

Aus dem Charité Centrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit  
Perinatalzentrum und Humangenetik  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. U. Wahn)

## **Habilitationsschrift**

### **Krankheitsfolgen der juvenilen idiopathischen Arthritis**

zur Erlangung der Lehrbefugnis für das Fach  
Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Kirsten Minden

Eingereicht: Januar 2012

Öffentlicher Vortrag 09. Juli 2012

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Reinhard Berner

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Gesine Hansen

# Inhaltsverzeichnis

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Abkürzungsverzeichnis</b>   | <b>3</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Einführung in die Thematik</b>  | <b>4</b>  |
| 2.1       | Entzündlich-rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter                     | 4         |
| 2.2       | Definition und Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)           | 5         |
| 2.3       | Charakteristika der verschiedenen Formen der JIA                                     | 6         |
| 2.4       | Outcome-Beurteilung bei Patienten mit JIA  | 9         |
| <b>3.</b> | <b>zusammenfassende Darstellung eigener Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext</b> | <b>12</b> |
| 3.1       | Instrumente zur Beurteilung der Prognose der JIA                                     | 12        |
| 3.2       | Konsequenzen der JIA   | 13        |
| 3.2.1     | Häufigkeit und Prognose der JIA-assoziierten Uveitis                                 | 13        |
| 3.2.2     | Krankheitsfolgen der JIA auf körperlicher, funktioneller und sozialer Ebene          | 14        |
| 3.2.3     | Krankheitskosten der JIA   | 15        |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b>  | <b>16</b> |
| 4.1       | Krankheitsfolgen der JIA auf Organebene  | 17        |
| 4.2       | Krankheitsbedingte Fähigkeitsstörungen   | 22        |
| 4.3       | Beeinträchtigung auf der Ebene der Partizipation                                     | 23        |
| 4.4       | Krankheitskosten der JIA   | 24        |
| <b>5.</b> | <b>Zusammenfassung und Ausblick</b>  | <b>26</b> |
| <b>6.</b> | <b>Literatur</b>   | <b>28</b> |
| <b>7.</b> | <b>Danksagung</b>  | <b>37</b> |
| <b>8.</b> | <b>Eidesstattliche Erklärung</b>   | <b>38</b> |

## 1. Abkürzungsverzeichnis

|              |  |
|--------------|--|
| ACR          | American College of Rheumatology                                   |
| ANA          | Antinukleäre Antikörper  |
| ARA          | American Rheumatism Association                                    |
| BSG          | Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit                              |
| CHAQ         | Childhood Health Assessment Questionnaire                          |
| CHQ          | Child Health Questionnaire   |
| EAA          | Enthesitis-assoziierte Arthritis                                   |
| EULAR        | European League Against Rheumatism                                 |
| HAQ          | Health Assessment Questionnaire                                    |
| HLA          | Humanes Leukozytenantigen-System (engl.: Human Leukocyte Antigene) |
| IL-1 $\beta$ | Interleukin-1 $\beta$  |
| IL-6         | Interleukin-6  |
| IL-18        | Interleukin-18   |
| ILAR         | International League of Associations for Rheumatology              |
| JCA          | juvenile chronische Arthritis                                      |
| JIA          | juvenile idiopathische Arthritis                                   |
| JRA          | juvenile rheumatoide Arthritis                                     |
| KINDL        | Kinder Lebensqualität Fragebogen                                   |
| LKS          | Lymphknotenschwellung  |
| MAS          | Makrophagenaktivierungssyndrom                                     |
| MIF          | Macrophage Migration Inhibitory Factor                             |
| OA           | Oligoarthritis   |
| PedsQL       | Pediatric Quality of Life Inventory                                |
| PsA          | Psoriasisarthritis   |
| RA           | Rheumatoide Arthritis  |
| RF           | Rheumafaktor   |
| RF- PA       | Rheumafaktor-negative (seronegative) Polyarthritis                 |
| RF+ PA       | Rheumafaktor-positive (seropositive) Polyarthritis                 |
| sJIA         | systemische Form der juvenilen idiopathischen Arthritis            |
| TNF          | Tumornekrosefaktor $\alpha$  |

## 2. Einführung in die Thematik

### 2.1 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Beschwerden am Bewegungsapparat sind häufig. Sie treten bei 4-30% aller Kinder auf und sind außerhalb von Epidemiezeiten der dritthäufigste Grund für eine ärztliche Konsultation im Kindes- und Jugendalter [64; 78; 170]. Beschwerden am Bewegungsapparat liegen bei Kindern nur in der Minderheit chronische entzündlich-rheumatische Erkrankungen zugrunde. Dennoch müssen diese Erkrankungen primär differenzialdiagnostisch bedacht werden, erfordern sie doch aufgrund des ihnen immanenten Risikos einer dauerhaften Behinderung, Einschränkung der Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung eine möglichst frühzeitige Erkennung und Behandlung.

Zu den klassischen chronischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter gehören die chronischen Arthritiden, die Kollagenosen und Vaskulitiden. Etwa 20.000 Kinder und Jugendliche sind bundesweit hiervon betroffen. Die chronische Gelenkentzündung unklarer Ursache ist unter diesen die bei weitem häufigste. Nach populationsbasierten Untersuchungen liegt ihre Neuerkrankungsrate in Europa bei etwa 10 pro 100.000 Kinder unter 16 Jahren. Die Prävalenz der chronischen Arthritis beträgt ca. 100 pro 100.000 Kinder [18; 59; 98; 125-126; 129; 156]. Die Zahl der in der Bundesrepublik Deutschland an Gelenkrheuma erkrankten Kinder und Jugendlichen bis 18 Jahre liegt dementsprechend bei etwa 14.000.

Die chronische Arthritis unklarer Genese mit Beginn im Kindesalter gilt als autoimmunologische bzw. autoinflammatorische Erkrankung mit bisher nicht vollständig geklärter Ätiopathogenese [94; 101; 103]. Zur Krankheitsentstehung scheinen sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren beizutragen [16; 123]. Die Bedeutung genetischer Einflüsse hinsichtlich der Entwicklung einer chronischen Arthritis ist gut belegt. Hierauf weisen das gehäufte Auftreten der Erkrankung unter Geschwistern (etwa 12-30mal häufiger als in der Bevölkerung) und die Konkordanzrate von 25-40% bei monozygoten Zwillingen hin [9; 122; 124; 141]. Als gesichert gilt, dass eine Interaktion multipler Gene zur Auslösung einer chronischen Arthritis erforderlich ist [63]. Der Einfluss von krankheitsauslösenden Umweltfaktoren (z.B. Exposition gegenüber Zigarettenrauch, Infektionen im frühen Lebensalter, psychische Stressoren und sozioökonomische Faktoren) wird diskutiert, ist bislang aber unzureichend belegt [33; 82; 102; 130].

Chronische Arthritiden im Kindesalter präsentieren sich sehr unterschiedlich. Das klinische Bild reicht von der Entzündung eines Gelenkes bis hin zu hochakuten Krankheitsbildern mit Fieber, Serositis und schwerer Polyarthrit. Allen Formen des Gelenkrheumas im

Kindesalter gemeinsam ist, dass sie mit Schmerzen und Bewegungseinschränkungen, in schweren Fällen mit Beeinträchtigungen der Motorik, des Sehvermögens, der sensorischen Erfahrungen einhergehen. Die körperliche, geistige, psychisch-emotionale und soziale Entwicklung der betroffenen Kinder und Jugendlichen kann dadurch beeinträchtigt werden. Chronische Arthritiden mit Beginn im Kindesalter sind meist langwierige, manchmal lebenslange Erkrankungen mit oft schubweisem Verlauf.

Welche Belastungen und Langzeitkonsequenzen aus den im Kindesalter beginnenden Arthritisformen sowohl für das Individuum als auch die Gesellschaft resultieren und welche Faktoren den Krankheitsverlauf modifizieren, wurde in den letzten 15 Jahren zunehmend thematisiert und ist Gegenstand dieser Arbeit.

## **2.2 Definition und Klassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis**

Erste Einzelfälle eines „chronischen Gelenkrheumatismus“ bei Kindern wurden in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts publiziert. M.S. Diamantberger aus Paris stellte in seiner Dissertation 1891 die erste Fallserie vor und beschrieb verschiedene Verlaufsformen der chronischen Arthritis bei Kindern. Das Jahr 1897 bildete dann mit der wissenschaftlichen Abhandlung des Londoner Kinderarztes George Frederic Still „On a form of chronic joint disease in children“ einen Meilenstein in der Definition und Klassifikation der chronischen Gelenkentzündung im Kindesalter. Still charakterisierte verschiedene Formen der Arthritis bei Kindern und ihre sie von der chronischen Arthritis mit Beginn im Erwachsenenalter abgrenzenden Merkmale [153]. Seit diesen ersten Veröffentlichungen fanden verschiedene Namen (z.B. Still'sche Krankheit, juvenile rheumatoide Arthritis, juvenile chronische Arthritis) für die Beschreibung der chronischen Arthritis im Kindesalter Anwendung.

Pathognomonische Krankheitsmerkmale oder einen diagnostischen Standardtest gibt es für die chronische Arthritis im Kindesalter nicht. Deshalb hat man zur allgemeinen Verständigung und als Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von Studien Falldefinitionen und Klassifikationen mit Abgrenzung klinisch relevanter Subgruppen festgelegt. Erste einheitliche Kriterien wurden in den 1970er Jahren vom American College of Rheumatology (ACR, früher: American American Rheumatism Association) und von der European League Against Rheumatism (EULAR) vorgeschlagen [23; 176]. Beide Klassifikationen unterschieden innerhalb der ersten sechs Erkrankungsmonate ähnliche Beginnformen der chronischen Arthritis (systemische Arthritis, Oligoarthritis, Polyarthritis), schlossen aber unterschiedliche Krankheitssubgruppen ein. Mitte der 1990er Jahre wurde dann eine international einheitliche Nomenklatur und Klassifikation der juvenilen Arthritis durch die

International League of Associations for Rheumatology (ILAR) publiziert, die mit einer Ausnahme in allen Publikationen dieser kumulativen Arbeit Anwendung findet. Hiernach werden die chronischen, d.h. über mindestens sechs Wochen andauernden, Gelenkentzündungen unklarer Ursache bei einem Kind unter 16 Jahren als juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bezeichnet [49; 120-121].

Unter dem Begriff JIA werden verschiedene Erkrankungen subsumiert, wobei aktuell sieben Kategorien unterschieden werden. Die Zuordnung zu einer dieser Kategorien basiert auf dem klinischen Erscheinungsbild in den ersten sechs Erkrankungsmonaten und erfolgt mithilfe festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien. Die siebente Kategorie (= andere Arthritis) schließt nicht eindeutig klassifizierbare Formen ein.

### **2.3 Charakteristika der verschiedenen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis**

Die definierten Subgruppen der JIA unterscheiden sich sowohl in ihrem klinischen Erscheinungsbild, ihrem Verlauf und ihrem genetischen Hintergrund [123; 159; 161]. Dementsprechend sind sie bei der Prognose-Beschreibung der JIA separat zu betrachten.

