Abnahme der Therapie mit systemischen Glukokortikoiden war mit einem häufigeren Einsatz von bDMARDs assoziiert.

Risikofaktoren für Übergewicht

In der multivariablen Analyse zeigte sich eine signifikante Assoziation folgender Variablen mit Übergewicht: JIA-Kategorien systemische Arthritis (OR=1,35, p<0,001) und Psoriasisarthritis (OR=1,19, p<0,001); männliches Geschlecht (OR=1,19, p<0,001); Blutsenkungsgeschwindigkeit

(OR=1,01, $p<0,001$); funktionelle Einschränkungen (C-HAQ, OR=1,42, $p<0,001$) und Therapie mit high-dose Glukokortikoiden (OR=1,22, $p=0,025$). Folgende Variablen waren negativ mit Übergewicht assoziiert: JIA-Kategorien persistierende Oligoarthritis (OR=0,88, $p<0,001$) und Polyarthritiden (Rheumafaktor-positiv: OR=0,81, $p=0,038$; Rheumafaktor-negativ: OR=0,82, $p<0,001$); physische Aktivität in der Freizeit (OR=0,90, $p=0,044$) und regelmäßige Teilnahme am Schulsport (OR=0,76, $p<0,001$).

Bevölkerungsvergleich

Die Übergewichtsprävalenz bei JIA-Patienten unterschied sich im Jahr 2005 in der Gesamtkohorte (14,4%) nicht signifikant von der Bevölkerung. Die Übergewichtsprävalenzen in den JIA-Kategorien systemische Arthritis (21,8%) und Enthesitis-assoziierte Arthritis (18,6%) waren signifikant höher als in der Bevölkerung.

4.2 JIA-assoziierte Uveitis: Zeitliche Änderung der Prävalenz und sekundärer Komplikationen

Insgesamt wurden 18.555 JIA-Patienten zwischen 2002 und 2013 in der *Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher* erfasst.

Patientencharakteristika

Die JIA-Patienten waren im Mittel 11,4 Jahre alt, 66,9% waren weiblich, 51,7% waren ANA-positiv. Im Mittel erkrankten die Patienten mit 6,9 Jahren an einer JIA, wobei Patienten ohne Uveitis später als Patienten mit Uveitis erkrankten (Mittelwert: 7,3 Jahre vs. 4,4 Jahre). Die mittlere Dauer zwischen Arthritismanifestation und Uveitisbeginn betrug 14,8 Monate und änderte sich nicht signifikant zwischen 2002 und 2013 ($p=0,314$). Bekannte Risikofaktoren für Uveitis zeigten keine relevante Veränderung über die Zeit.

Prävalenz der JIAU

Die Prävalenz der JIAU reduzierte sich in der Gesamtkohorte signifikant von 13,0% in 2002 auf 11,6% in 2013 (OR=0,98 [95% KI: 0,975; 0,991]). Die höchste Abnahme der Uveitisrate wurde bei Patienten beobachtet, die aufgrund der JIA-Kategorie, d.h. persistierende und extended Oligoarthritis bzw. Rheumafaktor-negative Polyarthritiden, ein höheres Uveitisrisiko haben (2002: 16,5% vs. 2012: 13,9%; OR=0,98 [95% KI: 0,971; 0,993]).

Risikofaktoren für das Auftreten einer Uveitis

Die multivariable Regressionsanalyse zeigte folgende Korrelate: JIA-Kategorien persistierende (OR=2,40 [95% KI: 2,21; 2,62]) und extended (OR=1,80 [95% KI: 1,62; 1,99]) Oligoarthritis, Enthesitis-assoziierte Arthritis (OR=2,02 [95% KI: 1,79; 2,28]); längere JIA-Erkrankungsdauer

