

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin  
des Klinikums der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak  
Aus der Arbeitsgruppe Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching  
Leitung: Prof. Dr. rer. biol. hum. K. Radon, MSc

Wachstumsstörungen und Lebensqualität bei Teilnehmern der **Garmisch-Partenkirchner Pilotstudie zu Rheuma im Erwachsenenleben (GAP-RIEL)**

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

vorgelegt von  
Ann-Kathrin Schmidt  
aus  
Garmisch-Partenkirchen

2014

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

Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. biol. hum. Katja Radon, MSc

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Gerhard L. Bach

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Betty Bisdorff, MSc

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

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2014

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	5
1 Einleitung .....	7
1.1 Juvenile idiopathische Arthritis .....	7
1.1.1 Definition und Einteilung .....	7
1.1.2 Epidemiologie und Ursachen .....	9
1.1.3 Klinik und Prognose .....	11
1.1.4 Komplikationen der JIA .....	12
1.1.5 Lebensqualität von JIA-Patienten .....	16
1.2 Medikamentöse Therapie der JIA .....	17
1.2.1 Herkömmliche Medikamente .....	17
1.2.2 Biologika .....	20
2 Zielsetzung .....	23
3 Material und Methoden .....	24
3.1 Studienpopulation .....	24
3.2 Stichprobenziehung .....	24
3.3 Adressenrecherche .....	27
3.4 Untersuchungsablauf .....	28
3.4.1 Kontaktierung .....	28
3.4.2 Anschreiben an die Probanden .....	28
3.4.3 Fragebogen und Zielkriterien .....	30
3.4.4 Vortest des Fragebogens .....	31
3.4.5 Archivrecherche .....	31
3.5 Statistische Auswertung .....	32
3.5.1 Dateneingabe und deskriptive Auswertung .....	32
3.5.2 Körpergröße .....	32
3.5.3 Lebensqualität .....	33
4 Ergebnisse .....	34
4.1 Teilnahmebereitschaft .....	34
4.2 Deskription .....	36
4.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung .....	36
4.2.2 Ausbildung und berufliche Situation .....	36

4.3	Juvenile idiopathische Arthritis .....	38
4.4	Medikamenteneinnahme.....	40
4.6	Körpergröße.....	42
4.7	Lebensqualität.....	43
4.8	Computertomographie .....	47
4.9	Psoriasis .....	48
5	Diskussion .....	49
5.1	Diskussion der Methoden .....	49
5.1.1	Studienform .....	49
5.1.2	Response.....	50
5.1.3	Fragebogeninstrument.....	52
5.1.4	Validität der Fragebogenangaben.....	53
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	55
5.2.1	Prävalenz der JIA-Formen .....	55
5.2.2	Körpergröße .....	57
5.2.3	Ausbildung und berufliche Situation.....	58
5.2.4	Lebensqualität .....	59
5.3	Ausblick.....	62
6	Zusammenfassung.....	64
7	Literatur .....	65
8	Anhang .....	75
8.1	Anschreiben .....	75
8.2	Anleitung .....	76
8.3	Patienteninformation für Minderjährige .....	77
8.4	Fragebogen für Patienten.....	78
8.5	Fragebogen für Geschwister .....	97
9	Danksagung.....	113

## Abkürzungsverzeichnis

ACR:	American College of <b>R</b> heumatology
ANA:	<b>A</b> ntinuklearer <b>A</b> ntikörper
ALL:	Akute <b>l</b> ymphatische <b>L</b> eukämie
AML:	Akute <b>m</b> yeloische <b>L</b> eukämie
CHAQ:	<b>C</b> hild <b>H</b> ealth <b>A</b> ssessment <b>Q</b> uestionnaire
CLL:	<b>C</b> hronisch <b>l</b> ymphatische <b>L</b> eukämie
CML:	Akute <b>m</b> yeloische <b>L</b> eukämie
COX:	<b>C</b> yclooxygenase
CRPS:	<b>C</b> omplex <b>r</b> egional <b>p</b> ain syndrome
CT:	<b>C</b> omputertomographie
DZKJR:	<b>D</b> eutsches <b>Z</b> entrum für <b>K</b> inder- und <b>J</b> ugend <b>r</b> heumatologie
EBV:	<b>E</b> pstein- <b>B</b> arr <b>V</b> irus
FDA:	<b>F</b> ood and <b>D</b> rug <b>A</b> ministration
GAP-RIEL:	<b>G</b> armisch- <b>P</b> artenkirchner <b>P</b> ilotstudie zu <b>R</b> heuma im <b>E</b> rwachsenenleben
HIV:	<b>H</b> umanes <b>I</b> mmundefizienz- <b>V</b> irus
HLA:	<b>H</b> uman <b>L</b> eukocyte <b>A</b> ntigen
ICD:	<b>I</b> nternational <b>C</b> lassification of <b>D</b> iseases
ID:	<b>I</b> dentitätsnummer
IL:	<b>I</b> nterleukin
ILAR:	<b>I</b> nternational <b>L</b> eague of <b>A</b> ssociations for <b>R</b> heumatology
JAFAR:	<b>J</b> uvenile <b>A</b> rthritis <b>F</b> unctional <b>A</b> ssessment <b>R</b> eport
JIA:	<b>J</b> uvenile <b>i</b> diopathische <b>A</b> rthritis
JRA:	<b>J</b> uvenile <b>r</b> heumatoide <b>A</b> rthritis
JCA:	<b>J</b> uvenile <b>c</b> hronische <b>A</b> rthritis
MALT:	<b>M</b> ucosa <b>a</b> ssociated <b>l</b> ymphoid <b>t</b> issue
MAS:	<b>M</b> akrophagenaktivierende <b>S</b> yndrom
MTX:	<b>M</b> ethotrexat
NSAR: :	<b>N</b> icht <b>s</b> teroidale <b>A</b> ntirheumatika
PUVA:	<b>P</b> soralen <b>U</b> V- <b>A</b> <b>L</b> ichttherapie
RA:	<b>R</b> heumatoide <b>A</b> rthritis
RF:	<b>R</b> heumafaktor
SD:	<b>S</b> tandard- <b>A</b> bweichung
SEPIA:	<b>G</b> armisch <b>P</b> artenkirchner <b>F</b> all- <b>K</b> ontroll- <b>S</b> tudie zu <b>m</b> alignen <b>E</b> rkrankungen bei <b>P</b> atienten mit <b>j</b> uveniler <b>i</b> diopathischer <b>A</b> rthritis
TNF:	<b>T</b> umor <b>n</b> ekrose <b>F</b> actor
WHO:	<b>W</b> orld <b>H</b> ealth <b>O</b> rganization



# 1 Einleitung

## 1.1 *Juvenile idiopathische Arthritis*

### 1.1.1 *Definition und Einteilung*

Bei der juvenile idiopathische Arthritis (JIA), dem „kindlichen Rheuma“, handelt es sich nicht um eine Krankheit, vielmehr wird unter dem Begriff eine heterogene Gruppe von Gelenksentzündungen zusammengefasst [1]. Die Symptome können sich klinisch unterschiedlich präsentieren, ein gemeinsames Merkmal ist jedoch eine Synovitis, eine Entzündung der Gelenksschleimhaut. Definitionsgemäß müssen die Symptome vor dem 16. Lebensjahr auftreten und länger als 6 Wochen anhalten [1, 2]. Synonym zur JIA werden auch die ältere Bezeichnungen Juvenile Chronische Arthritis (JCA) und (im nordamerikanischen Raum) Juvenile Rheumatoide Arthritis (JRA) verwendet [3].

Die aktuelle Klassifikation der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) teilt die JIA in sieben Subgruppen ein (Tabelle 1). Die Einteilung erfolgt nach Anzahl der betroffenen Gelenke, systemischen Zeichen, dem Vorhandensein des Antikörpers „Rheumafaktor“ (RF) und Begleiterkrankungen [4]. Bei der Oligoarthritis, der häufigsten Form der JIA, sind in den ersten sechs Monaten bis zu vier Gelenke betroffen, bei der Polyarthritis mehr als vier [4].

Eine Sonderform der JIA ist die Psoriasisarthritis. Bei der Psoriasis, landläufig als „Schuppenflechte“ bezeichnet, handelt es sich um eine Systemerkrankung, bei der stark schuppige, inselförmige Psoriasisplaques an der Haut auftreten, bevorzugt an Knie, Ellbogen, Kopfhaut und After [5].

Kategorien	Definition	Ausschluss <sup>1</sup>
Systemische Arthritis	Arthritis mit oder nach mindestens 2-wöchigem Fieber plus mindestens einer der folgenden Befunde: 1. Flüchtige (nicht fixierte) rötliche Exantheme 2. Generalisierte Lymphknotenschwellungen 3. Hepatomegalie oder Splenomegalie 4. Serositis	a, b, c, d
Oligoarthritis	Arthritis von 1-4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate 1. Persistierende Oligoarthritis: nach 6 Monaten $\leq 4$ Gelenke 2. Extended Oligoarthritis: nach 6 Monaten $\geq 5$ Gelenke	a, b, c, d, e
Polyarthritis (RF-negativ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthritis von <math>\geq 5</math> Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate</li> <li>• Rheumafaktor-Negativität während der ersten 6 Erkrankungsmonate</li> </ul>	a, b, c, d, e
Polyarthritis (RF-positiv)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthritis von <math>\geq 5</math> Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate</li> <li>• Rheumafaktor während der ersten 6 Erkrankungsmonate mindestens 2x positiv (Mindestabstand zwischen 2 Bestimmungen 3 Monate)</li> </ul>	a, b, c, e
Psoriasis-Arthritis	Arthritis und Psoriasis oder Arthritis plus mindestens 2 der 3: 1. Daktylitis 2. Tüpfelnägel oder Onycholyse 3. Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades	b, c, d, e
Enthesitis-assoziierte Arthritis	Arthritis + Enthesitis oder Arthritis oder Enthesitis plus mindestens 2 der 5: 1. Vorliegen oder Anamnese: ISG-Schmerz bzw. entzündlicher lumbosakraler Schmerz 2. HLA-B27-Positivität 3. Arthritisbeginn bei einem Jungen im Alter $>6$ Jahre 4. Akute (symptomatische) anteriore Uveitis 5. Familienanamnese: Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sacroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem 1 <sup>o</sup> -Verwandten	a, d, e
Undifferenzierte Arthritis	Arthritis, die die Kriterien keiner Kategorie oder mehr als einer Kategorie erfüllt	∅
1 a) Psoriasis oder Psoriasisanamnese beim Patienten oder bei einem 1 <sup>o</sup> -Verwandten b) Arthritis bei einem HLA-B27-positiven Jungen mit Beginn nach dem 6. Geburtstag c) Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sacroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis oder Anamnese einer dieser Erkrankungen bei einem 1 <sup>o</sup> -Verwandten d) Mindestens 2x-iger Nachweis eines IgM-Rheumafaktors (Mindestabstand 3 Monate) e) Vorliegen einer systemischen JIA beim Patienten		

**Tabelle 1: Definition der einzelnen JIA-Subgruppen nach aktueller ILAR-Klassifikation [4]**

### 1.1.2 Epidemiologie und Ursachen

Gelenkschmerzen sind nach Infekten der oberen Luftwege und Durchfallerkrankungen der dritthäufigste Vorstellungsgrund in der Kinderarztpraxis [3]. Dabei nimmt die JIA als häufigste chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter eine zentrale Rolle ein. Die Neuerkrankungsrate der JIA beträgt in Deutschland pro Jahr etwa 10 pro 100.000 Kinder. Bundesweit treten somit jährlich ca. 1.500 Neuerkrankungen auf [2, 6]. Europaweit liegt die Prävalenz bei 18 pro 100.000, in Amerika sogar laut des American College of Rheumatology (ACR) bei 35 pro 100.000 [7]. In Europa ist die Oligoarthritis der häufigste Subtyp, in Indien und Neuseeland überwiegt die Polyarthritis [7, 8]. Wie bei vielen Autoimmunkrankheiten sind Mädchen von einer JIA insgesamt deutlich häufiger, nämlich ca. zweimal so häufig, betroffen. Doch das gilt nicht für alle JIA-Subgruppen [1, 9]. So liegt der Anteil der Mädchen bei der enthesitisassozierten Arthritis, die im Verlauf in einen Morbus Bechterew übergehen kann, nur bei 28% (Tabelle 2).

<b>JIA-Subgruppen</b>	<b>Relativer Anteil an JIA (%)</b>	<b>Anteil Mädchen (%)</b>	<b>Erkrankungsalter in Jahren (Median)</b>
Oligoarthritis	53	67	6
RF-negative Polyarthritis	17	73	11
Enthesitisassozierte Arthritis	13	28	12
Psoriasisarthritis	7	69	11
Systemische JIA	5	44	7
RF-positive Polyarthritis	22	91	13,5
Gesamt	100	62	8

**Tabelle 2: Charakteristika der JIA-Subgruppen bei neu erkrankten Patienten (Krankheitsdauer  $\leq$  1 Monate) [9]**

Die genaue Ursache der JIA ist noch nicht abschließend geklärt, bekannt ist jedoch, dass es sich bei der JIA um eine polygene Erkrankung handelt. Insbesondere verschiedene HLA-Gene (A2, DPB1, DR8, DR5) sind prädisponierend. Zudem tragen Umweltfaktoren wie Zigarettenrauch, virale Infekte, Traumata, Stress und der sozioökonomische Status zur Krankheitsentstehung bei [2, 3].

Ca. 7% aller JIA-Patienten leiden an einer Psoriasis-Arthritis. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz der Psoriasis nur zwischen 0,2% und 4,8% [10]. Dass Psoriasispatienten und deren Familienangehörige überdurchschnittlich häufig eine JIA entwickeln, ist seit langem bekannt [5]. Die Assoziation der beiden Erkrankungen kann zum Teil durch die Präsenz bestimmter HLA-Antigene (HLA-B27, HLA-Cw3, u.a.) erklärt werden, die sowohl für Psoriasis als auch für rheumatoide Arthritis prädisponieren [11]. Die genaue Pathogenese ist jedoch bis heute weder für die Psoriasis noch für die Psoriasisarthritis abschließend geklärt [1].

### *1.1.3 Klinik und Prognose*

Kinder leiden in besonderem Maße unter rheumatischen Erkrankungen. Die Gelenke schwellen an, sind überwärmt und in ihrem Bewegungsumfang eingeschränkt [1]. Durch die Schonhaltung, die die Kinder einnehmen, kann es zu zusätzlichen Haltungsschäden kommen. Die Muskeln und der Kapsel-Band-Apparats verkürzen sich und Fehlstellungen resultieren [2]. Die jungen Patienten artikulieren nicht zwingend ihren Schmerz sondern fallen häufig zunächst nur durch verlangsamte, roboterhafte Bewegungsmuster auf [12]. Zudem sind die Kinder abgeschlagen, weinerlich und erfahren bei Krankheitsbeginn oft einen Leistungsknick in der Schule [1]. Falls die Gelenksentzündung nicht ausreichend behandelt wird kommt es langfristig zu einer Zerstörung von Knorpel und Knochen, was eine frühe Versorgung mit Gelenksprothesen nötig machen kann [2, 3, 6]. Vor allem die Hüftgelenke sind häufig von einer raschen Gelenkdegeneration betroffen. Je nach untersuchtem Patientenkollektiv müssen bis zu 44% der 20-35-jährigen Patienten mit einer Hüft-Endoprothese versorgt werden [13].

15 Jahre nach der Erstdiagnose besteht bei ca. 50% der Patienten noch eine aktive Erkrankung oder es ist zu irreversiblen Gelenksschäden gekommen. Zu einer Remission, das heißt einer inaktiven Erkrankung und Therapiefreiheit für mindestens zwölf Monate, kommt es bei der JIA am häufigsten in den ersten fünf Erkrankungsjahren. Bei einem Drittel führt die JIA auch langfristig zu schwerwiegenden Funktionseinschränkungen [9].

Vor Einführung der sogenannten Basismedikamente verlief die JIA nicht selten tödlich. Inzwischen liegt die Letalität der JIA-Patienten jedoch insgesamt bei 0,2% und ist somit nicht mehr signifikant erhöht. Selbst die am schwersten verlaufende, systemische Form (Morbus Still) führt heutzutage nur in 1% der Fälle zum Tod [14].

## 1.1.4 *Komplikationen der JIA*

### 1.1.4.1 *Wachstumsstörungen*

Zur Beurteilung der kindlichen Wachstumsentwicklung werden Somatogramme verwendet, die durch die Vermessung normaler Kinder erstellt wurden [6]. Innerhalb dieser Somatogramme zeigen Perzentilenkurven den jeweiligen Prozentrang der Normalbevölkerung an (z.B. 50. Perzentile: 50% sind kleiner und 50% größer), wobei der Normbereich zwischen der 3. und der 97. Perzentile liegt [6]. Bei Untersuchungen zu den Endgrößen Erwachsener wird häufig angegeben, wie viel Prozent unter der zweiten Standardabweichung liegen (-2SD), somit also kleiner als 97,5% der Vergleichspopulation sind [15].

Bei JIA-Patienten wirkt sich eine länger anhaltende Entzündungsaktivität negativ auf das Skelettwachstum aus. Man geht davon aus, dass bei 10-20% der JIA Patienten eine Wachstumsstörung auftritt, sie also temporär oder dauerhaft mit ihrer Körpergröße unter der 3. Perzentile liegen [16]. Mit einer Endgröße unter der 2. Standardabweichung wird bei etwa 11% gerechnet [17]. Patienten mit Rheumafaktor positiven Polyarthritiden oder mit systemischen Arthritiden zeigen besonders häufig Störungen des Längenwachstums [19].

Dies liegt zum einen am Einsatz von Steroiden, der sich negativ auf das systemische Längenwachstum auswirkt [13, 18, 19]. Steroide hemmen die Osteoblastendifferenzierung, also die Ausreifung der Zellen, die den Knochen aufbauen, und setzen die Wirkung körpereigener Wachstumshormone herab [1].

Der Zusammenhang zwischen kindlicher Arthritis und Wachstumsstörungen wurde jedoch schon 1897 von Sir George Frederic Still beschrieben [18], fünfzig Jahre vor der Einführung der Glucocorticoide. Heute weiß man, dass durch die chronische Entzündung systemisch wirksame Entzündungsmediatoren (z.B. Interleukin-6) frei werden, die das Längenwachstum hemmen [19]. Daher sind auch ca. 10% aller JIA-Patienten, die keine Glucocorticoide erhalten, von einer Wachstumsstörung betroffen [20], die sich im Durchschnitt zwei Jahre nach Beginn der Erkrankung zeigt [21].

Seit 1979 werden daher Wachstumshormone bei Patienten mit JIA eingesetzt [18]. Vor allem bei Patienten, die länger als ein Jahr Glucocorticoiden einnehmen und Auffälligkeiten beim Größenwachstum zeigen, ist eine Behandlung mit Wachstumshormonen sinnvoll, da Wachstumshormone auch andere Nebenwirkungen der Glucocorticoide wie die Knochendemineralisierung oder Osteoporose reduzieren [22, 23].

Aber auch ohne eine Hormontherapie normalisiert sich das Wachstum in stabilen Phasen oft, und ein Aufholwachstum ist ebenfalls möglich [12].

Zu der verminderten Endgröße kommen häufig lokale Wachstumsstörungen, da die Gelenkentzündung zunächst als Reiz für ein vermehrtes Wachstum wirkt. Vor allem bei Befall eines Kniegelenks kann es daher zu einer asymmetrischen Beinlänge kommen [24]. Bei älteren Kindern führt eine Entzündung an Finger- und Zehengelenken dagegen zu einem frühzeitigen Schluss der Epiphysenfuge und somit zu einem Wachstumsstopp [24].

#### *1.1.4.2 Maligne Tumorerkrankungen*

Immer wieder wird für erwachsene Rheumapatienten diskutiert, ob diese im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger bösartige Tumorerkrankungen entwickeln und wie sich die medikamentöse Therapie auf ihr Malignomrisiko auswirkt [25, 26]. Bei der adulten Form der rheumatoiden Arthritis (RA) hat sich ein moderat erhöhtes Malignomrisiko gezeigt, wobei das Krebsrisiko nicht generell erhöht ist. Einige Malignome treten sogar bei Patienten mit RA seltener auf. So ist das Lebenszeitrisiko für kolorektale Karzinome, das in der Allgemeinbevölkerung bei 7% liegt, um 25-50% gesenkt, was mit der langfristigen Einnahme von NSAR erklärt wird [27-30].

Die drei malignen Erkrankungen, die bei erwachsenen Rheuma-Patienten gehäuft auftreten, sind Leukämien, maligne Lymphome und Hautkrebs [27]. Zusammen machen diese drei Krebsarten ca. 8% aller Malignome aus (Tabelle 3) [29].

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Leukämie</b>		
Jährliche Inzidenz	12,6/100.000	10/100.000
Mittleres Erkrankungsalter	68 Jahre	69 Jahre
<b>Hodgkin Lymphome</b>		
Jährliche Inzidenz	2,8/100.000	2,1/100.000
Mittleres Erkrankungsalter	46 Jahre	41 Jahre
<b>Non-Hodgkin Lymphome</b>		
Jährliche Inzidenz	12,6/100.000	9,9/100.000
Mittleres Erkrankungsalter	67 Jahre	70 Jahre
<b>Malignes Melanom</b>		
Jährliche Inzidenz	18,3/100.000	20,1/100.000
Mittleres Erkrankungsalter	64 Jahre	58 Jahre
<b>Alle Tumorerkrankungen</b>		
<b>Jährliche Inzidenz</b>	<b>568,6/100.000</b>	<b>469,9/100.000</b>
<b>Mittleres Erkrankungsalter</b>	<b>69 Jahre</b>	<b>69 Jahre</b>

**Tabelle 3: Rohe Inzidenzen und mittleres Erkrankungsalter für möglicherweise mit JIA assoziierten Tumorerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung [29, 31]**

Im Gegensatz zur adulten Form der rheumatoiden Arthritis ist die Datenlage zum generellen Krebsrisiko kindlicher Rheumapatienten nicht eindeutig. Die bisher umfangreichste Studie, die das Krebsrisiko bei Biologika-naiven JIA-Patienten untersucht, ist eine schwedische Kohortenstudie mit 9.027 Patienten [32]. Es ergab sich kein generell erhöhtes Krebsrisiko bei den zwischen 1969-2007 behandelten Teilnehmern. Jüngere Patienten, bei denen die Diagnose JIA innerhalb der letzten 20 Jahren gestellt wurde, hatten jedoch ein erhöhtes Krebsrisiko, insbesondere maligne Lymphome traten gehäuft auf [32].

In anderen Studien wurde keine Assoziation zwischen JIA und dem Malignomrisiko gefunden [33].

Zusätzlich zu einem womöglich generell höheren Krebsrisiko bei Patienten mit JIA werden in letzter Zeit insbesondere auch die Therapie mit Biologika (TNF-alpha-Blocker) international als krebsbegünstigend diskutiert [34-43]. Zwischen 2000 und 2008 wurden bei der US-amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) 48 Krebsfälle bei Kindern gemeldet, die möglicherweise mit TNF-alpha-Inhibitoren im Zusammenhang stehen, darunter 15 Malignome bei minderjährigen JIA-Patienten [44].