#### *Systemische Form der JIA (sJIA, Synonym: Morbus Still)*

Die sJIA ist neben der Arthritis durch intermittierendes Fieber (bis über 39°C), Exanthem, Lymphknotenschwellungen, Hepato-/Splenomegalie und/oder Serositis gekennzeichnet. Die Erkrankung ist relativ selten. Ihr Anteil am JIA-Gesamtkollektiv beträgt etwa 6% [99]. Die sJIA unterscheidet sich grundsätzlich von den anderen Formen der JIA. Autoantikörper werden in der Regel nicht nachgewiesen, es besteht keine Geschlechtsdisposition. Auch sind keine Assoziationen mit HLA-Allelen bekannt. Aber es gibt Hinweise, dass eine Prädisposition zu einer verstärkten Produktion inflammatorischer Zytokine auf Stimuli, wie z.B. infektiöse Agenzien, Teil des genetischen Hintergrundes bei der sJIA ist. So wurden bei Patienten mit sJIA häufiger der -173 G/C Polymorphismus im Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF)-Gen und das -174G Allel des Interleukin (IL)-6 Gens nachgewiesen, die beide mit einer verstärkten Produktion dieser proinflammatorischen Zytokine assoziiert sind [41; 109]. Man geht derzeit davon aus, dass der sJIA eine unkontrollierte Aktivierung des angeborenen Abwehrsystems mit proinflammatorisch aktiven neutrophilen Granulozyten und Monozyten zugrunde liegt, die sich in einer überschießenden Freisetzung der Zytokine IL-1 $\beta$ , IL-6 und IL-18 sowie kalziumbindenden S100-Proteinen widerspiegelt [58; 168]. Die sJIA ist keine homogene Subgruppe der JIA. Sowohl die systemischen als auch die Gelenkmanifestationen können zu Beginn und im Verlauf sehr variabel ausgeprägt

sein. Etwa 10% der Patienten entwickeln eine lebensbedrohliche Komplikation, die als sekundäre hämophagozytische Lymphohistiozytose oder Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) bezeichnet wird. Plötzliches Fieber, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, Leberinsuffizienz, Gerinnungsstörungen und neurologische Symptome kennzeichnen dieses lebensbedrohliche Syndrom, das einer raschen therapeutischen Intervention bedarf.

### *Oligoarthritis (OA)*

Die OA stellt in Mitteleuropa die häufigste Form der JIA dar und macht etwa die Hälfte der JIA-Fälle aus [4; 18; 126; 140]. Sie manifestiert sich vorzugsweise im Kleinkindalter und ist eine ausschließlich bei Kindern auftretende Arthritisform. Typischerweise findet sich eine asymmetrische Arthritis mit bevorzugtem Befall der Knie- und Sprunggelenke [99]. Per definitionem sind innerhalb der ersten sechs Erkrankungsmonate maximal vier Gelenke entzündet, in 30-50% der Fälle ist nur ein Gelenk betroffen [128]. Werden im Verlauf mehr als vier Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen, wird die Erkrankung als erweiterte bzw. extended Form der Oligoarthritis bezeichnet. Letztere entwickeln 20-50% der Patienten [11; 67; 93; 140].

Eine chronische, nicht granulomatöse und meist anteriore Uveitis ist in der Regel die einzige extraartikuläre Manifestation bei der OA. Sie tritt häufig zu Erkrankungsbeginn auf, in etwa 10% vor der Arthritis, in etwa  $\frac{3}{4}$  der Fälle innerhalb des ersten Erkrankungsjahres [65; 73; 139]. Etwa 20% der Patienten mit OA sind hiervon betroffen [21; 73; 144]. Die Uveitis präsentiert sich in der Regel ohne Symptome und birgt infolgedessen ein hohes Risiko für Komplikationen.

### *Rheumafaktor-negative Polyarthritis (RF- PA)*

Die RF- PA ist die zweithäufigste Form der JIA [4; 18; 126; 140]. In den ersten sechs Erkrankungsmonaten weisen betroffene Patienten mehr als vier entzündete Gelenke auf. Klassisch ist eine symmetrische Arthritis der großen und kleinen Gelenke. Rheumafaktoren werden nicht nachgewiesen. Erhöhte Entzündungsparameter, allerdings oft nur geringen Ausmaßes, werden in gut der Hälfte der Fälle zu Erkrankungsbeginn beobachtet [4]. Eine Unterform der RF- PA geht mit in der Regel unauffälligen Laborparametern, nahezu fehlenden Gelenkschwellungen („dry synovitis“), Schonhaltungen, Bewegungseinschränkungen sowie Beugekontrakturen einher. Bei allen Patienten mit RF- PA sind extraartikuläre Manifestationen, abgesehen von einer Uveitis in 5-10% der Fälle, selten [73; 139].

### *Rheumafaktor-positive Polyarthritits (RF+ PA)*

Die RF+ PA ist die seltenste Form der im Kindesalter beginnenden chronischen Arthritiden [4; 18; 126; 140]. Per definitionem sind mehr als vier Gelenke in den ersten sechs Erkrankungsmonaten entzündet und Rheumafaktoren wiederholt nachweisbar. Sie gilt als pädiatrisches Äquivalent der rheumatoiden Arthritis (RA) und wird überwiegend bei jugendlichen Mädchen beobachtet. Die RF+ PA zeigt der RA analoge klinische Manifestationen mit erhöhten laborchemischen Entzündungsparametern und symmetrischen schmerzhaften Gelenkschwellungen, vorzugsweise der Hand- und Fingergelenke sowie der Vorfüße.

### *Psoriasisarthritis (PsA)*

Der Kategorie PsA werden nach der ILAR-Klassifikation Patienten mit Arthritis und Psoriasis zugeordnet, aber auch Patienten mit Arthritis und Daktylitis, Nagelveränderungen und/oder ärztlicherseits bestätigter Schuppenflechte bei einem Verwandten 1. Grades. Letzteres trägt der Erkenntnis Rechnung, dass sich die PsA bei Kindern in etwa 50% vor der Psoriasis manifestiert [143; 149]. Zu Erkrankungsbeginn besteht oft eine asymmetrische Oligoarthritis, wobei das Kniegelenk am häufigsten betroffen ist. Zudem gibt es eine Prädisposition für kleine Gelenke, d.h. die Finger- und Zehengelenke [52; 77; 155]. Als typischer Gelenkbefall bei der PsA gelten der Befall im Strahl, die Beteiligung distaler Gelenke sowie die Daktylitis, die bei etwa einem Drittel der Patienten beobachtet wird [31]. Axiale Beteiligungen kommen auch im Kindes- und Jugendalter vor, eine Arthritis mutilans ist hingegen selten.

Auch die PsA stellt keine homogene JIA-Kategorie dar. Tritt sie im Kleinkindalter auf, was in etwa 40% der Fälle ist, imponiert sie eine Oligoarthritis mit nicht selten ANA-Positivität und Uveitis. Bei Auftreten im Schulalter geht sie in etwa 50% mit dem Vorhandensein des HLA-B27 Allels einher und lässt klinische Merkmale der Arthritis mit Enthesitisneigung bzw. Spondylarthritiden erkennen. Beide Erscheinungsformen, häufiger jedoch die erste, können in eine Polyarthritits münden [52; 155].

### *Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)*

Diese dritthäufigste Form der JIA umfasst eher männliche, oft HLA-B27-positive Patienten, die mit einer asymmetrischen Oligoarthritis der unteren Extremitäten und Enthesopathien (am häufigsten am Achillessehnen- und Plantaraponeurosenansatz) auffallen [28]. Im Unterschied zu den anderen JIA-Formen ist bei der EAA eine isolierte Coxitis zu Erkrankungsbeginn nicht ungewöhnlich [133]. Seltener ist ein polyartikulärer Beginn, bei

dem vor allem die Zehen- und Fingergelenke betroffen sind. Daneben finden sich charakteristischerweise Tarsitiden (als Resultat einer Arthritis, Enthesitis, Bursitis und Tenosynovitis im Mittelfußbereich) und Tenosynovitiden (häufig an der Sehne des M. tibialis posterior). In 10-15% tritt eine symptomatische anteriore Uveitis auf. Rückenschmerzen als Zeichen der axialen Beteiligung kommen oft erst im Krankheitsverlauf hinzu [29]. In etwa einem Drittel der Fälle lässt sich eine Sakroiliitis in den ersten fünf Erkrankungsjahren kernspintomografisch nachweisen [20]. Eine subklinische entzündliche Darmerkrankung kann ebenso wie bei Erwachsenen mit Spondylarthritis beobachtet werden. Zudem wurde auch bei Kindern und Jugendlichen mit EAA über kardiale Beteiligungen und pulmonale Auffälligkeiten berichtet [79].

Diese Patienten zeigen somit klinische Merkmale der Spondylarthritis und wurden früher in der Regel als Oligoarthritis Typ II nach der EULAR-Klassifikation oder als undifferenzierte bzw. differenzierte Spondyloarthritis nach den European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG)-Kriterien klassifiziert [30].

#### **2.4 Outcome-Beurteilung bei Patienten mit JIA**

Die Kenntnis des Verlaufes einer chronischen Erkrankung ist Voraussetzung für eine entsprechende Patientenaufklärung und risikoangepasste Therapie. Verlaufsanalysen und Prognosebewertungen einer im Kindesalter beginnenden Erkrankung bergen allerdings zahlreiche Herausforderungen. Diese schließen Veränderungen in der Behandlung über die Zeit, eine notwendige Auswahl und Messung von Ergebnisparametern sowie das „aus den Augen verlieren“ der Patienten mit Erreichen des Erwachsenenalters ein.

Eine Grundvoraussetzung für nachvollziehbare und vergleichbare Aussagen zur Prognose der chronischen Gelenkentzündung im Kindesalter wurde mit der Übereinkunft auf eine international einheitliche Nomenklatur geschaffen. Die an die neue Nomenklatur gekoppelte Definition der einzelnen Formen der Arthritis im Kindesalter nach ILAR ließ erstmals global differenzierte klinische Charakterisierungen und Verlaufsbeschreibungen der einzelnen juvenilen Arthritisformen zu.

Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren relevante Ergebnismessgrößen („outcome parameter“), z.B. inaktive Erkrankung bzw. klinische Remission definiert, um die Prognose-Beurteilung zu standardisieren und Ergebnisse vergleichen zu können [43; 172-3]. Die zu berücksichtigenden Ergebnisvariablen wurden erweitert und die klinischen aus Sicht der Ärzte durch jene aus Sicht der Patienten bzw. deren Eltern ergänzt. Subjektives Schmerzerleben, Zufriedenheit mit den eigenen Fähigkeiten bei Alltagsaktivitäten und soziale Integration sind Beispiele für Outcome-Parameter aus Patienten-/Elternsicht. Die

Erhebung der Patientenperspektive ist notwendig, da Arzt und Patient bzw. Eltern sich in der Bewertung von Ergebnissen unterscheiden [34; 46; 157]. Das subjektive Krankheitserleben der Betroffenen korreliert nicht gut mit klinischen Ergebnissen, z.B. dem Ausmaß erosiver Gelenkveränderungen oder Erhöhungen der laborchemischen Entzündungsparameter [25; 132; 142]. Heutiges Therapieziel bei der JIA ist die Sicherstellung einer bestmöglichen lebenslangen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität des Patienten. Deren Bewertung obliegt naturgemäß den Patienten (bzw. deren Eltern).

Zahlreiche Instrumente zur Ergebnismessung aus ärztlicher und Patientensicht wurden in den letzten 15 Jahren entwickelt. Instrumente für ärztliche Ergebnisbeurteilungen sind beispielsweise die Messung der Krankheitsaktivität anhand standardisierter Indices, die Erfassung röntgenologischer Gelenkveränderungen mithilfe eines Scores (z.B. modified Larsen Score, Dijkstra composite score) und die Messung artikulärer und extraartikulärer Folgeschäden mit dem Juvenile Arthritis Damage Index [19; 35; 61; 127; 165; 169; 173]. Für die Bewertung aus Patientensicht wurden ebenfalls Instrumente, in der Regel sorgfältig validierte Selbstausfüll-Fragebögen, entwickelt (z.B. Juvenile Arthritis Function Assessment Report, Pediatric Quality of Life Inventory, Paediatric Rheumatology Quality of Life Scale) [48; 53; 77; 166-167]. Mit diesen Messinstrumenten können Krankheitsaktivität, funktionale Gesundheit und Lebensqualität und damit der Erfolg einer Behandlung bzw. der Zustand einer Erkrankung qualitativ und quantitativ erfasst werden. Diese Instrumente sind mittlerweile so gut standardisiert, dass sie dem Vergleich mit herkömmlichen naturwissenschaftlichen Labormethoden standhalten.