(OR=1,10 [95%KI: 1,09; 1,11]); ANA-Positivität (OR=2,61 [95%KI: 2,39; 2,87]); höhere Krankheitsaktivität gemessen mit dem cJADAS-10 (OR=1,02 [95%KI: 1,01; 1,03]). Ein höheres JIA-Erkrankungsalter (OR=0,90 [95%KI: 0,89; 0,91]) war negativ mit dem Auftreten einer JIAU assoziiert. Zwischen 2002 und 2013 wurden 1.381 JIA-Patienten (24,6%) von insgesamt 5620 Uveitis-Patienten zusätzlich mit einem Uveitismodul dokumentiert. Im Vergleich zur Gesamtkohorte waren diese Patienten zum Dokumentationszeitpunkt jünger (10,3 Jahre vs. 11,3 Jahre, $p<0,001$), häufiger ANA-positiv (86,6% vs. 76,9%, $p<0,001$), hatten eine unterschiedliche Subgruppenverteilung ($p<0,001$) und erkrankten früher an JIA (4,0 Jahre vs. 4,6 Jahre, $p<0,001$).

JIAU-bedingte sekundäre Komplikationen und Veränderungen über die Zeit

Die Prävalenz JIAU-bedingter Komplikationen nahm in der Gesamtgruppe der Uveitis-Patienten über die Jahre von 33,6% auf 23,9% signifikant ab (OR=0,94 [95%KI: 0,92; 0,96], $p<0,001$). In der Gruppe der Uveitis-Patienten, die zusätzlich mit einem Uveitismodul dokumentiert wurden, nahm die Prävalenz sekundärer Komplikationen über die Jahre um 8,0% auf 42,9% ab (OR=0,97 [95%KI: 0,94; 1,00], $p=0,072$). Die häufigsten sekundären Komplikationen waren posteriore Synechien (2002: 23,6%, 2013: 25,0%), Katarakt (2002: 23,6%, 2013: 15,7%), Bandkeratopathie (2002: 24,6%, 2013: 7,1%) und Glaukom (2002: 7,3%, 2013: 5,0%). Die Prävalenz von Augenoperationen reduzierte sich über die Jahre signifikant (2002: 26,4%, 2013: 11,4%, $p<0,001$). Es konnte eine signifikante Verbesserung des Visus über die Zeit beobachtet werden ($\beta=-0,010$, $p=0,006$). Die Rate der Patienten, die eine inaktive Uveitis erreichten, verdoppelte sich im Beobachtungszeitraum auf 65,3% ($p<0,001$).

Anti-inflammatorische Therapie

Die Therapie mit dem DMARD der 1. Wahl, Methotrexat, nahm über die Jahre zu (39,8% (2002) vs. 47,2% (2013), OR=1,03 [95%KI: 1,01; 1,05]). Während die Therapie mit systemischen Glukokortikoiden von 24,0% (2002) auf 13,5% (2013) zurückging (OR=0,94 [95%KI: 0,92; 0,96]), wurde häufiger mit bDMARDs therapiert. Im Jahr 2013 erhielten 21,8% der Patienten ein bDMARD. Patienten mit einer JIAU erhielten signifikant weniger häufig Etanercept (OR=0,81, $p<0,001$) als JIA-Patienten ohne Uveitis. Sie wurden signifikant häufiger mit systemischen Glukokortikoiden (OR=1,58, $p<0,001$), csDMARDs (OR=2,73, $p<0,001$), Adalimumab (OR=7,27, $p<0,001$) oder Infliximab (OR=5,62, $p<0,001$) therapiert als Patienten ohne JIAU.

4.3 Komorbider Typ 1 Diabetes mellitus bei Patienten mit JIA

Vergleich der Patientencharakteristika zwischen JIA-Patienten mit und ohne T1D

JIA-Patienten mit und ohne T1D unterschieden sich nicht signifikant in den Patientencharakteristika, klinischen Merkmalen und Outcomes. JIA-Patienten ohne T1D waren signifikant jünger bei JIA-Beginn als Patienten mit T1D ($p=0,032$).

T1D-Prävalenz bei JIA-Patienten

Ein T1D wurde bei 58 von 12.269 JIA-Patienten diagnostiziert. Die T1D Prävalenz lag bei 0,47%. Im Vergleich zur Bevölkerung hatten JIA-Patienten häufiger einen T1D (PR: 1,76 (KI: 1,34; 2,28), $p<0,001$). Die Analyse der T1D Prävalenz getrennt nach Geschlecht und für unterschiedliche Altersgruppen zeigte, dass die T1D Prävalenz bei JIA-Patienten in allen Kategorien höher war als in der Bevölkerung.