#### *1.1.4.3 Iridozyklitis*

Die JIA wird häufig von einer chronischen Iridozyklitis, einer schmerzlosen Entzündung des vorderen Augenabschnitts, begleitet [2]. Durch die chronische Entzündung entstehen Synechien (Verklebungen zwischen Linse und Iris), aus denen Störungen des Augeninnendrucks sowie Linsen- und Hornhauttrübungen resultieren. Unbehandelt greift die Erkrankung auch auf den hinteren Augenabschnitt über und kann so zu einer Visuseinschränkung bis hin zu einer Erblindung führen [45]. Bei jedem fünften Kind mit Iridozyklitis kommt es zu einem permanenten Visusverlust, 5-10% der Patienten sind von einer fast vollständigen Einbuße der Sehkraft auf mindestens einem Auge betroffen [46]. Besonders gefährdet sind Kinder mit einer frühkindlichen, ANA-positiven Oligoarthritis [47]. Die Hälfte dieser Patienten entwickelt eine Iridozyklitis [47]. Daher wird den JIA-Patienten mit frühkindlicher Oligoarthritis in den ersten Jahren eine Spaltlampenuntersuchung beim Augenarzt in 4-6 wöchigen Abständen empfohlen [48].

In 45% der Fälle tritt die Iridozyklitiden innerhalb des ersten Jahres der JIA-Erkrankung auf, weitere 50% in den nächsten fünf Jahren. Eine chronische Iridozyklitis kann jedoch auch schon vor Beginn der Arthritis vorliegen [49].

Im Gegensatz zur chronischen Iridozyklitis zeigen sich bei der akuten Verlaufsform typische Symptome wie konjunktivale Rötung, Schmerz, Lichtempfindlichkeit und Tränenfluss [45]. Die akute Iridozyklitis tritt gehäuft bei der Enthesitis-assoziierten Arthritis und der juvenilen Spondylarthritis auf [45].

#### *1.1.4.4 Amyloidose*

Bei 3-10% der JIA-Patienten kommt es durch den hochentzündlichen Verlauf zu einer Amyloidose. Bei dieser Erkrankung fällt das Akute Phase-Protein Serum-Amyloid-A vermehrt an und sammelt sich im Gewebe [48]. Es lagert sich zwischen den Zellen ab und führt zu einer Organinsuffizienz [1], die bevorzugt Niere, Leber, Herz und den Magen-Darmtrakt betrifft [50].

#### *1.1.4.5 Makrophagenaktivierendes Syndrom (MAS)*

Eine gefürchtete, aber sehr seltene Komplikation (ca. 100 dokumentierte Fälle), ist das Makrophagenaktivierende Syndrom (MAS). Dabei proliferieren ortständige, nicht maligne Makrophagen, sogenannte Histiocyten [51, 52]. Das MAS wird durch Virusinfekte oder Medikamente ausgelöst und beginnt mit hohem Fieber, Exanthemen und zerebralen Erscheinungen wie Kopfschmerzen und Krampfanfällen [1]. In 10-20% führt das Syndrom zum Tod durch Multiorganversagen [51].

#### *1.1.5 Lebensqualität von JIA-Patienten*

Die JIA beeinflusst, wie andere chronische Erkrankungen auch, nicht nur die körperliche Gesundheit, sondern auch die emotionalen, sozialen, intellektuellen und ökonomischen Aspekte des Lebens der Patienten und deren Angehörigen [53]. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass das physische und psychische Wohlbefinden von Kindern mit JIA im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen beeinträchtigt ist [53, 54].

Zwar leiden die JIA-Patienten nicht signifikant häufiger an Depressionen, funktionelle Einschränkungen führen jedoch zu psychischen Belastungen und erschweren die Teilhabe am sozialen Leben [9]. Zudem kann die Berufswahl eingeschränkt sein. In mehreren Langzeitstudien zeigte sich ein höherer Prozentsatz an Arbeitslosigkeit als in der Allgemeinbevölkerung, obwohl die Schulbildung vergleichbar war [55, 56].

Von schweren funktionellen Einschränkungen sind ca. 10% der JIA-Patienten betroffen, das heißt, sie sind im Alltag auf Hilfe angewiesen. Insgesamt verbesserte sich die Funktionsfähigkeit der JIA-Patienten in den letzten Jahrzehnen jedoch erheblich. Rund 60% der JIA-Patienten im jungen Erwachsenenalter geben heute an, unter keinen Einschränkungen zu leiden [9, 13].

## 1.2 Medikamentöse Therapie der JIA

Die antirheumatisch wirksamen Medikamente können in herkömmliche Medikamente und Biologika unterteilt werden.

### 1.2.1 Herkömmliche Medikamente

Bis zur Entwicklung der Biologika umfasste die JIA-Therapie vier Hauptgruppen- Nichtsteroidale Antirheumatika, Glucocortikoide, Basistherapeutika und Immunsuppressiva (Tabelle 4).

Herkömmliche Medikamente	
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ibuprofen</li><li>• Indometacin</li><li>• Naproxen</li><li>• Diclofenac</li></ul>
<b>Glucocorticoide</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Triamcinolonhexacetonid (Intraartikuläre Injektion)</li><li>• Prednisolon (Systemische Applikation)</li></ul>
<b>Basistherapeutika</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chloroquin/ Hydrochloroquin</li><li>• Sulfasalazin</li></ul>
<b>Immunsuppressiva/ Zytostatika</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Methotrexat</li><li>• Azathioprin</li></ul>

Tabelle 4: Herkömmliche medikamentöse Therapie der JIA [57, 58]

### *1.2.1.1 Nichtsteroidale Antirheumatika*

Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) hemmen die Bildung von Prostaglandin, dem Schlüsselenzym in der Entstehung von Schmerz, Fieber und Entzündungen [59]. NSAR wirken daher analgetisch (schmerzstillend), antiphlogistisch (entzündungshemmend) und antipyretisch (fiebersenkend) [59].

Nach Diagnose der JIA werden bei allen Formen der JIA NSAR als erstes Medikamente eingesetzt [58]. Obwohl es sich bei den NSAR vorwiegend um eine symptomatische Therapie handelt, kann eine Monotherapie vor allem bei Oligoarthritis ausreichen [60]. Zu den zahlreichen Nebenwirkungen, die in der Erwachsenenmedizin bekannt sind, kommen bei Kindern jedoch zudem spezifische Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit und Müdigkeit hinzu. Auch fallen die Kinder vermehrt durch Konzentrationsschwierigkeiten und Schulprobleme auf und Eltern berichten von Verhaltensauffälligkeiten, z.B. Aggressivität oder depressiven Verstimmungen [60].

### *1.2.1.2 Glucocorticoide*

Glucocorticoide werden heute bevorzugt lokal eingesetzt, beispielsweise als intraartikuläre Injektion in die größeren Gelenke. Eine intraartikuläre Injektion in ein entzündetes Kniegelenk führt bei über 80% der JIA-Patienten länger als ein halbes Jahr zu einer Remission. Die mittlere Remissionszeit beträgt 1,2 Jahre [61]. Nebenwirkungen sind lokale Atrophien des subkutanen Gewebes und Hypopigmentierungen [62-64].

Bei schwer erkrankten Kindern können Glucocorticoide auch kurzfristig systemisch als hochdosierte Pulstherapie gegeben werden [1]. Der längerfristige Einsatz von systemischen Glucocorticoiden muss wegen der starken Nebenwirkungen wie Wachstumsminderung, Stammfettsucht, Bluthochdruck und Osteoporose jedoch auf schwer kranke Kinder im Sinne einer Notfallmaßnahme beschränkt bleiben [57].

### *1.2.1.3 Basistherapeutika und Immunsuppressiva*

Mit „Basistherapeutika“, auch Langzeitantirheumatika genannt, wird eine langfristige Besserung oder Heilung der JIA angestrebt. Ihre Wirkung tritt meist erst nach zwei bis drei Monaten ein [60]. Als Basistherapeutika im engeren Sinne werden heute vor allem Chloroquin/Hydroxychloroquin und Sulfasalazin eingesetzt [65].

Chloroquin/Hydroxychloroquin, eigentlich klassische Antimalariamittel, sind besonders bei Oligoarthritis wirksam [60], Sulfasalazin hat einen Stellenwert in der Behandlung von HLA-B27-assoziierten Formen [66]. Goldsalze und D-Penicillamin sind bei Kindern prinzipiell nicht kontraindiziert, werden jedoch wegen des kritischen Nebenwirkungsprofils kaum noch eingesetzt [65].

Zu den Basistherapeutika im weiteren Sinne gehören auch Immunsuppressiva/Zytostatika. In der Kinder- und Jugendrheumatologie ist nur Methotrexat (MTX), nicht aber das in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen verwendete Medikament Azathioprin als Zytostatikum zugelassen [60]. MTX wirkt über eine Hemmung der Zytokinsynthese und gilt momentan als Goldstandard für die therapierefraktäre Polyarthritis [57, 58]. Die Wirkung setzt jedoch erst nach sechs bis acht Wochen ein und das Spektrum der Nebenwirkungen ist breit. Zu unerwünschten Effekten wie Übelkeit, Anstieg der Leberwerte und Dermatitis kommt die Tatsache, dass ein Drittel der Kinder wegen der rasch nach Einnahme auftretenden Übelkeit eine Abneigung gegen das Medikament entwickelt und die Einnahme aus „Ekel“ verweigert [60, 67, 68].

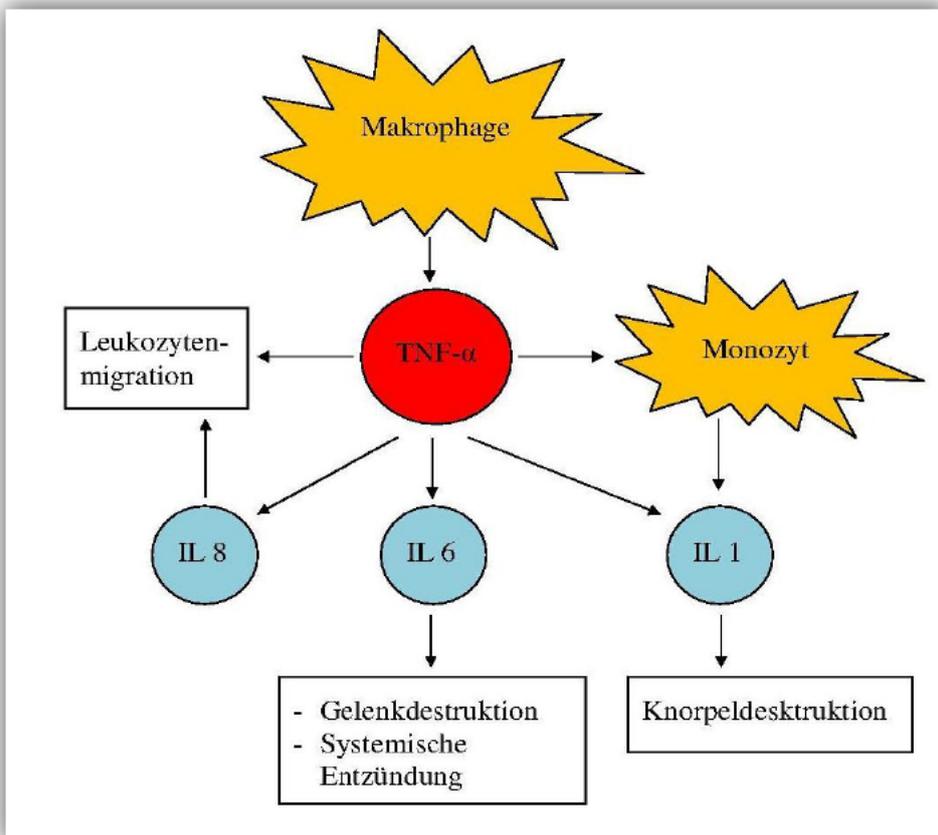
### 1.2.2 Biologika

Einen neuen Ansatz in der Therapie der JIA stellen die Biologika dar, hoch molekulare, rekombinante Proteine, die aus gentechnisch veränderten Zellen hergestellt werden [2, 69]. Zu der Gruppe der Biologika, die zur Therapie der Arthritis eingesetzt werden können, zählen Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmer, Interleukin-Antagonisten und T-Zell-Hemmer [70]. Für die JIA werden beinahe jährlich neue Biologika zugelassen. Aktuell sind drei Medikamente für die polyartikuläre Form und eine weitere für die systemische Form im Kindesalter zugelassen. Für mehrere andere, derzeit noch nicht zugelassene Substanzen, liegen ebenfalls Erfahrungen zur Anwendung bei Kindern vor (Tabelle 5).

<b>Biologika</b>			
<b>Medikament</b>	<b>Mechanismus</b>	<b>Indikation</b>	<b>Zulassung für Kinder</b>
Etanercept	Löslicher TNF-Rezeptor	Oligoartikuläre, polyartikuläre und enthesitisassoziierte JIA	Ja, für die polyartikuläre JIA ab dem 4. LJ
Adalimumab	Humanisierter Anti-TNF-Antikörper	Oligoartikuläre, polyartikuläre und enthesitisassoziierte JIA; Uveitis	Ja, ab dem 4. LJ
Abatacept	CTLA-4-Blockade auf T-Zellen	Polyartikuläre JIA	Ja, ab dem 6. LJ
Tocilizumab	Anti-IL6-Rezeptor-Antikörper	Morbus Still	Ja, ab dem 3. LJ
Infliximab	Chimärer Maus-Mensch-Antikörper	Polyartikuläre und enthesitisassoziierte JIA; Uveitis	Nein
Anakinra	IL-1-Rezeptor-Antagonist	Morbus Still	Nein
Canakinumab	IL-1-Rezeptor-Antagonist	Morbus Still	Nein
Rilonacept	IL-1 $\beta$ -Rezeptor	Morbus Still	Nein
Rituximab	Anti-CD20-Antikörper	Polyarthritits und Morbus Still bei fehlendem Ansprechen auf Anti-TNF-Therapie	Nein

**Tabelle 5: Biologika in der Therapie der JIA; Mechanismen, Indikation und Zulassung im Kindesalter [71]**

Bei der Entstehung der rheumatischen Entzündung spielt das Zytokin („Botenstoff“) Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) eine wichtige Rolle. Seine Funktion ist in Abbildung 1 vereinfacht dargestellt. TNF- $\alpha$  reguliert die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1 und IL-6) und lockt Leukozyten an. Wird die Wirkung von TNF-alpha vermindert, so wird die Entzündungsreaktion abgeschwächt [1].



**Abbildung 1: Die Rolle des TNF- $\alpha$  bei der Entzündungsreaktion [1, 2]**

Für die JIA sind die TNF- $\alpha$ -Hemmer Etanercept (Enbrel®) seit 2000 und Adalimumab (Humira®) seit September 2009 zugelassen. Infliximab (Remicade®) darf nur erwachsenen Patienten verschrieben werden [72].

Die Indikation für TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei JIA ist dann gegeben, wenn trotz Therapie mit konventionellen Basistherapeutika wie Methotrexat nach 6 Monaten weiterhin eine aktive Erkrankung besteht. Etanercept kann bei Kindern ab vier Jahren eingesetzt werden und wird wöchentlich subkutan verabreicht [1, 60].

Der Wirkstoff ist analog zu einem löslichen TNF- $\alpha$ -Rezeptor aufgebaut, fängt TNF- $\alpha$  ab und verhindert so eine Bindung an den membranständigen Rezeptor und damit die Entzündungsreaktion.

Adalimumab war ab 2003 zunächst für Kinder ab dem 13. Lebensjahr zugelassen, bevor 2011 die Zulassung auf JIA-Patienten ab 4 Jahren erweitert wurde [71].

Eine typische und häufige Nebenwirkung des TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sind Rötungen und Reizungen an der Einstichstelle, hinzu kommt eine gesteigerte Infektanfälligkeit, was zu einem gehäuften Auftreten von Tuberkulose, Pilzkrankungen und anderen Infektionen führt [1]. Zudem berichtete die Food and Drug Administration 2008 über Hinweise auf vermehrte Krebserkrankungen seit 1998 bei Kindern und Jugendlichen, die mit einer Kombination von TNF- $\alpha$ -Blocker und Immunsuppressiva behandelt wurden [73].

Neben den TNF- $\alpha$ -Blockern kann bei der systemischen Form der JIA auch der Interleukin-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab (RoActemra®) eingesetzt werden. Auch die Zulassung von Tocilizumab wurde von der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im Mai 2011 erweitert, so dass es nun Kinder ab zwei Jahren verschrieben werden kann [74]. Tocilizumab kann bei Patienten, die an einer aktiven, systemischen JIA leiden, in Kombination mit MTX oder allein angewendet werden, wenn eine Unverträglichkeit gegen MTX besteht [74]. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist eine Infektion der oberen Luftwege [75].

## 2 Zielsetzung

Durch moderne Medikamente konnte die Behandlung der JIA in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert werden. Patienten, die in den 50er Jahren noch monatelang stationär behandelt werden mussten, im Rollstuhl endeten oder sogar frühzeitig starben, können heute meistens zufriedenstellend therapiert werden [9]. Doch trotz dieser Errungenschaften ist die JIA weiterhin eine schwere Erkrankung, die zu zahlreichen Komplikationen führen kann und das Leben der betroffenen Kinder beeinträchtigt.

Ziel dieser Arbeit war es, zwei für die Patienten bedeutende Aspekte der JIA näher zu untersuchen: das Auftreten von Wachstumsstörungen und der Einfluss der JIA auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Geschwister.

Hierfür wurden die Fragebögen der GAP-RIEL-Studie mit folgenden Fragestellungen analysiert:

- Treten bei JIA-Patienten gehäuft Wachstumsstörungen auf?
- Wie hoch ist der Prozentsatz der kleinwüchsigen Patienten im Erwachsenenalter?
- Bestehen medikamentös bedingte Unterschiede innerhalb der Patientengruppe?
  
- Ist die Lebensqualität der JIA-Patienten im Vergleich zu ihren Geschwistern und zu anderen chronisch Kranken gemindert?
- Welche Parameter nehmen Einfluss auf die Lebensqualität?

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienpopulation**

Die Probanden der retrospektiven Kohortenstudie GAP-RIEL stammen aus dem Patienten-Register des DZKJR, welches ca. 15.000 Patienten umfasst, die seit 1952 (Gründungsjahr der Klinik) in der Rheumaklinik Garmisch-Partenkirchen behandelt wurden. Die Patienten sind oft von einer besonders schweren JIA betroffen und stammen vorwiegend aus dem süddeutschen Raum, aber auch aus allen anderen Teilen der Bundesrepublik Deutschland sowie aus dem Ausland (vorwiegend aus Österreich, Schweiz, Italien). In der vorliegenden Untersuchung wurden jedoch nur die Patienten einbezogen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Deutschland wohnten. Personen, die später ihren Wohnsitz ins Ausland verlegten, wurden zur Vereinfachung der Kontaktierung ebenfalls nicht angeschrieben.

### **3.2 Stichprobenziehung**

Nachdem die Studie von der Ethikkommission des Klinikums der Ludwig-Maximilian-Universität München geprüft wurde und im August 2009 ein positives Votum erhielt, begann im selben Jahr die Stichprobenziehung.

Das DZKJR verfügt über zwei Archive. Ein altes Archiv, indem die Patientenakten von 1952 bis ca. 1970 lagern, und eine neues Archiv mit Patientenakten ab 1970. Da von beiden Archiven alphabetisch sortierte Übersichtslisten vorhanden sind, konnte allen Patienten des DZKJR eine Nummer zugeordnet werden. Die Stichprobenziehung erfolgte dann indem mit Excel die jeweils benötigte Anzahl an Nummern generiert wurde. 14% der Probanden-Adressen wurden aus dem alten Archiv gewählt, 86% aus dem neuen Archiv.

Die Bruttostichprobe sollte insgesamt 400 Patienten des DZKJR umfassen, eingeteilt in drei Studiengruppen. Die Studiengruppen wurden aufgrund weiterer Fragestellungen der GAP-RIEL-Studie so gewählt, dass ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Patienten mit und ohne Biologikaeinnahme entstand.

Ab dem Jahr 2000 wurden JIA-Patienten im DZKJR mit TNF-alpha-Inhibitoren (Etanercept) behandelt. Die Hälfte der Studienpopulation (Studiengruppe 1) bestand daher aus Patienten, die vor der Zulassung der Biologika in Garmisch behandelt wurden, also im Zeitraum von 1952 bis 1999. Bei der anderen Hälfte erfolgte die Erstvorstellung in Garmisch nach 1999 (Studiengruppe 2 und 3).

Alle Patienten, denen im DZKJR Etanercept verschrieben wurden, werden in der sogenannten Enbrelliste geführt. Zum Zeitpunkt der Stichprobenziehung umfasste diese Liste 137 Patienten. Von diesen Patienten wurden 100 Personen zufällig ausgewählt, denen 100 gleichaltrige Teilnehmer, die auch zwischen 2000 und 2008 behandelt wurden, gegenübergestellt wurden.

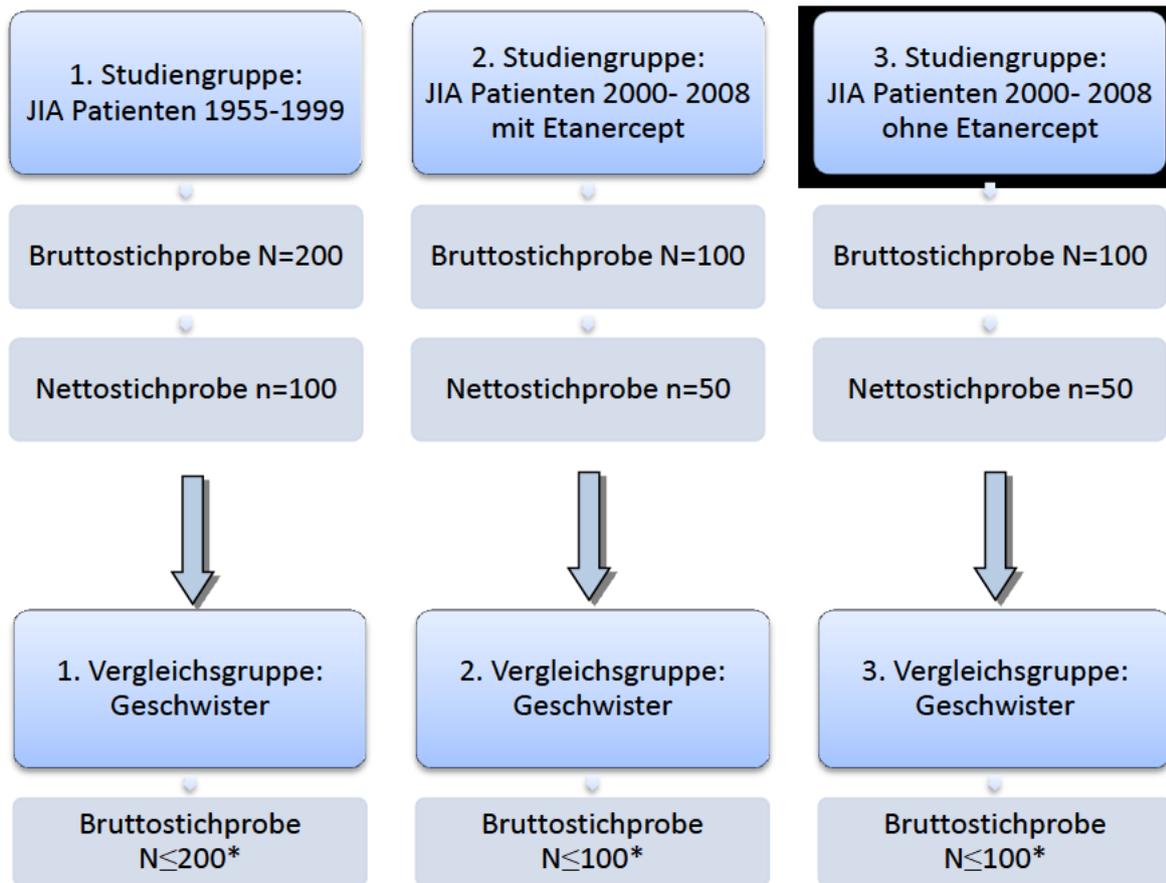
Der Zielpopulation setzte sich also aus folgenden Studiengruppen zusammen:

- Patientengruppe 1 (P1): zufällig ausgewählte JIA Patienten, die zwischen 1952 und 1999 am DZKJR in Behandlung waren; Bruttostichprobe  $n = 200$
- Patientengruppe 2 (P2): zufällig ausgewählte JIA Patienten, die zwischen 2000 und 2008 am DZKJR behandelt wurden und *nicht mit Etanercept* behandelt wurden; Bruttostichproben = 100
- Patientengruppe 3 (P3): zufällig ausgewählte JIA Patienten, die zwischen 2000 und 2008 am DZKJR behandelt wurden und *mit Etanercept* behandelt wurden; Bruttostichprobe  $n = 100$

Als Vergleichspopulation wurden die Geschwister der Patienten gewählt, da sie den gleichen Genpool besitzen und meist im selben Haushalt und somit unter ähnlichen kindlichen Umweltbedingungen aufgewachsen sind. Unterschiede in der Lebensqualität und der Körpergröße können daher eher auf die Erkrankung bzw. deren Therapie zurückgeführt werden.