Die Lebensqualität ist die wichtigste Ergebnismessgröße aus Patientensicht. Sie wird wesentlich durch die Funktion im alltäglichen Leben bestimmt und lässt sich am besten über den Bezugsrahmen der „Internationalen Klassifikation der Schädigungen, Fähigkeitsstörungen und Beeinträchtigungen der WHO zur Beschreibung von Gesundheit und Behinderung“ (ICIDH-2 [International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps]) definieren [174]. In der ICIDH-2 ist Funktion als komplexes Zusammenspiel von verknüpften Gesundheitskomponenten beschrieben. Zu diesen gehören Körperstrukturen und Körperfunktionen, Aktivitäten und Teilhabe sowie Umweltfaktoren und persönliche Faktoren. Der Gesundheitszustand eines Patienten lässt sich mittels ICIDH-2 kategorisieren, wobei die Folgen der Erkrankung für den Betroffenen in den Mittelpunkt gestellt werden. Aus der Erkrankung resultierende Folgen werden auf folgenden Ebenen unterschieden:

- Schädigungen auf der Ebene des betroffenen Organes
- Fähigkeitsstörung auf der Ebene der betroffenen Person, die in der Ausübung bestimmter Aktivitäten eingeschränkt ist

- Beeinträchtigung auf der Ebene der Partizipation, also Einschränkungen in der Wahrnehmung der jeweiligen sozialen Rolle und der Möglichkeit der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben.

Für die Beurteilung der komplexen Auswirkungen einer chronischen Erkrankung wurden somit in den letzten Jahren Klassifikationskriterien zur Falldefinition, standardisierte Instrumente für die Messung von definierten Ergebnisvariablen aus Arzt- und Patientensicht und die ICDH-2 als Bezugssystem für die Beschreibung der Auswirkungen der JIA auf die körperliche, psychische und soziale Gesundheit des Betroffenen zur Verfügung gestellt.

Darüber hinaus verlagerte sich der Fokus der Outcome-Bewertung. Inzwischen werden zunehmend die Langzeitkonsequenzen der JIA, d.h. das Outcome im Erwachsenenalter, in den Blick genommen.

Die genannten Weiterentwicklungen in der Outcome-Forschung spiegelt diese Arbeit wider.

Zu Beginn widmete sie sich der Entwicklung/Anpassung von Instrumenten zur Outcome-Bewertung und analysierte retrospektiv die mittelfristigen Krankheitskonsequenzen der chronischen Arthritis mit Beginn im Kindesalter vorzugsweise anhand klinischer Prognose-Parameter aus Arztsicht. Anhand einer retrospektiven populationsbezogenen Inzeptionskohortenstudie wurde dann das multidimensionale Outcome der JIA im Erwachsenenalter untersucht, welches die Patientensicht einschloss. Aktuell wird sie mit einer multizentrischen, prospektiven und kontrollierten Kohortenstudie fortgesetzt. Diese schließt neu an JIA erkrankte Kinder ein, erfasst standardisiert den Verlauf der Erkrankung und nimmt krankheitsmodifizierende Einflussfaktoren in den Fokus.

### 3. zusammenfassende Darstellung eigener Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

#### 3.1 Instrumente zur Beurteilung der Prognose der JIA

**P1:** Foeldvari I, Ruperto N, Dressler F, Häfner R, Küster RM, Michels H, **Minden K**, Schauer-Petrowskaja C, Bullinger M, Landgraf JM, Huppertz HI. The German version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). Clin Exp Rheumatol 2001;19(Suppl 23):71-5.

**P2** Saad-Magalhães C, Pistorio A, Ravelli A, Filocamo G, Viola S, Brik R, Mihaylova D, Cate RT, Andersson-Gare B, Ferriani V, **Minden K**, Hashkes P, Rygg M, Sauvain MJ, Venning H, Martini A, Ruperto N; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Does removal of AIDS/devices and help make a difference in the Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index? Ann Rheum Dis 2010;69:82-7.

Die Funktion als kritische Ergebnismessgröße wird heute bei der JIA mit standardisierten Selbstbeurteilungsinstrumenten gemessen, die eine viel differenziertere Aussage als die früher angewandten Steinbrocker-Funktionsstadien von I-IV (ärztliche Beurteilung) zulassen [40; 152]. Am häufigsten wird für die Beurteilung des Funktionsstatus des Patienten der Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) bzw. Health Assessment Questionnaire (HAQ) bei inzwischen erwachsenen Patienten eingesetzt [44; 100; 158].

Der CHAQ wurde basierend auf dem HAQ von Singh und Mitarbeitern entwickelt [146]. Er misst anhand von 30 Fragen und zwei visuellen Analogskalen zur körperlichen Beeinträchtigung (Schmerz, allgemeines Wohlbefinden) die Funktionsfähigkeit von Kindern zwischen 1 und 17 Jahren in 8 Tätigkeitsbereichen des Alltags. Mit weiteren 14 Fragen wird der Hilfebedarf in Form von Hilfsmitteln bzw. Hilfe durch andere Personen bei Alltagsaktivitäten ermittelt.

In einer ersten Arbeit wurde er konzeptgetreu übersetzt und geringfügig kulturell adaptiert. Die deutsche Version des CHAQ und die bereits vorliegende deutsche Version des Child Health Questionnaire (CHQ), eines generischen Instrumentes zur Beurteilung des körperlichen und psychosozialen Wohlbefindens von Kindern, wurden psychometrisch evaluiert (Item- und Skalenkennwerte, Reliabilität, Validität, Änderungssensitivität) [86]. Damit wurden international akzeptierte und erprobte Instrumente für die standardisierte Selbst-Beurteilung von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen bzw. deren Eltern für den deutschsprachigen Raum zur Verfügung gestellt.

Mit der zunehmenden Nutzung des CHAQ im klinischen Alltag wurden Probleme bei dessen Anwendung offenbar. Diese betrafen Schwierigkeiten bei der Gesamtscore-Berechnung,

welche im klinischen Alltag wegen der Berücksichtigung der Angaben im Hilfebedarf zu kompliziert scheint. Zum anderen traten Verständnisprobleme bei den Eltern zu Tage, welche die notwendige Diskriminierung zwischen dem krankheitsbedingten Hilfebedarf und jenem auf den Entwicklungsstand des Kindes zurückgehenden betrafen. Dementsprechend wurde in einer zweiten Arbeit geprüft, ob relevante Änderungen im Gesamtscore bzw. in der Messempfindlichkeit des CHAQ resultieren, werden die Fragen zur Inanspruchnahme von Hilfsmitteln bzw. Hilfe durch andere Personen weggelassen. Gezeigt wurde, dass sich hierdurch der CHAQ-Score signifikant verminderte, was bei der Interpretation und im Vergleich mit anderen Studien zu berücksichtigen ist. Andererseits änderten sich die Messeigenschaften des CHAQ nicht, sodass die vereinfachte CHAQ-Version eine für den klinischen Alltag praktikable und valide Alternative für die Bewertung der Funktionsfähigkeit von Kindern mit JIA darstellt.

## **3.2 Konsequenzen der JIA**

### **3.2.1 Häufigkeit und Prognose der JIA-assoziierten Uveitis**

**P3** 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;46:1015-9.

**P4** Heiligenhaus A, Niewerth M, Mingels A, Ganser G, Thon A, Pleyer U, Greiner K, **Minden K**. Deutsche Uveitis im Kindesalter Studiengruppe. Epidemiologische Daten zur Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis aus einer bundesweiten pädiatrischen und ophthalmologischen Datenerhebung (Uveitis-Modul der Kerndokumentation). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222:993-1001.

Die Uveitis ist eine der häufigsten extraartikulären Manifestationen der JIA und für die Gesamtprognose der Erkrankung entscheidend [137; 139]. Sie persistiert oft bis ins Erwachsenenalter und birgt ein hohes Risiko für einen permanenten Visusverlust [45; 65; 118; 148; 162]. Sowohl Risikofaktoren für deren Auftreten bei der JIA als auch Verlaufsprädiktoren wurden bei inkonsistenten Angaben in der Literatur in dieser Arbeit ermittelt [45; 139].

Mit Hilfe eines speziellen Uveitis-Moduls wurden im Rahmen der bundesweiten Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher die Häufigkeit und Schwere

dieser rheumatischen Organbeteiligung untersucht. Festgestellt wurde, dass das Uveitisrisiko durch die JIA-Subgruppe, das Erkrankungsalter und Vorhandensein von ANA bestimmt wird, wobei Patienten mit einer erweiterten Form der Oligoarthritis am häufigsten (in 25% der Fälle) eine Uveitis entwickeln. Bei etwa jedem zweiten Patienten führt die Uveitis zu okulären Komplikationen wie Synechien, Bandkeratopathien, Katarakt, Glaukom oder Makulaödem und einer relevanten Visusminderung ( $\leq 0,4$ ). Risikofaktoren für einen Visusverlust sind Auftreten der Uveitis vor der Arthritis und das Vorhandensein von Komplikationen bereits bei Uveitisiagnose.

### **3.2.2 Krankheitsfolgen der JIA auf körperlicher, funktioneller und sozialer Ebene**

**P5 Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Doring E, Meincke J, Schöntube M, Zink A.** Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2256-63.

**P6 Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, Zink A.** Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis *Arthritis Rheum* 2002;46:2392-401.

**P7 Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, Ganser G, Horneff G.** Long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology*, in press.

Trotz der relativen Häufigkeit der JIA gab und gibt es große Defizite in der Diagnose dieser Erkrankung und ungenügende Kenntnisse über deren Langzeitkonsequenzen. Vor 1995 durchgeführte Untersuchungen zum Verlauf chronischer Gelenkentzündungen bei Kindern basierten auf unterschiedlichen Klassifikationskriterien und berücksichtigten deshalb unterschiedliche Krankheitsgruppen. Vergleiche zwischen Studien aus Nordamerika und Europa waren deshalb nicht möglich [1; 3; 10; 32; 60; 88]. Außerdem fanden unterschiedlich definierte Outcomes, die mit differierenden Instrumenten gemessen wurden, Anwendung. Das schränkte eine Vergleichbarkeit und Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse weiter ein. Selbst die nach 1995 publizierten Outcome-Studien können methodisch bedingt nur begrenzt miteinander verglichen werden [11; 47; 50-52; 54; 92-93; 104; 113-116; 135; 179]. Die vorliegende Arbeit zielt deshalb darauf ab unter Nutzung verschiedener Patientenkohorten (u.a. einer populationsbezogenen) und entwickelter

Outcome-Instrumente/-Definitionen aktuelle Daten zu den Konsequenzen und Langzeitfolgen der JIA zu erbringen.

Belegen können wir mit dieser Arbeit, dass die JIA oft bis ins Erwachsenenalter aktiv bleibt. Jeder zweite Patient hat dann noch eine aktive Erkrankung und muss mit Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen im Alltag zurechtkommen. Jeder zehnte junge Erwachsene mit JIA war in unserer populationsbezogenen Langzeitstudie funktionell so eingeschränkt, dass er zur Bewältigung des Alltags Hilfsmittel und/oder Hilfe durch andere Personen in Anspruch nahm. Dass diesbezüglich ein rückläufiger Trend besteht konnten wir anhand der Daten des JuMBO-Registers erstmals belegen. Sowohl Funktionsfähigkeit als auch Lebensqualität erwachsen gewordener JIA-Patienten haben sich in den letzten zehn Jahren aufgrund des geänderten therapeutischen Vorgehens entscheidend verbessert [72; 83; 85].