JIA-Patienten mit komorbidem T1D

Bei etwa jedem fünften JIA-Patienten mit T1D ($n=11(19,0\%)$) wurde eine weitere Autoimmunerkrankung dokumentiert; 10,3% berichteten eine Autoimmunthyreoiditis, 3,4% eine Zöliakie. Die mittlere Insulindosis betrug $0,55 \pm 0,29$ IU/kg/d. JIA-Patienten mit T1D und einem höheren Insulinbedarf wurden signifikant seltener mit einem bDMARD behandelt ($\leq 0,5$ IU/kg/d: 33,3% vs. $>0,5$ IU/kg/d: 21,4%).

Erkrankungsbeginn der JIA und des T1D

Angaben zur zeitlichen Manifestation beider Erkrankungen waren für 54 (93,1%) JIA-Patienten mit komorbidem T1D verfügbar. Der T1D trat bei zwei Drittel der Patienten vor JIA-Beginn auf ($n=34$; 63,0%, Mittelwert: 56 ± 43 Monate). Bei 37% der Patienten ($n=20$) lag der T1D-Beginn im Mittel 40 ± 41 Monate nach dem JIA-Beginn. Der Erkrankungsbeginn für T1D war bei JIA-Patienten früher als in der Bevölkerung (Mittelwerte, Bevölkerung: 9,4 Jahre; JIA: 7,1 Jahre). Es bleiben v.a. späte Fälle des T1D im Vergleich zur Bevölkerung aus.

Medikation vor T1D-Beginn

Informationen zur DMARD-Therapie waren für 10 von 20 Patienten verfügbar, die JIA vor dem T1D entwickelten. Die Analyse der DMARD-Therapie vor T1D-Beginn zeigte, dass 7 (70%) Patienten keine DMARD-Therapie vor T1D-Beginn erhielten, 3 (30%) Patienten wurden zuvor mit Methotrexat behandelt. Kein Patient wurde vor T1D-Beginn mit einem bDMARD therapiert.

5 Diskussion

Die erste Publikation untersuchte die Übergewichtsprävalenz bei JIA-Patienten im zeitlichen Verlauf (2003-2012) und im Vergleich zur Bevölkerung. Patienten mit systemischer und Enthesitis-assoziiierter Arthritis waren häufiger von Übergewicht betroffen als Patienten anderer JIA-Kategorien. Es gab keine Unterschiede in der Übergewichtsprävalenz zwischen der Bevölkerung und JIA-Patienten insgesamt. Während die Übergewichtsprävalenz in der allgemeinen Bevölkerung zunimmt (5), nahm die Übergewichtsprävalenz bei JIA-Patienten, v.a. in der Gruppe der systemischen Arthritis über den Beobachtungszeitraum ab. Der Rückgang der Übergewichtsrate ist hauptsächlich auf eine Reduktion der Adipositasrate zurückzuführen. Als mit der Gewichtsabnahme assoziierte Faktoren wurden i) ein seltenerer Einsatz von systemischen Glukokortikoiden ii) die Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten iii) vermehrte physische Aktivität identifiziert. Weitere Faktoren blieben unklar. Im internationalen Vergleich war die Übergewichtsprävalenz mit 14,4% in unserer JIA-Kohorte geringer (10, 11, 35). Der Diskurs über den Zusammenhang zwischen systemischer Glukokortikoidgabe und verminderter Körpergröße und damit erhöhtem BMI bleibt aktuell (10). Der verminderte Einsatz von systemischen Glukokortikoiden ging bei Patienten mit systemischer Arthritis mit einem häufigeren Einsatz von DMARDs einher und war mit einem Rückgang in der Übergewichtsprävalenz assoziiert.