Es ergeben sich folgende Vergleichsgruppen (Abbildung 2):

- Vergleichsgruppe 1: Geschwister aus P1, das dem jeweiligen Patienten bzgl. Geschlecht und Alter am ähnlichsten ist; Bruttostichprobe  $n \leq 200$
- Vergleichsgruppe 2: Geschwister aus P2, das dem jeweiligen Patienten bzgl. Geschlecht und Alter am ähnlichsten ist; Bruttostichprobe  $n \leq 100$
- Vergleichsgruppe 3: Geschwister aus P3, das dem jeweiligen Patienten bzgl. Geschlecht und Alter am ähnlichsten ist; Bruttostichprobe  $n \leq 100$



**Abbildung 2: Stichprobenziehung von Probanden und Vergleichsgruppen**

\* genaue Bruttostichprobe der Geschwister ist unbekannt, da die Anzahl der Patienten mit Geschwistern nicht bekannt ist.

### **3.3 Adressenrecherche**

Die Adressen der Studiengruppe 1 und 2 wurden von der Autorin dieser Arbeit von den Papierakten in eine Excel-Tabelle übertragen. Die Adressen der Studiengruppe 3 wurden über die SAP-Software des Krankenhauses recherchiert.

Anfangs umfasste die Zufalls-Stichprobe insgesamt 470 Patienten. Bei Probanden, die das Biologikum Enbrel eingenommen hatten (Studienpopulation 3), waren die Diagnosen in der Enbrelliste aufgeführt. Patienten, die laut dieser Liste unter einer anderen Krankheit als JIA litten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Auch Patienten, die zur Zeit der Krankenhausaufenthalte oder der Kontaktierung nicht in Deutschland gelebt hatten, wurden nicht angeschrieben, so dass der Stichproben-Umfang schließlich 423 Patienten betrug.

Da bei den Adressen der älteren Patienten (Studiengruppe 1, 1952-1999) davon ausgegangen werden konnte, dass ein Großteil der Probanden inzwischen verzogen waren, wurde im Internet recherchiert, ob unter der angegebenen Adresse noch Personen mit dem gleichen Nachnamen wohnten [76]. Bei erfolgreicher Internetrecherche (30%) wurden die Telefonnummern in der Excel-Tabelle ergänzt und die Anwohner telefonisch kontaktiert, um die Adresse zu verifizieren. Zehn Adressen konnten dadurch aktualisiert werden, bei 43 Patienten stimmte die Adresse, bei weiteren 19 Adressen wohnten die Eltern noch unter der alten Adresse und wollten den Fragebogen an ihre Kinder weiterreichen. Drei Patienten waren verstorben. Den übrigen 70% der Studiengruppe 1 wurde der Fragebogen an die zuletzt im DZKJR erfasste Adresse zugesandt.

Unter den Probanden aus dem alten Archiv waren 54 Patienten, bei denen bei veralteter, vierstelliger Postleitzahl keine gültige Adresse ermittelt werden konnte. Bei 87 Patienten kamen die Fragebögen wegen nicht mehr aktuellen Adressen zurück. Somit konnte letztendlich bei 282 Patienten eine Adresse mit gültiger Postleitzahl ermittelt und der Fragebogen zugesendet werden.

### **3.4 Untersuchungsablauf**

#### **3.4.1 Kontaktierung**

Die 282 Probanden wurden schriftlich-postalisch kontaktiert und der Rücklauf der Fragebogen wurde in einer Access-Datenbank erfasst.

Nach dem Erstanschreiben erfolgte nach zehn Tagen ein Erinnerungsschreiben an alle Non-Responder. Nach weiteren zehn Tagen wurden die Patienten, die noch nicht geantwortet hatten, nochmals mit einem Erinnerungsschreiben und einem Ersatzfragebogen kontaktiert. Ca. sechs Wochen nach Erstkontakt erfolgte eine telefonische Erinnerung mit der Möglichkeit, den Fragebogen telefonisch zu beantworten. Es wurde bis zu fünf Mal innerhalb von zwei Wochen an unterschiedlichen Wochentagen und zu verschiedenen Uhrzeiten versucht, die Non-Responder persönlich am Telefon zu erreichen. Falls die Probanden am Telefon nicht dazu motiviert werden konnten, den Fragebogen auszufüllen, wurde nach Gründen für die Nichtteilnahme gefragt.

#### **3.4.2 Anschreiben an die Probanden**

Jedem Probanden wurde eine dreistellige ID-Nummer zugeordnet und jeder erhielt postalisch folgende Unterlagen:

- Anschreiben (Anhang 8.1)
- detaillierte Anleitung zum Ausfüllen des Fragebogens (Anhang 8.2)
- Patientenfragebogen inklusive abtrennbare Einverständniserklärung, jeweils etikettiert mit persönlicher ID-Nummer (Anhang 8.4)
- Geschwisterfragebogen inklusive abtrennbare Einverständniserklärung, jeweils etikettiert mit persönlicher ID-Nummer (Anhang 8.5)
- portofreies Rücksendekouvert

In dem Anschreiben wurden die Gründe und Ziele der Studie erläutert. Hierbei wurde auf Einflüsse der JIA auf die Lebensqualität der Patienten und mögliche Folgeerkrankungen eingegangen, jedoch nicht explizit auf maligne Erkrankungen, um eine Antwortverzerrung (response bias) zu vermeiden.

Die Kontaktierung wurde dadurch begründet, dass die Probanden in der Kartei des DZKJR geführt werden. Der Zusammenhang zwischen GAP-RIEL Studie und dem Aufenthalt im DZKJR wurde durch die Verwendung beider Logos betont. Sowohl die Adressdaten der Studienleitung in München als auch die Adresse des DZKJR wurden angegeben. Für Rückfragen war eine Telefonnummer angegeben.

Zudem wurden die Patienten im Anschreiben gebeten, den zweiten Fragebogen an eines ihrer Geschwister weiterzugeben. Gefragt wurde nach einem Geschwister, das nach Möglichkeit das gleiche Geschlecht wie der JIA-Patient hatte und ein möglichst ähnliches Alter aufwies.

Bei Kindern unter 16 Jahren wurde ein zusätzliches Anschreiben beigelegt, in dem die Ziele der Studie kindgerecht erläutert wurden (Anhang 8.3). Bei minderjährigen Studienteilnehmern mussten sowohl ein Erziehungsberechtigter als auch der Teilnehmer die Einverständniserklärung unterzeichnen.

Die Einverständniserklärung informierte die Teilnehmer darüber, dass die Daten pseudo-anonymisiert wurden. Das bedeutet, dass alle Angaben der Probanden vertraulich und ohne Personenbezug behandelt wurden, was dadurch gewährleistet wurde, dass zur Analyse der Ergebnisse des Fragebogens nur die dem Probanden zugeordnete ID-Nummer verwendet wurde. Betont wurden die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Möglichkeit, die Einverständniserklärung jederzeit zu widerrufen. Die Teilnehmer, die ankreuzten, für weitere Informationen zur Verfügung zu stehen, wurden um die Angabe ihrer Adresse und Telefonnummer gebeten.

### 3.4.3 Fragebogen und Zielkriterien

Der Fragebogen für die JIA-Patienten, der von der Autorin dieser Arbeit in Zusammenarbeit mit dem DZKJR entwickelt wurde, umfasste 18 Seiten und 57, zum überwiegenden Teil geschlossene Fragen. Bei dem Geschwister-Bogen entfielen Fragen zur Verlauf der JIA und der medikamentösen Therapie, so dass er nur 14 Seiten lang war und 52 Fragen enthielt.

Ein Großteil der Fragen von folgenden, bereits validierten Fragebögen übernommen wurde:

- Studie in Ost- und Westdeutschland zu beruflichen Allergierisiken (SOLAR) [77]
- Studie zu Chronischen Autoimmunerkrankungen und Tierkontakt (CAT) [78]
- Herz- und Kreislaufstudie Region Augsburg, MONICA-Projekt der Weltgesundheitsorganisation [79]
- Ländliche Umgebung und Kinder – Allergiestudie (LUKAS) [80]
- Niedersächsische Lungenstudie (NILS) [81]
- SF-12 Fragebogen zum Gesundheitszustand [82]

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des SF-12 Fragebogens erhoben, einer Kurzform des SF-36 Healthsurveys. Er erfasst acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit, unter anderem die körperliche und soziale Funktionsfähigkeit, das psychische Wohlbefinden, die Vitalität und Schmerzen. Gefragt wird unter anderem nach dem Gesundheitszustand im Allgemeinen, nach Einschränkungen im Alltag durch körperliche oder seelische Probleme und Einschränkungen sozialer Kontakte durch den Gesundheitszustand.

Zudem können zwei Summenwerte gebildet werden, die Auskunft über die psychische und körperliche Gesundheit geben. Die Subskalen und die Summenwerte werden in Skalenwerte zwischen 0 und 100 transformiert [82].

Eingeteilt waren die Fragen des Fragebogens in fünf Unterpunkte:

- Allgemeines (Geburtstag, Wohnort im 1. Lebensjahr, Geschlecht, Größe und Gewicht)
- Lebensqualität (SF-12 Gesundheitssurvey)
- Gesundheit (JIA, Morgensteifigkeit, Psoriasis, Mononukleose, Krebs)
- Familie (Anzahl der Geschwister, JIA in der Familie, Krebs in der Familie)
- Sonstiges (Risikofaktoren für Malignome, Ausbildung).

Bei den JIA- Patienten wurde zusätzlich nach Art und Verlauf der Erkrankung sowie nach Medikamenteneinnahme gefragt. Dabei wurde gezielt auch nach der Einnahme von Immunsuppressiva/Zytostatika und Biologika gefragt.

#### *3.4.4 Vortest des Fragebogens*

Um die Verständlichkeit des Fragebogens zu testen, wurde der Bogen zunächst an einer kleinen Probandengruppe getestet. Hierzu wurden erwachsene Rheuma-Patienten (n=5) in der rheumatologischen Ambulanz der Poliklinik des Klinikums der LMU München sowie, als Vergleichsgruppe, nicht an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten aus der Poliklinik des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (n=5) befragt. Im Anschluss an das Ausfüllen gaben die Testpersonen an, wie viele Minuten sie benötigt hatten, ob die Erklärung zum Fragebogen leicht verständlich sei und bei welchen Fragen Unklarheiten bestanden hatten. Der Vortest ergab, dass der Fragebogen in ca. 30 Minuten ausgefüllt werden konnte.

Aufgrund des Vortests wurden kleine Änderungen vorgenommen, die die Antwortmöglichkeiten besser erklärten. Beispielsweise wurden die Untersuchungsmethode Computertomographie näher beschrieben, um sie gegen die Magnetresonanztomographie abzugrenzen („Das CT dauert einige Sekunden und ist leise“).

#### *3.4.5 Archivrecherche*

Ergänzend zu den im Fragebogen erhobenen Daten wurde von der Autorin dieser Arbeit eine Archivrecherche im DZKJR durchgeführt. Zum einen schloss die Recherche alle Patienten ein, die angegeben hatten, nicht wegen einer JIA im DZKJR behandelt worden zu sein. Wegen welcher Erkrankung sie im DZKJR waren, wurde mit Hilfe ihrer Krankenakte ermittelt. Zum anderen wurde die Diagnose aller Teilnehmer recherchiert, die die genaue Form der JIA nicht angegeben hatten. Somit konnten die Angaben der Patienten bezüglich ihrer Erkrankung mit den im Krankenblatt aufgeführten Diagnosen verglichen werden und Aussagen zur Validität des Fragebogens getroffen werden.

### **3.5    *Statistische Auswertung***

#### **3.5.1    *Dateneingabe und deskriptive Auswertung***

Die Dateneingabe erfolgte durch die Autorin dieser Arbeit und durch studentische Hilfskräfte des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin pseudo-anonymisiert in Doppelingabe in eine ACCESS-Datenbank (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Nach einem Fehlerabgleich mit Hilfe des Programmes Synchronizer 9.5 (XL Consulting GmbH, Optikon, Schweiz), wurden die Daten in das Statistikprogramm SPSS (IBM Corporation, Somers, NY) übertragen.

Anschließend wurde die Daten deskriptiv mit der Software SPSS (IBM Corporation, Somers, NY) ausgewertet.

#### **3.5.2    *Körpergröße***

Die Körpergröße jedes Probanden wurde in Perzentilenkurven eingetragen [83]. Teilnehmer die sich noch im Wachstum befanden (< 18 Jahre) wurden getrennt von volljährigen Teilnehmern betrachtet. JIA-Patienten und ihre Geschwister wurden auf den Anteil kleinwüchsiger Probanden (< 3. Perzentile) mit einem Chi-Quadratstest verglichen [17].

### 3.5.3 *Lebensqualität*

Der psychische und körperliche Summenwert des SF-12 wurde computergestützt nach einer Gewichtung der Einzelfragen berechnet [84]. Der Vergleich der Summenwerte der Patienten und Geschwister erfolgte per t-Test. Zudem wurden die Summenwerte der Teilnehmer mit Referenzwerten (Allgemeinbevölkerung, Vergleichspopulation mit chronischer Erkrankung) verglichen.

Um Faktoren, die möglicherweise mit der Lebensqualität assoziiert sind, ermitteln zu können, wurde das statistische Verfahren der logistischen Regression eingesetzt. Dieses Verfahren ermöglicht es, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines bestimmten Endereignisses basierend auf mehreren Einflussgrößen zu modellieren [15]. Von einer relevant erniedrigten Lebensqualität wurde ausgegangen, wenn der Summenwert des Probanden im unteren Quartil ( $\leq 25\%$ ) lag. Die betrachteten Einflussgrößen waren Alter, Geschlecht, Form der JIA, Anzahl der CTs, Biologika-Einnahme und systemische Glucocorticoid-Einnahme. Die Lebensqualität der Geschwister wurde ebenfalls ausgewertet und mit der der Patienten verglichen.

Neben dem Summenwert wurden auch Einzelfragen hinsichtlich Einschränkungen bei Alltagstätigkeiten durch Schmerzen und Einschränkungen des sozialen Kontakts deskriptiv ausgewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Teilnahmebereitschaft

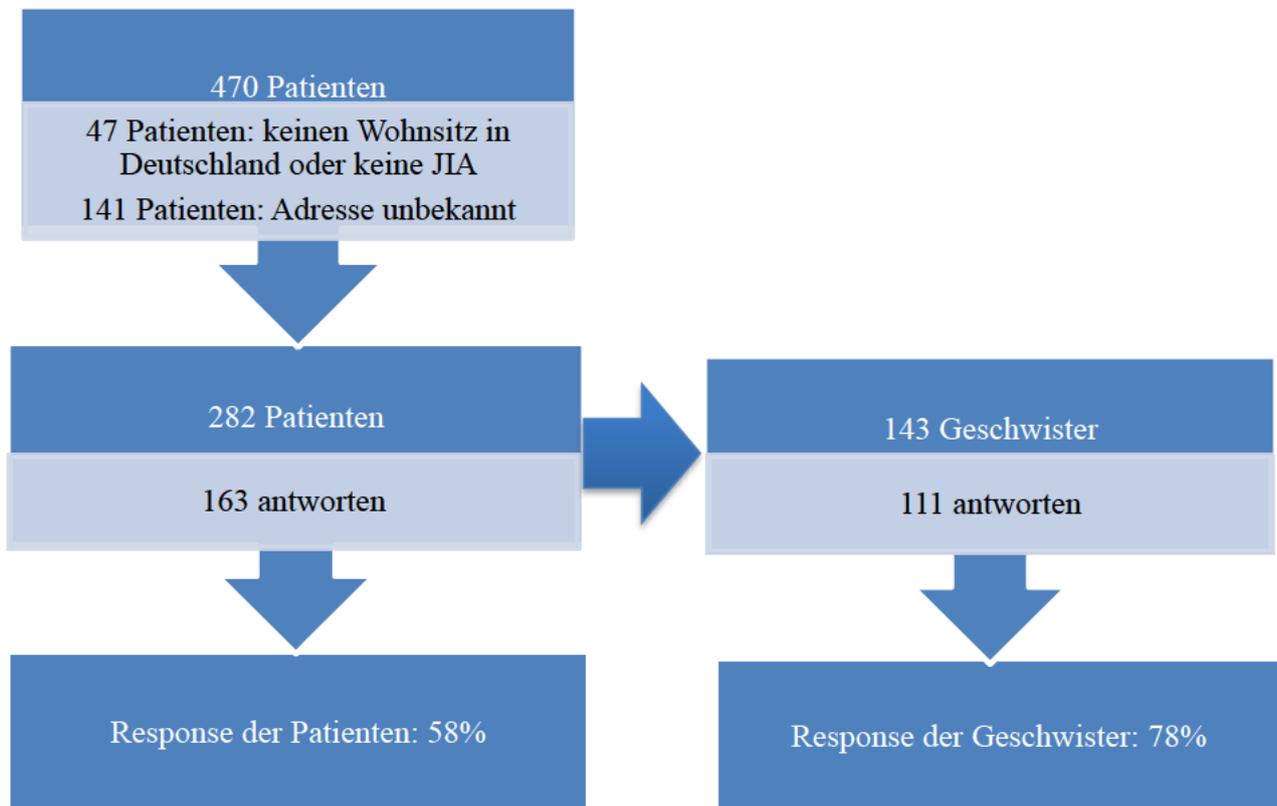
Von den 282 Fragebögen der JIA Patienten, die ihren Empfänger erreicht hatten, wurden 163 Fragebögen (58%) ausgefüllt zurückgesandt, wobei die Response der Patienten aus der Enbrelliste mit 62% am höchsten war. Die Response der Geschwister lag mit 78% noch über der Response der JIA-Patienten (Tabelle 6).

Studienpopulation	Zustellbare Fragebögen (n)	Ausgefüllte Fragebögen (n)	Response (%)
Patienten 1952-1999 (P1)	98	53	59
Geschwister der Patienten P1	49	33	67
Patienten 2000-2008 ohne Enbrel (P2)	86	44	51
Geschwister der Patienten P2	39	36	92
Patienten 2000- 2008 mit Enbrel (P3)	98	61	62
Geschwister der Patienten P3	55	42	76
<b>Patienten gesamt</b>	<b>282</b>	<b>163</b>	<b>58</b>
<b>Geschwister gesamt</b>	<b>143</b>	<b>111</b>	<b>78</b>

**Tabelle 6: Teilnahmebereitschaft nach Studiengruppe**

Die Telefonnummern von 51 der 119 primären Non-Responder (43%) konnten im Telefonbuch [76] ermittelt werden. Von ihnen wurden 92% telefonisch erreicht. Durch die telefonische Erinnerung konnte die Response der Patienten um 16% und die der Geschwister um 6% gesteigert werden. Als Gründe für die Nichtteilnahme wurden u.a. Zeitmangel oder fehlendes Interesse angegeben. Andere Patienten hatten bereits an einer ähnlichen Studie anderer Institute oder Kliniken teilgenommen oder wollten nicht an die Zeit der Erkrankung erinnert werden.

Von den 163 JIA-Patienten gaben 143 an, Geschwister zu haben. Da 111 Geschwisterfragebögen zurückgesandt wurden und davon ausgegangen werden kann, dass Patienten, die nicht geantwortet haben, auch den Geschwisterfragebogen nicht weitergegeben haben, liegt die Response des Geschwisterkollektivs bei 78% (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Response der JIA-Patienten und ihrer Geschwister**

## 4.2 Deskription

### 4.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Das Alter der Patienten lag zwischen 5 und 66 Jahren (Mittelwert = 23 Jahre, SD = 10,4), die Geschwister waren zwischen 6 und 48 Jahren alt (Mittelwert = 22 Jahre, SD = 9,7). In beiden Gruppen überwog der Anteil der weiblichen Teilnehmerinnen, bei den Patienten mit 67%, bei den Geschwistern mit 58%, wobei 65% der ursprünglich angeschriebenen Probanden weiblich waren.

### 4.2.2 Ausbildung und berufliche Situation

Annähernd die Hälfte der Teilnehmer (42% der Patienten und 45% der Geschwister) befand sich zum Zeitpunkt der Studie noch in der Ausbildung. Der Prozentsatz der berenteten oder arbeitslosen Teilnehmer lag mit 6% in der Patientengruppe höher als in der Geschwistergruppe (2%) (Abbildung 4).

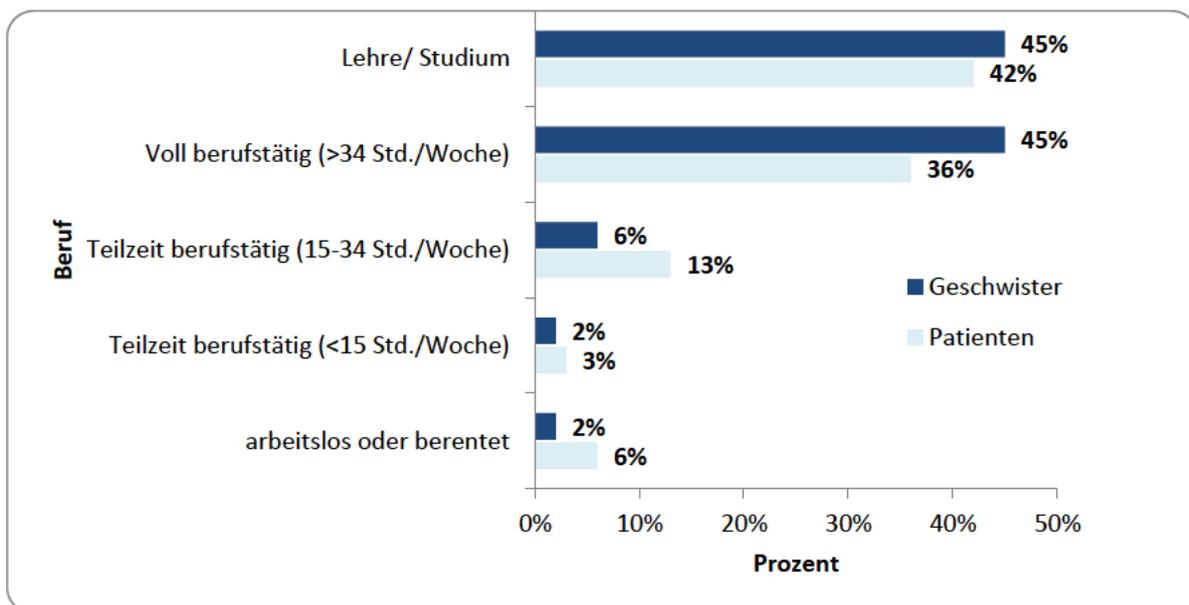


Abbildung 4: Beschäftigungsverhältnis von Patienten und Geschwistern in Prozent

Verglichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung war die Arbeitslosenquote und der Prozentsatz geringfügig Beschäftigter bei den JIA-Patienten tendenziell geringer (Tabelle 7).