Infolge des häufigen Persistierens einer aktiven Erkrankung und relevanter Krankheitsfolgen bedarf nach unseren Daten etwa jeder zweite Patient einer sachkundigen medizinischen und psychosozialen Betreuung über das Jugendalter hinaus, d.h. der weiteren internistisch-rheumatologischen Versorgung. Wir konstatierten, dass an der Schnittstelle zwischen Kinder- und Erwachsenenrheumatologie knapp die Hälfte der Betroffenen mit noch aktiver Erkrankung die Spezialbetreuung abbricht. Ein zu großer Anteil von Patienten ist somit gerade in dieser Lebensphase unzureichend versorgt.

### **3.2.3 Krankheitskosten der JIA**

**P8 Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Schöntube M, Zink A.** Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:836-42.

**P9 Minden K, Niewerth M, Listing J, Möbius D, Thon A, Ganser G, Ermisch-Omran B, Zink A.** The economic burden of juvenile idiopathic arthritis-results from the German paediatric rheumatologic database. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:863-9.

Die Behandlung einer chronischen, schwerwiegenden und bis ins Erwachsenenalter reichenden Erkrankung wie der JIA mit ihren physischen und psychosozialen Folgen stellt nicht nur eine medizinische, sondern auch eine volkswirtschaftliche Herausforderung dar. Kostenaspekten wurde in der pädiatrischen Rheumatologie im Unterschied zur Erwachsenenrheumatologie bisher wenig Aufmerksamkeit gewidmet [6; 17; 24; 26; 37; 68;

163]. Gesundheitsökonomische Evaluationen sind jedoch erforderlich, um das Ausmaß der krankheitsbedingten Kosten benennen und diese Erkrankungen bei der unumgänglichen Allokation von Ressourcen berücksichtigen zu können.

In dieser Arbeit wurden die Krankheitskosten (direkte und indirekte Kosten) der JIA ermittelt. Wir schätzten die durchschnittlichen Krankheitskosten der JIA in Deutschland auf 4.500 Euro pro Kind und Jahr. Im Kindesalter machen die Kosten durch die medizinische Behandlung etwa 90% der Gesamtkosten aus, wobei die Medikamente für fast die Hälfte der Behandlungskosten verantwortlich sind. Die Krankheitskosten steigen mit Zunahme der Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität sowie Schmerzen und Funktionseinschränkungen der Patienten. Hochgerechnet auf die etwa 14.000 insgesamt an JIA erkrankten Kinder und Jugendlichen bundesweit belaufen sich die gesellschaftlichen Gesamtkosten der JIA auf mehr als 60 Millionen Euro pro Jahr.

Zu den Kosten, die die JIA im Kindesalter hervorruft, addieren sich jene bei Erwachsenen mit JIA. Bei diesen spielen die indirekten Kosten durch Arbeits- und Erwerbsfähigkeit eine größere Rolle. Sie tragen zu fast 50% der Gesamtkrankheitskosten der JIA in Höhe von etwa 3.500 Euro pro Patient und Jahr bei.

#### **4. Diskussion**

Die juvenile idiopathische Arthritis ist nicht nur die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung des Kindesalters, sie stellt auch eine der häufigsten Ursachen einer erworbenen Behinderung dar. Der Verlauf dieser sehr heterogenen Erkrankung wird seit etwa 50 Jahren systematisch untersucht [8]. Die Herangehensweise bei der Prognose-Beurteilung hat sich in den letzten beiden Dekaden gravierend geändert. Heute findet eine Bewertung der multidimensionalen Krankheitskonsequenzen anhand definierter Outcome-Parameter mit psychometrisch geprüften Messinstrumenten statt, bei der die Selbstbeurteilung durch den Patienten einen ebenso großen Stellenwert wie die klinische Bewertung durch den Arzt einnimmt [27; 80; 108]. Das findet in der vorliegenden Arbeit entsprechenden Niederschlag.

Wie in allen Outcomen-Studien so gilt es auch bei den in dieser Arbeit erhobenen und nachfolgend diskutierten Kennziffern zur JIA-Prognose zu bedenken, dass sie sich auf Patienten mit einem lange zurückliegenden Erkrankungsbeginn beziehen. Diese Patienten erhielten demzufolge eine andere Therapie als heute behandelte. Neue Therapiestrategien und eine intensivere Behandlung der JIA, die den frühzeitigen Einsatz von Glukokortikoiden lokal und krankheitsmodifizierenden Medikamenten einschließt, haben die Behandelbarkeit

der JIA entscheidend verbessert. Insbesondere hat die Einführung biotechnologisch hergestellter, hochpotenter und gezielt in den rheumatischen Entzündungsprozess eingreifender Präparate, der so genannten Biologika (z.B. Zytokinantagonisten), die Therapieoptionen der JIA erheblich erweitert [62; 74; 96; 131].

#### **4.1 Krankheitsfolgen der JIA auf Organebene**

Mit dieser Arbeit demonstrieren wir, dass Krankheitsfolgen der JIA in erster Linie den Bewegungsapparat betreffen. Eine Persistenz der Arthritis mit resultierenden Schmerzen, Morgensteifigkeit und Fatigue, Schädigungen am Bewegungsapparat durch Gelenkdestruktionen sowie allgemeine und lokale Wachstumsstörungen beobachteten wir bei etwa jedem zweiten Betroffenen im Erwachsenenalter. Andere Autoren konstatierten darüber hinaus Verminderungen von Muskelmasse und -kraft sowie von Knochenmasse, -geometrie und -festigkeit [5; 90; 105; 177].

##### **4.1.1 Andauern einer aktiven Erkrankung**

Das Andauern einer aktiven Erkrankung bzw. das Erreichen einer Remission ist ein klassischer Outcome-Parameter. Erst im Jahr 2004 wurden standardisierte und evaluierte Kriterien für das Vorliegen einer Remission bei der JIA vorgeschlagen, die bisher erst in wenigen Untersuchungen zur Langzeitprognose Anwendung fanden [52; 93; 173]. Vielmehr wurden unterschiedliche Definitionen der Remission in den einzelnen, auch in den Patientenkollektiven und Beobachtungszeiträumen stark variierenden Langzeitprognose-Studien herangezogen [11; 50-1; 92; 104; 114; 179]. Das lässt Vergleiche zwischen den Arbeiten, unsere eingeschlossen, nur begrenzt zu. Umso bemerkenswerter ist die Tatsache, dass trotz dieser Unterschiede in Methodik und untersuchten Kollektiven die ermittelten Remissionsraten mit 40-60% für die Gesamtgruppe der JIA-Patienten nach einem Follow-up von mehr als 10 Jahren relativ eng beieinander liegen. Überlebenszeitkurven, die wir in unserer ersten Prognose-Untersuchung zur Kalkulation der subgruppenspezifischen Remissionsraten anwandten, verdeutlichen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer dauerhaften Remission nach den ersten 5 Krankheitsjahren abnimmt. Patienten, die nach 10 Jahren Krankheitsdauer noch eine aktive Erkrankung aufweisen, erreichen möglicherweise nie eine Remission [179]. Wir belegen damit, ebenso wie Oen [104] und Fantini [47], dass entgegen früherer Annahmen die JIA oft bis ins frühe Erwachsenenalter aktiv bleibt [171].

Nicht alle bisherigen Studien berücksichtigten bei der Prognose-Beurteilung die verschiedenen Subgruppen der JIA. Das ist jedoch notwendig, weil die verschiedenen Formen der JIA erheblich hinsichtlich der Remissionsraten differieren [172]. Im Einklang

mit anderen Autoren haben wir in der populationsbezogenen 17-Jahres-Followup-Studie gezeigt, dass Patienten mit persistierender Oligoarthritis die beste Prognose haben [47; 52; 104; 114; 179]. Sie weisen nach mehr als 15 Jahren Krankheitsdauer in etwa drei Viertel der Fälle eine inaktive Erkrankung auf, was demgegenüber nur auf ein Drittel der Patienten mit erweiterter Form der Oligoarthritis, RF-negativer Polyarthritis, Psoriasisarthritis oder enthesitis-assoziiertes Arthritis zutrifft. Am ungünstigsten ist die Prognose für Patienten mit RF-positiver und systemisch beginnender Polyarthritis, die sehr selten mit inaktiver Erkrankung das Erwachsenenalter erreichen. Insofern stellt die JIA-Subgruppe, deren Zuordnung innerhalb der ersten sechs Erkrankungsmonate erfolgt, einen Prädiktor für die Prognose dar. Darüber hinaus wurden der Nachweis des HLA-B27 Allels sowie von anderen Autoren auch eine späte Überweisung zum Kinderrheumatologen (>1 Jahr nach Krankheitsbeginn), ein symmetrischer Gelenkbefall, eine BSG-Erhöhung >20 mm/h in den ersten sechs Erkrankungsmonaten und der Nachweis von Rheumafaktoren als Risikofaktoren für das Andauern einer aktiven Erkrankung bestimmt [7; 47; 50; 147]. Neu wurden in den vergangenen Jahren auch immungenetische Faktoren auf ihren prädiktiven Wert untersucht. Berücksichtigung fanden u.a. funktionell relevante, d.h. die Gentranskription bzw. Proteinproduktion beeinflussende, Polymorphismen von Zytokingenen (z.B. TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, MIF) [3; 15; 36; 39; 107]. Diese Analysen erbrachten Hinweise, dass genetisch determinierte verstärkte Entzündungsreaktionen den Krankheitsverlauf beeinflussen. So zeigen Patienten mit dem -173 G/C Polymorphismus im MIF-Gen ein schlechteres Therapieansprechen und häufiger ein Persistieren der aktiven Erkrankung [15; 39]. Anders herum weisen Patienten mit erweiterter Form der Oligoarthritis und ungünstiger Prognose häufiger den ATA/ATA IL-10 Genotyp auf, der mit einer verminderten Produktion dieses anti-inflammatorischen Zytokins verbunden ist [36].

#### **4.1.2 Gelenkveränderungen und andere Folgen am Bewegungsapparat**

Mit Dauer der aktiven Erkrankung wächst das Risiko für Gelenkdestruktionen [60; 95; 138]. Radiologisch weisen Gelenkspaltverschmälerung, Erosion, Ankylose und Subluxation auf destruierende Gelenkveränderungen hin. Aufgrund des sehr inhomogenen Gelenkbefalls bei der JIA und der bis vor kurzem fehlenden standardisierten Beurteilungsinstrumente wurde das radiologische Outcome relativ selten in Prognosestudien und auch in der vorliegenden Arbeit nur in einem kleineren Kollektiv retrospektiv bewertet. Dabei stellten wir röntgenologische Gelenkveränderungen, analog zur Persistenz der Arthritis, unterschiedlich häufig bei den einzelnen Arthritisformen fest. Gleiches wurde durch andere Autoren bestätigt mit Raten röntgenologischer Gelenkveränderungen nach 5 bis 9 Jahren Krankheitsdauer von 79% für Patienten mit RF-positiver Polyarthritis, 63-75% für Patienten

mit sJIA, 39% für Patienten mit RF-negativer Polyarthritits, aber nur von 5-35% für Patienten mit Oligoarthritits [22; 50; 60; 67; 106]. Erosive Veränderungen heilen aufgrund der geringen Reparationsfähigkeit des Knochens selten aus und es resultieren Gelenkdegenerationen. Das Hüftgelenk ist hiervon aufgrund der biomechanischen Beanspruchung besonders betroffen. Das spiegelt sich in der vergleichsweise häufigen Notwendigkeit einer Versorgung mit Hüftendoprothesen wider. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv hatten 2% der Erwachsenen mit JIA mindestens eine Hüftendoprothese erhalten. In anderen Langzeitstudien lag die Rate der mit einer solchen versehenen 20- bis 35-jährigen JIA-Patienten höher (32-51%) [54; 114]. Als ursächlich sind die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume (17 vs. 21 bzw. 28 Jahre Krankheitsdauer), vor allem auch die Unterschiede in den Patientenkollektiven (populationsbezogene inzidenz-basierte Kohorte versus Klinikkollektive mit Selektion schwerer Fälle) zu sehen. Dass die Rate an artikulären Folgeschäden und im jungen Erwachsenenalter mit Endoprothesen Versorgter seit Einführung der Biologika abnimmt, konnten wir anhand der ersten Outcomedaten aus dem Biologikaregister JuMBO demonstrieren.