Die Therapie der JIA hat sich über den Studienzeitraum substantiell verändert. Durch einen häufigeren und früheren Einsatz von csDMARDs und bDMARDs ist eine bessere Kontrolle der Krankheitsaktivität möglich, wodurch Patienten häufiger eine inaktive Erkrankung erreichen. Möglicherweise verbessert sich damit die physische Aktivität, dies trägt durch eine ausgeglichene Kalorienbilanz zu einem geringeren BMI bei. In der Untersuchung war eine geringere körperliche Aktivität mit Übergewicht assoziiert. Der Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung für funktionelle Einschränkungen und die Krankheitsaktivität erhalten. Die physische Inaktivität ist deshalb nicht ausschließlich auf funktionelle Einschränkungen zurückzuführen, sondern zeigt möglicherweise, Patienten meiden körperliche Aktivität trotz einer inaktiven Erkrankung. Als Limitation bezüglich der Übergewichtsanalyse sind die Fragen zur Regelmäßigkeit bei der Schulsportteilnahme und der physischen Aktivität in der Freizeit hervorzuheben. Diese dienen als Surrogatmarker für die körperliche Aktivität, es fand keine konkrete Messung der Aktivitätslevel statt. Publikation 1 stellt die erste Studie dar, die die Übergewichtsprävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit JIA über einen langen Studienzeitraum und in einer umfangreichen Studienpopulation untersucht.

In der zweiten Arbeit wurde die JIAU-Prävalenz in der JIA-Gesamtkohorte und in JIA-Kategorien mit höherem Uveitisrisiko sowie deren Verlauf über 12 Jahre untersucht. Die Prävalenz der JIAU lag insgesamt zwischen 11,3% und 13,0%. Über die Jahre 2002 bis 2013 zeigten sich folgende Änderungen: i) Die Prävalenz der JIAU ging über die Jahre in der Gesamtkohorte der JIA-Patienten zurück. ii) Die größte Reduktion der JIAU-Prävalenz wurde bei JIA-Kategorien mit höherem Uveitisrisiko beobachtet. iii) Eine inaktive Uveitis nach SUN-Kriterien wurde über die Jahre von einer signifikant höheren Anzahl an Patienten erreicht. iv) Die JIAU-bedingte Komplikationsrate und die Augenoperationsrate gingen signifikant zurück. Die Prävalenz der JIAU in der Kerndokumentation ist vergleichbar mit nordamerikanischen Daten und etwas niedriger als in skandinavischen Ländern (13, 19, 36), wobei die Vergleichbarkeit der Studien aufgrund der Studiendesigns wie Uveitis-Screening, Follow-up-Zeit etc. begrenzt ist.

Bolt et al. zeigten eine Verbesserung des Outcome einer JIAU durch eine frühe immunsuppressive Therapie (23). Die Studie legt nahe, dass eine Therapie mit Methotrexat das Risiko für eine JIAU senken kann. Aufgrund des Studiendesigns kann kein kausaler Zusammenhang zwischen der Therapie und einer Uveitisprävention hergestellt werden. Der Einfluss einer csDMARD bzw. bDMARD Therapie auf die Uveitisrate ist dennoch wahrscheinlich. Es gab keine Hinweise darauf, dass die Reduktion der JIAU-Prävalenz auf eine Änderung der Risikofaktoren über den Beobachtungszeitraum in unserer Studienkohorte zurückzuführen ist, da sich die Risikofaktoren über den Untersuchungszeitraum nicht verändert haben. Vor dem Hintergrund, dass von lediglich 25% der Uveitis-Patienten neben der rheumatologischen Erfassung auch das Uveitismodul vorlag, kann davon ausgegangen werden, dass die Kohorte der Patienten mit beiden Dokumentationen tendenziell Patienten mit einem schwereren Krankheitsverlauf abbildet. Mit dem Einschluss von über 3.500 Uveitis-Patienten pro Querschnitt stellt die zweite Arbeit die bis zum Publikationszeitpunkt größte prospektive, bevölkerungsbezogene Analyse zu JIAU dar und umfasst mit 10 Jahren Beobachtungszeit einen außergewöhnlich langen Studienzeitraum. Die simultane Dokumentation eines JIA-Patienten mittels Uveitismoduls und rheumatologischen Arztbogens stellt eine einzigartige Möglichkeit dar, standardisierte rheumatologische und ophthalmologische Daten für denselben Patienten auszuwerten. Die standardisiert erfassten Daten lassen eine valide Schätzung der zeitlichen Veränderung der Prävalenz der JIAU zu.