Beschäftigungsverhältnis	Patienten (N=54)	Patienten (in Prozent %)	Allgemeinbevölkerung (in Prozent %)*
Voll berufstätig (>34 Std./Woche)	36	69	62
Teilzeit berufstätig (15-34Std./Woche)	12	21	16
Geringfügig beschäftigt (<15 Std./Woche)	3	6	14
arbeitslos	2	4	8

**Tabelle 7: Beschäftigungsverhältnisse der Patienten mit abgeschlossener Schulbildung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung; \*Durchschnitt aller erwerbsfähigen Deutschen >15 Jahren im Jahr 2008 [85-87]**

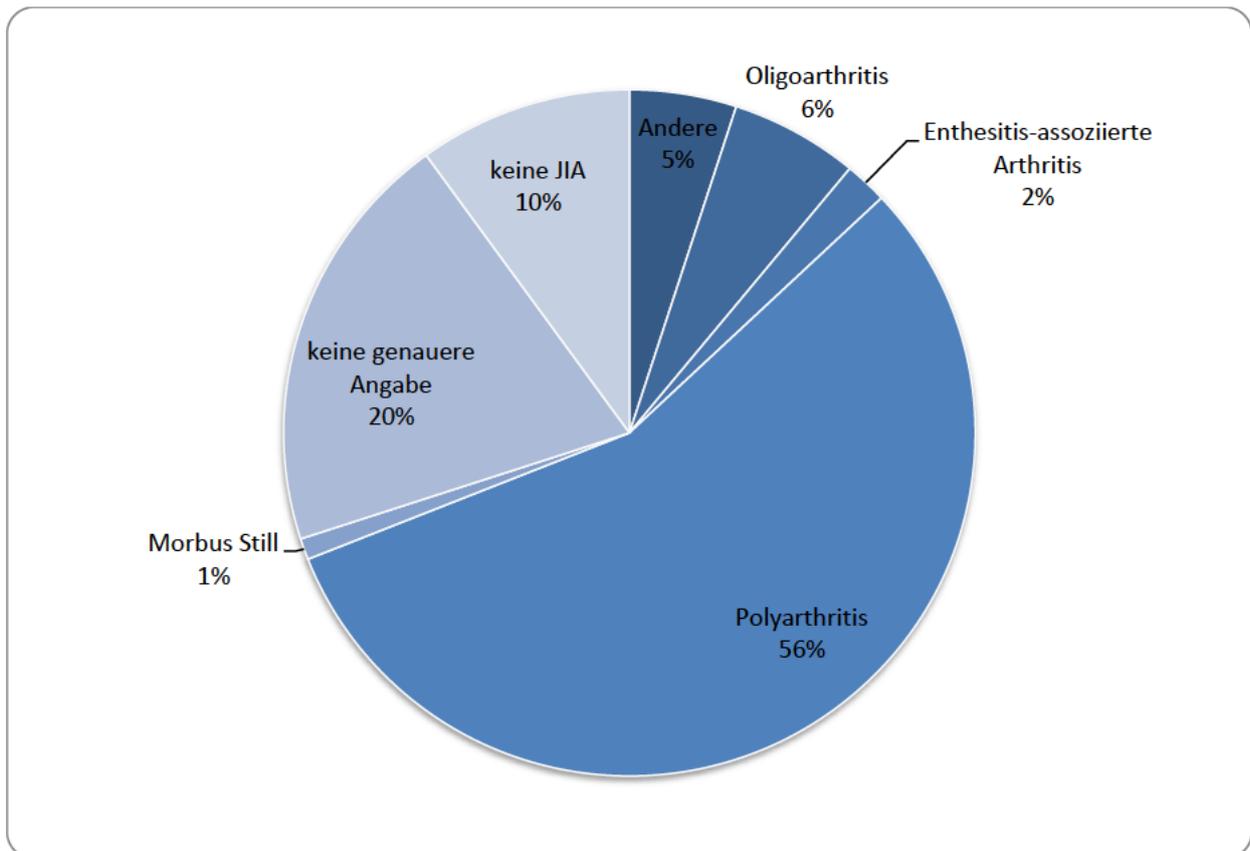
Bei den Teilnehmern mit bereits abgeschlossener Schulausbildung war die Verteilung der erreichten Abschlüsse zwischen Patienten und deren Geschwistern vergleichbar. Das mittlere Alter der Patienten mit abgeschlossener Schullaufbahn lag bei 27 Jahren. Daher wurden die Daten der Patienten mit dem deutschen Durchschnitt der 25-30-Jährigen verglichen. Auch hier ergab sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 8).

Höchster Bildungsabschluss	JIA-Patienten (in Prozent %)	Geschwister (in Prozent %)	Allgemeinbevölkerung (in Prozent %)*
Kein Schulabschluss	1	0	3
Hauptschulabschluss	20	15	20
Mittlere Reife	31	46	32
Abitur/ Fachabitur	48	39	45

**Tabelle 8: Bildungsabschlüsse der Patienten und Geschwister in Prozent; \* Durchschnitt der 25-30 Jährigen [88]**

### 4.3 Juvenile idiopathische Arthritis

Von den 90% der Probanden, die den Grund ihrer Behandlung im DZKJR angegeben hatten ( $n = 147$ ), wurden mehr als 50% wegen einer Polyarthritits behandelt (Abbildung 5), 20% machten keine genauere Angabe zur Form der JIA. Ein Patient gab an, sowohl an einer Oligo- als auch an einer Polyarthritits zu leiden, ein Patient gab sowohl eine Oligoarthritits, als auch einen Morbus Still an.

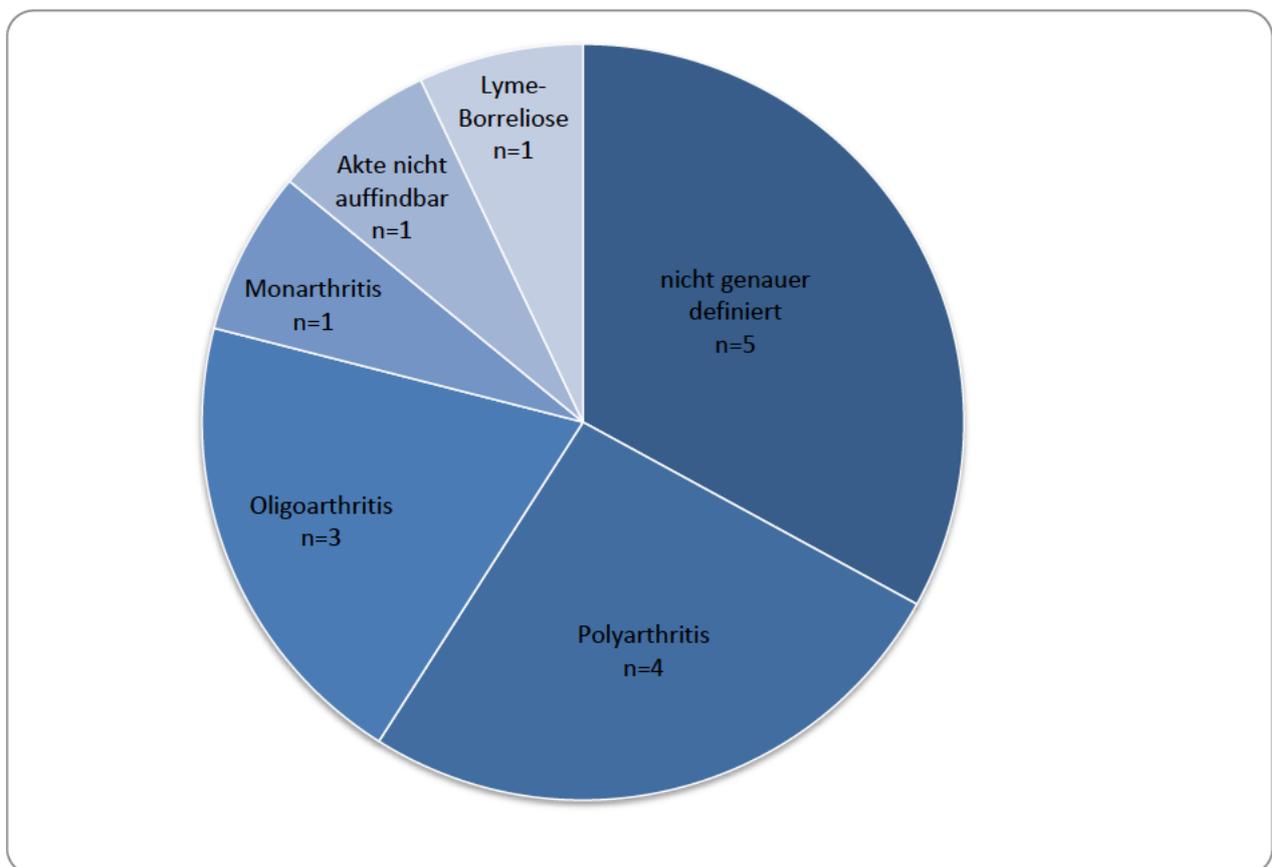


**Abbildung 5: Im DZKJR behandelte Erkrankung der teilnehmenden Patienten (n=163)**

Zu den 10% der Patienten, die angegeben hatten, im DZKJR nicht wegen einer JIA behandelt wurden, wurde eine Archivrecherche durchgeführt. Nur bei einem Patient, der im Fragebogen eine JIA Erkrankung verneint hatte, stand in den Krankenakten, dass eine RF-negative Oligoarthritits vorliege. Die restlichen Patienten hatten übereinstimmend mit den Akten des DZKJR andere Erkrankungen, die Angaben können also als valide betrachtet werden. Bei drei Patienten wurde ein Schmerzverstärkungssyndroms diagnostiziert. Zwei wurden wegen eines komplex regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) behandelt, die anderen wegen unspezifischen Gelenkschmerzen oder Arthritiden nach einer Streptokokkeninfektion. Des Weiteren waren unter diesen Probanden Patienten mit Kollagenosen (eine Entzündung des Bindegewebes),

Vaskulitiden (eine Entzündung der Gefäße), Osteomyelitiden (eine Entzündung des Knochens) und Coxitis fugax („Hüftschnupfen“). Zudem gab es einen Fall von rezidivierenden Fieberschüben und eine Reha-Behandlung nach einer Kreuzband-Operation.

Die Diagnose von 15 Patienten, die die Form der JIA nicht näher differenzierten, wurde ebenfalls anhand der Archivakten überprüft. In einem Fall wurde in Garmisch nicht JIA, sondern Lyme Borreliose diagnostiziert. Fünf der 14 juvenilen idiopathischen Arthritiden konnten auch im DZKJR nicht näher differenziert werden, einmal wurde eine Monoarthritis, dreimal wurden eine Oligoarthritis und viermal eine Polyarthritis festgestellt. Eine Akte war nicht auffindbar (Abbildung 6: Diagnose laut Krankenakte der Probanden, die ihre JIA-Form nicht genauer spezifiziert hatten (n=15)).



**Abbildung 6: Diagnose laut Krankenakte der Probanden, die ihre JIA-Form nicht genauer spezifiziert hatten (n=15)**

Auch 7% der Geschwister gaben an, selbst an einer JIA zu leiden. In den folgenden Auswertungen wurde sie nicht berücksichtigt, ebenso wie die 10% der Patienten, die nicht wegen einer JIA in Garmisch behandelt wurden. Auch die Geschwister der Patienten, die nicht an einer JIA leiden, wurden von der Studie ausgeschlossen. Daraus ergaben sich für die folgenden Auswertungen folgende Probandenzahlen: 145 JIA-Patienten und 89 Geschwister-Kontrollen.

#### 4.4 Medikamenteneinnahme

In den letzten 12 Monaten hatten 65% der JIA Patienten Medikamente zur Behandlung ihrer JIA eingenommen. Ob Patienten Basistherapeutika, Immunsuppressiva oder Glucocorticoide im Laufe ihres Lebens länger als drei Monate eingenommen hatten, wurde ebenfalls abgefragt (Abbildung 7).

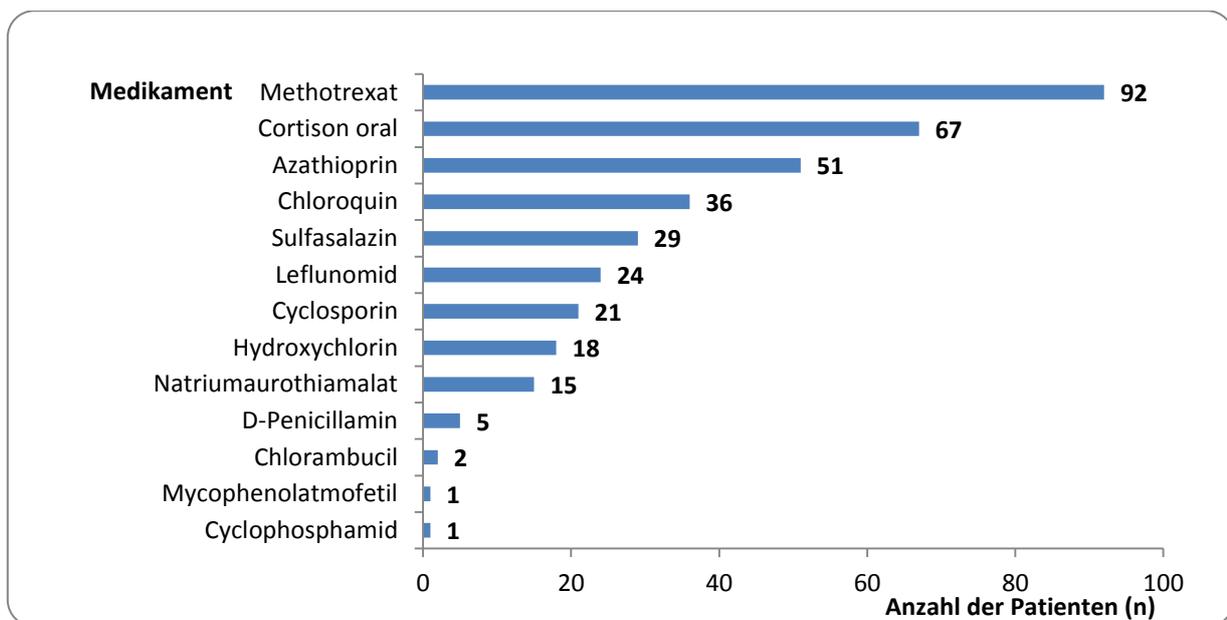


Abbildung 7: Anzahl der Patienten (n), die das jeweilige Medikament > 3 Monate genommen haben

Bezüglich der Biologika sollten die Patienten angeben, ob und wenn ja, wie viele Monate sie diese eingenommen hatten. Die Hälfte erhielten ein oder mehrere Medikamente aus der Gruppe der Biologika, wobei primär (80%) Etanercept eingenommen wurde (Tabelle 9).

N*=73	n	Prozent %	Durchschnittliche Einnahmezeit in Monaten
Etanercept	65	90	36
Adalimumab	23	31	12
Infliximab	10	14	18
Anakinra	4	5	27

**Tabelle 9: Biologikaeinnahme und durchschnittliche Einnahmedauer; \* nur mit Biologika behandelte Patienten**

In der Patientengruppe P1 (1952-1999) gaben 19%, in der Patientengruppe P2 (2000-2008 ohne Etanercept) und in der Patientengruppe P3 (2000-2008 mit Etanercept) 97% an, Biologika erhalten zu haben.

Anschließend wurden die Patienten gefragt, wie sicher sie sich bei den Angaben zur Medikation seien (Tabelle 10). Insgesamt konnten sich 71% der Patienten gut oder sehr gut an die Medikamenteneinnahme erinnern. In der Gruppe P1 (JIA-Patienten 1955-1999) waren es 55%, in der Gruppe P2 (JIA-Patienten 2000-2008 mit Etanercept) 67% und in der Gruppe P3 (JIA-Patienten 2000-2008 ohne Etanercept) 89%.

N=146		n	%
Gültig	Überhaupt nicht	5	3,6
	Nicht gut	14	10,1
	Mäßig gut	21	15,2
	gut	57	41,3
	Sehr gut	41	29,7

**Tabelle 10: Erinnerung an die Medikamenteneinnahme (fehlende Angaben n=8)**

#### 4.5 Körpergröße

Von den 58 Rheumapatienten, die sich noch im Wachstum befanden (<18 Jahren), lagen 8 (14 %) mit ihrer Körpergröße unter der 3. Perzentile und waren somit kleinwüchsig. Weitere 6 (10%) lagen unter der 10. Perzentile. Bei den minderjährigen Geschwistern (n=48) lag nur ein Kind unter der 3. Perzentile (2 %) (Tabelle 11). Bei den minderjährigen Rheumapatienten trat Kleinwüchsigkeit demnach statistisch signifikant häufiger als bei ihren Geschwistern auf ( $p \text{ Chi}^2 < 0,05$ ).

	n	< 3. Perzentile	< 10. Perzentile		n	< 3. Perzentile	< 10. Perzentile
Alle minderjährigen Patienten	58	8 (14%)	6 (10%)	Minderjährige Geschwister	48	1 (2 %)	2 (4%)
Minderjährige Patienten mit Glucocorticoidbehandlung	22	4 (18%)	1 (5%)				
Minderjährige Patienten ohne Glucocorticoidbehandlung	36	4 (11%)	5 (14%)				
Volljährige Patienten	101	2 (2%)	3 (3%)	Volljährige Geschwister	61	1 (2%)	1 (2%)
<b>Patienten gesamt</b>	<b>159</b>	<b>10 (6%)</b>	<b>11 (7%)</b>	<b>Geschwister gesamt</b>	<b>109</b>	<b>2 (2%)</b>	<b>3 (3%)</b>

**Tabelle 11: Körpergröße der minderjährigen Studienteilnehmer- Lage auf der Perzentilenkurve**

Von den 22 minderjährigen JIA- Patienten, die systemisch Glucocorticoide erhalten hatten, waren 18% kleinwüchsig. Der Anteil der kleinwüchsigen Kinder in der Gruppe ohne Glucocorticoide lag bei 11%. Minderjährige Patienten, die Biologika eingenommen hatten, waren zu 15% kleinwüchsig. Weder die Einnahme von Glucocorticoiden noch die von Biologika war statistisch signifikanten mit der Körpergröße assoziiert.

Der Prozentsatz der erwachsenen, kleinwüchsigen JIA Patienten war deutlich geringer (Tabelle 11). Nur 2% (n=2) der volljährigen JIA Patienten waren kleinwüchsig, bei ihren Geschwister waren es ebenfalls 2% (n=1) ( $p>0,05$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen Rheumapatienten und Geschwistern im Erwachsenenalter konnte nicht gezeigt werden ( $p>0,05$ ).

#### 4.6 Lebensqualität

Der SF-12 Summenwert, der die psychische Gesundheit beschreibt, unterschied sich zwischen Patienten und Geschwistern kaum ( $p= 0,21$ ), der Unterschied der körperlichen Summenscores war jedoch statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ) (Tabelle 12).

SF-12 Summenscore	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Psychische Gesundheit Patienten	126	22,70	67,18	49,42	8,99
Psychische Gesundheit Geschwister	86	27,95	60,92	51,29	7,46
Körperliche Gesundheit Patienten	126	19,64	63,62	47,2	9,08
Körperliche Gesundheit Geschwister	86	36,39	69,60	54,99	3,34

**Tabelle 12: SF-12: Psychische und körperliche Summenscores der Patienten und deren Geschwister**

Die Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die körperliche Lebensqualität der JIA-Patienten zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss des Geschlechts, der Biologikaeinnahme und der Anzahl der CT-Aufnahmen. Teilnehmerinnen lagen mit ihren Summenscores 16-mal häufiger im unteren Quartil als männliche Teilnehmer. Auch die Patienten, die Biologika eingenommen hatten oder CT-Untersuchungen erhalten hatten, gaben eine verminderte körperliche Lebensqualität an (Tabelle 13).

<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>
Frauen	<b>16,03</b>	3,19-80,51
Biologikaeinnahme	<b>9,43</b>	2,60-34,26
Anzahl der CTs $\geq$ 1	<b>4,09</b>	1,28-13,11
Kleinwuchs	4,66	0,75-29,01
Alter $\geq$ 18	0,95	0,28-3,17
Cortisoneinnahme	0,75	0,24-2,32
Polyarthritits	0,43	0,12-1,62

**Tabelle 13: Ergebnisse der multiplen logistischen Regression- mögliche Einflussfaktoren auf die körperliche Lebensqualität (N=126)**

Das Geschlecht war die einzige Variable, die mit der psychischen Lebensqualität statistisch signifikant assoziiert war (Tabelle 14).

<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>
Frauen	<b>8,41</b>	2,15-32,82
Anzahl der CTs $\geq$ 1	2,17	0,81-5,82
Biologikaeinnahme	1,67	0,62-4,52
Polyarthritits	1,39	0,47-4,15
Kleinwuchs	0,62	0,11-3,52
Cortisoneinnahme	0,54	0,20-1,48
Alter $\geq$ 18	0,50	0,17-1,47

**Tabelle 14: Ergebnisse der multiplen, logistische Regression- mögliche Einflussfaktoren auf die psychische Lebensqualität (N=126)**

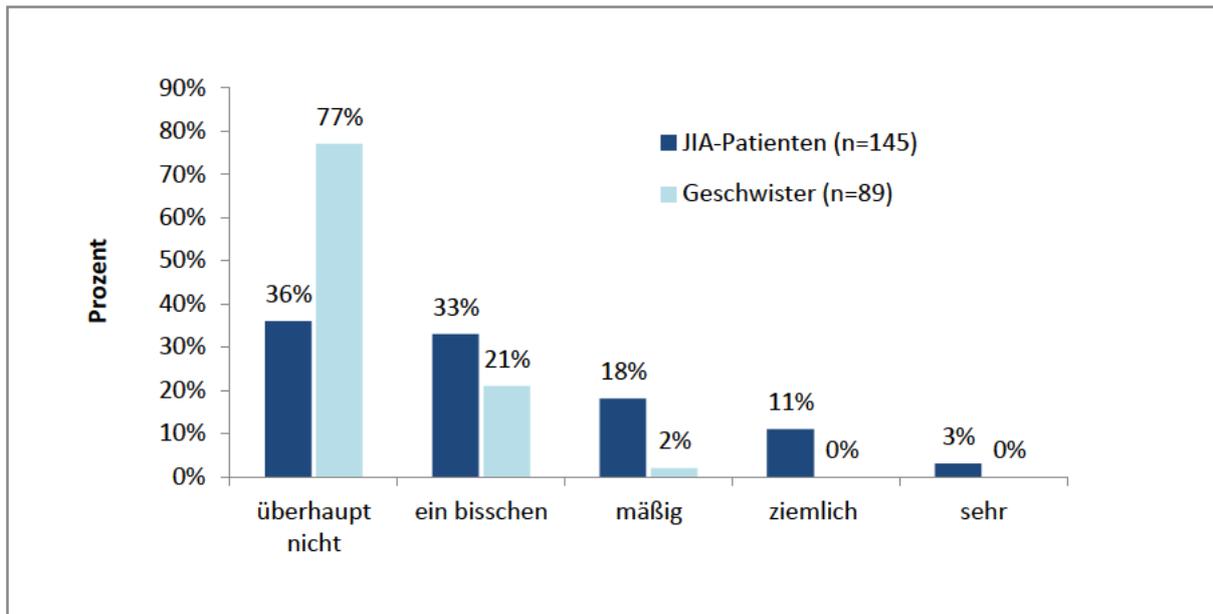
Ergänzend wurden die Daten der Studienteilnehmer mit den Mittelwerten der deutschen Allgemeinbevölkerung (Geschwister) bzw. einer Vergleichspopulation, die an einer akuten oder chronischen Erkrankung leidet (Patienten), verglichen.