Verschiedene Faktoren wurden als Prädiktoren für erosive Gelenkveränderungen ausfindig gemacht. Hierzu zählen Rheumafaktor-Positivität, HLA-B27-Positivität, Hüft- und Handgelenkbefall, lange andauernde Krankheitsaktivität bzw. persistierend erhöhte BSG in den ersten Erkrankungsmonaten [3; 7; 50; 67; 106; 164].

Zu den eigentlichen Gelenkveränderungen addieren sich krankheitsbedingte, das gesamte muskuloskelettale System betreffende Folgeerscheinungen. Hierzu gehören Knochen- und Muskelmasseminderungen sowie Wachstumsstörungen. Die Knochenmasse wurde in der vorgestellten Arbeit nicht untersucht. Aber es liegen inzwischen mehrere, sehr sorgfältig durchgeführte Studien bei jungen Erwachsenen mit JIA vor, in denen die Knochenmasse zumeist mit der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (dual energy X-ray absorptiometry [DXA/DEXA]) bestimmt wurde [57; 69; 90; 151; 177]. Diese wiesen bei 30-50% der Erwachsenen eine Osteopenie und in bis zu 10% eine Osteoporose nach. Patienten aller Untergruppen der JIA waren betroffen, am häufigsten jene mit polyartikulärem Verlauf der JIA. Der Mangel an Knochenmasse fand sich sowohl an der Wirbelsäule als auch am peripheren Skelett. Als wichtigste Ursache der Knochenveränderungen wird eine relative und absolute Muskelhypoplasie infolge Inaktivität, Medikamenten- und/oder Zytokinwirkung angenommen [134]. Im Einklang hiermit wurden eine im Jugendalter verminderte Funktionsfähigkeit, geringe sportliche Aktivität, Rauchen, eine fortbestehende Krankheitsaktivität und längere Glukokortikoid-Behandlung als Risikofaktoren für eine verminderte Knochendichte im Erwachsenenalter ermittelt [57; 90; 177].

Wachstumsstörungen, allgemeine und lokale, können bei der JIA persistieren und die Betroffenen erheblich belasten. Lokale Wachstumsstörungen, wie eine Mikrogenie oder Beinlängendifferenzen, fanden sich in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv mit 9% bzw. 20% relativ häufig. Allgemeine Wachstumsstörungen waren deutlich seltener (< 2%). Eine verminderte Körpergröße (Z-Score <-2 SD) wiesen in anderen Untersuchungen junge Erwachsene mit JIA in bis zu 10% auf [89; 178]. Vor allem Patienten mit systemischer JIA und Polyarthritiden sind hiervon betroffen. Lang anhaltende Krankheitsaktivität, Medikamentennebenwirkungen (Glucocorticoide), unzureichende Ernährung, schwere Kiefergelenkbeteiligung, Wirbelkörperfrakturen und Gelenkkontrakturen spielen hierbei eine Rolle. Obgleich sich die Mittelwerte der Endgrößen von Frauen und Männern mit JIA heutzutage kaum von den Mittelwerten der gleichaltrigen Bevölkerung unterscheiden, gibt es nach wie vor deutliche Unterschiede in der Verteilung der Körpergrößen mit einer erheblichen Verschiebung der Endgrößenkurve in Richtung geringerer Körperlängen. Das demonstrierten wir anhand der Daten der bundesweiten Kerndokumentation aus dem Jahr 2006. Die Körpergröße stellt insofern auch heute noch einen relevanten Outcome-Parameter dar.

#### **4.1.3 Extra-muskuloskelettale Organschäden**

Einschränkungen im körperlichen Bereich resultieren bei der JIA auch aus extra-muskuloskelettalen Organschäden. Diese betreffen in erster Linie die Augen. Ursache hierfür ist die Uveitis, deren kumulative Inzidenz in dieser Arbeit mit 13% ermittelt wurde. Ebenso wie Saurenmann [139] registrierten wir eine Uveitis am häufigsten bei Patienten mit Oligoarthritiden. Da sie bei diesen Patienten in der Regel symptomlos verläuft, besteht ein hohes Risiko für Folgekomplikationen. Unerkannt und unbehandelt kann die Uveitis rasch zu Verklebungen der Irisrückfläche mit der Linse, Hornhautdegenerationen, Katarakt, Glaukom und damit zum Visusverlust führen. Obgleich die Komplikationsrate der JIA-assoziierten Uveitis in den letzten Jahrzehnten aufgrund des routinemäßigen ophthalmologischen Screenings von Kindern mit chronischer Arthritis und einer zunehmend aggressiveren Behandlung deutlich zurückgegangen ist, war sie in der vorliegenden Arbeit mit 50% noch recht hoch [45; 65; 118; 137; 139; 162].

Als Risikofaktoren für Komplikationen und einen resultierenden Visusverlust machten wir das Auftreten der Uveitis vor der Arthritis und das Vorhandensein von Komplikationen bereits bei Uveitisiendiagnose ausfindig. Einer frühen Diagnosestellung mit einem regelmäßigen ophthalmologischen Screening von JIA-Patienten kommt deshalb eine herausragende Bedeutung für die Langzeitprognose zu.

#### 4.1.3.1 Letalität/Mortalität und Malignomrisiko

Hinweise auf andere extraskeletale Krankheitsfolgen der JIA ergaben sich anhand der vorliegenden Arbeit nicht. Auch in der publizierten Literatur ist diesbezüglich wenig belegt. In keiner Langzeit-Follow-up-Studie wurde bisher über ein gehäuftes Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen bei Erwachsenen mit JIA berichtet. Über entzündlich-rheumatische Erkrankungen mit Beginn im Erwachsenenalter weiß man, dass betroffene Patienten ein im Vergleich zur Bevölkerung höheres Lymphomrisiko (z.B. RA-Patienten ein etwa 2fach erhöhtes) tragen [66; 97; 160]. Es wird weniger durch die Therapie, als vielmehr durch Krankheitsaktivität, Geschlecht, Alter und Zigarettenrauchkonsum bestimmt [13; 55; 175]. Auch für Patienten mit JIA ist ein derartiges Risiko nicht auszuschließen. Wir deckten in den von uns untersuchten Patientenkollektiven keine maligne Erkrankung auf, relativ kleine Fallzahlen und ein unvollständiges Follow-up könnten hierfür verantwortlich sein. Die Arbeitsgruppe um Simard berichtete hingegen über ein möglicherweise bei JIA-Patienten erhöhtes Lymphomrisiko (relatives Risiko 3,8) [145]. Dieses erhöhte Risiko betraf auch Patienten vor einer Therapie mit biologischen Medikamenten. Das wirft ein neues Licht auf die aktuell geführte Diskussion, ob die Rheumatherapie per se, speziell eine Therapie mit TNF-Antagonisten, zu einem erhöhten Lymphom-/Malignomrisiko bei Patienten mit JIA führen kann [75].

Bei RA-Patienten tragen maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems neben u.a. kardiovaskulären Erkrankungen und Infektionen des Respirationstraktes zu der insgesamt etwa um den Faktor 2 erhöhten Mortalität bei. Für Erwachsene mit JIA ist zumindest belegt, dass auch hier eine etwa 4fach erhöhte Mortalität bezogen auf die altersgleiche Bevölkerung vorliegt, wenngleich die Ursachen hierfür aufgrund der Seltenheit der Erkrankung weniger gut untersucht sind [56, 160].

Obleich die Mortalität bei JIA-Patienten noch erhöht zu sein scheint, gilt es andererseits eine rückläufige Letalität zu konstatieren. Während in den Jahren von 1950-1980 4% aller Kinder mit JIA bzw. 14% der Kinder mit einer systemischen Form der chronischen Arthritis verstarben, liegt die Letalität seit Anfang der 1990er Jahre deutlich unter 1% [154]. Am höchsten ist die Letalität noch bei Kindern mit einer sJIA; sie liegt aber auch hier mittlerweile unter 1% [71]. In unserer populationsbezogenen Studie wurde kein Todesfall registriert, wohl aber im Biologikaregister JuMBO (Letalität 0,6%), in dem schwer betroffene erwachsene JIA-Patienten beobachtet werden. In beiden Patientenkollektiven registrierten wir noch Fälle mit sekundärer Amyloidose (<1,5%), die aus dem kinderrheumatologischen Alltag eigentlich mittlerweile weitgehend verschwunden ist [81; 128]. So trägt die Amyloidose zumindest im Kindesalter heutzutage kaum noch zur Letalität der JIA bei.

#### 4.1.3.2 Fertilität

Im Rahmen unserer Untersuchungen äußerten junge Erwachsene mit JIA nicht selten die Frage, ob die Erkrankung bzw. ihre Therapie einen Einfluss auf die Fruchtbarkeit habe. Beantworten können wir diese Frage anhand der von uns erhobenen Daten nicht. Allerdings liegen zwei kontrollierten Studien diesbezüglich vor [111-112; 119]. In einer norwegischen Untersuchung von 126, meist an Polyarthritiden leidenden Frauen brauchten die Frauen mit JIA etwas länger um schwanger zu werden und wiesen auch eine signifikant höhere Spontanabortrate im Vergleich zu den Kontrollen auf [112]. Die Zahl geborener Kinder war aber bei JIA-Patienten (Frauen und Männer) und Kontrollen gleich. Zu dem gleichen Ergebnis kam die populationsbezogene Studie aus Rochester [119]. Eine britische Arbeitsgruppe registrierte eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz bei 3% junger Frauen mit JIA, von denen allerdings ein Drittel eine Chlorambuzil-Therapie erhalten hatte [117]. Somit scheint bei Frauen mit JIA, vorausgesetzt sie erhielten keine alkylierenden Substanzen, zwar die Fekundabilität (die Wahrscheinlichkeit, pro Menstruationszyklus eine Schwangerschaft zu erreichen), nicht aber die Fekundität (die Anzahl erfolgreicher Schwangerschaften pro weiblichem Individuum) eingeschränkt zu sein.

#### 4.2 Krankheitsbedingte Fähigkeitsstörungen

Funktionalität ist eine wesentliche Determinante der Lebensqualität. Funktionsfragebögen wie die in unserer Arbeit angewandte deutsche Version des HAQ erfassen die Fähigkeit im Bereich der Alltagsfunktion [87]. Wie zufrieden der Patient mit seiner Fähigkeit bezüglich Alltagsfunktion ist wird dem Bereich Lebensqualität zugerechnet.

Es ist bekannt, dass Rheumapatienten signifikant häufiger als altersentsprechende Kontrollkollektive in ihren Fähigkeiten und Aktivitäten im häuslichen, schulischen und beruflichen Milieu eingeschränkt sind [2; 53]. Dass dies vor allem von der Krankheitsaktivität und weniger von der Krankheitsdauer abhängt, konnten wir in der vorliegenden Arbeit demonstrieren. Während mehr als die Hälfte der Patienten mit noch aktiver Erkrankung Funktionsminderungen zeigten, gaben diese im Vergleich nur 13% der in Remission befindlichen an. Insgesamt fühlte sich in unseren Follow-up-Studien etwa jeder zweite junge Erwachsene mit JIA bei Alltagsaktivitäten funktionell eingeschränkt. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Flato und Oen, die, wie wir, deutliche Unterschiede hinsichtlich des Funktionszustandes zwischen den einzelnen JIA-Subgruppen registrierten [50; 104]. Patienten mit Oligoarthritiden sind selten, Patienten mit Polyarthritiden häufiger und schwerer im Erwachsenenalter beeinträchtigt [38; 50; 104; 179].