Die dritte Publikation ist international die dritte Analyse zur Prävalenz von T1D bei JIA, aber die erste Querschnittsanalyse in einer so umfangreichen Studienpopulation. Die Daten zeigten folgende Ergebnisse: i) Die T1D-Prävalenz war zweimal höher bei JIA-Patienten als in der

Bevölkerung; ii) Ein komorbider T1D schien das Outcome von JIA-Patienten nicht zu beeinflussen; iii) Der Erkrankungsbeginn für T1D war bei JIA-Patienten früher als in der Bevölkerung; iv) Bei zwei Drittel der JIA-Patienten mit komorbidem T1D trat zuerst der Diabetes auf; v) Kein Patient entwickelte einen T1D nach Beginn einer bDMARD-Therapie. Unsere Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse anderer internationaler Studien. Die zweifach erhöhte PR unserer Kohorte war im Vergleich niedriger als die 5-fach bzw. 6-fach erhöhten PRs in der finnischen und amerikanischen Kohorte (26, 27). Für JIA-Patienten scheint nicht nur das Risiko für T1D erhöht zu sein, sondern auch für andere Autoimmunerkrankungen. Die Daten deuten auf eine genetische Assoziation der JIA mit weiteren Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie und Autoimmunthyreoiditis hin. Dieser Zusammenhang wurde bereits diskutiert (37).

In der Literatur finden sich Hinweise auf eine Assoziation einer DMARD-Therapie mit einem reduzierten Risiko für einen komorbiden Diabetes mellitus (DM) bei Rheumatoider Arthritis (RA) (38-40). In den Studien wird der Zusammenhang zwischen RA und allen DM-Diagnosen untersucht, ein Zusammenhang ist auch isoliert für T1D denkbar. Pathogenetisch kommt es bei T1D zur Inflammation und Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen und zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Eine anti-inflammatorische Therapie verbessert den Insulinmetabolismus und die Insulinwirkung (40-42). Immunmodulatorische Therapien könnten einen potentiell präventiven Effekt auf β -Zellen haben (43, 44). Ein möglicher Zusammenhang zwischen einer bDMARD-Therapie und einer verringerten Inzidenz des T1D bei JIA wird durch folgende Ergebnisse unserer Studie gestützt: i) JIA-Patienten mit T1D und mit einem niedrigen Insulinbedarf wurden häufiger mit einem bDMARD therapiert als JIA-Patienten mit einem höheren Insulinbedarf; ii) Weniger JIA-Patienten entwickelten einen T1D in älteren Altersgruppen im Vergleich zur Bevölkerung; iii) Die Mehrzahl der T1D Fälle manifestierte sich vor dem JIA-Erkrankungsbeginn und damit vor einer JIA-indizierten Therapie; iv) kein Patient mit T1D wurde vor Diabetesbeginn mit einem bDMARD behandelt. Für die Analyse zum T1D ist limitierend die geringe Fallzahl der T1D-Patienten trotz großer JIA-Population zu erwähnen. Vermutlich unterschätzen wir die T1D-Prävalenz, da nur positive Diagnosen für die Untersuchung validiert wurden. Möglicherweise gab es eine Anzahl an falsch negativ dokumentierten JIA-Patienten mit T1D.

Die größten Gemeinsamkeiten der drei Arbeiten sind die Prävalenzberechnungen mit Querschnittsdaten und die Datenbasis der *Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher*. Die vorliegenden Ergebnisse betonen die Relevanz der Kerndokumentation als umfassende medizinische Dokumentation auf einem epidemiologisch hohen Niveau. Es konnten z.T. Risikofaktoren für die einzelnen Komorbiditäten identifiziert werden, die zum Auftreten von