Hierbei lag der körperliche Summenwert der Geschwister (M = 54,99) deutlich über dem der Allgemeinbevölkerung (M = 49,03). Im Hinblick auf ihren psychischen Summenwert lagen jedoch sowohl die Patienten- als auch die Geschwistergruppe leicht unter den Werten ihrer Vergleichspopulation (Tabelle 15).

SF-12 psychischer Summenwert	M	SD	SF-12 körperlicher Summenwert	M	SD
Allgemeinbevölkerung*	52,24	9,35	Allgemeinbevölkerung*	49,03	8,10
GAP-RIEL Geschwister	51,29	7,46	GAP-RIEL Geschwister	54,99	3,34
Vergleichspopulation mit akuter/chronischer Erkrankung*	51,24	8,80	Vergleichspopulation mit akuter/chronischer Erkrankung*	46,32	10,07
GAP-RIEL Patienten	49,42	8,99	GAP-RIEL Patienten	47,72	9,08

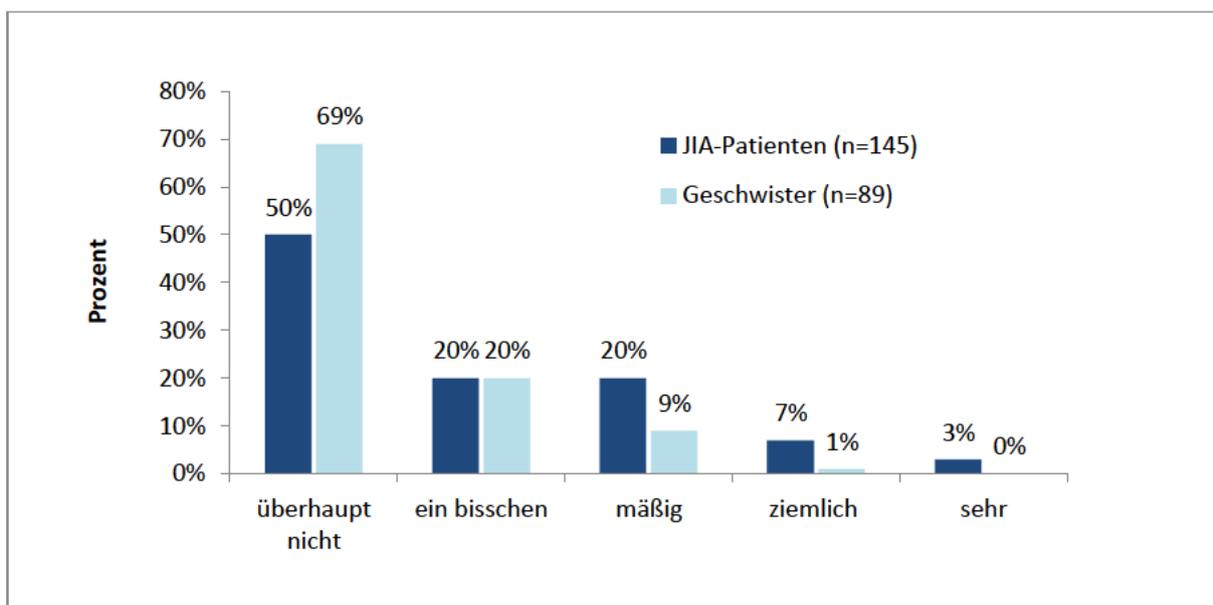
**Tabelle 15: SF-12 psychischer und körperlicher Summenwert in der Studienpopulation und der Allgemeinbevölkerung; M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; \*[89]**

Neben den Summenscores wurden auch Einzelaspekte der SF-12 Fragebögen genauer betrachtet. So wurden die Angaben zu Schmerzen in den letzten vier Wochen und daraus resultierende Einschränkungen im beruflichen und häuslichen Alltag zwischen den JIA Patienten und deren Geschwistern verglichen, wobei sich deutliche Unterschiede zeigten. Während 77% der Geschwister keinerlei Beeinträchtigungen durch Schmerzen angaben wurden und nur 2% mäßig im Alltag behindert wurden, berichteten 18% der JIA Patienten von mäßigen, 11% von ziemlichen und 3% von sehr starken, schmerzbedingten Einschränkungen (Abbildung 8).



**Abbildung 8: Einschränkung bei Alltagstätigkeiten durch Schmerzen zwischen JIA Patienten und ihren Geschwistern**

Darüber hinaus wurde nach der sozialen Funktionsfähigkeit gefragt. Auf die Frage „Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen *vier Wochen* Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?“ antworteten 30% der Patienten mit „mäßig“, „ziemlich“ oder „sehr“, bei den Geschwistern waren es 10% (Abbildung 9).



**Abbildung 9: Einschränkung des sozialen Kontaktes durch körperliche oder seelische Probleme in Prozent**

#### 4.7 Computertomographie

16 Patienten (9%) und 4 Geschwister (3%) waren sich nicht sicher, ob bei ihnen ein CT gemacht wurde. Von den Probanden, die eine Angabe machen konnten, hatten in der Patientengruppe insgesamt 49% mindestens eine Computertomographie erhalten. Bei den Geschwistern waren es 19% (Tabelle 16).

CT-Anzahl	Patienten (n)	Patienten (%)	Geschwister (n)	Geschwister (%)
0	66	51	68	79
1	46	36	18	21
2	15	12	-	-
3	2	1	-	-
≥ 1	<b>63</b>	<b>49</b>	<b>18</b>	<b>21</b>

**Tabelle 16: Anzahl der Computertomographien bei Patienten (n=129) und Geschwistern (n=86) in Prozent**

An die Anzahl der CTs konnten sich 45% der Patienten und 69% der Geschwister gut oder sehr gut erinnern, an den Zeitpunkt nur 26% der Patienten, jedoch 71% der Geschwister. Als Grund für die Aufnahmen wurde neben der JIA in der Patientengruppe Krebs, Migräne, Trauma, Schlaganfall, Schwindel, Durchblutungsstörung, Osteomyelitis („Knochenmarksentzündung“) und Impingement-Syndrom (eingeschränkte Beweglichkeit der Schulter) aufgeführt. In der Kontrollgruppe wurden ebenfalls Migräne, Trauma und Osteomyelitis angegeben, zudem auch Schmerzen, Entzündung, Stentimplantation, Hörverlust und Sinusitis (Nasennebenhöhlenentzündung).

#### **4.8 Psoriasis**

Unter einer Psoriasis litten 18 Patienten (12%) und 10 Geschwistern (11%). Zwei der JIA-Patienten erhielten im Rahmen ihrer Psoriasis-Erkrankung eine UV-Lichttherapie oder wurden mit Psoralen und UV-A Licht (PUVA) behandelt. Bei den an Psoriasis erkrankten Geschwistern erhielt niemand eine Lichttherapie. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) in der Psoriasisprävalenz zwischen Patienten und Geschwistern.

## 5 Diskussion

Die Garmisch-Partenkirchner Pilotstudie zu Rheuma im Erwachsenenleben (GAP-RIEL) untersuchte Lebensqualität und Wachstumsstörungen von JIA-Patienten 1 bis 53 Jahre nach Erstbehandlung. Die 145 teilnehmenden Patienten (Response 58%) waren im Alter zwischen 5 und 66 Jahren und hatten zur Hälfte Biologika erhalten. Als Vergleichsgruppe dienten die 89 Geschwister der Patienten (Response 78%).

Zum Zeitpunkt der Studie waren insgesamt 6 % JIA-Patienten kleinwüchsig. In der Gruppe der minderjährigen Patienten zeigte sich ein signifikant gehäuftes Auftreten von Wachstumsstörungen. Nach Erreichen der Endgröße waren nur noch 2% der Patienten kleinwüchsig.

Insbesondere die körperliche Lebensqualität war bei Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung vermindert. Haupteinflussfaktor war die Einnahme von Biologika, ebenso berichteten Frauen häufiger von einer eingeschränkten Lebensqualität.

### 5.1 *Diskussion der Methoden*

#### 5.1.1 *Studienform*

Für die vorliegende Studie wurde das Design der retrospektiven Kohortenstudie gewählt, deren wichtigstes Kennzeichen darin besteht, unterschiedlich exponierte Personen miteinander zu vergleichen [90]. Die „Exposition“ bestand in dieser Studie aus der JIA-Erkrankung.

Der Vorteil des retrospektiven Ansatzes liegt darin, dass die Zeit zwischen der Exposition und dem Auftreten des Ereignisses nicht abgewartet werden muss [15]. Wachstumsstörungen, die sich oft erst nach Jahren aktiver Krankheitsdauer manifestieren, konnten so erfasst werden. Darüber hinaus konnte jedoch auch gezeigt werden, dass Kleinwüchsigkeit oftmals nur ein temporäres Phänomen ist und ein Aufholwachstum stattfindet. Die JIA-Patienten vom Kleinkindalter bis zum Ende des Längenwachstums zu beobachten, wäre mit wesentlich höheren Kosten verbunden gewesen.

Der retrospektive Ansatz birgt jedoch die Gefahr des “recall bias“ (Erinnerungsverzerrung), falls sich Probanden im Nachhinein nicht mehr korrekt an Begebenheiten erinnern [90]. Im Falle der GAP-RIEL-Studie lag bei manchen Patienten der Beginn der JIA mehr als 50 Jahre zurück. Hinzu kommt, dass die Einnahme von Medikamenten und die Aufnahme von Röntgenbildern teilweise im Kleinkindesalter erfolgten. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei älteren Patienten ein “recall bias“ auftritt, ist daher hoch. Dennoch konnten sich 71% der Patienten nach eigenen Angaben gut oder sehr gut an die Medikamenteneinnahme erinnern.

Der Fragebogen minderjähriger Patienten wurde meist von den Eltern ausgefüllt, so dass bei diesen Patienten auch Ereignisse, die im Kleinkindesalter aufgetreten waren, korrekt wiedergegeben werden konnten.

Bei der GAP-RIEL-Studie handelt es sich in erster Linie um eine erste Machbarkeitsstudie, daher wurde die Bruttostichprobe auf 400 Patienten limitiert. Der Stichprobenumfang war ausreichend, um statistisch signifikante Unterschiede bei der Prävalenz von Wachstumsstörungen nachzuweisen und Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Teilnehmer zu detektieren.

Von großer Bedeutung in einer retrospektiven Kohortenstudie ist eine weitgehende Übereinstimmung der Risikofaktoren und Confounder zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten. Da es sich bei der Vergleichsgruppe um die Geschwister der JIA-Fälle handelt, kann von einer ähnlichen genetischen Prädisposition, einer ähnlichen Zielgröße und vergleichbaren Umweltbedingungen in den ersten zwei Lebensjahrzehnten ausgegangen werden. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass nicht jeder der JIA-Patienten Geschwister hat.

### *5.1.2 Response*

In epidemiologischen Querschnittsstudien werden am häufigsten Fragebögen verwendet, die postalisch versandt und vom Probanden selbst ausgefüllt werden [91], da im Vergleich zu persönlichen Interviews geringere Kosten entstehen [92]. In einigen Studien zeigte sich auch, dass die Validität der Antworten höher ist, da die Teilnehmer mehr Zeit für das Ausfüllen des Bogens haben [93]. Patienten, die sich beispielsweise in Bezug auf durchgeführte Röntgenaufnahmen unsicher waren, konnten dies in ihren Unterlagen nachschauen. Zudem werden persönliche Fragen bereitwilliger beantwortet, wodurch der selbst auszufüllende Bogen sich auch für die teils intimen Fragen zum psychischen Befinden (SF-12) eignet [93].

Allerdings ist mit einer geringeren Teilnahme im Vergleich zu Telefon- oder persönlichen Interviews zu rechnen [92, 93], was zu einer Selektionsbias führen kann [94]. Ziel der GAP-RIEL Studie war es, einen Rücklauf von mindestens 50% zu erzielen. Wie im Ergebnisteil 4.1 zur Teilnahmebereitschaft gezeigt, gelang dies in allen Studiengruppen, wobei insgesamt 58% der Patienten und 78% der Geschwister geantwortet hatten. In anderen Studien, die ein ähnliches System mit Erinnerungsschreiben und Telefonanrufe verwendeten, lag der Rücklauf bei 50 bis 80% Prozent, somit ist die Teilnahmebereitschaft vergleichbar [91].

Am niedrigsten war der Rücklauf in der Gruppe P2 (2000-2008 ohne Etanercept) mit 51%. In der Vergleichspopulation lag die niedrigste Response bei den Geschwistern der älteren Patienten (1955-1999) (67%). Dies kann wahrscheinlich dadurch erklärt werden, dass der Großteil der Patienten nicht mehr mit diesen Geschwistern in einem gemeinsamen Haushalt wohnt und die Weitergabe des Fragebogens dadurch erschwert wurde.

Diverse Studien haben gezeigt, dass der Rücklauf von der Länge der Fragebögen abhängt, ein kurzer Fragebogen also eher ausgefüllt wird [91, 94, 95]. Mit 14 bzw. 18 Seiten lag der Umfang des GAP-RIEL-Fragebogens deutlich über dem empfohlenen Maß von vier Seiten [96]. Dies lag jedoch auch an der großen Schrift, dem übersichtlichen Druck und zahlreichen Fragen, die die Verständlichkeit des Fragebogens prüften. Zudem war es durch das breite Spektrum an abgefragten Variablen möglich, relevante Einflussfaktoren auf die Lebensqualität zu bestimmen. Eine Kürzung des Fragebogens in der Hauptstudie dürfte zu einer weiteren Steigerung des Rücklaufs führen [94].

Dass bei einem Einsatz von Erinnerungsschreiben und Telefonanrufen 15-25% mehr Fragebögen zurückgesendet werden [94, 97], ließ sich auch mit dieser Studie bestätigen. Die Response der JIA-Patienten wurde durch das Erinnerungsregime um 16% gesteigert, so dass das es auch in der Hauptstudie beibehalten werden sollte.

Einige Strategien zur Erhöhung der Response, wie das Verwenden von Logos vertrauenswürdiger Einrichtungen, der Einsatz personalisierter, unterschriebener Anschreiben und das Beilegen eines frankierten Rückumschlags [94], wurden bei der GAP-RIEL Studie angewandt.

Die Belohnung durch kleine Prämien wird kontrovers diskutiert, da zwar einige Studien einen deutlichen Einfluss auf die Response zeigten [95, 96], sich der positive Effekt bei Studien im Bereich des Gesundheitswesens jedoch nicht immer reproduzieren lässt [94] und die Qualität der Antworten von Probanden, die nur aus finanziellen Interesse den Bogen ausfüllen, geringer ist [98]. Zudem sind die assoziierten Kosten zu bedenken.

Die Mehrheit der ausgewählten und angeschriebenen Patienten (65%) war weiblich. Von den Patienten, die bei dieser Studie mitgemacht hatten, waren 66% weiblich. Eine höhere Antwortbereitschaft der weiblichen Probanden, die sich in anderen Studien häufig zeigt [99], trat bei der GAP-RIEL Studie demnach nicht auf. Da in Deutschland Mädchen ca. doppelt so häufig von einer JIA betroffen sind als Jungen [1], bildet die gezogene Stichprobe die Gesamtpopulation gut ab.

### *5.1.3 Fragebogeninstrument*

In einem Kommentarfeld konnten Patienten Verbesserungsvorschläge und Kritik äußern. Neben dem großen Umfang des Fragebogens wurde vor allem darauf hingewiesen, dass nicht ausreichend auf Kinder eingegangen wurde. So fehlt bei der Frage nach dem höchsten Bildungsabschluss beispielsweise für Teilnehmer, die noch zur Schule gehen, eine genauere Aufschlüsselung zur Schulart bzw. zum angestrebten Abschluss. Einige Eltern vermissten Fragen zur Unterrichtsbewältigung ihrer Kinder. Vier der Patientinnen regten dazu an, Fragen zur Schwangerschaft, Familienplanung und Prävalenz von JIA bei Kindern der Patienten aufzunehmen. Insgesamt bewertete ein Großteil der Teilnehmer den Fragebogen jedoch als gut verständlich und ansprechend.

Der verwendete SF-12-Fragebogen ist vor allem für Probanden ab 14 Jahren geeignet [82]. Bei einer Folgestudie sollte für die Gruppe der Kinder bevorzugt ein Fragebogen verwendet werden, der auf Kinder abgestimmt ist. Eine gute Verständlichkeit konnte bei dem Juvenile Arthritis Functional Assessment Report (JAFAR) und dem Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ) gezeigt werden [100, 101]. Der CHAQ ist auch in einer deutschen Version verfügbar. Bei beiden wird jedoch nur die körperliche Lebensqualität abgefragt. Der Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern (KINDL-R) umfasst dagegen neben dem körperlichen Wohlbefinden auch Aspekte wie das seelische Wohlbefinden, Selbstwert, Freunde, Familie und Schule und ist in drei altersangepassten Versionen verfügbar [102].

In der GAP-RIEL-Studie hatten einige Eltern den Fragebogen für ihre Kinder ausgefüllt. Da somit die Angaben zur Lebensqualität nicht alle direkt von den Probanden stammen, stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse trotzdem valide sind. Eine kanadische Studie hat jedoch gezeigt, dass die Wahrnehmung der allgemeinen Lebensqualität, der psychosozialen Funktionen und des Schmerzlevels vor allem bei Eltern jüngerer Kinder weitgehend mit dem Empfinden der Patienten selbst übereinstimmt, so dass die Daten zur Lebensqualität dieser Studie dadurch wahrscheinlich nicht verfälscht wurden [103].

Der Fragebogen verwendete größtenteils geschlossene Fragen. Dies hat den Vorteil, dass die Aussagen der Teilnehmer besser miteinander verglichen werden können.

#### *5.1.4 Validität der Fragebogenangaben*

Die Aussagen der Patienten und ihrer Geschwister bezüglich der JIA-Prävalenz in der Familie deckten sich zu 95%, was auf eine gute Validität in diesem Bereich hindeutet. Auch der stichprobenartige Abgleich der Patientenakten mit den Angaben der Patienten zeigte eine zufriedenstellende Übereinstimmung. Bei dem einzigen Patienten, bei dem Unstimmigkeiten auftraten (im DZKJR war eine Lyme-Borreliose anstatt einer JIA dokumentiert worden), könnten diese auch dadurch erklärt werden, dass sich eine JIA im späteren Verlauf bei diesem Patient entwickelte, die in einem anderen Krankenhaus festgestellt wurde.

Zudem wurden die Teilnehmer gefragt, wie gut sie sich an die CTs, Szintigraphien und Röntgenaufnahmen sowie an die Medikamenteneinnahme erinnern konnten.

Die Validität in Bezug auf die Medikamenteneinnahme muss kritisch betrachtet werden. Zwar schätzen 70% der Patienten ihr Erinnerungsvermögen als gut oder sehr gut ein und in der Gruppe P3 zeigte sich bezüglich der Biologikaeinnahme eine 93% Übereinstimmung mit den Krankenhausakten. Dennoch soll die Reliabilität im Rahmen der Hauptstudie mit einer Test-Retest-Methode überprüft werden [104], da insbesondere ältere Patienten, die die JIA im Kleinkindesalter entwickelt haben, sich möglicherweise nur noch ungenügend an teils vor 40 Jahre eingenommene Medikamente erinnern.

Die Aussagekraft der Fragen zu den Bildgebenden Untersuchungen ist bei den aufwendigeren Verfahren, die seltener durchgeführt werden und eine ausführliche Aufklärung und Vorbereitung erfordern (CT, Szintigraphie), ausreichend. An die Anzahl der Röntgenaufnahmen konnte sich jedoch nur 39% der Patienten gut erinnern. Die Geschwister erinnerten sich zwar besser an Anzahl, Grund und Zeitpunkt der bildgebenden Verfahren als die Patienten, da diese seltener bei dieser Gruppe durchgeführt werden, insgesamt ist es jedoch zweifelhaft, ob die Angaben zu den Röntgenaufnahmen ausreichend valide sind.

## 5.2 *Diskussion der Ergebnisse*

### 5.2.1 *Prävalenz der JIA-Formen*

Die Verteilung der JIA Formen weicht deutlich von den Angaben in der deutschen Literatur ab. Laut der Deutschen Rheumaliga ist die häufigste JIA-Unterform mit 52,8% die Oligoarthritis. Unter dieser Form litten jedoch nur 7% des Studienkollektivs. Die Teilnehmer hatten überwiegend eine Polyarthritis angegeben (56%), bundesweit leiden jedoch nur 15% der JIA-Patienten an einer Polyarthritis.

Folgende Punkte könnten das gehäufte Auftreten der Polyarthritis erklären:

1. Häufung von Polyarthritiden in Fachkliniken:

Das DZKJR als Fachklinik behandelt überwiegend schwer betroffene Kinder. Während Kinder mit einer mild verlaufenden Oligoarthritis häufig ambulant behandelt werden können, macht eine aggressive Polyarthritis einen stationären Aufenthalt häufiger notwendig.

2. Biologika-Gabe:

Die 61 Patienten aus der Gruppe P3 wurden gezielt ausgewählt, da sie Etanercept erhalten hatten. Dieses Medikament kann nur verordnet werden, wenn die Gelenkentzündung trotz einer 6-monatigen Methotrexat-Therapie persistiert. Eine Polyarthritis wird also auch in dieser Gruppe häufiger sein als beim Durchschnitt der JIA-Patienten.

3. Änderungen des Klassifikationssystems:

Das Klassifikationssystem wurde in den vergangenen Jahrzehnten mehrere Male überarbeitet. Die aktuelle Klassifikation besteht erst seit 1997[4].

4. Verwechslung von Extended Oligoarthritis und Polyarthritis:

Von einer Oligoarthritis wird dann gesprochen, wenn in den ersten sechs Monaten maximal vier Gelenke betroffen sind. Falls nach dieser Zeit weitere Gelenke entzündet sind spricht man von einer Extended Oligoarthritis, an der ca. 20% aller JIA Patienten leiden [65]. Möglicherweise gingen einige der Patienten, die an dieser JIA-Form leiden, davon aus, dass ihre Erkrankung der Polyarthritis zugeordnet wird, da sie die Unterscheidung zwischen Polyarthritis und Extended Oligoarthritis nicht kennen.

Unstimmigkeiten ergaben sich auch bei dem Anteil der Psoriasisarthritiden, die laut Literatur 7% der JIA-Fälle ausmachen [4]. Diese Form wurde von keinem einzigen Patienten angegeben, obwohl 12% der Patienten angekreuzt hatten, an einer Psoriasis zu leiden und ihre JIA-Form somit laut der aktuellen ILAR-Klassifikation einer Psoriasisarthritis entspricht. Da auch dann von einer Psoriasisarthritis gesprochen wird, falls ein Verwandter ersten Grades eine Psoriasis hat und entweder eine Daktylitis (Entzündung eines oder mehrerer Finger) oder Nagelauffälligkeiten auftreten und da 11% der Geschwister an einer Psoriasis litten müsste der Anteil sogar noch höher sein [1]. Möglicherweise kann diese Unstimmigkeit damit erklärt werden, dass den Teilnehmern die aktuelle Definition der JIA-Subgruppen nicht bekannt war oder die Psoriasis nicht gleichzeitig mit der JIA auftrat und die Einteilung in die JIA-Subgruppe nicht nachträglich geändert wurde.

Die Diagnosen von 15 Patienten, die lediglich angegeben hatten, wegen „(kindlichem) Rheuma“ in Garmisch gewesen zu sein, wurden anhand der Krankenakte geprüft. Betrachtet man die Patienten, bei denen aus der Akte eine klare Diagnose hervorging, zeigt sich, dass Mono- und Oligoarthritiden (27%) genauso oft vorzufinden waren wie Polyarthritiden (27%).

Insgesamt hatten 20% der Patienten keine genaue Angabe zur Form der JIA gemacht. Dieser Prozentsatz könnte verringert werden, wenn den Teilnehmern Antwortmöglichkeiten in Form von Multiple-Choice Fragen anstelle von offenen Fragen angeboten werden würden. Ein Zusatz, der den Unterscheid zwischen Extended Oligoarthritis und Polyarthrititis erläutert, würde zusätzlich eine höhere Genauigkeit der Patientenangaben ermöglichen.

### 5.2.2 Körpergröße

Im Vergleich zu ihren Geschwistern traten bei minderjährigen Patienten statistisch signifikant häufiger Wachstumsstörungen auf. 14% der minderjährigen Teilnehmer lagen mit ihrer Körpergröße unter der 3. Perzentile, waren also definitionsgemäß kleinwüchsig [105]. Dieser Prozentsatz entspricht den Literaturangaben, in denen von 10-20% die Rede ist [16].

Im Vergleich zu den minderjährigen Teilnehmern war die Prävalenz der Kleinwüchsigkeit bei erwachsenen Patienten deutlich geringer. Eine Endgröße unter der 3. Perzentile fand sich nur bei zwei der insgesamt 101 volljährigen JIA-Patienten (2%). In einer dänischen Studie lag die Endgröße von 11% der 65 Probanden unter der 3. Perzentile, bei dieser Studie wurden aber nur Patienten mit einer Polyarthritits eingeschlossen [106]. Da Patienten mit einer systemischen oder polyarthritischen Verlaufsform stärker von Wachstumsstörungen betroffen sind als Patienten mit einer Oligoarthritits [17], könnte der niedrigere Prozentsatz kleinwüchsiger Patienten in der GAP-RIEL-Studie durch den Anteil an Oligoarthritiden teilweise erklären.

Die unterschiedliche Verteilung der Kleinwüchsigkeit bei minder- und volljährigen Patienten könnte dadurch erklärt werden, dass sich das Längenwachstum in stabilen Krankheitsphasen häufig normalisiert. Zudem ist ein Aufholwachstum möglich, so dass viele Patienten, die im Kindesalter kleinwüchsig sind, dennoch eine normale Endgröße erreichen [12]. Der Einfluss von Wachstumshormonen auf die Endgröße kann anhand dieser Studie nicht bewertet werden, da der Fragebogen die Einnahme von Wachstumshormonen nicht berücksichtigt wurde.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der systemischen Glucocorticoid-Einnahme und Wachstumsstörungen, was auch an der geringen Fallzahl liegen könnte. Die negativen Auswirkungen einer längerfristigen Steroideinnahme auf das Wachstum wurde durch zahlreiche Studien belegt [13, 18, 19]. Dennoch könnte erwägt werden, ob die Gefahr der Wachstumsstörungen durch den Ersatz langfristiger Steroidgaben durch sogenannte Stoßtherapien, also der hochdosierten Steroidgabe für kurze Zeit mit raschem Absetzen, gesenkt wird. Ein Aufholwachstum in den Phasen ohne Steroidtherapie könnte den relativ geringen Unterschied zwischen den GAP-RIEL-Teilnehmern mit bzw. ohne Glucocorticoide erklären.

Auch die Einnahme von Biologika schien das Längenwachstum nicht signifikant zu beeinflussen. Es muss jedoch bedacht werden, dass nur Patienten mit einer schwer

verlaufenden Form Biologika erhielten. Diese haben generell ein erhöhtes Risiko, Wachstumsstörungen zu entwickeln. In einigen Langzeitstudien konnte jedoch gezeigt werden, dass TNF-alpha-Hemmer einen positiven Effekt auf die Endgröße haben, da sie die chronische Entzündungsaktivität herabsetzten. Zudem kann durch sie der Einsatz systemisch wirksamer Kortisonpräparate reduziert werden [20, 107]. Dies könnte den fehlenden Unterschied zwischen den Teilnehmer mit und ohne Biologikaeinnahme erklären.

### 5.2.3 *Ausbildung und berufliche Situation*

Der Anteil der Abiturienten unter den JIA-Patienten lag etwas über dem deutschen Durchschnitt, der Prozentsatz der Personen ohne abgeschlossenen Schulabschluss war unter den Patienten niedriger. Die JIA scheint also längerfristig keinen negativen Einfluss auf die schulische Laufbahn zu nehmen. Zu diesem Schluss kamen auch andere europäische Studien [13, 55, 56]. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass eventuell eher die gebildeten Patienten an der Studie teilnahmen.

Auch der Anteil der arbeitslosen JIA-Patienten der GAP-RIEL-Studie war im Vergleich zur gleichaltrigen deutschen Bevölkerung nicht erhöht. Die Daten zur beruflichen Situation der JIA-Patienten sind uneinheitlich. Zwar waren Patienten mit Rheuma in einer britischen Studie dreimal häufiger arbeitslos als gesunde Vergleichspersonen und in einer kanadischen Studie zeigte sich eine erhöhte Arbeitslosenquote junger JIA-Patienten zwischen 20 und 24 Jahren [55, 108], in einer Studie mit 260 deutschen Patienten wurde dieser Trend jedoch nicht bestätigt [13].

Die JIA grenzt das Feld der beruflichen Möglichkeiten ein, sobald es zu funktionellen Einschränkungen kommt. Von schweren körperlichen Arbeiten, z.B. auf dem Straßenbau, muss teilweise ebenso abgeraten werden wie von vorwiegend sitzenden Bürotätigkeiten, bei denen eine Arthritis der kleinen Fingergelenke zudem eventuell langfristig das Schreiben auf einer Tastatur unmöglich macht [1]. In Schulungen werden die jungen Patienten dafür sensibilisiert und bezüglich der Berufswahl beraten. Der geringe Einfluss, den die JIA in Deutschland auf das Beschäftigungsverhältnis der Patienten zu haben scheint, könnte für eine gelungene Beratung in diesen Schulungen sprechen. Zudem war das Bildungsniveau der Patienten überdurchschnittlich, so dass ihnen eine größere Berufsauswahl offen steht.

Nicht abgefragt wurden jedoch spezifische Probleme im Berufsalltag und ob wegen der Erkrankung bestimmte „Traumberufe“ nicht ergriffen werden konnten. Der Fragebogen könnte in einer Folgestudie diesbezüglich ergänzt werden.

#### 5.2.4 *Lebensqualität*

##### 5.2.4.1 *Lebensqualität der JIA-Patienten*

Der körperliche Summenwert der JIA-Patienten lag über dem der deutschen Vergleichspopulation mit akuten und chronischen Erkrankungen. Möglicherweise liegt dies an dem niedrigen Durchschnittsalter der Studienpopulation und der dadurch noch niedrigen Komorbiditätsrate. Zudem war die JIA nur noch bei 50% der Patienten aktiv, bei der anderen Hälfte bestand keine akute Entzündung der Gelenke zum Zeitpunkt der Studie. Stellt man den JIA-Patienten jedoch die Vergleichsgruppe „Allgemeinbevölkerung“ oder die Geschwistergruppe gegenüber, so zeigt sich für die Patienten eine deutlich reduzierte physische Lebensqualität. Der Effekt der Erkrankung auf das psychische Wohlbefinden war weniger ausgeprägt, jedoch vorhanden. Dies stimmt mit dem Ergebnis anderer Studien überein [53, 54, 109].

Die reduzierte körperliche Lebensqualität der GAP-RIEL Probanden war maßgeblich durch die schmerzbedingten Einschränkungen im Alltag bestimmt, von denen 32% der Patienten berichteten. Den Stellenwert der funktioneller Beeinträchtigung betonen zahlreiche Studien [53, 54, 110]. Das psychische Wohlbefinden der Patienten wird vor allem durch Schmerzen gemindert [111], psychische Auffälligkeiten wie Störungen des Sozialverhaltens treten jedoch nicht gehäuft auf [109].

Auch innerhalb der Patientengruppe wurden mittels einer logistischen Regression Einflussfaktoren auf die Lebensqualität ermittelt. Ein vermuteter Unterschied der Summenwerte zwischen den JIA-Formen konnte statistisch nicht bewiesen werden. Die in der Regel schwerer verlaufende polyartikuläre Form zeigte in der logistischen Regression keinen statistisch signifikant niedrigen Summenwert. In einer internationalen Studie mit 6.639 Probanden hatten Patienten mit einer systemischen oder polyartikulären Form signifikant niedrigere Summenwerte als Patienten mit einer Oligoarthritis [54].

Patienten, die Biologika einnahmen hatten eine tendenziell schlechtere physische und psychische Lebensqualität. Bei Patienten, die Biologika einnehmen, kann von einem schwereren oder therapieresistenten Krankheitsverlauf ausgegangen werden, da Biologika nur dann verschrieben werden, wenn eine aktive Krankheit trotz sechs-monatiger Therapie mit Basistherapeutika bestehen bleibt [58]. Daher sollte nicht darauf rückgeschlossen werden, dass Biologika die Lebensqualität negativ beeinflussen. Eine dänische Studie zeigt im Gegenteil, dass Etanercept das psychische und physische Wohlbefinden therapierefraktärer Patienten bereits nach drei Monaten positiv beeinflusst und auch langfristig steigert [112].

Überraschend war der deutliche Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität. Patientinnen hatten ein 16-fach erhöhtes Risiko, mit ihrer körperlichen Lebensqualität im unteren Quartil zu liegen. Wegen eines breiten Konfidenzintervalls (3,19-80,51) darf dies jedoch nicht überbewertet werden. Der Unterschied kann zudem teilweise dadurch erklärt werden, dass bei den weiblichen Patienten häufiger eine noch aktive Erkrankung vorlag. 74% der weiblichen, jedoch nur 54% der männlichen Teilnehmer waren in den letzten 12 Monaten in rheumatologischer Behandlung gewesen. Des Weiteren ist bekannt, dass vor allem die Rheumafaktor-positive Polyarthritis, die erst im Jugendalter beginnt, die körperliche Funktionsfähigkeit stärker beeinträchtigt als andere JIA-Formen und dass von dieser Form häufiger Frauen betroffen sind [113].

Trotzdem lassen die Ergebnisse dieser Studie vermuten, dass Mädchen und Frauen durch die JIA körperlich stärker eingeschränkt werden als Männer. Zahlreiche Studien belegen, dass Frauen Schmerzen, insbesondere bei muskuloskelettalen Erkrankungen, stärker wahrnehmen [114]. Studien zur generellen Lebensqualität minderjähriger JIA-Patienten fanden bisher keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts [115]. Eine stärkere Schmerzwahrnehmung erwachsener JIA-Patienten könnte jedoch eine schlechtere körperliche Lebensqualität der weiblichen GAP-RIEL-Teilnehmer bedingen. Dass das Geschlecht keine statistisch signifikanten Einfluss auf die psychische Lebensqualität hatte, deckt sich mit den Literaturangaben [115].

#### *5.2.4.2 Lebensqualität bei Geschwistern*

Der Summenwert, der die körperliche Lebensqualität beschreibt, lag bei den Geschwistern deutlich über dem Durchschnitt der deutschen Bevölkerung. Dies kann durch das niedrige Durchschnittsalter in der Geschwistergruppe und der dadurch verhältnismäßig niedrigen Komorbiditätsrate erklärt werden.

Das psychische Wohlbefinden der Geschwister lag dagegen leicht unter dem der Allgemeinbevölkerung. Bisher existiert keine europäische Studie, die die Lebensqualität von Personen untersucht, deren Geschwistern an JIA erkrankt sind.

Die weltweit einzige Studie zu diesem Thema wurde 1987 in Kalifornien durchgeführt, wobei 72 Geschwisterkinder mit 93 an JIA erkrankten Patienten und einer 93 Kinder umfassenden Kontrollgruppe verglichen wurden. Die Lebensqualität der Geschwisterkinder wurde nicht explizit erfasst, die Kinder zeigten jedoch signifikant häufiger Anpassungsstörungen (Angst, depressive Verstimmungen, Alpträume, Schulschwierigkeiten, Probleme mit anderen Kindern) [116].

Außerhalb der USA existieren auch verhältnismäßig wenige Daten zur Lebensqualität von Geschwistern, in deren Familien sonstige chronische Erkrankungen vorkommen. Die Forschung konzentriert sich meist auf die erkrankten Kinder selbst oder deren Mütter. In einer 44 Studien umfassenden, amerikanischen Metaanalyse zur Lebensqualität zeigten 60% der Studien ein erhöhtes Risiko für Depressionen, Angststörungen, Anpassungsstörungen, aggressive Verhaltensauffälligkeiten und/ oder ein niedriges Selbstbewusstsein unter den Geschwistern chronisch Kranker [117].

Die Geschwisterkinder sind häufiger eifersüchtig oder fühlen sich einsam, da sich die Aufmerksamkeit der Eltern auf das kranke Kind konzentriert [118]. Die Belastung durch die Erkrankung des Bruders/ der Schwester kann sich in Wut auf das kranke Kind oder die Eltern zeigen und zu gesteigerter Aggressivität führen [119]. Manche Geschwister empfinden auch Schuldgefühle und entwickeln ein überangepasstes Verhalten [120]. Bei den jüngeren Geschwisterkindern überwiegt die Angst, die Erkrankung selbst zu entwickeln, wohingegen erwachsene Geschwister häufiger an Identitätskrisen leiden oder befürchten, ihre Kinder könnten erkranken [120].

Auch wenn sich in dieser Studie nur ein kleiner Effekt auf die psychische Lebensqualität der Geschwister zeigt und die kleine Fallzahl als Ursache der statistisch signifikanten Unterschiede in Betracht gezogen werden muss, sollte den behandelnden Ärzten und den Eltern bewusst sein, dass die JIA auch Geschwister belastet. Um dem Auftreten psychischer Störungen vorzubeugen, ist ein offener Umgang mit der Erkrankung in der Familie entscheidend [120].

### **5.3 Ausblick**

In der GAP-RIEL-Studie hat sich gezeigt, dass sowohl das Design einer retrospektiven Kohortenstudie als auch das Fragebogeninstrument geeignet sind, neue Informationen über das Malignomrisiko bei JIA-Patienten zu gewinnen. Daher konnte die Hauptstudie SEPIA (Garmisch Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie zu malignen Erkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis) angeschlossen werden, bei der alle JIA-Patienten, die seit 1952 im DZKJR behandelt wurden, kontaktiert wurden. 10718 Patienten erhielten einen Kurzfragebogen, die Response lag bei 65,3%. In einer zweiten Phase werden nun JIA-Patienten mit einer positiven Malignomanamnese mit je vier JIA-Patienten ohne Malignom verglichen.

Im Hinblick auf Wachstumsstörungen deuten die Ergebnisse der GAP-RIEL Studie darauf hin, dass die Prävalenz temporärer Wachstumsstörungen bei JIA-Patienten zwar deutlich erhöht ist, die Wachstumsstörungen jedoch nur bei einem geringen Anteil der Patienten bis ins Erwachsenenalter persistieren. Welchen Stellenwert der Einsatz von Wachstumshormonen und Biologika bei der Normalisierung des Längenwachstums haben, gilt es in weiteren Studien zu klären.

Bezüglich der Lebensqualität fiel vor allem eine Reduktion des körperlichen Wohlbefindens der Patienten auf, insbesondere bei Frauen und Patienten, die Biologika einnahmen. Es bleibt abzuwarten, ob sich dies bei einem größeren Stichprobenumfang und einer Adjustierung nach dem Schweregrad der Erkrankung, der sich mit dem Einsatz des Child Health Assessment Questionnaires (CHAQ) erfassen ließe, weiterhin zeigt. Zudem empfiehlt es sich, in einer Folgestudie Fragebögen zu verwenden, die auf das jeweilige Alter der Patienten besser angepasst sind als der SF-12 Fragebogen.

Ein interessanter Nebenaspekt war die Tatsache, dass auch Geschwister von JIA-Patienten eine reduzierte psychische Lebensqualität angaben, was bisher außerhalb der USA in keiner

Studie erwähnt wurde. Um das Wohlbefinden der Geschwisterkinder in Zukunft zu verbessern und Familien gezielter beraten zu können, sollten detaillierte Untersuchungen folgen. Denkbar wäre eine Untersuchung möglicher negativer und protektiver Einflussfaktoren, wie Altersunterschiede zwischen den Patienten und ihren Geschwistern, Fremdbewertungsbögen zu Verhaltensauffälligkeiten und Anpassungsstörungen durch die Eltern, offene Fragen zu Sorgen und Ängsten der Geschwister sowie Fragen zu dem Umgang mit der Erkrankung in der Familie.

## 6 Zusammenfassung

Die Therapie der JIA konnte in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert werden. Dennoch treten weiterhin Komplikationen, insbesondere Wachstumsstörungen und Einschränkungen der Funktionsfähigkeit und Lebensqualität auf.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Prävalenz von Wachstumsstörungen und mögliche Einflussfaktoren auf das Längenwachstum zu detektieren, sowie die Lebensqualität von JIA-Patienten und deren Geschwister genauer zu untersuchen.

Hierfür wurden die Daten der retrospektiven Kohortenstudie GAP-RIEL ausgewertet, bei der es sich primär um eine Pilotstudie zu Untersuchung des Malignomrisikos bei JIA-Patienten handelt. Es wurden Fragebögen an JIA-Patienten verschickt, die zwischen 1955 und 2008 im Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR) behandelt wurden. An der Studie nahmen 163 JIA-Patienten und 111 Geschwister teil, die Response der Patienten lag bei 58%, die der Geschwister bei 78%.

Die Prävalenz von Kleinwüchsigkeit, die bei minderjährigen JIA-Patienten noch bei 14% lag, nahm im Erwachsenenalter deutlich ab (2%). Es ist anzunehmen, dass dies durch ein Aufholwachstum bedingt ist, dass durch eine verbesserte Pharmakotherapie ermöglicht wird. In dieser Studie ließ sich jedoch weder für die Einnahme von Glucocorticoiden noch für die von Biologika ein statistisch signifikanten Einfluss auf die Körpergröße nachweisen.

Im Gegensatz zum deutlichen Rückgang von Wachstumsstörungen haben die JIA-Patienten, verglichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung und den Geschwister, weiterhin eine eingeschränkte körperliche Lebensqualität. Im multiplen logistischen Regressionsmodell zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechts (OR 16,03/ 95% Konfidenzintervall 3,19-80,51), der Biologika-Einnahme (OR 9,43/ 95%-Konfidenzintervall 2,60-34,26) und der Anzahl der CTs (OR 4,09/95%-Konfidenzintervall 1,28-13,11) auf die körperliche Lebensqualität. Ein Einfluss der JIA auf die schulische und berufliche Situation war nicht erkennbar. Ebenso wie die JIA-Patienten hatten auch ihre Geschwister eine leicht reduzierte psychische Lebensqualität im Vergleich zu einer deutschen Vergleichspopulation.

Es empfiehlt sich, in weiteren Studien für Kinder unter 14 Jahren anstelle des SF-12 ein spezifisch auf Kinder angepasster Fragebogen, z.B. der CHAQ zu verwenden und die Lebensqualität der Geschwister im Fokus zu behalten.

## 7 Literatur

1. Wagner, N., *Pädiatrische Rheumatologie* 2007, Heidelberg: Springer. XIII, 594 S.
2. Dannecker, G.E. and P. Quartier, *Juvenile idiopathic arthritis: Classification, clinical presentation and current treatments*. *Hormone research*, 2009. **72 (SUPPL. 1)**: p. 4-12.
3. Muntau, A., *Intensivkurs Pädiatrie*. 5. ed 2009, München: Elsevier, Urban & Fischer. XVIII, 574 S.
4. Petty, R.E., T.R. Southwood, and P. Manners, *International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001*. *Journal of Rheumatology*, 2004. **31 (2)**: p. 390-392.
5. Christophers, E., *Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum*. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2001. **26(4)**: p. 314-320.
6. Koletzko, B., *Kinder- und Jugendmedizin*. 13. ed 2007, Heidelberg: Springer. XIV, 705 S.
7. Oen, K.G. and M. Cheang, *Epidemiology of chronic arthritis in childhood*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1996. **26 (3)**: p. 575-591.
8. Manners, P.J. and C. Bower, *Worldwide prevalence of juvenile arthritis - Why does it vary so much?* *Journal of Rheumatology*, 2002. **29 (7)**: p. 1520-1530.
9. Minden, K. and M. Niewerth, *Rheumakranke Kinder und Jugendliche. Kerndokumentation und Prognose*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2012. **160**: p. 273-243.
10. Gudjonsson, J.E. and J.T. Elder, *Psoriasis: epidemiology*. *Clinics in Dermatology*. **25(6)**: p. 535-546.
11. Gladman, D.D., *Natural history of psoriatic arthritis*. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1994. **8(2)**: p. 379-94.
12. Häfner, R., *Die juvenile idiopathische Arthritis – ein altes Krankheitsbild mit neuem Namen*, 2006, Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie: Garmisch-Partenkirchen.
13. Minden, K., et al., *Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis and Rheumatism*, 2002. **46 (9)**: p. 2392-2401.
14. Hashkes, P., et al., *Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US*. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. **62**: p. 599-608.
15. Weiß, C., *Basiswissen medizinische Statistik*. 4. ed 2008, Heidelberg: Springer. XVI, 336 S.
16. Simon, D., et al., *Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids*. *The Journal of Rheumatology*, 2002. **29(6)**: p. 1296-1300.

17. Bechtold, S. and J. Roth, *Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis*. Hormone research, 2009. **72 (SUPPL. 1)**: p. 13-19.
18. Czernichow, P., *Growth and development abnormalities in children with juvenile idiopathic arthritis: treatment and prevention*. Hormone research, 2009. **72 Suppl 1**: p. 1-3.
19. Souza, L.S., et al., *Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis*. Journal of Rheumatology, 2008. **35 (11)**: p. 2265-2271.
20. Schmeling, H., E. Seliger, and G. Horneff, *Growth reconstruction in juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept*. Clinical and Experimental Rheumatology, 2003. **21 (6)**: p. 779-784.
21. Liem, J. and A. Rosenberg, *Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis*. 2003. **21(5)**: p. 6.
22. Simon, D., et al., *Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: A 3-year randomized study*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007. **92 (7)**: p. 2567-2573.
23. Simon, D., et al., *Treatment of growth failure in juvenile chronic arthritis*. Hormone research, 2002. **58 (SUPPL. 1)**: p. 28-32.
24. Truckenbrodt H. and H. R., *Wachstumsstörungen bei juveniler chronischer Arthritis*. Pädiatrische Praxis, 1987. **34**: p. 247-258.
25. Tennis, P., E. Andrews, and C. Bombardier, *Record linkage to conduct an epidemiologic study on the association of rheumatoid arthritis and lymphoma in the province of Saskatchewan, Canada*. Journal of Clinical Epidemiology, 1993. **46 (7)**: p. 685-695.
26. Sultan SM, I.Y., Isenberg DA, *Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review*. Rheumatology (Oxford), 2000. **39(10)**: p. 1147-1152.
27. Askling, J., *Malignancy and rheumatoid arthritis*. Current Rheumatology Reports, 2007. **9 (5)**: p. 421-426.
28. Gridley, G., et al., *Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis*. Journal of the National Cancer Institute, 1993. **85 (4)**: p. 307-311.
29. Robert Koch-Institut. *Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends*. 7. Ausgabe  
[http://www.rki.de/cln\\_101/nn\\_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf](http://www.rki.de/cln_101/nn_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf) (03.05.2010).
30. Jacobs, E.J., et al., *A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99 (8)**: p. 608-615.
31. Deutsche Krebsgesellschaft. *Malignes Melanom*. 2010.  
[http://www.krebsgesellschaft.de/pat\\_ka\\_hautkrebs\\_melanom,107801.html](http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_hautkrebs_melanom,107801.html) (02.05.2011).

32. Simard, J.F., et al., *Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: A nationwide cohort study*. Arthritis Care and Research, 2010. **62 (12)**: p. 3776-3782.
33. Bernatsky, S., et al., *Malignancy in juvenile idiopathic arthritis*, in *Arthritis and Rheumatism* 2009. p. 250.
34. Yildirim, Y., *Primary ovarian large B-cell lymphoma in patient with juvenile rheumatoid arthritis treated with low dose Methotrexate*. Gynecologic Oncology, 2005. **97 (1)**: p. 249-252.
35. Padeh, S., et al., *Hodgkin's lymphoma in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis after treatment with low dose methotrexate*. Journal of Rheumatology, 1997. **24 (10)**: p. 2035-2037.
36. Krugmann, J., et al., *Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma and Legionella pneumophila infection complicating treatment of juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate and cyclosporine A*. Human Pathology, 2000. **31 (2)**: p. 253-255.
37. Takeyama, J., et al., *Epstein-Barr virus associated Hodgkin lymphoma in a 9-year-old girl receiving long-term methotrexate therapy for juvenile idiopathic arthritis*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2006. **28 (9)**: p. 622-624.
38. Cleary, A.G., H. McDowell, and J.A. Sills, *Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma*. Archives of Disease in Childhood, 2002. **86 (1)**: p. 47-49.
39. Londino, A.V., Jr., J. Blatt, and A.S. Knisely, *Hodgkin's disease in a patient with juvenile rheumatoid arthritis taking weekly low dose methotrexate [1]*. Journal of Rheumatology, 1998. **25 (6)**: p. 1245-1246.
40. U.S. Food and Drug Administration. *Early Communication About an Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, and Cimzia)*. 2008. [http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/TNF\\_blockers.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/TNF_blockers.htm) (02.05.2011).
41. Diak, P., et al., *Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: Forty-eight cases reported to the food and drug administration*. Arthritis and Rheumatism, 2010. **62 (8)**: p. 2517-2524.
42. Lehman, T.J.A., *Should the food and drug administration warning of malignancy in children receiving tumor necrosis factor alpha blockers change the way we treat children with juvenile idiopathic arthritis?* Arthritis and Rheumatism, 2010. **62 (8)**: p. 2183-2184.
43. Askling, J. and T. Bongartz, *Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis*. Current Opinion in Rheumatology, 2008. **20 (3)**: p. 334-339.
44. U.S. Food and Drug Administration MedWatch. *Questions and answers: TNF blockers*. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm180694.htm> (30.4.2011). 2009.

45. Hümer, C. and W. Kaulfersch, *Kindliches Rheuma: Eine zu wenig beachtete Krankheit*, 2008, Springer: Wien.
46. Skarin, A., et al., *Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a cohort study*. Ocul Immunol Inflamm, 2009. **17**: p. 104-8.
47. Petty, R.E., J.R. Smith, and J.T. Rosenbaum, *Arthritis and uveitis in children: A pediatric rheumatology perspective*. American Journal of Ophthalmology, 2003. **135** (6): p. 879-884.
48. Miehle, W., *Rheumatologie in Praxis und Klinik*. 2. ed2000, Stuttgart [u.a.]: Thieme. 609-611.
49. Leak, A., *Ophthalmological screening in seronegative juvenile chronic arthritis: a personal view*. Rheumatology, 1992. **31**(9): p. 631-632.
50. Cohen, A.S. and L.A. Jones, *Amyloidosis*. Current Opinion in Rheumatology, 1991. **3** (1): p. 125-138.
51. Morhart, R. and H. Truckenbrodt, *Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) Eine ernste Komplikation bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 1997. **145**(9): p. 918-927.
52. Ravelli, A.M.D., *Macrophage activation syndrome*. Current Opinion in Rheumatology, 2002. **14**(5): p. 548-552.
53. Duffy, C.M., *Measurement of Health Status, Functional Status, and Quality of Life in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical Science for the Pediatrician*. Pediatric clinics of North America, 2005. **52**(2): p. 359-372.
54. Oliveira, S., A. Ravelli, and A. Pistorio, *Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: The pediatric rheumatology international trials organization multinational quality of life cohort study*. Arthritis Care and Research, 2007. **57** (1): p. 35-43.
55. Foster, H., et al., *Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: A quality of life study*. Arthritis & Rheumatism, 2003. **48**(3): p. 767-775.
56. Packham, J.C., M.A. Hall, and T.J. Pimm, *Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome*. Vol. 41. Rheumatology.
57. Horneff G, A.S., *Evidenz-basierte Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis*. Med Monatsschr Pharm, 2008. **31**(9): p. 326-36.
58. Hashkes, P.J. and R.M. Laxer, *Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis*. Journal of the American Medical Association, 2005. **294** (13): p. 1671-1684.
59. Mutschler, E., *Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt, Basiswissen Pharmakologie, Toxikologie* 2005, Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges. XIX, 556 S.
60. Borchard-Tuch, C., *Rheuma ist keine Frage des Alters*. Pharmazeutische Zeitung, 2009. **154**(23): p. 18-25.

61. Habib, G.S., W. Saliba, and M. Nashashibi, *Local effects of intra-articular corticosteroids*. *Clinical Rheumatology*, 2010. **29 (4)**: p. 347-356.
62. Breit, W., et al., *A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis*. *Journal of Rheumatology*, 2000. **27 (11)**: p. 2696-2702.
63. Padeh, S. and J.H. Passwell, *Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis*. *Arthritis and Rheumatism*, 1998. **41 (7)**: p. 1210-1214.
64. Zulian, F., G. Martini, and D. Gobber, *Triamcinolone acetate and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: A double-blind trial*. *Rheumatology*, 2004. **43 (10)**: p. 1288-1291.
65. Horneff, G., *Juvenile Arthritiden*. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2010. **69 (8)**: p. 719-737.
66. Van Rossum, M.A.J., T.J.W. Fiselier, and M.J.A.M. Franssen, *Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. *Arthritis and Rheumatism*, 1998. **41 (5)**: p. 808-816.
67. Ruperto, N., D.J. Lovell, and R. Cuttica, *Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Findings from an open-label treatment extension*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010. **69 (4)**: p. 718-722.
68. Giannini, E.H., E.J. Brewer, and N. Kuzmina, *Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis - Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial*. *New England Journal of Medicine*, 1992. **326 (16)**: p. 1043-1049.
69. Herdegen, T., *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 2. ed 2010, Stuttgart [u.a.]: Thieme.
70. Michels H, K.P.d.D.G.f.R., 2008. *Akt Rheumatol, Azathioprin in der Kinder- und Jugendrheumatologie*. **33**: p. 208-10.
71. Tenbrock K., *Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Neue Therapiekonzepte: Biologicals*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2012. **160**: p. 224-230.
72. Manger B, M.H., Nüsslein HG, Schneider M, Sieper J, *Therapie mit Tumornekrosefaktorhemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: Neufassung der Empfehlungen der Kommission Pharmakotherapie der DGRh*. *Z Rheumatol*, 2007. **66(1)**.
73. Bongartz, T., *Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials*. *JAMA*, 2006. **295**: p. 2275-2285.
74. European Medicines Agency. 2011; Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home\\_Page.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp) (12.08.2011).

75. European Medicines Agency. *Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2011; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/02/WC500102229.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/02/WC500102229.pdf).
76. Das Örtliche. *Telefonbuch*, <http://www.dasoertliche.de/> (05.05.2011).
77. Radon, K., H. Dressel, and S. Hümmer. *Studie in Ost- und Westdeutschland zu beruflichen Allergierisiken (SOLAR)*. 2005; Available from: <http://www.baua.de/cae/servlet/contentblob/696502/publicationFile/46913/Fb1045.pdf> (20.11.2011).
78. Radon, K., D. Windstetter, and L. Poluda. *Studie zu Chronischen Autoimmunerkrankungen und Tierkontakt (CAT)*. 2008; Available from: [http://aumento.klinikum.uni-muenchen.de/de/forschung/arbeitsgruppen/Prof\\_\\_Radon/forschung/national/abgeschlossene-projekte/CAT.html](http://aumento.klinikum.uni-muenchen.de/de/forschung/arbeitsgruppen/Prof__Radon/forschung/national/abgeschlossene-projekte/CAT.html) (20.11.2011).
79. Helmholtz- Zentrum München. *Herz- und Kreislaufstudie Region Augsburg, MONICA-Projekt der Weltgesundheitsorganisation*. Available from: <http://www.helmholtz-muenchen.de/herzschlag-info/pdf/15-mteam.pdf> (11.03.2009).
80. *Ländliche Umgebung und Kinder – Allergiestudie (LUKAS)*. Available from: [http://www.ispm-unibasel.ch/deutsch/forschung\\_details.php?id=42](http://www.ispm-unibasel.ch/deutsch/forschung_details.php?id=42) (10.03.2011).
81. Schulze, A., R. Strien, and V. Ehrenstein. *Atemwegsgesundheit und Allergiestatus bei jungen Erwachsenen in ländlichen Regionen Niedersachsens (NiLS)*. Available from: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-und-Poliklinik-fuer-Arbeits-Sozial-und-Umweltmedizin/de/forschung/arbeitsgruppen/Prof\\_\\_Radon/forschung/national/abgeschlossen-e-projekte/Nils.html](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-und-Poliklinik-fuer-Arbeits-Sozial-und-Umweltmedizin/de/forschung/arbeitsgruppen/Prof__Radon/forschung/national/abgeschlossen-e-projekte/Nils.html) (20.11.2011).
82. Bullinger, M., *Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2000. **43**(3): p. 190-197.
83. Robert Koch-Institut, *Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) 2003 – 2006*, 2011: Berlin.
84. Stieglitz, R.D., Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Göttingen: Hogrefe. Preis DM 298. Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie, 1999. **28**(2): p. 143-145.
85. Bundesagentur für Arbeit. *Arbeitslosigkeit im Zeitverlauf 12/2011, Stellenindex der Bundesagentur für Arbeit*. Available from: <http://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61718/arbeitslose-und-arbeitslosenquote> (01.05.2012).
86. Institut für Arbeit und Qualifikation. *Eckdaten zum Arbeitsmarkt 2005 - 2010*. Available from: <http://www.sozialpolitik-aktuell.de/> (01.05.2012).

87. Institut für Arbeit und Qualifikation. *Sozialversicherungspflichtige Vollzeit- und Teilzeitbeschäftigung 1993 - 2011 in Mio. und in % (Indexdarstellung)*. Available from: <http://www.sozialpolitik-aktuell.de/arbeitsmarkt-datensammlung.html#arbeitszeit-und-arbeitsvolumen> (01.05.2012).
88. Statistisches Bundesamt. *Bildungsstand: Bevölkerung 2010 nach Bildungsabschluss und Altersgruppen in Deutschland*. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Tabellen/BildungsabschlussAlterAS.html> (01.05.2012).
89. Bullinger, M. and I. Kirchberger, *SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung.*, 1998: Göttingen.
90. Klug, S.J., et al., *Wichtige epidemiologische Studientypen*. Dtsch med Wochenschr, 2007. **132**(S 01): p. e45,e47.
91. Don, A.D., *The Design and Administration of Mail Surveys*. Annual Review of Sociology, 1991. **17**(ArticleType: research-article / Full publication date: 1991 / Copyright © 1991 Annual Reviews): p. 225-249.
92. O'Toole, B.I., et al., *A comparison of costs and data quality of three health survey methods: mail, telephone and personal home interview*. Am J Epidemiol, 1986. **124**(2): p. 317-28.
93. Siemiatycki, J., *A comparison of mail, telephone, and home interview strategies for household health surveys*. Am J Public Health, 1979. **69**(3): p. 238-45.
94. Nakash, R.A., et al., *Maximising response to postal questionnaires--a systematic review of randomised trials in health research*. BMC Med Res Methodol, 2006. **6**: p. 5.
95. Edwards, P., et al., *Increasing response rates to postal questionnaires: systematic review*. Bmj, 2002. **324**(7347).
96. Yammaro, F.J. and S.J. Skinner, *Understanding mail survey response behavior. A meta-analysis*. Public Opinion Quarterly, 1991. **55**(4): p. 613-639.
97. Eisinger, R.A., et al., *Increasing Returns in International Mail Surveys*. The Public Opinion Quarterly, 1974. **38**(1): p. 124-130.
98. Hansen, R.A., *A Self-Perception Interpretation of the Effect of Monetary and Nonmonetary Incentives on Mail Survey Respondent Behavior*. Journal of Marketing Research, 1980. **17**(1): p. 77-83.
99. Korkeila, K., et al., *Non-response and related factors in a nation-wide health survey*. European Journal of Epidemiology, 2001. **17**(11): p. 991-999.
100. Howe, S., et al., *Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis. The juvenile arthritis functional assessment report for children and their parents*. Arthritis & Rheumatism, 1991. **34**: p. 873-880.

101. Müller-Godeffroy, E., et al., *Lebensqualität und psychosoziale Anpassung bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis und reaktiven Arthritiden*. Zeitschrift für Rheumatologie, 2005. **64**(3): p. 177-187.
102. Ravens-Sieberer U. and Bullinger M., *KINDL-R - Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen- revidierte Form*. 2000.
103. April, K.T., et al., *Comparison between Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and their parents concerning perceived Quality of Life*. Qual Life Res, 2006. **15**(4): p. 655-61.
104. Entorf, H., *Reliabilität eines Fragebogens zur Atemwegsgesundheit und Allergiestatus bei jungen Erwachsenen in ländlichen Regionen Niedersachsens „Die Niedersächsische Lungenstudie NiLS“ Dissertation*, in Institut für Arbeits-, Umwelt- und Sozialmedizin 2005, Ludwig-Maximilians-Universität München, [http://edoc.ub.uni-muenchen.de/3263/1/Entorf\\_Hans.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/3263/1/Entorf_Hans.pdf) (01.05.2011).
105. Prader, A., et al., *Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development*. Helvetica paediatrica acta, 1989. **Supplementum. 52**: p. 1-125.
106. Zak, M., J. Muller, and F. Karup Pedersen, *Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in juvenile chronic arthritis. A long-term follow-up study*. Horm Res, 1999. **52**(2): p. 80-5.
107. Billiau, A.D., et al., *Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis*. Rheumatology, 2010. **49** (8) (pp 1550-1558)(keq123).
108. Oen, K., et al., *Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort*. Journal of Rheumatology, 2002. **29**: p. 1989-1999.
109. Brunner, H.I. and E.H. Giannini, *Health-related quality of life in children with rheumatic diseases*. Current Opinion in Rheumatology, 2003. **15** (5): p. 602-612.
110. Ruperto, N., 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**(5): p. 952-8.
111. Sawyer, M.G., et al., *The relationship between health-related quality of life, pain and coping strategies in juvenile idiopathic arthritis*. Rheumatology, 2004. **43** (3): p. 325-330.
112. Prince, F.H., et al., *Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 138-42.
113. Doherty E, et al., *Health status of functionally independent young adults with chronic arthritis since childhood*. J Orthop Rheumatol 1988. **1**.
114. Fillingim, R., C. King, and M. Ribeiro-Dasilva, *Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings*. J Pain, 2009. **10**: p. 447-85.

115. Amine, B. and S. Rostom, *Health related quality of life survey about children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis*. Rheumatol Int, 2009. **29**: p. 275-9.
116. Daniels, D., et al., *Psychosocial risk and resistance factors among children with chronic illness, healthy siblings, and healthy controls*. Journal of Abnormal Child Psychology, 1987. **15**: p. 295-308.
117. Williams, P.D., *Siblings and pediatric chronic illness: a review of the literature*. International Journal of Nursing Studies, 1997. **34**: p. 312-323.
118. Sein, E.P., *Chronic illness: the child and the family*. Current Paediatrics, 2001. **11**(1): p. 46-50.
119. Akobeng, A.K., et al., *Quality of Life of Parents and Siblings of Children with Inflammatory Bowel Disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1999. **28**(4): p. S40-S42.
120. Seligman, M., *Adaptation of children to a chronically ill or mentally handicapped sibling*. Canadian Medical Association Journal, 1987. **136**(12): p. 1249-1252.



## 8 Anhang

### 8.1 Anschreiben

	Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie,  Garmisch-Partenkirchen	
---	---	---

Kinder- und Jugendrheumatologie  
Gehfeldstraße 21  
82467 Garmisch-Partenkirchen

Dipl.-Soz. Laura Wengenroth  
Telefon +49 (0)89 5160 - 2794  
Telefax +49 (0)89 5160 - 4954  
Laura.Wengenroth@med.uni-muenchen.de

«Anrede»  
«Vorname» «Nachname»  
«Strasse» «Hausnummer»  
«PLZ» «Ort»

Postanschrift:  
Ziemssenstraße 1  
D-80336 München

### Studie „GAP-RIEL“

Sehr «voranrede» «Anrede» «Nachname»,

heute möchten wir Sie herzlich dazu einladen, uns bei der Beantwortung einer aktuellen Fragestellung zu helfen. Sie haben vielleicht gehört, dass die Lebensqualität bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis eingeschränkt sein kann. Da Sie von dieser Krankheit betroffen sind bzw. in der Kartei der Kinderrheumaklinik Garmisch-Partenkirchen geführt werden, können wir mit Ihrer Hilfe genauer erforschen, inwiefern die Lebensqualität vermindert ist und welche Gründe dies haben könnte.

Daher möchten wir Ihnen einige Fragen zu ihrem Alltag, zu Folgeerkrankungen und weiteren relevanten Aspekten stellen. Neben dem Fragebogen ist es sehr wichtig, dass Sie auch die Einverständniserklärung ausfüllen und unterschreiben, da wir Ihre Daten ansonsten nicht verwenden dürfen. Falls sie noch jünger als 18 Jahre sind, bitten wir sie, den Fragebogen zusammen mit ihren Eltern auszufüllen. Die Einverständniserklärung sollte dann von Ihnen und einem Elternteil unterschrieben werden.

Um die Ergebnisse besser vergleichen zu können wird eine Kontrollgruppe benötigt. Geschwister sind hierfür besonders geeignet. Daher bitten wir sie, den zweiten Fragebogen weiterzureichen, falls sie einen Bruder oder eine Schwester haben. Am besten eignen sich Geschwister die ungefähr so alt sind wie Sie und das gleiche Geschlecht haben.

Bitte senden Sie den Fragebogen in dem beigefügten Rückumschlag an uns zurück. Das Porto wird selbstverständlich von uns übernommen.

**Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.** Durch Nichtteilnahme entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Sie können Ihre Teilnahme jederzeit und ohne Angaben von Gründen unter der oben angegebenen Postanschrift widerrufen. Für den Erfolg der Studie ist es aber wünschenswert, dass Sie nach Möglichkeit an unserer Studie teilnehmen.

Für jegliche Fragen steht Ihnen Frau Laura Wengenroth gerne zur Verfügung (Telefon: 089-5160-2794). Wir rufen Sie auch gerne zurück.

**Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!**

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Katja Radon, MSc  
Studienleiterin

Dr. med. Michels  
ehem. Chefarzt des DZKJR

## 8.2 Anleitung

### Fragebogen: Garmisch-Partenkirchner Pilotstudie zu Rheuma im Erwachsenenleben (GAP-RIEL)

Lieber Teilnehmer, liebe Teilnehmerin,

wir möchten Sie herzlich bitten, diesen Fragebogen auszufüllen. Das Ausfüllen des Fragebogens beansprucht etwa 30 Minuten. Wir würden uns freuen, wenn sie den ausgefüllten Fragebogen innerhalb der nächsten Arbeitstage in dem beigefügten Rückkuvert an uns zurücksenden. Hier noch einige **Informationen zum Ausfüllen** des Fragebogens:

Zur Beantwortung der Fragen markieren Sie Ihre Antwort in dem Antwortkästchen. Dazu kreuzen Sie bitte Zutreffendes an.

BEISPIEL:

Korrigieren Sie bitte falsch markierte Kästchen durch komplettes Ausfüllen:

BEISPIEL:

Bei offenen Fragen schreiben Sie bitte deutlich mit Blockbuchstaben in die vorgegebene Zeile. Wenn eine Zahlenangabe verlangt wird, schreiben Sie bitte die Zahl deutlich in die vorgegebenen Felder.

BEISPIEL:   Jahre

Gehen Sie bitte der Reihe nach vor, Frage für Frage. Überspringen Sie eine oder mehrere Fragen nur dann, wenn im Text ausdrücklich darauf hingewiesen wird.

BEISPIEL: nein.....  Bitte weiter mit →Frage XY.

ja .....  1

Wenn Sie "ja" ankreuzen, gehen Sie einfach zur nächsten Frage weiter. Wenn Sie "nein" ankreuzen, gehen sie zu der Frage weiter, auf die der Pfeil weist!

Bitte überprüfen Sie Ihre Angaben nach Beantwortung der Fragen noch einmal auf Vollständigkeit.

**Bitte vergessen Sie nicht, die nächste Seite auszufüllen! Ohne diese Einverständniserklärung dürfen wir Ihren Fragebogen nicht auswerten!**

Sollten Sie noch Fragen haben, so stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

**Herzlichen Dank!**

### 8.3 *Patienteninformation für Minderjährige*

#### Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Minderjährige

#### Studie **Garmisch-Partenkirchner Pilotstudie zu Rheuma im Erwachsenenleben** (GAP-RIEL)

Liebe/r «Anrede» «Nachname»,

Heute möchten wir Dich bitten, uns ein paar sehr wichtige Fragen zu beantworten.

Wir erforschen zusammen mit der Kinderreumaklinik in Garmisch-Partenkirchen wie es Patienten mit kindlichem Rheuma geht. Weil Du selbst von dieser Krankheit betroffen bist, können wir das mit Deiner Hilfe genauer erforschen. Die Fragebögen der Rheumapatienten vergleichen wir mit den Bögen von gesunden Kinder und Erwachsenen und suchen nach wichtigen Unterschieden. So können wir Rheumapatienten und alle Kinder, die in Zukunft an kindlichem Rheuma erkranken, besser informieren, Ihre Therapie verbessern und Ansätze finden, um das tägliche Leben zu erleichtern.

Daher möchten wir Dir einige Fragen zu Deinem Alltag und Deinem Umfeld stellen. Neben dem Fragebogen ist es sehr wichtig, dass die Einverständniserklärung von Dir und Deinen Eltern ausgefüllt und unterschrieben wird. Wenn eine der drei Unterschriften fehlt können wir Deine Daten leider nicht verwenden.

#### **Einverständniserklärung**

**Bitte kreuze an und vergiss nicht zu unterschreiben.**

Ich bin damit einverstanden, an der Fragebogenaktion der Studie *GAP-RIEL* teilzunehmen.

Ich möchte nicht an der Fragebogenaktion teilnehmen

**Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.**

---

Datum /Unterschrift der/s Studienteilnehmerin/s

## 8.4 Fragebogen für Patienten

<b>Einverständniserklärung</b>		Dipl.-Soz. Laura Wengenroth Telefon +49 (0)89 5160 – 2491 Telefax +49 (0)89 5160 - 4954 Laura.Wengenroth@med.uni-muenchen.de  Postanschrift: Ziemssenstraße 1 D-80336 München
--------------------------------	--	--

**Bitte kreuzen Sie an und vergessen Sie nicht zu unterschreiben.**

- Ich bin damit einverstanden, an der Fragebogenaktion der Studie *GAP-RIEL* teilzunehmen.
- Ich möchte nicht an der Fragebogenaktion teilnehmen.

### Datenschutzerklärung

Alle Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt und ohne Personenbezug (pseudo-anonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet. Die Untersuchungsdaten erhalten hierfür eine zufällige Nummer. Der Code zur Zuordnung Ihrer Adressdaten mit den Untersuchungsdaten wird am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der LMU München (Prof. Dr. Katja Radon) aufbewahrt. So sind alle Daten vor Missbrauch geschützt. Zudem werden alle Mitarbeiter der Studie beim Umgang mit Ihren Daten die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen korrekt einhalten.

Sie können jederzeit Auskunft über die von Ihnen gespeicherten Daten oder die Löschung derselben bei Prof. Dr. Katja Radon anordnen.

Ich habe das Informationsmaterial und die Erklärungen zum Datenschutz gelesen. Mir wurde erklärt, dass meine Daten nur ohne Personenbezug (pseudo-anonymisiert) und nur für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden. Ich bin damit einverstanden, dass meine Adressdaten am Institut und der Poliklinik des Klinikums der LMU München gespeichert werden. Ich bin mit der Speicherung und Verarbeitung meiner Daten einverstanden. **Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist.** Das Einverständnis kann ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen unter der oben angegebenen Adresse widerrufen.

Für weitere Informationen würden wir unter Umständen gerne noch einmal auf Sie zukommen. Dazu benötigen wir Ihren Namen, Ihre Abschrift und wenn möglich Ihre Telefonnummer, um Sie gegebenenfalls erreichen zu können.

**Für weitere Informationen stehe ich zur Verfügung**

- Nein
- Ja (bitte tragen Sie Ihre Adresse unten ein)

Name: \_\_\_\_\_ Telefon: \_\_\_\_\_  
Straße: \_\_\_\_\_ PLZ Wohnort: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Datum /Unterschrift der/s Studienteilnehmerin/s

Bei Minderjährigen (d.h. Studienteilnehmern unter 18 Jahren) ist zusätzlich die Unterschrift eines Elternteils bzw. eines Sorge- oder Erziehungsberechtigten) notwendig!

\_\_\_\_\_  
Datum und Unterschrift eines Erziehungsberechtigten



# IHRE LEBENSQUALITÄT

## 6 Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- Ausgezeichnet .....  0  
 Sehr gut.....  1  
 Gut.....  2  
 Weniger gut.....  3  
 Schlecht .....  4

## 7 Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

- |  | JA, stark<br>eingeschränkt | JA, etwas<br>eingeschränkt | NEIN,<br>überhaupt nicht<br>eingeschränkt |
|--|----------------------------|----------------------------|---|
| a) Mittelschwere Tätigkeiten,<br>z.B. einen Tisch verschieben,<br>Staubsaugen, Kegeln, Golf<br>spielen | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0                |
| b) mehrere Treppenabsätze<br>steigen   | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0                |

## 8 Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

- |   | JA                         | NEIN                       |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a) Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| b) Ich konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> tun        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

## 9 Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund von seelischen Problemen irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

- |   | JA                         | NEIN                       |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a) Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte             | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| b) Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich<br>arbeiten | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

**10 Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen vier Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert?**

- Überhaupt nicht .....  0  
 Ein bisschen.....  1  
 Mäßig.....  2  
 Ziemlich.....  3  
 Sehr.....  4

**11 In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen vier Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das Kästchen an, das Ihrem Befinden am ehesten entspricht.**

Wie oft waren Sie in den vergangenen vier Wochen...

	immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
a) Ruhig und gelassen	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
b) Voller Energie	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
c) Entmutigt und traurig	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

**12 Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?**

- Immer .....  4  
 Meistens.....  3  
 Manchmal.....  2  
 Selten.....  1  
 Nie .....  0









# MEDIKAMENTE

28 Haben Sie in den letzten 12 Monaten Medikamente gegen Rheuma eingenommen?

- nein .....  0  
ja .....  1

29 Haben Sie jemals folgende Medikamente im Laufe Ihres Lebens länger als 3 Monate eingenommen? Es handelt sich hierbei vor allem um Medikamente bei rheumatischen Erkrankungen oder Morbus Crohn.

Chloroquin (Resochin®, Weimerquin®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2

Hydroxychloroquin (Quensyl®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2

Sulfasalazin (Azulfidine®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2

D-Penicillamin (Metalcaptase®, Trolovol®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2

Natriumaurothiomalat („Gold“, Tauredon®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2

Azathioprin (Imurek®, Azamedac®, Azathioprin-ratiopharm®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2

Methotrexat = MTX (Lantarel®, Metex®, Methotrexat Lederle®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2

Cyclosporin A (Sandimmun®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2

Leflunomid (Arava®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2

Mycophenolatmofetil (Cellcept®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2

Chlorambucil (Leukeran®)

- nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2



# ERGÄNZENDE FRAGEN

**32 Haben Sie schon einmal ein Jahr lang geraucht?**

Ja bedeutet mindestens 20 Päckchen Zigaretten im Leben oder 2 Päckchen (360 Gramm) Tabak in ihrem Leben, oder ein Jahr lang mindestens eine Zigarette pro Tag oder eine Zigarre pro Woche

nein .....  0 Bitte weiter mit →Frage 35

ja .....  1

**33 Rauchen Sie jetzt (bzw. bis vor einem Monat)?**

nein .....  0

ja .....  1 Bitte weiter mit →Frage 35

**34 Wie alt waren Sie, als Sie das Rauchen reduziert oder aufgegeben haben?**

|\_|\_| Jahre

**35 Waren Sie schon einmal ein Jahr oder länger regelmäßig Tabakrauch anderer ausgesetzt?**

Regelmäßig bedeutet mindestens einmal an den meisten Tagen oder Nächten.

nein .....  0

ja .....  1

**36 Sind Sie derzeit regelmäßig Tabakrauch anderer ausgesetzt?**

Regelmäßig bedeutet mindestens einmal an den meisten Tagen oder Nächten.

nein .....  0

ja .....  1

**37 Wurde bei Ihnen im Laufe Ihres Lebens jemals eine Computertomographie (CT) gemacht?**

Das CT dauert einige Sekunden und ist leise.

- nein .....  <sub>0</sub> Bitte weiter mit →Frage 41  
 ja .....  <sub>1</sub>  
 weiß nicht .....  <sub>2</sub> Bitte weiter mit →Frage 41

**38 Warum, an welchem Körperteil und wann wurde eine Computertomographie (CT) bei Ihnen durchgeführt?**

Grund	Körperteil	Jahr

**39 Wie gut konnten Sie sich noch an die Anzahl der Computertomographien erinnern?**

- Sehr gut.....  <sub>4</sub>  
 Gut .....  <sub>3</sub>  
 Mäßig gut.....  <sub>2</sub>  
 Nicht gut .....  <sub>1</sub>  
 Überhaupt nicht .....  <sub>0</sub>

**40 Wie gut konnten Sie sich noch an die Zeitpunkte der Computertomographien erinnern?**

- Sehr gut.....  <sub>4</sub>  
 Gut .....  <sub>3</sub>  
 Mäßig gut.....  <sub>2</sub>  
 Nicht gut .....  <sub>1</sub>  
 Überhaupt nicht .....  <sub>0</sub>





**50 Wie gut konnten Sie sich noch an den Zeitpunkt der Strahlentherapie erinnern?**

- Sehr gut .....  4  
Gut.....  3  
Mäßig gut .....  2  
Nicht gut.....  1  
Überhaupt nicht .....  1

**51 Wie gut konnten Sie sich noch an den Grund der Strahlentherapie erinnern?**

- Sehr gut .....  4  
Gut.....  3  
Mäßig gut .....  2  
Nicht gut.....  1  
Überhaupt nicht .....  0

**52 Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?**

Nennen Sie bitte nur den höchsten Abschluss.

- Hauptschulabschluss/ Volksschulabschluss .....  0  
Realschulabschluss (Mittlere Reife).....  1  
Abschluss Polytechnische Oberschule .....  2  
Fachhochschulreife .....  3  
Abitur (Gymnasium bzw. EOS) .....  4  
Anderer Schulabschluss .....  5  
Schule beendet ohne Schulabschluss .....  6  
(Noch) keinen Schulabschluss .....  7  
Weiß nicht .....  8  
Keine Angabe.....  9

**53 Welche Angabe zur Berufs- bzw. Erwerbstätigkeit trifft auf Sie zu?**

- Voll berufstätig (35 Std./Woche und mehr) .....  0
- Teilzeit berufstätig (15-34 Std./Woche).....  1
- Teilzeit berufstätig (weniger als 15 Std./Woche)  2
- Vorübergehende Freistellung .....  3
- Auszubildender (Lehrling, Student).....  4
- Rentner .....  5
- Arbeitslos .....  6
- Weiß nicht .....  7
- Keine Angabe.....  8

**54 In welcher beruflichen Stellung sind Sie hauptsächlich derzeit bzw. waren Sie zuletzt beschäftigt (falls nicht mehr berufstätig)?**

- Arbeiter.....  0 Bitte weiter mit →Frage 55  
Selbstständiger .....  1 Bitte weiter mit →Frage 57  
Angestellter .....  2 Bitte weiter mit →Frage 56  
Beamter (einschließlich Richter und  
Berufssoldat) .....  3 Bitte weiter mit →Frage 57  
Sonstiges (z.B. Schüler, Zivildienstleistender  
Wehrpflichtiger, Student, Azubi Praktikant).....  4 Bitte weiter mit →Frage 57  
Weiß nicht .....  5 Bitte weiter mit →Frage 57  
Keine Angabe.....  7 Bitte weiter mit →Frage 56

**55 Für Arbeiter: Sie sind/ waren:**

- Ungelernter Arbeiter .....  0  
Angelernter Arbeiter .....  1  
Gelernter Arbeiter oder Facharbeiter .....  2  
Vorarbeiter, Kolonnenführer, Meister, Polier,  
Brigadier.....  3  
Weiß nicht .....  4  
Keine Angabe.....  5

*Bitte weiter mit → Frage 57*

**56 Für Angestellte: Sie sind/waren:**

- Industrie- und Werkmeister.....  0  
Angestellter mit einfacher Tätigkeit
- (z.B. Verkäufer).....  1  
Angestellter mit qualifizierter Tätigkeit
- (z.B. Sachbearbeiter, Buchhalter) .....  2  
Angestellter mit hochqualifizierter Tätigkeit
- (z.B. wiss. Mitarbeiter, Prokurist, Abteilungsleiter) .....  3  
Angestellter mit umfassenden Führungsaufgaben
- (z.B. Direktor, Geschäftsführer, Vorstand) .....  4
- Weiß nicht .....  5
- Keine Angabe.....  6

**57 Haben Sie jemals während Ihrer Arbeit ein Strahlendosimeter getragen?**

- nein .....  0
- ja .....  1
- weiß nicht .....  2

Falls ja:

Beginn der Tätigkeit: Monat   | Jahr

Ende der Tätigkeit: Monat   | Jahr

**Haben Sie noch Anmerkungen zu diesem Fragebogen?**

**Für Anregungen sind wir dankbar!**

---

---

---

---

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

## 8.5 Fragebogen für Geschwister

<b>Einverständniserklärung</b>		Dipl.-Soz. Laura Wengenroth Telefon +49 (0)89 5160 – 2491 Telefax +49 (0)89 5160 - 4954 Laura.Wengenroth@med.uni-muenchen.de  Postanschrift: Ziemssenstraße 1 D-80336 München
--------------------------------	--	--

**Bitte kreuzen Sie an und vergessen Sie nicht zu unterschreiben.**

- Ich bin damit einverstanden, an der Fragebogenaktion der Studie *GAP-RIEL* teilzunehmen.
- Ich möchte nicht an der Fragebogenaktion teilnehmen.

### Datenschutzerklärung

Alle Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt und ohne Personenbezug (pseudo-anonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet. Die Untersuchungsdaten erhalten hierfür eine zufällige Nummer. Der Code zur Zuordnung Ihrer Adressdaten mit den Untersuchungsdaten wird am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der LMU München (Prof. Dr. Katja Radon) aufbewahrt. So sind alle Daten vor Missbrauch geschützt. Zudem werden alle Mitarbeiter der Studie beim Umgang mit Ihren Daten die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen korrekt einhalten.

Sie können jederzeit Auskunft über die von Ihnen gespeicherten Daten oder die Löschung derselben bei Prof. Dr. Katja Radon anordnen.

Ich habe das Informationsmaterial und die Erklärungen zum Datenschutz gelesen. Mir wurde erklärt, dass meine Daten nur ohne Personenbezug (pseudo-anonymisiert) und nur für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden. Ich bin damit einverstanden, dass meine Adressdaten am Institut und der Poliklinik des Klinikums der LMU München gespeichert werden. Ich bin mit der Speicherung und Verarbeitung meiner Daten einverstanden. **Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist.** Das Einverständnis kann ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen unter der oben angegebenen Adresse widerrufen.

Für weitere Informationen würden wir unter Umständen gerne noch einmal auf Sie zukommen. Dazu benötigen wir Ihren Namen, Ihre Abschrift und wenn möglich Ihre Telefonnummer, um Sie gegebenenfalls erreichen zu können.

**Für weitere Informationen stehe ich zur Verfügung**

- Nein
- Ja (bitte tragen Sie Ihre Adresse unten ein)

Name: \_\_\_\_\_ Telefon: \_\_\_\_\_  
Straße: \_\_\_\_\_ PLZ Wohnort: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Datum /Unterschrift der/s Studienteilnehmerin/s

Bei Minderjährigen (d.h. Studienteilnehmern unter 18 Jahren) ist zusätzlich die Unterschrift eines Elternteils bzw. eines Sorge- oder Erziehungsberechtigten) notwendig!

\_\_\_\_\_  
Datum und Unterschrift eines Erziehungsberechtigten



# IHRE LEBENSQUALITÄT

## 6 Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- Ausgezeichnet .....  0  
 Sehr gut.....  1  
 Gut.....  2  
 Weniger gut .....  3  
 Schlecht .....  4

## 7 Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

- |  | JA, stark<br>eingeschränkt | JA, etwas<br>eingeschränkt | NEIN,<br>überhaupt nicht<br>eingeschränkt |
|--|----------------------------|----------------------------|---|
| a) Mittelschwere Tätigkeiten,<br>z.B. einen Tisch verschieben,<br>Staubsaugen, Kegeln, Golf<br>spielen | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0                |
| b) mehrere Treppenabsätze<br>steigen   | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0                |

## 8 Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

- |   | JA                         | NEIN                       |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a) Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| b) Ich konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> tun        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

## 9 Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund von seelischen Problemen irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

- |   | JA                         | NEIN                       |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a) Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte             | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| b) Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich<br>arbeiten | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

**10 Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen vier Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert?**

- Überhaupt nicht .....  0  
 Ein bisschen.....  1  
 Mäßig.....  2  
 Ziemlich.....  3  
 Sehr.....  4

**11 In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen vier Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das Kästchen an, das Ihrem Befinden am ehesten entspricht.**

Wie oft waren Sie in den vergangenen vier Wochen...

	immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
a) Ruhig und gelassen	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
b) Voller Energie	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
c) Entmutigt und traurig	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

**12 Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?**

- Immer .....  4  
 Meistens.....  3  
 Manchmal.....  2  
 Selten.....  1  
 Nie .....  0

# IHRE GESUNDHEIT

**13 Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt kindliches Rheuma (juvenile idiopathische Arthritis, juvenile chronische Polyarthritis, Morbus Still, etc.) festgestellt?**

nein .....  0 *Bitte weiter mit → Frage 16*  
ja .....  1

**14 Ist Ihr kindliches Rheuma noch aktiv, das heißt waren Sie in den letzten 12 Monaten wegen ihres Rheumas in ärztlicher Behandlung?**

nein .....  0  
**Seit welchem Jahr nicht mehr:** |\_|\_|\_|\_|  
ja .....  1

**15 Hatten Sie in den letzten 12 Monaten eine Morgensteifigkeit Ihrer Gelenke, die länger als 30 Minuten anhielt?**

nein .....  0  
**Wann hatten Sie zuletzt eine Morgensteifigkeit der Gelenke?**  
**Im Jahr** |\_|\_|\_|\_|  
**Wie viele Minuten dauert sie an?** |\_|\_|\_| **Minuten**  
ja .....  1

**16 Sind Sie im Laufe ihres Lebens einmal an Pfeifferschen Drüsenfieber (infektiöse Mononukleose) erkrankt?**

nein .....  0  
ja .....  1  
weiß nicht .....  2



**20 Wurden Sie wegen Ihrer Schuppenflechte mit einer Lichttherapie (PUVA, UV-Bestrahlung) behandelt?**

- nein.....  0
- ja.....  1
- weiß nicht.....  2





# ERGÄNZENDE FRAGEN

## 27 Haben Sie schon einmal ein Jahr lang geraucht?

Ja bedeutet mindestens 20 Päckchen Zigaretten im Leben oder 2 Päckchen (360 Gramm) Tabak in ihrem Leben, oder ein Jahr lang mindestens eine Zigarette pro Tag oder eine Zigarre pro Woche

nein .....  0 Bitte weiter mit →Frage 30

ja .....  1

## 28 Rauchen Sie jetzt (bzw. bis vor einem Monat)?

nein .....  0

ja .....  1 Bitte weiter mit →Frage 30

## 29 Wie alt waren Sie, als Sie das Rauchen reduziert oder aufgegeben haben?

|\_|\_| Jahre

## 30 Waren Sie schon einmal ein Jahr oder länger regelmäßig Tabakrauch anderer ausgesetzt?

Regelmäßig bedeutet mindestens einmal an den meisten Tagen oder Nächten.

nein .....  0

ja .....  1

## 31 Sind Sie derzeit regelmäßig Tabakrauch anderer ausgesetzt?

Regelmäßig bedeutet mindestens einmal an den meisten Tagen oder Nächten.

nein .....  0

ja .....  1







**46 Wie gut konnten Sie sich noch an den Grund der Strahlentherapie erinnern?**

- Sehr gut .....  4  
Gut.....  3  
Mäßig gut .....  2  
Nicht gut.....  1  
Überhaupt nicht.....  0

**47 Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?**

Nennen Sie bitte nur den höchsten Abschluss.

- Hauptschulabschluss/ Volksschulabschluss .....  0  
Realschulabschluss (Mittlere Reife).....  1  
Abschluss Polytechnische Oberschule .....  2  
Fachhochschulreife .....  3  
Abitur (Gymnasium bzw. EOS).....  4  
Anderer Schulabschluss .....  5  
Schule beendet ohne Schulabschluss .....  6  
(Noch) keinen Schulabschluss .....  7  
Weiß nicht .....  8  
Keine Angabe.....  9

**48 Welche Angabe zur Berufs- bzw. Erwerbstätigkeit trifft auf Sie zu?**

- Voll berufstätig (35 Std./Woche und mehr) .....  0  
Teilzeit berufstätig (15-34 Std./Woche).....  1  
Teilzeit berufstätig (weniger als 15 Std./Woche)  2  
Vorübergehende Freistellung .....  3  
Auszubildender (Lehrling, Student) .....  4  
Rentner .....  5  
Arbeitslos .....  6  
Weiß nicht .....  7  
Keine Angabe.....  8

**49 In welcher beruflichen Stellung sind Sie hauptsächlich derzeit bzw. waren Sie zuletzt beschäftigt (falls nicht mehr berufstätig)?**

- Arbeiter.....  0 *Bitte weiter mit →Frage 50*
- Selbstständiger .....  1 *Bitte weiter mit →Frage 52*
- Angestellter .....  2 *Bitte weiter mit →Frage 51*
- Beamter (einschließlich Richter und  
Berufssoldat) .....  3 *Bitte weiter mit →Frage 52*
- Sonstiges (z.B. Schüler, Zivildienstleistender  
Wehrpflichtiger, Student, Azubi Praktikant).....  4 *Bitte weiter mit →Frage 52*
- Weiß nicht .....  5 *Bitte weiter mit →Frage 52*
- Keine Angabe.....  6 *Bitte weiter mit →Frage 52*

**50 Für Arbeiter: Sie sind/ waren:**

- Ungelernter Arbeiter .....  0
- Angelernter Arbeiter .....  1
- Gelernter Arbeiter oder Facharbeiter .....  2
- Vorarbeiter, Kolonnenführer, Meister, Polier,  
Brigadier.....  3
- Weiß nicht .....  4
- Keine Angabe.....  5

*Bitte weiter mit → Frage 52*

**51 Für Angestellte: Sie sind/waren:**

- Industrie- und Werkmeister.....  0  
Angestellter mit einfacher Tätigkeit
- (z.B. Verkäufer).....  1  
Angestellter mit qualifizierter Tätigkeit
- (z.B. Sachbearbeiter, Buchhalter) .....  2  
Angestellter mit hochqualifizierter Tätigkeit
- (z.B. wiss. Mitarbeiter, Prokurist, Abteilungsleiter) .....  3  
Angestellter mit umfassenden Führungsaufgaben
- (z.B. Direktor, Geschäftsführer, Vorstand) .....  4
- Weiß nicht .....  5
- Keine Angabe.....  6

**52 Haben Sie jemals während Ihrer Arbeit ein Strahlendosimeter getragen?**

- nein .....  0
- ja .....  1
- weiß nicht .....  2

Falls ja:

Beginn der Tätigkeit: Monat   Jahr

Ende der Tätigkeit: Monat   Jahr

**Haben Sie noch Anmerkungen zu diesem Fragebogen?**

**Für Anregungen sind wir dankbar!**

---

---

---

---

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dennis Nowak für die freundliche Aufnahme am Institut.

Frau Prof. Dr. Katja Radon danke ich für die Überlassung des Themas und ihre kompetente Betreuung der Arbeit. Sie hat mich durch ihre wertvollen Hilfestellungen hervorragend unterstützt und mich während der letzten fünf Jahre immer wieder motiviert.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dipl.-Soz. Laura Wengenroth für die hervorragende Zusammenarbeit, die allzeitige Verfügbarkeit und die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ganz herzlich möchte ich Frau Dr. Betty Bisdorff für ihre engagierte Betreuung beim Schreiben der Arbeit und der statistischen Auswertung danken. Ihre Geduld bei der Korrektur meiner Arbeit war grenzenlos.

Ohne die Teilnahme der Probanden wäre diese Studie nicht möglich gewesen. Am Telefon haben sie oft positiv über die Kinderrheumaklinik gesprochen. Der persönliche Kontakt zu Ihnen und ihre Offenheit waren eine sehr positive Erfahrung für mich.

Die Mitarbeiter des DZKJR betreuten mich während meiner Adressrecherche mit viel Herzlichkeit und Hilfsbereitschaft. Besonders Herr Dr. Hartmut Michels und Herr Dr. Prof. Johannes-Peter Haas, die die Studie GAP-RIEL ermöglichten, haben mich durch ihr Fachwissen sehr unterstützt.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, bei Herrn Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops und bei allen anderen, die mich bei Durchführung und Ausarbeitung der Studie unterstützt haben und hier nicht genannt wurden.

Meinen Eltern möchte ich von ganzem Herzen nicht nur für die Korrekturvorschläge sondern auch für all ihre Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus danken.



Eide