Die Funktionsfähigkeit der Patienten stellt die Ergebnisvariable dar, an der am besten der Erfolg der Therapie abgelesen werden kann. Noch in den 1960/70er Jahren waren 15-20%

der Patienten mit Polyarthritiden nach 7-15 Jahren Krankheitsdauer funktionell schwer beeinträchtigt, in den aktuellen Prognose-Untersuchungen liegt die Rate zwischen 5-12% [10; 50; 70; 91; 104; 171; 179]. Seit Einführung der biologischen Medikamente in die Therapie der JIA ist dieser Trend noch deutlicher. Anhand der Querschnittsdaten der bundesweiten Kinderkerndokumentation aus den Jahren 2000 bis 2010 konnten wir zeigen, dass der Anteil funktionell beeinträchtigter Patienten (CHAQ-Score > 0) beim Übergang in das Erwachsenenalter über die Jahre um insgesamt fast 10% abgenommen hat. Bestätigt wird dieser Trend eindrucksvoll durch die Ergebnisse aus dem JuMBO-Register.

Prädiktoren für ein ungünstiges funktionelles Outcome waren in unserer Arbeit neben der Zugehörigkeit zu einer bestimmten JIA-Subgruppe die späte Überweisung zum Kinderrheumatologen und ein Hüftgelenkbefall bereits zu Beginn der Betreuung. Das wurde in anderen Studien bestätigt [3; 50; 105]. Darüber hinaus wurden das Persistieren einer systemischen Inflammation bzw. Nichtansprechen auf die Therapie in den ersten Behandlungsmonaten als ungünstige Prognosemarker identifiziert [14; 50; 104; 136; 150].

#### **4.3 Beeinträchtigung auf der Ebene der Partizipation**

Körperliche und funktionelle Einschränkungen können Konsequenzen im sozialen Bereich, d. h. in der Wahrnehmung der jeweiligen sozialen Rolle und der Möglichkeit der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben, nach sich ziehen.

Die Berufs- und Erwerbsfähigkeit kann als Kriterium der Teilhabe angesehen werden, zumal der erfolgreiche Einstieg in das Berufsleben unter den von jungen Rheumatikern geäußerten Wünschen an erster Stelle steht. Rheumakranke Jugendliche belastet nicht selten die Sorge, keinen geeigneten Beruf zu finden. Eine von uns im Rahmen der Kinderkerndokumentation durchgeführte Umfrage offenbarte, dass fast 70% junger Rheumatiker aufgrund der rheumatischen Erkrankung Einschränkungen in der Berufswahl befürchten und fast 80% keinen Ausbildungs-/Studienplatz zu bekommen. Dass diese Sorge nicht unberechtigt ist, zeigen Langzeitstudien aus den USA, Kanada, Großbritannien, den skandinavischen Ländern und die hier vorliegende Arbeit [50; 54; 116; 119]. In allen Untersuchungen waren junge Rheumatiker trotz vergleichbarer oder sogar besserer Schulausbildung weniger häufig berufstätig, sei es durch verlängerte Ausbildungszeiten, Arbeitslosigkeit oder vorzeitige Berentung. In unserer 17-Jahres-Followup-Untersuchung waren die 20-35jährigen Erwachsenen mit JIA zwar etwas seltener arbeitslos als gleichaltrige Kontrollen, aber sie befanden sich signifikant häufiger noch in Ausbildung, zögerten also möglicherweise den Einstieg in das Berufsleben hinaus. Entsprechend waren sie seltener voll- oder teilzeiterwerbstätig. Dass die Erwerbstätigenrate nicht nur im frühen Erwachsenenalter unter jener der Bevölkerung liegt, zeigten wir anhand der Daten

der bundesdeutschen Kerndokumentation. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit JIA bleiben die Erwerbstätigenraten über die gesamte Zeit des Erwerbslebens unter denen der Bevölkerung. Die krankheitsbedingten Einschränkungen im beruflichen Bereich belasten die Betroffenen erheblich, fast jeder zweite junge Erwachsene mit JIA berichtet hierüber. Wesentlich seltener werden Einschränkungen im familiären Bereich angegeben.

#### **4.4 Krankheitskosten der JIA**

In einer Zeit wachsender Möglichkeiten Krankheiten wirksam behandeln zu können und begrenzter Ressourcen spielen ökonomische Aspekte eine zunehmend größere Rolle. In der vorliegenden Arbeit haben wir eine Krankheitskostenanalyse vorgenommen. Die Ermittlung von Krankheitskosten ist Voraussetzung für Analysen, die den Nutzen bestimmter medizinischer Maßnahmen in Relation zu den aufgewendeten Ressourcen ermitteln bzw. das klinische Outcome den Kosten gegenüberstellen. Neben dieser Arbeit wurden bisher erst sechs weitere zu Krankheitskosten der chronischen Arthritis im Kindesalter publiziert, die erste 1989 von Allaire [6]. Bei den Krankheitskosten werden die direkten (durch die Krankheit und ihre Behandlung unmittelbar verursachten) und die indirekten (durch Arbeitsausfall und Produktionsverlust entstehenden) Kosten unterschieden. Alle bisher publizierten Kostenstudien für die JIA kalkulierten die durch Gesundheitsleistungen hervorgerufenen Kosten, nur die Hälfte berücksichtigte auch andere direkte und indirekte Kosten. Die in den Studien ermittelten Kosten durch Gesundheitsleistungen liegen zwischen 2.000 und 28.000 Euro pro Patient und Jahr und variieren damit erheblich. Das geht auf unterschiedliche Erhebungszeitpunkte und Patientenkollektive, differente Perspektiven der Betrachtung, Kostendatenquellen sowie Gesundheitssysteme zurück. Die Kosten durch Gesundheitsleistungen machten in unserer Arbeit etwa 90% der direkten Kosten der JIA aus. Die Hälfte der Kosten durch Gesundheitsleistungen wurde, wie auch in anderen nach Marktzulassung der Biologika durchgeführten Untersuchungen, durch die Medikamente verursacht. Während in unseren Untersuchungen weitere 40-50% der Kosten auf stationäre Behandlungen zurückgingen, ist dieser Anteil in den USA, Großbritannien und Kanada geringer [17; 24; 163]. Die indirekten Kosten infolge Arbeitsausfall und Produktionsverlust sind im Kindesalter weniger bedeutsam. Wir konnten zeigen, dass sie nur etwa 10% der Gesamtkrankheitskosten ausmachen. Zu diesen tragen die Erwerbsausfälle der Eltern wegen der Erkrankung des Kindes bei, die nach den Daten von Allaire und unseren zwischen 300 bis 1.400 Euro pro Familie und Jahr liegen [6]. Bedeutsamer werden die indirekten Kosten, wenn die Patienten das Erwerbsalter erreicht haben. In der hier vorliegenden Arbeit wurden erstmals die indirekten Kosten der JIA im Erwachsenenalter geschätzt. Unter Zugrundelegung des Humankapitalansatzes und basierend auf der

Arbeitsunfähigkeitsrate der 20-35jährigen Patienten von 13% bzw. deren Erwerbsunfähigkeitsrate von 5% betragen sie 2.500 Euro pro Patient und Jahr. Danach machen die indirekten Kosten im Erwachsenenalter fast die Hälfte der Krankheitskosten der JIA aus. Längsschnittstudien belegen, dass die Anwendung biologischer Medikamente durch die resultierende Verbesserung der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit der Betroffenen die indirekten Krankheitskosten senken und damit zumindest partiell die höheren Medikamenten- bzw. direkten Kosten kompensieren kann. Das wurde für die rheumatoide Arthritis und Psoriasisarthritis, aber auch für die JIA im Kindesalter gezeigt [12; 68; 84; 110]. Inwiefern sich biologische Medikamente durch Verbesserung des Langzeit-Outcome als kosteneffektiv erweisen, kann nur durch prospektive, langfristig angelegte Untersuchungen ermittelt werden. Derartige Kosten-Nutzen bzw. Kosten-Nutzwert-Analysen liegen bisher für die JIA nicht vor. In zwei laufenden prospektiven Beobachtungsstudien akquirieren wir derzeit Daten für entsprechende Berechnungen.

Während Gesundheitsökonominnen und andere Experten, die über eine Kostenübernahme entscheiden, Wirtschaftlichkeitsanalysen mit dem Ziel von Kostendämpfungen durchführen und sich dabei vor allem auf direkte und indirekte Kosten beziehen, sind die Kosten, die den Patienten bzw. deren Familien neben den Krankenversicherungsbeiträgen erwachsen, die so genannten „Out-of-Pocket-Ausgaben“, bisher wenig untersucht worden. Frau Allaire errechnete, dass U.S.-amerikanische Familien wegen der Erkrankung des Kindes im Jahr 1989 durchschnittlich 1.200 US\$ aus eigener Tasche ausgaben [6]. Das entsprach, berücksichtigt man auch den Verdienstaufschlag aufgrund der JIA des Kindes, 5% des durchschnittlichen Familieneinkommens. Der Anteil, den deutsche Familien für krankheitsbedingte Maßnahmen ausgeben, ist wesentlich geringer und betrug nach unseren Schätzungen im Jahr 2003 mit etwa 200 Euro pro Familie und Jahr weit weniger als 1% des durchschnittlich verfügbaren Familieneinkommens. Allerdings sind die Belastungen, welche die Patienten bzw. ihre Familien tragen, nicht nur monetärer Art.

Die nicht-schätzbaren Krankheitskosten resultieren aus Schmerzen, psychosozialer Beeinträchtigung und anderen wahrgenommenen Einschränkungen. Sie können mit Instrumenten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgebildet werden. Diese Instrumente messen, wie Erkrankung und Therapie das körperliche und psychosoziale Wohlbefinden der Betroffenen beeinträchtigen. Generische Instrumente zur Bewertung wesentlicher Dimensionen der Lebensqualität (z.B. Mobilität, Schmerz, geistiger Zustand, tägliche Aktivitäten, usw.) lassen Vergleiche mit Gesunden zu, krankheitsspezifische gestatten die Erfassung des subjektiven Gesundheitszustandes bzw. der wahrgenommenen Lebensqualität von Personen mit einer bestimmter Erkrankung.

Die Lebensqualität von Kindern zu ermitteln ist nicht unproblematisch. Die Selbstbewertung der Lebensqualität setzt bestimmte alters- und entwicklungsabhängige Fähigkeiten voraus, weshalb oft auf Fremdeinschätzungen durch die Eltern zurückgegriffen werden muss. Verschiedene generische und krankheitsspezifische Instrumente stehen mittlerweile für die Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit JIA zur Verfügung, wobei im Kindesalter der Child Health Questionnaire (CHQ) und Kinder-Lebensqualität-Fragebogen (KINDL) als generische Instrumente und der Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) als generisches und krankheitsspezifisches Instrument am häufigsten Anwendung finden. Im Erwachsenenalter wird meist - wie auch in unserer Arbeit - die Short Form-36 (SF36) eingesetzt, ebenfalls ein generisches Instrument. Anhand des SF36 wurde mehrfach gezeigt, dass junge Erwachsene mit JIA ihren subjektiven Gesundheitszustand signifikant schlechter einschätzen als gleichaltrige Kontrollen [11; 42; 52; 54; 113; 119]. Wir konnten in dieser Arbeit erstmals belegen, dass sich die Lebensqualität junger Erwachsener mit JIA in den letzten Jahren deutlich gebessert hat. Zwar bewerten JIA-Patienten heutzutage ihre Lebensqualität schlechter als die Normalbevölkerung, das trifft aber nur auf die körperliche Gesundheit, nicht jedoch auf die psychosoziale Gesundheit zu. Patienten mit noch aktiver rheumatischer Erkrankung unterscheiden sich in ihrer Lebensqualität signifikant von jenen in Remission, was die Bedeutung einer effektiven Therapie mit vollständiger Unterdrückung der Krankheitsaktivität unterstreicht.

Krankheitskostenaspekten wird zukünftig noch mehr Bedeutung zukommen. Kostenerfassungen sind deshalb in weitere Outcome-Studien zu integrieren.