Übergewicht und JIAU beitragen können. Die Kausalität der komplexen Pathogenese, warum bestimmte JIA-Patienten diese Komorbidität entwickeln, bleibt unklar und überschreitet die Grenzen der Kerndokumentation. Die Ergebnisse aller drei Arbeiten bilden einen status quo ab, wie häufig die untersuchten Komorbiditäten aktuell bei JIA-Patienten auftreten. Sie zeigen auch, dass v.a. T1D und JIAU ernst zu nehmende Komorbiditäten bei JIA darstellen. Dieser Aspekt sollte bei der Behandlung von JIA-Patienten berücksichtigt werden. Die Ergebnisse zur Reduktion von JIAU und Übergewicht im zeitlichen Verlauf zeigen dennoch Erfolge gegenüber dem Auftreten von Übergewicht und JIAU. Die Therapie könnte möglicherweise einen positiven Effekt auf das Auftreten von JIAU und T1D haben. Es sind weitere Longitudinalanalysen nötig, um eine mögliche Assoziation einer DMARD-Therapie und einem verringerten Auftreten von JIAU bzw. T1D bei JIA zu untersuchen.

Literaturverzeichnis

1. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):229.
2. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2138-49.
3. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum. [updated 01.11.2016; cited 2017 07.08.2017]. Available from: <http://www.krhoko.de/results.html>.
4. Kurth BM, Schaffrath Rosario A. [The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007;50(5-6):736-43.
5. Lobstein T, Baur L, Uauy R, TaskForce IIO. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5 Suppl 1:4-104.
6. Moorthy LN, Peterson MG, Harrison MJ, Onel KB, Lehman TJ. Physical function assessment tools in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6:9.
7. Bertilsson L, Andersson-Gare B, Fasth A, Forsblad-d'Elia H. A 5-year prospective population-based study of juvenile chronic arthritis: onset, disease process, and outcome. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(5):379-82.
8. Takken T, van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Physical activity and health related physical fitness in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):885-9.
9. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(5):1334-41.
10. Souza L, Machado SH, Bredemeier M, Brenol JC, Xavier RM. Effect of inflammatory activity and glucocorticoid [corrected] use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(3):601-8.
11. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Obesity and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10(1):3.
12. Kotaniemi K, Aho K, Kotaniemi A. Uveitis as a cause of visual loss in arthritides and comparable conditions. *J Rheumatol.* 2001;28(2):309-12.
13. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(3):281-90.
14. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):1015-9.
15. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, Adams B, Myers LK, Wallace C, Rennebohm R, Moore TL, Pepmueller PH, Spencer C, Wagner-Weiner L, Rabinovich E, Passo M, Lovell DJ, McCurdy D, Zemel L, Schikler KN, Szer I, Kurtin P, Lindsley C. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J Rheumatol.* 2003;30(2):394-400.
16. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K, German Uveitis in Childhood Study G. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):1015-9.
17. Minden K, Mingels A, Niewerth M, Heiligenhaus A, Ganser G. [Juvenile idiopathic arthritis and uveitis: epidemiology including data from a national database]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007;224(6):469-72.

18. Heiligenhaus A, Foeldvari I, Edelsten C, Smith JR, Saurenmann RK, Bodaghi B, de Boer J, Graham E, Anton J, Kotaniemi K, Mackensen F, Minden K, Nielsen S, Rabinovich EC, Ramanan AV, Strand V, Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in C. Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(9):1365-72.
19. Kotaniemi K, Kaipiainen-Seppanen O, Savolainen A, Karma A. A population-based study on uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(1):119-22.
20. Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(1):84-8.
21. Lee DH, Daud U, Wipfl J, Pepmueller PH, Davitt BV, Moore TL. The decreasing prevalence of uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis: do NSAIDs play a role? *J Clin Rheumatol*. 2003;9(3):151-5.
22. Papadopoulou C, Kostik M, Bohm M, Nieto-Gonzalez JC, Gonzalez-Fernandez MI, Pistorio A, Martini A, Ravelli A. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2013;163(3):879-84.
23. Bolt IB, Cannizzaro E, Seger R, Saurenmann RK. Risk factors and longterm outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in Switzerland. *J Rheumatol*. 2008;35(4):703-6.
24. Prahalad S, Glass DN. Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis? *Arthritis Res*. 2015;4(3):303-10.
25. Gutierrez-Roelens I, Lauwerys BR. Genetic susceptibility to autoimmune disorders: clues from gene association and gene expression studies. *Curr Mol Med*. 2008;8(6):551-61.
26. Prahalad S, O'brien E, Fraser AM, Kerber RA, Mineau GP, Pratt D, Donaldson D, Bamshad MJ, Bohnsack J. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):4022-7.
27. Pohjankoski H, Kautiainen H, Kotaniemi K, Korppi M, Savolainen A. Autoimmune diseases in children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(5):435-6.
28. Pohjankoski H, Kautiainen H, Korppi M, Savolainen A. Simultaneous juvenile idiopathic arthritis and diabetes mellitus type 1 -- a Finnish nationwide study. *J Rheumatol*. 2012;39(2):377-81.
29. Hermann G, Thon A, Monkemoller K, Lilienthal E, Klinkert C, Holder M, Hortenhuber T, Vogel-Gerlicher P, Haberland H, Schebek M, Holl RW. Comorbidity of type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2015;166(4):930-5.
30. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P, International League of Associations for R. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-2.
31. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A, Paediatric Rheumatology International Trials O. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):658-66.
32. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Keller F, Geiss H, Hesse V, al. e. Percentiles of body mass index in children and adolescents evaluated from different regional German studies. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2001;149:807-18.
33. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*. 1982;38(4):963-74.
34. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature Working G. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16.

35. Gronlund MM, Kaartoaho M, Putto-Laurila A, Laitinen K. Juvenile idiopathic arthritis patients with low inflammatory activity have increased adiposity. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(6):488-92.
36. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, Keenan GF. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(10):2031-4.
37. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:113-24.
38. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011;305(24):2525-31.
39. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, Ward MM. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007;298(2):187-93.
40. Antohe JL, Bili A, Sartorius JA, Kirchner HL, Morris SJ, Dancea S, Wasko MC. Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: reduced incidence with anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):215-21.
41. Pham MN, Hawa MI, Pflieger C, Roden M, Schernthaner G, Pozzilli P, Buzzetti R, Scherbaum WA, Seissler J, Kolb H, Hunter S, Leslie RD, Schloot NC. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: Action LADA 4. *Diabetologia*. 2011;54(7):1630-8.
42. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia*. 1996;39(9):1005-29.
43. Raskin P, Mohan A. Emerging treatments for the prevention of type 1 diabetes. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010;15(2):225-36.
44. Tonkin DR, Haskins K. Regulatory T cells enter the pancreas during suppression of type 1 diabetes and inhibit effector T cells and macrophages in a TGF-beta-dependent manner. *Eur J Immunol*. 2009;39(5):1313-22.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sandra Schenck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Komorbiditäten bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Sandra Schenck hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schenck S, Niewerth M, Sengler C, Trauzeddel R, Thon A, Minden K, Klotsche J. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Scand J Rheumatol 2015;44(4):288-95.

Impact Factor: 2,307

Beitrag im Einzelnen:

Durchführung des Datenmanagements. Beteiligung an der Festlegung des Analyseplans. Wahl und Anwendung der statistischen Methoden in Abstimmung mit Koautor. Durchführung der deskriptiven Datenanalyse und Regressionsanalysen. Interpretation der Ergebnisse im interdisziplinären Diskurs mit Koautoren. Erstellung der Erstfassung des Manuskripts. Kritische Durchsicht des Manuskripts. Beantwortung eines Großteils der Reviewer-Fragen.

Publikation 2: C. Tappeiner, J. Klotsche, S. Schenck, M. Niewerth, K. Minden, A. Heiligenhaus. Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study.

Clin Exp Rheumatol. 2015 Nov-Dec;33(6):936-44.

Impact Factor: 2,724 (2014)

Beitrag im Einzelnen:

Datenerfassung für Uveitismodule der Querschnitte 2007 bis 2013. Datenprüfung für Uveitismodule der Querschnitte 2002 bis 2013. Durchführung des Datenmanagements zu Uveitismoduldaten. Erstellung des Querschnittsdatensatzes mit rheumatologischen und ophthalmologischen Daten. Wahl und Anwendung der statistischen Methoden in Abstimmung mit Koautor. Durchführung der Datenanalyse bis auf gemischte lineare Modelle. Kritische Durchsicht des Manuskripts.

Publikation 3: Schenck S, Rosenbauer J, Niewerth M, Klotsche J, Minden K, Schwarz T, Foeldvari I, Horneff G, Weller-Heinemann F, Holl RW, Thon A. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2018 Jan;192:196-203.

Impact Factor: 3,890 (2015)

Beitrag im Einzelnen:

Entwurf des Diabetes-Fragebogens in Kooperation mit Koautor. Diagnosevalidierung Diabetes. Datenerfassung Diabetes-Fragebogen. Durchführung des Datenmanagements zu Diabetesdaten. Wahl und Anwendung des Großteils der statistischen Methoden. Durchführung des Großteils der Datenanalysen für die JIA-Kohorte. Interpretation der Ergebnisse im interdisziplinären Diskurs mit Koautoren. Erstellung des ersten und finalen Manuskripts z.T. mit Korrekturen und Ergänzungen der Koautoren. Erstellung der Tabellen und Abbildungen. Einreichung des Manuskripts. Beantwortung der Reviewer-Fragen z.T. in Beratung mit Koautoren. Erstellung und Einreichung der Revision.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Publikation 1: Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis.

Schenck S, Niewerth M, Sengler C, Trauzeddel R, Thon A, Minden K, Klotsche J. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015;44(4):288-95

<https://doi.org/10.3109/03009742.2014.999351>

Publikation 2: Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study.

C. Tappeiner, J. Klotsche, **S. Schenck**, M. Niewerth, K. Minden, A. Heiligenhaus. Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study. Clin Exp Rheumatol. 2015 Nov-Dec;33(6):936-44.

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9482>

Publikation 3: Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis

Schenck S, Rosenbauer J, Niewerth M, Klotsche J, Minden K, Schwarz T, Foeldvari I, Horneff G, Weller-Heinemann F, Holl RW, Thon A. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2018 Jan;192:196-203.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.050>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Schenck S, Rosenbauer J, Niewerth M, Klotsche J, Minden K, Schwarz T, Foeldvari I, Horneff G, Weller-Heinemann F, Holl RW, Thon A. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2018 Jan;192:196-203.

Tappeiner C, **Schenck S**, Niewerth M, Heiligenhaus A, Minden K, Klotsche J. Impact of anti-inflammatory treatment on the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: Longitudinal analysis from a nation-wide paediatric rheumatological database. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):46-54.

C. Tappeiner, J. Klotsche, **S. Schenck**, M. Niewerth, K. Minden, A. Heiligenhaus. Temporal change in prevalence and complications of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: data from a cross-sectional analysis of a prospective nationwide study. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Nov-Dec;33(6):936-44.

Schenck S, Niewerth M, Sengler C, Trauzeddel R, Thon A, Minden K, Klotsche J. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015;44(4):288-95.

Danksagung

Der erste Dank gilt Frau Prof. Dr. Kirsten Minden für die herausragende Betreuung meines Promotionsvorhabens und die Möglichkeit, dies zu realisieren. Vielen Dank an Frau Martina Niewerth für die großartige Unterstützung, für jeden Rat und das offene Ohr für jedes Anliegen. Ein großes Dankeschön an Herrn Dr. Jens Klotsche für die produktive Zusammenarbeit und jedes Zeitfenster, unabhängig davon, wie groß der eigene Arbeitsstapel auf dem Schreibtisch war.

Lieben Dank an die gesamte Kinder- und Jugendrheumatologie für die kollegiale Aufnahme in der Arbeitsgruppe. Ich möchte speziell Ina Liedmann und Pascale Kurt für eine großartige Zeit und ihre Unterstützung danken; unsere Gespräche haben mir immer wieder neue Motivation gegeben. Ebenso einen lieben Dank an Frau Dr. Claudia Sengler für die schönen Gespräche, spontanes Coaching und den fachlichen Input. Vielen Dank auch an Yvette Meißner für abwechslungsreiche Mittagspausen und den kritischen Austausch.

Ein großer Dank gilt meiner Familie. Einen herzlichen Dank an Jens Reddmann für seinen visionären Blick, bevor ich selbst von meinem Promotionsvorhaben wusste und nicht zuletzt wegen der unglaublichen Unterstützung, die mir in der Promotionszeit Auftrieb gegeben hat. Einen besonderen Dank an Alexander Kalies für sein Verständnis und seinen bedingungslosen Rückhalt.