## **5. Zusammenfassung und Ausblick**

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Sie umfasst ein Spektrum verschiedener Krankheitsbilder, die sich in Verlauf und Prognose unterscheiden. Gemeinsam ist ihnen die potenzielle langfristige Beeinflussung aller Lebensbereiche des Patienten und seiner Familie. Differenzierte Kenntnisse über die Konsequenzen der JIA und den Krankheitsverlauf modifizierende Faktoren sind erforderlich, um adäquate Therapieziele formulieren und risikoadaptiert sowie kosteneffizient behandeln zu können.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die JIA keine auf das Kindesalter beschränkte Erkrankung ist, sondern oft bis ins Erwachsenenalter aktiv bleibt. Jeder zweite Betroffene hat dann noch eine aktive Erkrankung und muss mit Beeinträchtigungen auf körperlicher,

funktioneller und sozialer Ebene rechnen. Einschränkungen in der Lebensqualität der Betroffenen sind die Folge. Nicht allein die Betroffenen und ihre Familien belastet die Erkrankung, sondern auch die Gesellschaft mit enormen Krankheits- und Folgekosten. Die gesellschaftlichen Gesamtkosten, die der Bundesrepublik durch die JIA erwachsen, wurden in dieser Arbeit auf mehr als 60 Millionen Euro pro Jahr geschätzt.

Ziel meiner Arbeit war es, die Konsequenzen und Belastungen der häufigsten entzündlich-rheumatischen Erkrankung im Kindesalter sowohl für die betroffenen Patienten und deren Familien, als auch für die Gesellschaft zu beschreiben. Den Verlauf der JIA beeinflussende Faktoren wurden ermittelt und die Versorgungssituation junger Erwachsener mit JIA bewertet. Die Ergebnisse sollen eine bessere Beratung und Aufklärung von Patienten und deren Eltern ermöglichen, die Aufmerksamkeit für diese Erkrankung und ihre Folgen erhöhen und die Versorgung der Patienten verbessern. Die vorliegende Arbeit musste aus methodischen Gründen begrenzte Aussagen zu Risikofaktoren eines ungünstigen Verlaufes erbringen, deren Kenntnis Grundvoraussetzung für eine dem individuellen Risiko des Kindes angepasste Therapie ist. Mit der jetzt bundesweit im Aufbau befindlichen, vom BMBF unterstützten multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie ICON (Inception cohort of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis) wird nun diese Fragestellung weiter aufgegriffen. Für ICON schuf die vorliegende Arbeit einerseits die Basis, andererseits findet sie darin ihre Fortsetzung.

## 6. Literatur

- 1) Aasland A, Flatø B, Vandvik IH. Psychosocial outcome in juvenile chronic arthritis: a nine-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:561-8.
- 2) Adam V, St-Pierre Y, Fautrel B, Clarke AE, Duffy CM, Penrod JR. What is the impact of adolescent arthritis and rheumatism? Evidence from a national sample of Canadians. *J Rheumatol* 2005;32:354-61.
- 3) Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: II. predictors of outcome in juvenile arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1002-7.
- 4) Adib N, Hyrich K, Thornton J, et al. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:991-5.
- 5) Aggarwal P, Aggarwal A, Gupta S, Misra R. Osteopenia is common in adult male patients with active juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:1642-5.
- 6) Allaire SH, DeNardo BS, Szer IS, Meenan RF, Schaller JG. The economic impacts of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:952-5.
- 7) Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Schroeder ML, Cabral DA. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2708-15.
- 8) Ansell BM, Bywaters EG. Prognosis in Still's disease. *Bull Rheum Dis* 1959;9:189-92.
- 9) Ansell BM, Bywaters EG, Lawrence JS. Familial aggregation and twin studies in Still's disease. *Juvenile chronic polyarthritis. Rheumatology* 1969;2:37-61.
- 10) Ansell BM, Wood PHN. Prognosis in juvenile chronic polyarthritis. *Clin Rheum Dis* 1976;2:397-413.
- 11) Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Kautiainen H, Vilkkumaa I, Mälkiä E, Leirisalo-Repo M. Favourable social functioning and health related quality of life of patients with JIA in early adulthood. *Ann Rheum Dis* 2005;64:875-80.
- 12) Augustsson J, Neovius M, Cullinane-Carli C, Eksborg S, van Vollenhoven RF. Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). *Ann Rheum Dis* 2010;69:126-31.
- 13) Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.
- 14) Bartoli M, Tarò M, Magni-Manzoni S, et al. The magnitude of early response to methotrexate therapy predicts long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:370-4.
- 15) Berdeli A, Ozyürek AR, Ulger Z, et al. Association of macrophage migration inhibitory factor gene -173 G/C polymorphism with prognosis in Turkish children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006;26:726-31.
- 16) Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2010;9:A319-24.
- 17) Bernatsky S, Duffy C, Malleson P, Feldman DE, St Pierre Y, Clarke AE. Economic impact of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:44-8.
- 18) Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, et al.; Nordic Study Group. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol* 2003;30:2275-82.
- 19) Bertamino M, Rossi F, Pistorio A, et al. Development and initial validation of a radiographic scoring system for the hip in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:432-9.
- 20) Bollow M, Braun J, Biedermann T, et al. Use of contrast-enhanced MR imaging to detect sacroiliitis in children. *Skeletal Radiol* 1998;27:606-16.

- 21) Bolt IB, Cannizzaro E, Seger R, Saurenmann RK. Risk factors and longterm outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in Switzerland. *J Rheumatol* 2008;35:703-6.
- 22) Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, et al. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J Rheumatol* 2003;30:394-400.
- 23) Brewer EJ, Bass J, Baum J, et al.; and the JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association Section of the Arthritis Foundation. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 1977;20(Suppl):195-9.
- 24) Brunner HI, Barron AC, Graham TB, et al. Effects of treatment on costs and health-related quality of life (HRQL) of children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Arthritis Rheum* 2004;50(Suppl):S686.
- 25) Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, et al. Health of children with chronic arthritis: relationship of different measures and the quality of parent proxy reporting. *Arthritis Rheum* 2004;51:763-73.
- 26) Brunner HI, Sherrard TM, Klein-Gitelman MS. Cost of treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;55:184-8.
- 27) Brunner HI, Ravelli A. Developing outcome measures for paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:609-24.
- 28) Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:835-44.
- 29) Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vázquez-Mellado J. A short-term follow-up of enthesitis and arthritis in the active phase of juvenile onset spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:727-31.
- 30) Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. *International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol* 2002;29:869-74.
- 31) Butbul YA, Tyrrell PN, Schneider R, et al. Comparison of patients with juvenile psoriatic arthritis and nonpsoriatic juvenile idiopathic arthritis: how different are they? *J Rheumatol* 2009;36:2033-41.
- 32) Calabro JJ, Marchesano JM, Parrino GR. Juvenile rheumatoid arthritis: long-term management and prognosis. *J Musculo Med* 1989;6:17-32.
- 33) Carlens C, Jacobsson L, Brandt L, Cnattingius S, Stephansson O, Askling J. Perinatal characteristics, early life infections, and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1159-64.
- 34) Consolaro A, Vitale R, Pistorio A, et al. Physicians' and parents' ratings of inactive disease are frequently discordant in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1773-6.
- 35) Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:658-66.
- 36) Crawley E, Kon S, Woo P. Hereditary predisposition to low interleukin-10 production in children with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:574-8.
- 37) Cummins C, Connock M, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. *Health Technol Assess* 2002;6:1-43.
- 38) David J, Cooper C, Hickey L, et al. The functional and psychological outcomes of juvenile chronic arthritis in young adulthood. *Br J Rheumatol* 1994;33:876-81.
- 39) De Benedetti F, Meazza C, Vivarelli M, et al.; British Paediatric Rheumatology Study Group. Functional and prognostic relevance of the -173 polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1398-407.

- 40) Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1768-74.
- 41) Donn RP, Shelley E, Ollier WE, Thomson W; British Paediatric Rheumatology Study Group. A novel 5'-flanking region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1782-5.
- 42) Duarte-Salazar C, Guzmán-Vázquez S, Soto-Molina H, et al. Disability impact on quality of life in Mexican adults with juvenile idiopathic arthritis and juvenile ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:922-7.
- 43) Duffy CM, Duffy KN. Health assessment in the rheumatic diseases of childhood. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:440-7
- 44) Duffy CM. Measurement of health status, functional status, and quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis: clinical science for the pediatrician. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:389-402.
- 45) Edelsten C, Lee V, Bentley CR, et al. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated chronic uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol* 2002;86:51-6.
- 46) Eiser C, Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. *Qual Life Res* 2001;10:347-57.
- 47) Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol* 2003;30:579-84.
- 48) Filocamo G, Davì S, Pistorio A, B et al. Evaluation of 21-numbered circle and 10-centimeter horizontal line visual analog scales for physician and parent subjective ratings in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1534-41.
- 49) Fink CW, and the Task Force for Classification Criteria: Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995;22:1566-9.
- 50) Flato B, Lien G, Smerdel A, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol* 2003;30:386-93.
- 51) Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum* 2006;54:3573-82.
- 52) Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:642-50.
- 53) Foeldvari I, Ruperto N, Dressler F, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The German version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(4 Suppl23):S71-5.
- 54) Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum* 2003;48:767-75.
- 55) Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:617-22.
- 56) French AR, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Increased mortality in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001;44:523-7.
- 57) French AR, Mason T, Nelson AM, et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study. *J Rheumatol* 2002;29:1065-70.
- 58) Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis from pathophysiology to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:121-5.
- 59) Gäre BA, Fasth A. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden: a 5-year prospective population study. *Pediatrics* 1992;90:950-8.

- 60) Gäre BA, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. II. Outcome. *J Rheumatol* 1995;22:308-19.
- 61) Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
- 62) Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2794-804.
- 63) Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999;42:2261-8.
- 64) Goodman JE, McGrath P. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. *Pain* 1991;46:247-64.
- 65) Grassi A, Corona F, Casellato A, Carnelli V, Bardare M. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol* 2007;34:1139-45.
- 66) Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:307-11.
- 67) Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1858-65.
- 68) Haapasaari J, Kautiainen HJ, Isomäki HA, Hakala M. Etanercept does not essentially increase the total costs of the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2286-9.
- 69) Hämäläinen H, Arkela-Kautiainen M, Kautiainen H, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls. *Scand J Rheumatol* 2010;39:219-22.
- 70) Hanson V, Kornreich H, Bernstein B, King KK, Singen B. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20(2 Suppl):279-84.
- 71) Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum* 2010;62:599-608
- 72) Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:216.
- 73) Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K; German Uveitis in Childhood Study Group. 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;46:1015-9.
- 74) Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al.; German and Austrian Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009;68:519-25.
- 75) Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:230-6.
- 76) Howe S, Levinson J, Shear E, et al. Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis. The Juvenile Arthritis Functional Assessment Report for Children and their Parents. *Arthritis Rheum* 1991;34:873-80.
- 77) Huemer C, Malleson PN, Cabral DA, et al. Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1531-5.
- 78) Huppertz HI. Gelenkschmerzen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998;146:5-11.
- 79) Huppertz H, Voigt I, Müller-Scholden J, Sandhage K. Cardiac manifestations in patients with HLA B27-associated juvenile arthritis. *Pediatr Cardiol* 2000;21:141-7.

- 80) Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, et al. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:116-22.
- 81) Immonen K, Savolainen HA, Hakala M. Why can we no longer find juvenile idiopathic arthritis-associated amyloidosis in childhood or in adolescence in Finland? *Scand J Rheumatol* 2007;36:402-3.
- 82) Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol* 2005;34:664-671.
- 83) Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis--current and future therapies. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009;67:291-302.
- 84) Kavanaugh A, Smolen JS, Emery P, et al. Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1592-600.
- 85) Klein A, Horneff G. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:3049-60.
- 86) Landgraf JM, Abetz L, Ware JE: *The CHQ User's Manual* . 1st ed., Boston, The Health Institute, New England Medical Center, 1996.
- 87) Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, et al. Vergleichende Evaluation einer deutschen Version des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH) [Comparative evaluation of a German Version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the Hanover Functional Status Questionnaire (FFbH)]. *Z Rheumatol* 1997;56:144-55.
- 88) Levinson JE, Wallace CA. Dismantling the pyramid. *J Rheumatol Suppl* 1992;33:6-10.
- 89) Liem JJ, Rosenberg AM. Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:663-8.
- 90) Lien G, Flato B, Haugen M, et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum* 2003;48:2214-23.
- 91) Lindbjerg IF. Juvenile rheumatoid arthritis. A Follow-up of 75 cases. *Arch Dis Child* 1964;39:576-83.
- 92) Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol* 2000;27:491-6.
- 93) Lurati A, Salmaso A, Gerloni V, Gattinara M, Fantini F. Accuracy of Wallace criteria for clinical remission in juvenile idiopathic arthritis: a cohort study of 761 consecutive cases. *J Rheumatol* 2009;36:1532-5.
- 94) Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:616-26.
- 95) Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:628-34.
- 96) Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1260-3.
- 97) Mellekjaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Møller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996;32A:1753-7.
- 98) Mielants H, Veys EM, Maertens M, et al. Prevalence of inflammatory rheumatic diseases in an adolescent urban student population, age 12 to 18, in Belgium. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:563-7.
- 99) Minden K, Niewerth M. Klinische Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis und ihre Klassifikation *Z Rheumatol* 2008;67:100-10.

- 100) Moorthy LN, Peterson MG, Harrison MJ, Onel KB, Lehman TJ. Physical function assessment tools in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008 Jun 4;6:9.
- 101) Niehues T, Feyen O, Telieps T. Vorstellungen zur Pathogenese der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Z Rheumatol* 2008;67:111-20.
- 102) Nielsen HE, Dorup J, Herlin T, Larsen K, Nielsen S, Pedersen FK. Epidemiology of juvenile chronic arthritis: risk dependent on sibship, parental income, and housing. *J Rheumatol* 1999;26:1600-5.
- 103) Nistala K, Wedderburn LR. Th17 and regulatory T cells: rebalancing pro- and anti-inflammatory forces in autoimmune arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:602-6.
- 104) Oen K, Malleson PN, Cabral DA et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989-99.
- 105) Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:347-60.
- 106) Oen K, Reed M, Malleson PN, et al. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:832-40.
- 107) Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al. Cytokine genotypes correlate with pain and radiologically defined joint damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1115-21.
- 108) Oen K, Duffy CM, Tse SM, et al. Early outcomes and improvement of patients with juvenile idiopathic arthritis enrolled in a Canadian multicenter inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:527-36.
- 109) Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, et al. The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families. *Arthritis Rheum* 2003;48:3202-6.
- 110) Olivieri I, de Portu S, Salvarani C, et al.; PACE working group. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1664-70.
- 111) Ostensen M. Problems related to pregnancy in patients with juvenile chronic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64(10 Suppl):196S-197S.
- 112) Ostensen M, Almqvist K, Koksvik HS. Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1783-7.
- 113) Ostile IL, Johansson I, Aasland A, Flatö B, Möller A. Self-rated physical and psychosocial health in a cohort of young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2010;39:318-25.
- 114) Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1428-35.
- 115) Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1440-3.
- 116) Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: education and employment. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1436-9.
- 117) Packham JC, Hall MA. Premature ovarian failure in women with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:347-50.
- 118) Paroli MP, Speranza S, Marino M, Pirraglia MP, Pivetti-Pezzi P. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:616-21.
- 119) Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;12:2235-2240.
- 120) Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.

- 121) Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
- 122) Prahallad S, O'Brien E, Fraser AM, et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:4022-7.
- 123) Prahallad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008;6:11.
- 124) Prahallad S, Zeft A, Pimentel R, et al. Quantification of the familial contribution to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2525-9.
- 125) Pruunsild C, Uibo K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. *Scand J Rheumatol* 2007;36:7-13.
- 126) Pruunsild C, Uibo K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P. Prevalence and short-term outcome of juvenile idiopathic arthritis: a population-based study in Estonia. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:649-53.
- 127) Ravelli A, Ioseliani M, Norambuena X, et al. Adapted versions of the Sharp/van der Heijde score are reliable and valid for assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3087-95.
- 128) Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-78.
- 129) Riise ØR, Handeland KS, Cvancarova M, et al. Incidence and characteristics of arthritis in Norwegian children: a population-based study. *Pediatrics* 2008;121:e299-306.
- 130) Rimon R, Belmaker RH, Ebstein R. Psychosomatic aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1977;6:1-10.
- 131) Ringold S, Seidel KD, Koepsell TD, Wallace CA. Inactive disease in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: current patterns and associations. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:972-7.
- 132) Ringold S, Wallace CA, Rivara FP. Health-related quality of life, physical function, fatigue, and disease activity in children with established polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:1330-6.
- 133) Rostom S, Amine B, Bensabbah R, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Hip involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:791-4.
- 134) Roth J, Palm C, Scheunemann I, Ranke MB, Schweizer R, Dannecker GE. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. *Arthritis Rheum* 2004;50:1277-85.
- 135) Ruperto N, Levinson JE, Ravelli A, et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. I. Outcome status. *J Rheumatol* 1997;24:945-51.
- 136) Ruperto N, Ravelli A, Levinson JE, et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. II. Early predictors of outcome. *J Rheumatol* 1997;24:952-8.
- 137) Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS* 2008;12:539-45.
- 138) Sandborg C, Holmes TH, Lee T, et al. Candidate early predictors for progression to joint damage in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2322-9.
- 139) Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2007;56:647-57.
- 140) Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum* 2007;56:1974-84.
- 141) Savolainen A, Saila H, Kotaniemi K, Kaipianen-Seppanen O, Leirisalo-Repo M, Aho K. Magnitude of the genetic component in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:1001.

- 142) Seid M, Opiari L, Huang B, Brunner HI, Lovell DJ. Disease control and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:393-9.
- 143) Shore A, Ansell BM. Juvenile psoriatic arthritis – an analysis of 60 cases. *J Pediatr* 1982;100:529-35.
- 144) Sim KT, Venning HE, Barrett S, Gregson RM, Amoaku WM. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA-associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14:353-7.
- 145) Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum* 2010;62:3776-82.
- 146) Singh G, Athreya B, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1761-9.
- 147) Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006;54:1595-601.
- 148) Skarin A, Elborgh R, Edlund E, et al. Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a cohort study. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:104-8.
- 149) Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989;32:1007-13.
- 150) Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2402-9.
- 151) Stagi S, Masi L, Capannini S, et al. Cross-sectional and Longitudinal Evaluation of Bone Mass in Children and Young Adults with Juvenile Idiopathic Arthritis: The Role of Bone Mass Determinants in a Large Cohort of Patients. *J Rheumatol* 2010;37:1935-43
- 152) Steinbrocker O, Traeger CH, Battermann RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Ass* 1949;140:659-63.
- 153) Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans* 1897;80:47-60.
- 154) Stoeber E. Prognosis in juvenile chronic arthritis. Follow-up of 433 chronic rheumatic children. *Eur J Pediatr* 1981;135:225-8.
- 155) Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum* 2006;54:3564-72.
- 156) Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 1996;23:1975-80.
- 157) Sztajn bok F, Coronel-Martinez DL, Diaz-Maldonado A, et al. Discordance between physician's and parent's global assessments in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:141-5.
- 158) Tennant A, Kearns S, Turner F, Wyatt S, Haigh R, Chamberlain MA. Measuring the function of children with juvenile arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1274-8.
- 159) Thomas E, Barrett JH, Donn RP, Thomson W, Southwood TR. Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. *British Paediatric Rheumatology Group. Arthritis Rheum* 2000;43:1496-503.
- 160) Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, et al. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year followup study. *J Rheumatol* 2003;30:958-65.
- 161) Thomson W, Barrett JH, Donn R, et al.; British Paediatric Rheumatology Study Group. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1183-9.
- 162) Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, Dunn JP, Jabs DA. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007;143:840-46.

- 163) Thornton J, Lunt M, Ashcroft DM, et al.: Costing juvenile idiopathic arthritis: examining patient-based costs during the first year after diagnosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:985-90.
- 164) van Rossum MA, Zwinderman AH, Boers M, et al.; Dutch Juvenile Idiopathic Arthritis Study Group. Radiologic features in juvenile idiopathic arthritis: a first step in the development of a standardized assessment method. *Arthritis Rheum* 2003;48:507-15.
- 165) van Rossum MA, Boers M, Zwinderman AH, et al.; Dutch Juvenile Idiopathic Arthritis Study Group. Development of a standardized method of assessment of radiographs and radiographic change in juvenile idiopathic arthritis: introduction of the Dijkstra composite score. *Arthritis Rheum* 2005;52:2865-72.
- 166) Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37:126-39.
- 167) Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002;46:714-25.
- 168) Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:655-64.
- 169) Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2092-102.
- 170) Vikat A, Rimpela M, Salminen JJ, Rimpela A, Savolainen A, Virtanen SM. Neck or shoulder pain and low back pain in Finnish adolescents. *Scand J Public Health* 2000;28:164-73.
- 171) Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: Outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:891-905.
- 172) Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3554-62.
- 173) Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N; Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:929-36.
- 174) WHO: International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: World Health Organization; 2001.
- 175) Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
- 176) Wood PHN. Special meeting on: nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthe E, editor. *The care of Rheumatic Children: summarised reports of papers, discussions, and recommendations of the EULAR/WHO workshop on the care of rheumatic children; 1977 March 21-24; Oslo*. Basel, EULAR Publishers, 1978, pp 47-50.
- 177) Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term followup study. *Arthritis Rheum* 1999;42:790-8.
- 178) Zak M, Müller J, Karup Pedersen F. Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in juvenile chronic arthritis. A long-term follow-up study. *Horm Res* 1999;52:80-5.
- 179) Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatol* 2000;38:198-204.

## 7. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt allen, die mich während meiner klinischen Ausbildung und meiner Forschungsarbeit und damit auf dem Weg zu meiner Habilitation begleitet und unterstützt haben. Insbesondere gilt das für Frau PD Dr. Monika Schöntube, der ich den eingeschlagenen Weg in die Kinderrheumatologie verdanke. Sie förderte, unterstützte und motivierte mich seit dem Beginn meiner klinischen Tätigkeit an der 2. Kinderklinik Berlin-Buch und ermöglichte mir den Einstieg in die wissenschaftliche Tätigkeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Angela Zink, in deren Abteilung am Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin ich seit 1998 tätig bin und der ich den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe verdanke. Ohne ihre außergewöhnliche fachliche und menschliche Unterstützung, Hilfe und Begeisterung wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Außerdem bin ich Frau Martina Niewerth für ihre hervorragende Arbeit, ihr unermüdliches Engagement und ihre Freundschaft äußerst dankbar. Diese Arbeit entstand in enger Zusammenarbeit mit Kolleginnen und Kollegen des Programmbereiches Epidemiologie am Deutschen Rheumaforschungszentrum, denen ich hiermit danken möchte. Dabei gilt mein spezieller Dank Herrn Dr. Joachim Listing, der mir mit fachlicher Kompetenz, Geduld und Humor stets unterstützend zur Seite stand.

Schließlich möchte ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Wahn und Herrn Dr. Rolf Keitzer für ihre großzügige Unterstützung, Förderung und Motivation sehr danken, die ich während meiner Tätigkeit an der Charité erfahren durfte.

Zutiefst dankbar bin ich meiner Familie, meinen Eltern sowie meinem Mann und meinen Töchtern, für ihre immerwährende Unterstützung und für ihr Vertrauen, die mir in jeder Phase meines Lebens Kraft und Zuversicht gegeben haben.

## 8. Eidesstattliche Erklärung

(§ 4 Abs. 3 [k] der HabOMed der Charité)

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift