

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeitsgruppe Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net-Teaching

Leitung: Prof. Dr. Katja Radon, MSc

Die Malignominzidenz bei Patienten
mit Juveniler Idiopathischer Arthritis

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Hartmann

aus

Eggenfelden

Jahr

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Katja Radon

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Annette Jansson

Priv. Doz. Dr. Mathias Grünke

Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. dent Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen
Prüfung: 28.07.2016

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Einleitung.....	6
1.1 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA).....	6
1.1.1 Definitionen und Epidemiologie.....	6
1.1.2 Symptomatik und Verlauf.....	8
1.1.3 Therapie der JIA.....	9
1.2 JIA und Malignome.....	13
1.2.1 TNF- α -Inhibitoren und Malignome.....	13
1.2.2 Methotrexat und Malignome.....	16
1.2.3 Risikofaktoren für Malignome bei JIA-Patienten unabhängig von der Therapie.....	17
1.3 Das Deutsche Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie.....	17
1.4 Krebsregister in Deutschland.....	18
2 Zielsetzung.....	19
3 Material und Methoden.....	20
3.1 Untersuchungskollektiv.....	20
3.2 Aufbereitung der Patientendaten.....	21
3.3 Fragebogen.....	22
3.3.1 Deskriptive Daten.....	23
3.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	23
3.3.3 Krankheitsgeschichte, Krebsdiagnose.....	23
3.3.4 Ergänzende Fragen.....	24
3.3.5 Fragebogeneingabe.....	24
3.4 Untersuchungsablauf.....	25
3.4.1 Pilotstudien.....	25
3.4.2 Hauptstudie.....	25
3.5 Statistische Auswertung.....	28
3.5.1 Eingrenzung des Untersuchungskollektivs.....	28
3.5.2 Berechnung der standardisierten Inzidenzverhältnisse.....	28
4 Ergebnisse.....	30
4.1 Rücklauf.....	30
4.2 Deskriptive Daten.....	32
4.3 Beobachtete Krebsfälle.....	35
4.4 Standardisierte Inzidenzverhältnisse.....	38

4.4.1 Standardisierte Inzidenzverhältnisse für weibliche Studienteilnehmer	38
4.4.2 Standardisierte Inzidenzverhältnisse für männliche Studienteilnehmer.....	39
4.4.3 Vergleich der Inzidenzraten für JIA-Diagnose vor und nach 1987	40
5 Diskussion	41
5.1 Diskussion der Methoden	41
5.1.1 Studienform und Untersuchungskollektiv.....	41
5.1.2 Fragebogen	42
5.1.3 Statistische Auswertung mittels indirekter Standardisierung	43
5.2 Diskussion der Ergebnisse	43
5.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung im Studienkollektiv.....	43
5.2.2 Verteilung der JIA-Unterformen im Studienkollektiv.....	43
5.2.3 Malignominzidenz	44
5.2.4 Malignominzidenz in Zusammenhang mit dem Diagnosejahr der JIA vor und nach 1987	45
5.2.5 Einzelne Malignomentitäten	45
5.3 Ausblick	47
6 Zusammenfassung.....	48
7 Literatur	49
8 Anhang.....	55
9 Danksagung	71
10 Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DMARD	Disease Modifying antirheumatic Drug (Basistherapeutikum)
DRFZ	Deutsches Rheumaforschungszentrum
DZKJR	Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EWMA	Einwohnermeldeamt
FDA	Food and Drug Administration
GAP-RIEL	G armisch- P artenkirchener Pilotstudie zu R heuma im E rwachsenenleben
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
HPV	Humanes Papillomavirus
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
KI	Konfidenzintervall
MTX	Methotrexat
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
RF	Rheumafaktor
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SEPIA	Garmisch-Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie- S tudie zu malignen E rkrankungen bei P atienten mit juveniler idiopathischer A rthritis
SIR	Standardisiertes Inzidenzverhältnis (engl. <i>standardized incidence ratio</i>)
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Einleitung

Dieser Arbeit liegt die Garmisch-Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie zu malignen Erkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (SEPIA), Phase A zugrunde. Neben den in dieser Arbeit vorgestellten Daten zur Erhebung der Inzidenz von Malignomen bei Patienten¹ mit juveniler idiopathischer Arthritis wurden im Rahmen dieser Studie auch Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit JIA sowie zum schulischen Werdegang und zur Berufswahl erhoben. Diese Daten sind Gegenstand eigenständiger Dissertationen und Veröffentlichungen².

1.1 Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

1.1.1 Definitionen und Epidemiologie

Der Begriff Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist ein Sammelbegriff für Arthritiden unbekannter Ätiologie, die sich vor dem 16. Lebensjahr manifestieren und für mindestens 6 Wochen anhalten (1). Bei den der JIA zugeordneten Krankheitsbildern handelt es sich immer um Ausschlussdiagnosen. Der Sammelbegriff JIA umfasst somit verschiedene Krankheitsbilder, die anhand der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) Kriterien in sieben Untergruppen klassifiziert werden: systemische Arthritis, Oligoarthritis, Rheumafaktor-negative Polyarthritis, Rheumafaktor-positive Polyarthritis, Psoriasis-Arthritis, Enthesitis-assoziierte Arthritis und nicht-klassifizierbare Arthritis (Tabelle 1) (2).

Die JIA ist die häufigste chronisch-rheumatische Erkrankung im Kindesalter, wobei die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stark schwanken. In den Industrieländern wurden in Studien Prävalenzen der JIA zwischen 16-150/100.000 ermittelt (1). Die Prävalenz in Deutschland wird mit 100/100.000 Kindern angegeben, was einer Anzahl von circa 15.000 betroffenen Kindern und Jugendlichen in Deutschland entspricht. Die Angaben zur Inzidenz sind ebenfalls sehr unterschiedlich und erstrecken sich über einen Bereich von 8-23/100.000 Kindern pro Jahr. In Deutschland wird im Allgemeinen von einer Inzidenz von 10/100.000 Kindern unter 16 Jahren pro Jahr ausgegangen (3, 4).

¹ Zur vereinfachten Lesbarkeit werden in dieser Arbeit nur die männlichen Formen der Substantive Patienten und Teilnehmer verwendet.

² Veröffentlichung dieser Dissertationen und Artikel zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit ausstehend.

Tabelle 1. Einteilung der JIA in die verschiedenen Untergruppen gemäß der ILAR-Kriterien (2)

Untergruppe	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Systemische Arthritis	Arthritis in einem oder mehreren Gelenken mit (vorausgegangenem) Fieber über mindestens 2 Wochen (und über mind. 3 Tage täglich) + mind. 1 der Folgenden: <ul style="list-style-type: none"> - Exanthem - Generalisierte Lymphknotenschwellung - Hepatomegalie und/oder Splenomegalie - Serositis 	a, b, c, d
Oligoarthritis	Arthritis in 1-4 Gelenken in den ersten 6 Krankheitsmonaten <ul style="list-style-type: none"> - Persistierende Oligoarthritis: im gesamten Krankheitsverlauf sind nicht mehr als 4 Gelenke befallen - Extended Oligoarthritis: nach den ersten 6 Krankheitsmonaten sind mehr als 4 Gelenke befallen 	a, b, c, d, e
Polyarthritis (RF negativ)	Arthritis in 5 oder mehr Gelenken in den ersten 6 Krankheitsmonaten RF-Nachweis ist negativ	a, b, c, d, e
Polyarthritis (RF positiv)	Arthritis in 5 oder mehr Gelenken in den ersten 6 Krankheitsmonaten 2 oder mehr RF-Nachweise fallen im Abstand von mindestens 3 Monaten innerhalb der ersten 6 Krankheitsmonate positiv aus	a, b, c, e
Psoriasis-Arthritis	Arthritis und Psoriasis; oder Arthritis und mindestens 2 der Folgenden: <ul style="list-style-type: none"> - Dactylitis - Nagelauffälligkeiten (Tüpfelnägel oder Onycholyse) - Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades 	b, c, d, e
Enthesitis-assoziierte Arthritis	Arthritis und Enthesitis; oder Arthritis oder Enthesitis mit mindestens 2 der Folgenden: <ul style="list-style-type: none"> - Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/oder entzündlicher Schmerz im Lumbosakralbereich in der Anamnese - HLA-B27-Nachweis - Junge mit Erkrankungsalter >6 Jahre - Akute (symptomatische) anteriore Uveitis - Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Verwandten ersten Grades 	a, d, e
Nicht klassifizierbare Arthritis	Arthritis, welche die Kriterien keiner der oben genannten Untergruppen oder die Kriterien von 2 oder mehr der oben genannten Untergruppen erfüllt.	
<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Psoriasis in der Anamnese des Patienten oder eines Verwandten ersten Grades b) Arthritis bei einem HLA-B27-positiven Jungen >6 Jahre c) Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Verwandten ersten Grades d) Nachweis von IgM-Rheumafaktor in mindestens zwei Untersuchungen in einem Abstand von mindestens drei Monaten e) Zeichen der systemischen Arthritis 		

Die verschiedenen Untergruppen der JIA unterscheiden sich hinsichtlich ihrer relativen Häufigkeit, der Geschlechterverteilung und des Alters bei Krankheitsbeginn (Tabelle 2) (1).

Tabelle 2. Relative Häufigkeit, Erkrankungsbeginn und Geschlechterverteilung nach Untergruppen der JIA aufgeschlüsselt (1, 3, 5)

Untergruppe	Relative Häufigkeit in Deutschland (3)	Erkrankungsbeginn (1)	Anteil weiblicher Patientinnen (5)
Systemische Arthritis	6 %	Gesamte Kindheit	50 %
Oligoarthritis		Frühe Kindheit, v. a. 2-4 Jahre	69 %
- Persistierende Form	46 %		
- Extended Form	7 %		
Polyarthritis (RF negativ)	15 %	Biphasische Verteilung: 2-4 und 6-12 Jahre	76 %
Polyarthritis (RF positiv)	2 %	Späte Kindheit und Jugend	83 %
Psoriasis-Arthritis	8 %	Biphasische Verteilung: 2-4 und 6-9 Jahre	64 %
Enthesitis-assoziierte Arthritis	14 %	Späte Kindheit und Jugend	30 %
Nicht klassifizierbare Arthritis	3 %		

1.1.2 Symptomatik und Verlauf

Auch bei der Betrachtung der Symptomatik der JIA müssen die jeweiligen Untergruppen für sich betrachtet werden, da der Begriff JIA sehr heterogene Krankheitsbilder umfasst. Gemeinsam ist allen Untergruppen der JIA, dass sie destruierende Arthropathien darstellen, die kurzfristig zu einer Schwellung und Schmerzen in den betroffenen Gelenken führen. Langfristig kann die entzündliche Aktivität in den Gelenken Wachstumseinschränkungen und einen Funktionsverlust der betroffenen Gelenke im Rahmen von Gelenkkontrakturen und Gelenkdestruktionen nach sich ziehen und die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich einschränken (3, 6). Neben der entzündlichen Aktivität an den Gelenken kann sich die JIA auch extraartikulär manifestieren. Zu nennen ist hier vor allem die Uveitis, die im schlimmsten Fall zur Erblindung führen kann und ca. 14 % der Patienten mit JIA betrifft (6). Daneben lassen sich den einzelnen JIA-Untergruppen noch weitere spezifische Symptome zuordnen (Tabelle 1).

Wie für die Symptomatik ergibt sich auch für den Verlauf und die Prognose ein sehr heterogenes Bild für die verschiedenen Untergruppen der JIA. In Studien wurden Remissionsraten für die gesamte Gruppe der JIA-Patienten um 50 % beschrieben (1, 6). Als die schwerste Unterform der JIA kann die systemische Arthritis mit chronisch-progredientem Verlauf angesehen werden. Diese führt häufig zu Gelenkdestruktionen mit erheblichen Funktionsein-

schränkungen. Etwa 50 % der Patienten mit systemischer Arthritis weisen einen solchen chronisch-progredienten Verlauf auf. Die anderen 50 % der von der systemischen Arthritis betroffenen Patienten haben mit einem monozyklischen oder intermittierenden Verlauf eine bessere Prognose (1, 3).

Die beste Prognose der an JIA erkrankten Kinder haben jene mit Oligoarthritis (Remissionsrate 54 %), wobei die Prognose der persistierenden Oligoarthritis (Remissionsrate 73 %) besser ist als die der erweiterten Form (Remissionsrate 12 %) (6). Allerdings haben von einer Oligoarthritis betroffene Patienten auch das höchste Risiko, eine Uveitis zu entwickeln (3).

1.1.3 Therapie der JIA

Da die Ätiologie der JIA bis heute unbekannt ist, gibt es bisher keine kausale Therapie für die Erkrankung (7). Um die JIA mit den zur Verfügung stehenden Mitteln erfolgreich therapieren zu können, muss das Therapieregime an den jeweiligen Subtyp der JIA (Tabelle 3) und individuell an die Situation des Kindes angepasst werden (8). Neben pharmakologischen Substanzen haben Krankengymnastik, Ergotherapie, Thermotherapie und psychosoziale Maßnahmen einen hohen Stellenwert in der Therapie der JIA (3). Ziel dieses umfassenden Therapieregimes ist neben der Remissionsinduktion und der Vermeidung von Schmerzen und Gelenkdestruktionen die Verhinderung der Schädigung extraartikulärer Organe, die psychosoziale Unterstützung der Patienten und ihrer Familien und die Gewährleistung einer gesunden somatischen und psychosozialen Entwicklung der Kinder (7). Im Folgenden soll nun auf die verschiedenen symptomatischen medikamentösen Therapiemöglichkeiten eingegangen werden.

Als initiale Therapie und Basismedikation kommen **nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)** zum Einsatz, die in der Regel gut vertragen werden. Über die Hemmung der Cyclooxygenase wirken diese Substanzen nicht nur analgetisch sondern auch antiphlogistisch und antipyretisch. Empfohlen werden hier die Substanzen Naproxen, Ibuprofen, Indometacin und Diclofenac. Bei Unverträglichkeit kann Celecoxib als Ersatz angewendet werden. Zu beachten ist, dass der analgetische Effekt der NSARs zwar sofort eintritt, sich der antiphlogistische Effekt oft aber erst nach einem Intervall von 4-12 Wochen zeigt. Wenn nach 8-12 Wochen noch keine ausreichende Linderung eingetreten ist, ist eine Erweiterung des Therapieregimes erforderlich (1, 7, 8).

Bei mono- oder oligoartikulären Verläufen können **intraartikuläre Steroidinjektionen** die lokale Entzündungsaktivität hemmen und die Ausbildung von Gelenkdeformitäten verhindern. 60 % der Patienten sind nach einer solchen intraartikulären Glucocorticoidinjektion für mindestens 6 Monate beschwerdefrei (8).

Eine **systemische Glucocorticoidgabe** kann bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und systemischer Ausbreitung indiziert sein. Systemische Glucocorticoide können aufgrund ihrer schnellen Wirkung auch als Überbrückung bis zum Anschlagen einer Therapie mit Basistherapeutika zum Einsatz gebracht werden. Jedoch sind bei der systemischen Applikation von Glucocorticoiden die starken unerwünschten Arzneiwirkungen (u. a. iatrogenes Cushing-Syndrom, Osteoporose, Wachstumshemmung) zu beachten, so dass diese nicht langfristig systemisch gegeben werden sollten (1, 7, 8).

Wenn NSARs nicht ausreichend Linderung bringen, kommen sogenannte **Basistherapeutika**, im Englischen **Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)** genannt, auch in Kombination mit NSARs und lokalen Glucocorticoidinjektionen, zum Einsatz. Diese Gruppe von Medikamenten weist eine immunmodulatorische Wirkung auf. Gegenüber den NSARs und Glucocorticoiden zeichnen sich die Basistherapeutika durch eine gesteigerte Wirkung, das heißt, eine verbesserte Remissionsinduktion und eine gesteigerte Vermeidung von Langzeitkomplikationen aus (9).

Das Mittel der ersten Wahl aus dieser Gruppe ist **Methotrexat (MTX)**, ein synthetisches Basistherapeutikum (9). Im Jahr 2007 erhielten 39 % der im Rahmen der Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) registrierten JIA-Patienten MTX (10). Der genaue Wirkmechanismus von MTX ist noch nicht geklärt. Unter anderem wirkt MTX über die Hemmung der Dihydrofolatreduktase und anderer folsäureabhängiger Enzyme und folglich der DNA-Synthese antiproliferativ auf proinflammatorische Zellen. Weiterhin moduliert MTX die Zytokinausschüttung aus Monozyten und Lymphozyten – hierbei ist vor allem eine durch MTX vermittelte, gesteigerte Adenosinausschüttung zu nennen – und hat damit einen antiinflammatorischen Effekt (9-12). 60-70 % der Kinder mit einer nichtsystemischen JIA profitieren von einer Behandlung mit MTX (13). Die unerwünschten Wirkungen von MTX sind vielfältig. Häufig beschrieben in Verbindung mit MTX ist Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, wobei diese sowohl 24-48 Stunden nach der MTX-Gabe als auch antizipatorisch auftreten kann (14, 15). Weitere Nebenwirkungen umfassen eine akute Hepatotoxizität mit Transaminasenerhöhung und selten eine milde Knochenmarksuppression und Teratogenität (8, 10, 15). Das Auftreten maligner Entartungen unter Methotrexattherapie ist in der Literatur beschrieben (16-18). Jedoch konnte bis heute nicht abschließend geklärt werden, ob

Methotrexat tatsächlich einen Einfluss auf die Entstehung von Malignomen hat (Näheres s. Kapitel 1.2.2 Methotrexat und Malignome) (19, 20).

Weitere synthetische Basistherapeutika, die erwogen werden können, wenn MTX und Etanercept nicht wirken oder eine Unverträglichkeit besteht, sind Sufasalazin und Leflunomid. Sie zeichnen sich allerdings durch eine geringere Wirksamkeit aus (7).

Eine neuere Entwicklung stellen biologische Basistherapeutika, sogenannte **Biologika**, dar. Indikation für ihren Einsatz besteht bei unzureichender Wirkung von MTX bzw. einer Unverträglichkeit für MTX bei polyartikulär verlaufender JIA (7). Die Herstellung der Biologika beruht auf rekombinanten genetischen Verfahren, bei denen chimäre und humanisierte monoklonale Antikörper mit Zytokinrezeptoren verknüpft werden (15). Die seit 2000 (Erstzulassung Etanercept) in Deutschland in der Therapie der JIA eingesetzten Biologika stellen eine zielgerichtete und effektive Therapieoption dar. Nachteile sind, dass sie bisher nicht für eine orale Therapie verfügbar und sehr teuer sind (21).

Aus dem breiten Spektrum an Biologika kommen bei der JIA-Therapie hauptsächlich zwei Substanzen zum Einsatz, die TNF- α -Inhibitoren **Etanercept** (Enbrel®) und **Adalimumab** (Humira®) (7). Ihr Wirkprinzip beruht auf einer Antagonisierung des Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), einem Protein, das von Monozyten und Makrophagen freigesetzt wird. Bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis ist die Konzentration von TNF- α in der Synovialflüssigkeit erhöht (22). Durch seine Bindung aktiviert TNF- α seine Zielzellen und bewirkt so die Bildung von Entzündungsmediatoren, Prostaglandinen, Prostazyklinen und anderer proinflammatorischer Zytokine. Etanercept ist ein löslicher TNF- α -Rezeptor, der TNF- α mit einer hohen Affinität bindet. Bei Adalimumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen anti-TNF- α -Antikörper. So greifen die Substanzen direkt in die Entzündungskaskade ein (23). Die Wirksamkeit der beiden Medikamente wurde in mehreren Studien belegt (24-27). TNF- α -Inhibitoren werden als im Allgemeinen sichere Medikamente angesehen, die von den Kindern gut vertragen werden. Das kurzfristige Nebenwirkungsprofil der TNF- α -Inhibitoren umfasst unter anderem Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen, darunter auch schwere und opportunistische Infektionen, Fieber, Weichteilinfektionen, Lymphadenitis, Bauchschmerzen, Pruritus, Sinusitis, Hautreaktionen, Kopfschmerzen, Leberwerterhöhungen, Leukopenie und Anämie (28). Die Zahl der beschriebenen schweren Infektionen ist allerdings gering (27, 29, 30). Ob TNF- α -Inhibitoren einen Einfluss auf die Entstehung von Malignomen haben, wird diskutiert. Ein Überblick über die aktuelle Literatur zu dieser Fragestellung wird in Kapitel 1.2 JIA und Malignome gegeben.

Für die Therapie der JIA stehen außerdem weitere, neuere Biologika zur Verfügung. Infliximab, ebenfalls ein TNF-Inhibitor, ist ein Reservemedikament und muss zur wirksamen The-

rapie mit Methotrexat kombiniert werden. Bei therapierefraktärer systemischer JIA können Anakinra, ein Interleukin-1-Inhibitor, und Tocilizumab, ein Interleukin-6-Inhibitor, eingesetzt werden. Abatacept, ein sogenannter Kostimulationsantagonist, ist ein neueres Medikament, das bei polyartikulärer JIA ohne systemische Manifestation erwogen werden kann, wenn die Therapie mit MTX und TNF-Inhibitoren nicht erfolgreich war. Bisher kann allerdings noch keine Aussage über die langfristigen Risiken gemacht werden, da die Datenlage zu diesen neueren Medikamenten noch nicht ausreichend ist (7).

Tabelle 3. Behandlungsschemata der JIA (7)

Oligoarthritis	Polyarthritis	Systemische Arthritis
NSAR	NSAR (+/- GC lokal o. systemisch, je nach Aktivität)	NSAR + GC systemisch hochdo- siert o. Pulstherapie
↓	↓	↓
NSAR + Intraart. Steroidinjekt.	NSAR+ DMARD (+/- GC lokal o. syst., je nach Aktivität)	NSAR + GC systemisch + DMARD (MTX)
↓	↓	↓
NSAR + DMARD (MTX) + Intraart. Steroidinjekt.	<u>Niedrige Aktivität:</u> TNF-Inhibitor+NSAR (+/- GC lokal o. syst., je nach Aktivität)	NSAR + optionale DMARD (MTX) Kombination oder Biologika
	<u>Hohe Aktivität:</u> DMARD (MTX) + TNF-Inhibitor + NSAR (+/- GC lokal o. syst., je nach Aktivität)	
In allen Krankheitsstadien: Physiotherapie		

Abkürzungen: DMARD=disease modifying antirheumatic drugs, GC=Glucocorticoide, NSAR=nicht-steroidale Antirheumatika, MTX=Methotrexat

1.2 JIA und Malignome

1.2.1 TNF- α -Inhibitoren und Malignome

Wie bereits in Kapitel 1.1.3 Therapie der erwähnt, wird diskutiert, ob TNF- α -Inhibitoren zu einer Entstehung von Malignomen beitragen. Wesentlicher Anlass zu dieser Diskussion ist die Tatsache, dass die Food and Drug Administration (FDA) der USA seit dem Jahr 2009 Pharmafirmen vorschreibt, eine sogenannte „Black-Box-Warnung“ in die Verschreibungsinformationen von TNF- α -Inhibitoren aufzunehmen. So sollen Mediziner auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Malignome unter der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren hingewiesen werden (31). Grundlage für diesen Entschluss der FDA waren 48 Krebsfälle, die der FDA in einem Zeitraum von 11 Jahren (1998-2009) im Zusammenhang mit einer TNF- α -Inhibitortherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren berichtet wurden. Die Patienten erhielten die TNF- α -Inhibitoren zur Behandlung einer JIA, eines Morbus Crohn oder anderer Erkrankungen. Bei den festgestellten Malignomen handelte es sich in 47 % der Fälle um Lymphome (Hodgkin und Non-Hodgkin), in 13 % um Leukämien und in je 6 % um maligne Melanome und Schilddrüsenkarzinome. Weitere 13 Tumorentitäten wurden jeweils ein Mal beobachtet (32, 33). Auffällig ist die Häufung von Lymphomen, die unter TNF- α -Inhibitortherapie auftraten. Im Gegensatz hierzu steht, dass der Anteil der Lymphome an den Malignomen im Kindesalter laut dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) nur circa 12 % der Tumore bei Kindern beträgt. Auch maligne Melanome und Schilddrüsenkarzinome sind mit 0,1 % bzw. 0,7 % der Malignome im Kindesalter sehr selten (34). Allerdings muss bei der Interpretation dieser hohen Malignom-Inzidenzen unter TNF- α -Inhibitortherapie beachtet werden, dass bei der Analyse verschiedene zugrundeliegende Krankheitsentitäten zusammengefasst wurden und bei 88 % der Fälle TNF- α -Inhibitoren in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zum Einsatz kamen. Zudem konnten Fehler bei der Diagnosestellung in Zusammenhang mit Leukämien und JIA nicht ausgeschlossen werden, denn Leukämien können Gelenkbeschwerden verursachen und initial als JIA fehldiagnostiziert werden (33). Ob TNF- α -Inhibitoren tatsächlich zur Entstehung von Malignomen führen, konnte bislang nicht abschließend geklärt werden.

Im deutschen Etanercept-Kinderregister, der größten Beobachtungsstudie zu Kindern unter TNF- α -Inhibitor-Therapie, wurden von 2001-2009 fünf Fälle von Malignomen beschrieben. Bei allen Patienten handelte es sich um Kinder, die an einer juvenilen idiopathischen Arthritis litten und deshalb mit TNF- α -Inhibitoren behandelt wurden (35, 36). Allerdings zeigt sich bei genauerer Analyse der Fälle, dass ein direkter kausaler Zusammenhang der Malignomentstehung mit der Etanercepttherapie aus verschiedenen Gründen zweifelhaft ist: Bei zwei Patienten war die Expositionszeit von Beginn der TNF- α -Inhibitor-Therapie bis zur Maligno-

mentstehung sehr kurz (Wochen bis wenige Monate). Bei einem Patient bestand bereits vor Beginn der Therapie eine Lymphknotenschwellung und LDH-Erhöhung, was dafür spricht, dass bereits zu diesem Zeitpunkt eine maligne Erkrankung bestand. Die anderen zwei Patienten waren vor Ansetzen der TNF- α -Inhibitor-Therapie umfangreich mit anderen Immunsuppressiva vorbehandelt worden, weshalb ein möglicher Einfluss dieser anderen Substanzen ebenfalls in Erwägung gezogen werden muss (37).

In einer 2010 veröffentlichten Studie, sammelten McCroskery *et al.* Daten aus Etanercept-Studiendatenbanken des Pharmakonzerns Pfizer. Dabei stellten sie fest, dass die Rate der Malignome insgesamt bei Etanercept-Therapie nicht erhöht ist. Sie konnten jedoch ein um den Faktor 3,8 erhöhtes relatives Risiko für Lymphome unter Etanercept-Therapie im Vergleich zur Normalbevölkerung feststellen (1,5 Lymphomfälle in 10.000 Patientenjahren unter Etanercept-Therapie im Vergleich zu 0,26 Fällen in 10.000 Patientenjahren ohne Etanercept-Therapie) (38).

Bei Betrachtung dieser Ergebnisse muss beachtet werden, dass sich die beiden oben genannten Etanercept-Studien nicht ausschließlich auf Kinder bzw. Patienten bezogen, die Etanercept aufgrund einer JIA erhielten. Bei der Beantwortung der Frage, ob TNF- α -Inhibitoren das Malignomrisiko bei Kindern mit JIA erhöhen, stellt sich außerdem das Problem, dass bislang nicht geklärt werden konnte, ob die Malignominzidenz bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis unabhängig von der Therapie erhöht ist. In der Literatur sind hierzu widersprüchliche Daten publiziert worden (Tabelle 4) (19, 20, 39-41).

Tabelle 4. Überblick über die Studienlage zur Inzidenz von Malignomen bei Kindern mit JIA

Studie	Patientenkollektiv	Zeitraum	Ergebnis	Bezogen auf TNF-Inhibitoren
Thomas <i>et al.</i> Int J Cancer, 2000 (39)	896 Patienten, 6.587 Patientenjahre	1981-1996	SIR (w): 0,83 (95 % KI 0,09-3,01) SIR (m): 1,29 (95 % KI 0,14-4,64) → Malignomrate bei JIA-Patienten nicht erhöht (Cave: zu geringe statistische Power)	Veröffentlicht vor Erstzulassung der TNF-Inhibitoren
Bernatsky <i>et al.</i> J Rheumatol, 2011 (40)	1.834 Patienten, 22.341 Patientenjahre	1974-2006	SIR für hämatologische Entartungen: 0,76 (95 % KI 0,02-4,21) → Malignomrate bei JIA-Patienten nicht erhöht (Cave: zu geringe statistische Power)	Kein erhöhtes Malignomrisiko (aber nur 6 Jahre Beobachtungszeitraum nach Einführung der TNF- α -Inhibitoren)
Nordstrom <i>et al.</i> Arthritis Care Res (Hoboken), 2012 (19)	3.605 Patienten, die nie mit Biologika therapiert wurden, 5.974 Patientenjahre	1998-2007	SIR für Malignome allgemein: 4,03 (95 % KI 2,56-5,99) SIR für Lymphome: 14,81 (95 % KI 7,62-25,67) → Malignomrate bei JIA-Patienten um 2,81 erhöht (95 % KI 0,94-8,34) (Cave: zu geringe statistische Power, Ergebnisse nicht signifikant)	Erhöhtes Malignomrisiko infolge JIA-Erkrankung, weniger infolge TNF-Inhibitor-Therapie
Simard <i>et al.</i> Arthritis Rheum, 2010 (20)	9.027 Patienten, die nie mit Biologika behandelt wurden, 131.144 Patientenjahre	1969-2007	Insgesamt kein erhöhtes Malignomrisiko, aber: RR für Malignome vor 1987: 1,0 (95 % KI 0,7-1,4) RR für Malignome ab 1987: 2,3 (95 % KI 1,2-4,4)	Erhöhtes Malignomrisiko ab 1987 nicht auf TNF-Inhibitoren zurückzuführen. Möglicherweise durch MTX bedingt?
Beukelman <i>et al.</i> Arthritis Rheum, 2012 (41)	7.812 Patienten, 12.614 Patientenjahre	2000-2005	SIR für Malignome: 4,4 (95 % KI 1,8-9,0) SIR für Patienten mit MTX ohne TNF-Inhibitoren: 3,9 (95% KI 0,4-14) SIR für Patienten mit TNF-Inhibitoren: 0 (95 % KI 0-9,7)	Erhöhtes Malignomrisiko nicht auf TNF-Inhibitoren zurückzuführen.

Abkürzungen: SIR=standardisiertes Inzidenzverhältnis; w=weiblich; m=männlich; KI=Konfidenzintervall; RR=relatives Risiko

Aus den Studien von Nordstrom *et al.* (19), Simard *et al.* (20) sowie Beukelman *et al.* (41) ergibt sich Anlass zur Annahme, dass bei Patienten mit JIA ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Malignomen vorliegt, das unter Umständen aber nicht auf die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren zurückzuführen ist. Die Daten von Nordstrom *et al.* weisen auf ein erhöhtes Malignomrisiko für Patienten mit JIA hin (SIR 4,03; 95 % KI 2,56-5,99). In dieser Studie wurden allerdings Patienten untersucht, die noch nie mit Biologika behandelt wurden. Deshalb sprechen diese Daten eher für eine Begünstigung der Malignomentstehung durch andere, nicht mit der TNF- α -Therapie in Zusammenhang stehende Faktoren (19). Simard *et al.* untersuchten in ihrer Studie ebenfalls JIA-Patienten, die noch nie mit Biologika behandelt wurden. Insgesamt fanden sie dabei keine erhöhte Inzidenzrate für Malignome bei der gesamten JIA-Kohorte. Allerdings stellten sie fest, dass das Malignomrisiko von JIA-Patienten vor 1987 nicht erhöht war (SIR 1,0; 95 % KI 0,7-1,4). Nach 1987 hingegen sprachen die erhobenen Daten für ein erhöhtes Malignomrisiko (SIR 2,3; 95 % KI 1,2-4,4). Da in dieser Studie Patienten untersucht wurden, die nicht mit Biologika behandelt wurden, ließ sich das erhöhte Malignomrisiko nach 1987 nicht auf eine Biologikatherapie zurückführen. Ein möglicher Zusammenhang mit der MTX-Therapie steht hier zur Diskussion (s. unten) (20). Beukelman *et al.* untersuchten in ihrer Studie Kinder, die sowohl mit MTX behandelt wurden als auch mit Etanercept oder anderen Medikamenten. Sie fanden ein erhöhtes Malignomrisiko für JIA-Patienten im Allgemeinen (SIR 4,4; 95 % KI 1,8-9,0). Bei Stratifizierung nach Therapie (MTX/TNF- α -Inhibitoren) zeigte sich dieses erhöhte Malignomrisiko nicht mehr. Folglich sprachen auch die in dieser Studie erhobenen Daten gegen einen Zusammenhang der TNF α -Inhibitor-Therapie mit der Entstehung von Malignomen (41). Weitere mögliche Ursachen für eine Malignomentstehung bei JIA-Patienten werden nachfolgend diskutiert.

1.2.2 Methotrexat und Malignome

Simard *et al.* fanden 2010 Hinweise darauf, dass das Malignomrisiko bei Patienten mit JIA seit 1987 erhöht ist. In den Jahren vor 1987 wurde kein erhöhtes Malignomrisiko für JIA-Patienten gefunden. Da Biologika erst im Jahr 2000 in der Therapie der JIA Einzug hielten, kommen diese Medikamente als Verursacher hier nicht in Frage. Neben der möglichen Erklärung dieser Assoziation durch geänderte Definitionen der JIA wird auch diskutiert, ob die erhöhte Malignomrate auf die JIA-Therapie mit MTX zurückzuführen sein könnte, die seit Mitte der achtziger Jahre bei JIA-Patienten zum Einsatz kam (20, 42, 43). Zusätzlich beschrieben Nordstrom *et al.* in ihrer Veröffentlichung eine statistisch erhöhte Malignominzidenz für JIA-Patienten, die noch nie mit Biologika aber mit MTX therapiert wurden. Diese statistisch signifikant erhöhte Malignominzidenz fand sich unter den Patienten ohne MTX-Therapie nicht (19). Fälle von Malignomen bei JIA-Patienten in Zusammenhang mit MTX-

Therapie waren zuvor in der Literatur beschrieben worden (16-18, 44-47), und auch unter Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden weitere Fälle beschrieben (48), allerdings wurde dieser Zusammenhang bisher nicht systematisch untersucht.

1.2.3 Risikofaktoren für Malignome bei JIA-Patienten unabhängig von der Therapie

Neben einer möglichen Verursachung von Malignomen durch die Therapie der JIA bzw. die Strahlenexposition der Patienten besteht auch die Möglichkeit, dass Krebserkrankungen durch die JIA selbst, genauer gesagt die chronisch entzündliche Aktivität im Rahmen dieser Erkrankung, induziert werden. In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis ein erhöhtes Risiko für Lymphome und andere maligne Erkrankungen wie Leukämie und Lungenkrebs haben, das mit Zunahme der Krankheitsaktivität und -schwere ansteigt (39, 49-52). Allerdings bleibt zu beachten, dass es sich bei der rheumatoiden Arthritis und der juvenilen idiopathischen Arthritis um zwei verschiedene Krankheitsentitäten handelt. Die Ergebnisse zur rheumatoiden Arthritis können also nicht ohne weiteres auf die juvenile idiopathische Arthritis übertragen werden. Zur juvenilen idiopathischen Arthritis gibt es diesbezüglich kaum Daten. Die in der Tabelle 4 vorgestellten Studien lieferten bisher widersprüchliche Ergebnisse. Insgesamt weisen aber die neueren Studien von Beukelman *et al.* (41) und Nordstrom *et al.* (19) eher darauf hin, dass die JIA selbst mit einer erhöhten Malignominzidenz vergesellschaftet ist und dass eine Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren dieses Risiko nicht weiter erhöht. Da es sich aber sowohl bei Malignomen als auch bei der JIA um im Kindesalter seltene Erkrankungen handelt, ist es in den bisherigen Studien kaum gelungen, statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, da in den meisten Fällen die Beobachtungsdauer zu kurz und das Patientenkollektiv zu klein gewählt wurden und folglich zu geringe Fallzahlen für statistisch aussagekräftige Ergebnisse vorlagen (53). Deshalb ist es wichtig, dass weitere Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen zur Ermittlung der Inzidenz von Krebserkrankungen bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis vorgenommen werden.

1.3 Das Deutsche Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie

Das Deutsche Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR) betreut seit 1952 Kinder mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Anfangs wurden neben Rheumapatienten auch allgemeinpädiatrische Patienten im DZKJR behandelt. Seit 2004 ist das DZKJR ausschließlich eine Spezialklinik für Kinder- und Jugendrheumatologie. Inzwischen ist das DZKJR die europaweit größte Spezialklinik für Kinder- und Jugendrheumatologie. Basis der

Therapie im DZKJR ist das „Garmischer Therapiekonzept“, ein Konzept, das medizinische, pflegerische, physio- und ergotherapeutische sowie sozial-psychologische Aspekte in der Therapie vereint. Mit diesem ganzheitlichen Therapiekonzept wurde das DZKJR international bekannt. Neben Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis werden in Garmisch auch Patienten mit anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und chronischen Schmerzerkrankungen behandelt (54).

1.4 Krebsregister in Deutschland

In Deutschland sind seit der Verabschiedung des Bundeskrebsregistergesetzes 1995-1999 alle Bundesländer verpflichtet, epidemiologische Krebsregister einzurichten. Die von den Ländern gesammelten epidemiologischen Daten werden an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) weitergegeben und dort geprüft, zusammengeführt und regelmäßig veröffentlicht. Dies wurde im Bundeskrebsregisterdatengesetz 2009 gesetzlich verankert (55). Die ermittelten Ergebnisse werden seit 1998 zusammen mit der „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.“ (GEKID) in einer zweijährlich publizierten Broschüre „Krebs in Deutschland“ veröffentlicht (56, 57). Diese kann im Internet von den Homepages des RKI und der GEKID heruntergeladen werden. Da in dieser Studie die Patienten bis zum Jahr 1970 zurückverfolgt wurden, war es für die Auswertung der Ergebnisse nötig, direkte Vergleichsdaten zu erhalten. Deshalb wurde das saarländische Krebsregister verwendet, da in diesem bereits seit dem Jahr 1967 systematisch und flächendeckend Krebserkrankungen registriert werden(58).

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob die Malignominzidenz langfristig bei Patienten mit JIA im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist.

Mittels Fragebogen wurden alle Patienten, deren Adressen ermittelbar waren, des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie seit 1952 angeschrieben und befragt, ob bei ihnen eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde.

Diese retrospektive Kohortenstudie sollte somit mehr Klarheit in das umstrittene Thema der Malignominzidenz bei JIA-Patienten bringen und gegebenenfalls dazu beitragen, herauszufinden, ob TNF- α -Inhibitoren, andere immunmodulatorische Medikamente oder die JIA selbst einen Einfluss auf eine Malignomentstehung haben könnten.

3 Material und Methoden

Die Garmisch-Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie zu malignen Erkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopatischer Arthritis (SEPIA) – Phase A wurde mit finanzieller Unterstützung des Freundes- und Förderkreises der Rheuma-Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH „Hilfe für das rheumakranke Kind e. V.“ durchgeführt. Die Studienform der Phase A von SEPIA war eine retrospektive Kohortenstudie. Darauf aufbauend schloss sich im Oktober 2012 in Phase B eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie an (nicht Gegenstand dieser Doktorarbeit). Neben der Ermittlung von Malignomfällen bei den angeschriebenen (ehemaligen) Patienten wurden in Phase A von SEPIA auch die langfristige Entwicklung der Lebensqualität sowie der schulische und berufliche Werdegang untersucht. Die Durchführbarkeit der Studie wurde zuvor 2009/2010 in der Garmisch-Partenkirchner Pilotstudie zu Rheuma im Erwachsenenleben (GAP-RIEL) evaluiert (59).

Am 22. September 2011 wurde ein positives Votum für SEPIA durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München erteilt.

3.1 Untersuchungskollektiv

Die Zielpopulation bildeten alle von 1952 bis 2010 im Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR) in Garmisch-Partenkirchen behandelten Patienten. Die dort vorhandenen Daten umfassten die Patientenadresse zum Zeitpunkt der Behandlung im DZKJR, das Geburtsdatum der Patienten und das Aufnahmejahr sowie zum Teil Angaben zur Diagnose. Aussortiert werden konnten zu diesem Zeitpunkt bereits die Patienten, bei denen aus den Archivdaten hervorging, dass sie nicht wegen einer rheumatischen Erkrankung im DZKJR aufgenommen wurden. Hiernach verblieben 11.440 Personen im Untersuchungskollektiv. 4.342 davon wurden vor 1995, vor der Einführung der digitalen Erfassung der Patienten im DZKJR, in der Garmischer Rheumaklinik behandelt. 3.292 Patienten waren zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch minderjährig. In diesem Fall wurden die Eltern der Patienten angeschrieben, mit der Bitte, den Fragebogen für oder gemeinsam mit Tochter oder Sohn auszufüllen.

3.2 Aufbereitung der Patientendaten

Die Patientendaten ab 1995 standen in einer EXCEL-Tabelle zur Verfügung. Zunächst mussten doppelte Einträge (diese kamen bei mehrmaliger Aufnahme im DZKJR zustande) herausgenommen und Patienten herausgefiltert werden, die nicht wegen einer JIA behandelt wurden. Da es sich bei den Daten um relativ neue Daten handelte, wurden die 6.889 in der Datenbank verbliebenen Patienten ohne eine weitere Recherche der aktuellen Adresse angeschrieben. Stellte sich beim Erstversand heraus, dass die Patienten verzogen waren und der Brief somit nicht zugestellt werden konnte, wurde die neue Anschrift der Patienten in einem zweiten Schritt beim betreffenden Einwohnermeldeamt nachrecherchiert.

Die Patientendaten vor 1995 standen der Autorin dieser Arbeit in Form von Kopien der damaligen Lochkarten zur Verfügung. Diese mussten in einem ersten Schritt digitalisiert, also manuell in eine ACCESS-Datenbank eingegeben werden. Probleme ergaben sich hierbei aufgrund zum Teil unleserlicher Handschrift oder unvollständiger Daten (z. B. fehlendes Geburtsdatum). Im Ausland befindliche Patientenadressen wurden nicht in die ACCESS-Datenbank eingegeben, da im Ausland wohnende Patienten aus Kosten- und Logistikgründen nicht angeschrieben wurden. Letztlich wurden insgesamt 4.342 Patientendaten in die Datenbank aufgenommen.

Da es sich bei diesen Daten um recht alte Adressdaten handelte, wurden diese 4.342 Daten recherchiert, um die aktuelle Adresse der Patienten zu ermitteln (Tabelle 5). Eine Suche über das Telefonbuch stellte sich als ineffektiv und zu langwierig heraus. Deshalb wurde schließlich die Mehrheit der Adressen über die Einwohnermeldeämter (EWMA) recherchiert. In der Regel erteilten die Einwohnermeldeämter die Auskünfte kostenlos über ein Amtshilfeersuchen.

Letztlich konnten 3.630 der 4.342 Adressen recherchiert werden. 415 Adressen ließen sich nicht ermitteln. Gründe hierfür waren Auskunftssperren oder dass Personen nie offiziell unter der angegebenen Adresse gemeldet oder unbekannt verzogen waren. 84 Patienten waren inzwischen ins Ausland verzogen und wurden somit als Ausfälle verzeichnet. Von 213 Patienten teilten uns die Einwohnermeldeämter mit, dass sie inzwischen verstorben seien. Von diesen Patienten fehlt uns leider jegliche Angabe zur Todesursache.

Tabelle 5. Adressrecherche der Patientendaten von 1952-1994

	Anzahl	Anteil in %
Gesamt	4342	100
Nur ein EWMA musste angeschrieben werden	2638	60,8
Einmal verzogen	723	16,7
Zweimal verzogen	210	4,8
Dreimal verzogen	43	1,0
Mehr als drei Mal verzogen	16	0,4
Ins Ausland verzogen	84	1,9
Verstorben	213	4,9
Nicht ermittelbar	415	9,6
Letztlich für Anschreiben zur Verfügung stehende Adressen	3630	83,6

3.3 Fragebogen

In der Phase A von SEPIA sollte die Teilnahmebereitschaft gegenüber der GAP-RIEL Studie (58 %) gesteigert werden (60). In Studien konnte gezeigt werden, dass sich neben umfangreichen Nachfassmaßnahmen ein kürzerer Fragebogen positiv auf die Response auswirkt (61, 62). Deshalb wurde der Fragebogen von 52 auf 23 Fragen gekürzt (s. Fragebogen im Anhang), womit die Bearbeitungszeit auf 5-10 Minuten gesenkt werden konnte. Der Fragebogen gliederte sich wie folgt: An drei Fragen zur Person schlossen sich sechs Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität an. Der für die Datenerhebung dieser Arbeit wesentliche Teil enthielt neun Fragen zur Krankheitsgeschichte, einschließlich eventuell diagnostizierter Malignome. Abschließend enthielt der Fragebogen fünf ergänzende Fragen zur Raucheranamnese und dem schulischen sowie beruflichen Werdegang der Patienten.

3.3.1 Deskriptive Daten

In der ersten Frage wurden die Teilnehmer gebeten anzugeben, ob sie den Fragebogen für sich selbst oder für eine andere Person ausfüllten, die minderjährig, verstorben oder aus gesundheitlichen Gründen nicht zur selbstständigen Teilnahme in der Lage sei. Auf diese Weise sollte Personen, die gesundheitlich nicht in der Lage waren, den Fragebogen selbst auszufüllen, die Möglichkeit gegeben werden, dennoch an der Studie teilzunehmen. Außerdem konnten Eltern minderjähriger oder verstorbener Patienten hier angeben, dass sie den Fragebogen in Vertretung ihrer Kinder ausfüllten. In den Fragen 2 und 3 wurden Geburtsjahr und Geschlecht der JIA-Patienten abgefragt.

3.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die deskriptiven Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden dem EQ 5D 3L, einem standardisierten, von der EuroQol Group herausgegebenen Lebensqualitäts-Fragebogen entnommen (63). Da diese Fragen für die vorliegende Arbeit nicht verwendet wurden, werden sie hier nicht näher dargestellt.

3.3.3 Krankheitsgeschichte, Krebsdiagnose

In diesem Abschnitt wurden die Patienten zuerst danach gefragt, ob bei ihnen vor dem 16. Lebensjahr eine rheumatische Erkrankung diagnostiziert worden sei. Diese Frage diente dem Ausschluss derjenigen Patienten, die wegen einer anderen Erkrankung im DZKJR behandelt wurden und aufgrund fehlender Angaben in den Archivdaten noch nicht im Vorhinein aussortiert werden konnten. Außerdem sollten die Patienten in Freitext angeben, wegen welcher Erkrankung sie im DZKJR in Behandlung waren. Sofern die Patienten genauere Angaben im Freitext machten, wurden die Untergruppen der JIA bei der Dateneingabe berücksichtigt, d. h. die JIA-Fälle wurden einer der fünf Untergruppen Oligoarthritis, Polyarthritis, systemische Arthritis, Entesitis-assoziierte Arthritis oder Psoriasis-Arthritis zugeteilt.

Weiterhin wurde danach gefragt, ob die Studienteilnehmer aktuell wegen ihrer JIA in Behandlung seien und ob diese Behandlung beim Hausarzt, beim Rheumatologen oder in einer Spezialklinik erfolgte. Ebenfalls angegeben werden sollte, ob aktuell Medikamente gegen die rheumatische Erkrankung eingenommen würden und ob die Patienten einen Behindertenausweis hätten. Diese Fragen dienten dazu, die aktuelle Schwere der Rheuma-Erkrankung einzuschätzen.

Im Anschluss wurden die Patienten gefragt, ob jemals eine Krebserkrankung bei ihnen diagnostiziert worden sei. Falls „Ja“ angekreuzt wurde, sollten die Teilnehmer genauere Angaben zur Malignomentität machen. Hierbei wurden Lymphome, Leukämien, Hautkrebs und „sonstige Krebserkrankungen“ sowie das jeweilige Diagnosejahr abgefragt. Bei den einzeln abgefragten Malignomentitäten handelte es sich um diejenigen, von denen aufgrund von Fallbeobachtungen vermutet wird, dass sie bei der juvenilen idiopathischen Arthritis oder unter TNF- α -Inhibitortherapie gehäuft auftreten könnten (33, 50), bzw. jene, die bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine erhöhte Inzidenz gezeigt haben (50). Mit den Fragen zu Psoriasis und einer zur Therapie dieser angewandten Lichttherapie wurde ein möglicher Risikofaktor für Hautkrebs abgedeckt. Diese Fragen nach Krebserkrankungen, Psoriasis und Lichttherapie wurden in der GAP-RIEL Studie validiert (60).

3.3.4 Ergänzende Fragen

Schließlich wurden die Teilnehmer gefragt, ob sie in ihrem Leben bereits einmal ein Jahr lang geraucht hätten beziehungsweise aktuell rauchten. Diese Fragen wurden der ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) entnommen (64). Mit den Fragen zu Schulabschluss und Beruf wurde der sozioökonomische Status der Teilnehmer erfasst.

3.3.5 Fragebogeneingabe

In der gedruckten Version des Fragebogens wurde bereits die Codierung der Antworten für die spätere Fragebogeneingabe festgelegt, was eine eindeutige Eingabe der Daten sicherstellen sollte. Zur Vermeidung von Fehlern wurden die Fragebogendaten doppelt eingegeben und mit dem Programm „Synkronizer“ gegeneinander auf Fehler abgeglichen. Die Eingabe der Daten erfolgte in eine eigens für SEPIA erstellte Microsoft ACCESS Datenbank.

3.4 Untersuchungsablauf

3.4.1 Pilotstudien

Um zu klären, ob der Fragebogen gut verständlich war, wurde dieser zuerst in der Poliklinik des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin im Klinikum der LMU München an 6 Probanden getestet. Daraufhin wurde Frage 9 des Fragebogens (Frage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, s. Anhang) zur besseren Verständlichkeit umformuliert. Um die Response der Hauptstudie abschätzen zu können und zu prüfen, ob der veränderte Fragebogen von den Befragten besser verstanden wird, wurde circa ein halbes Jahr (30. September bis 4. Oktober 2011) vor der Durchführung der Hauptstudie ein kleines Untersuchungskollektiv von 100 Patienten angeschrieben. Hierbei wurden Patientendaten aus der „neueren“ Patientendatenbank ab 1995 verwendet, da die Recherche der älteren Patientendaten zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war. In dieser ersten Pilotstudie konnte eine Response von 85,2 % erzielt werden. Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass die Zahl der Ausfälle sehr hoch (39 %) war, was darauf zurückzuführen ist, dass 29 % der Anschreiben aufgrund inkorrektur Adressdaten nicht zugestellt werden konnten. Im Verlauf der Hauptstudie wurden diese Adressen nachrecherchiert und die betroffenen Personen erhielten zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls einen Fragebogen.

Nach erfolgreichem Abschluss der Pilotstudie wurden weitere 99 Fragebögen circa 3 Wochen vor dem Versand der Fragebögen aus der Hauptstudie verschickt. Hierbei wurden Patienten aus der „alten Datenbank“, deren Adressen neu recherchiert wurden, angeschrieben. Dieser Versand diente als Testlauf für die Patienten aus der „alten“ Datenbank vor dem Hauptversand der Fragebögen. Die hier erreichte Response betrug nach allen Nachforschungsmaßnahmen 70 %.

Da keine Änderungen am Fragebogen vorgenommen wurden, konnten die Daten der in diesen Pilotstudien ausgefüllten Fragebögen in der Gesamtauswertung berücksichtigt werden.

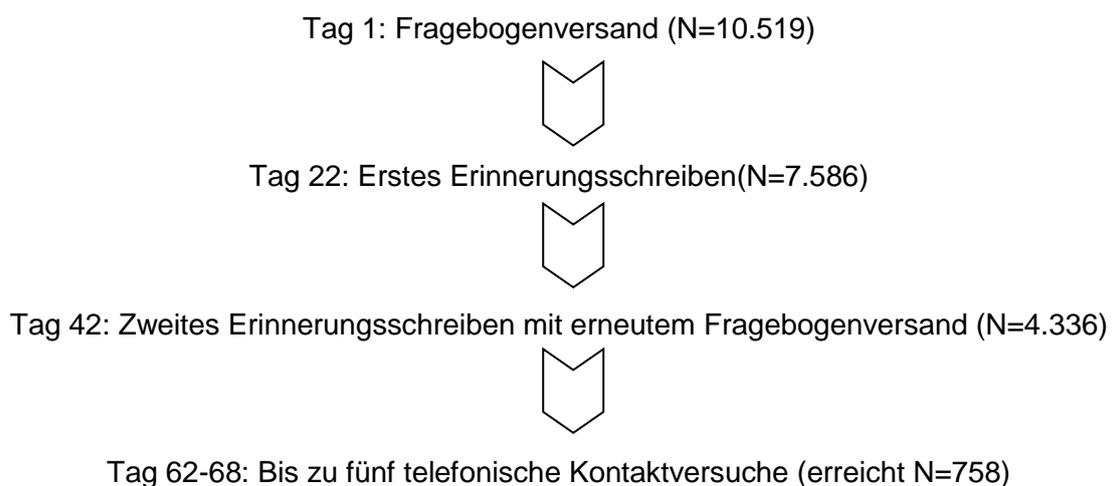
3.4.2 Hauptstudie

Am 19. Januar 2012 wurden nach abgeschlossener Adressrecherche 10.519 Fragebögen per Infopost aus München verschickt. Zusätzlich zum Fragebogen erhielten die angeschriebenen Personen ein Anschreiben, das den Zweck der Studie erklärte. Außerdem wurde darin auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen und beschrieben, wie die Teilnehmerdaten pseudonymisiert und geschützt werden (s. Anhang). Auf der ebenfalls beigelegten Einverständniserklärung (s. Anhang) konnten die Teilnehmer durch Ankreuzen gegebenenfalls

angeben, nicht mehr kontaktiert werden zu wollen. Mithilfe des frankierten Rückumschlags konnten die Teilnehmer den Fragebogen kostenfrei an uns zurücksenden.

Um die Response zu steigern, wurden umfangreiche Nachfassmaßnahmen eingesetzt. Non-Responder erhielten bis zu zwei Erinnerungsschreiben per Post. Bei der ersten Erinnerung (am 22. Tag nach Versand des Erstanschreibens verschickt) erhielten sie ein Anschreiben als Erinnerung an die 3 Wochen zuvor erhaltene Sendung. Bei der zweiten Erinnerung, die 42 Tage nach dem Erstanschreiben verschickt wurde, erhielten die Non-Responder noch einmal sämtliche Studienunterlagen (Anschreiben, Fragebogen, Einverständniserklärung, Rückumschlag). Bei allen Patienten, die nach 9 Wochen noch nicht auf unsere Anschreiben reagiert hatten, wurden über das Telefonbuch Telefonnummern recherchiert. Diejenigen, von denen Telefonnummern ausfindig gemacht werden konnten, wurden telefonisch kontaktiert. Dabei erfolgten bis zu fünf telefonische Kontaktversuche an unterschiedlichen Wochentagen und zu unterschiedlichen Tageszeiten. Das Schema des Studienablaufs ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Abstände zwischen den Erinnerungen wurden relativ lang gewählt (je 3 Wochen), da die Briefe aus Kostengründen per Infopost verschickt wurden und deshalb längere Zustellzeiten (bis zu 5 Werktagen) in Kauf genommen werden mussten. In Abbildung 1 sind nur die Zahlen der im Rahmen der Hauptstudie angeschriebenen Personen aufgeführt. Auf die im Rahmen der Pilotstudien angeschriebenen Teilnehmer wurden dieselben Nachfassmaßnahmen nach unten stehendem Schema angewendet.

Abbildung 1. Studienablauf



Aufgrund inkorrekt adressierter Briefe konnten beim Erstversand 1.847 Fragebögen nicht zugestellt werden. Diese inkorrekten Adressen entstammten hauptsächlich der „neuen“ Patientendatenbank. Die neuen Adressen dieser Patienten wurden wiederum über die Einwohnermeldeämter recherchiert. Die Ergebnisse der zweiten Adressrecherche sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6. Nachrecherche der Patientenadressen nach dem Erstversand

	Anzahl	Anteil in %
Verzogen Gesamt	1847	100,0
Noch beim jeweiligen EWMA gemeldet	1025	55,5
Einmal verzogen	584	31,6
Zweimal verzogen	170	9,2
Dreimal verzogen	41	2,2
Mehr als dreimal verzogen	27	1,5
Ins Ausland verzogen	62	3,4
Verstorben	40	2,1
Nicht ermittelbar	111	6,0
Letztlich für Anschreiben zur Verfügung stehende Adressen	1628	88,1

Die 1.628 nachträglich recherchierten Patienten wurden in einer zweiten Runde ab 19.04.2012 nach obigem Schema (Abbildung 1) erneut angeschrieben.

3.5 Statistische Auswertung

3.5.1 Eingrenzung des Untersuchungskollektivs

Von den Personen, die den Fragebogen beantwortet hatten, mussten zunächst einige aus dem Untersuchungskollektiv ausgeschlossen werden. Nur Patienten, bei denen definitiv eine JIA diagnostiziert worden war, verblieben zur Auswertung im Kollektiv. Ausgeschlossen wurden zum einen alle diejenigen Patienten, die auf dem Fragebogen angegeben hatten, dass bei ihnen niemals eine rheumatische Erkrankung diagnostiziert worden sei. Hierbei handelte es sich unter anderem um Patienten, die wegen eines Verdachts auf eine rheumatische Erkrankung im DZKJR aufgenommen wurden, bei denen sich dieser Verdacht aber nicht bestätigte. Ferner waren darunter auch Patienten, die wegen anderweitiger chronischer Schmerzen und nicht wegen einer rheumatischen Erkrankung im DZKJR in Behandlung waren. Ausortiert wurden weiterhin diejenigen Patienten, die wegen einer anderen rheumatischen Erkrankung, die nicht der juvenilen idiopathischen Arthritis zuzuordnen ist, in den Garmischer Patientenakten auftauchten (z. B. Patienten mit Vaskulitiden, Fibromyalgie, etc.). Auch ausortiert werden mussten all jene Patienten, die auf dem Fragebogen lediglich „Rheuma“ als Erkrankung, angegeben hatten. Außerdem ausgeschlossen wurden diejenigen, die bezüglich der Art der Erkrankung auf dem Fragebogen überhaupt keine Angabe gemacht hatten.

3.5.2 Berechnung der standardisierten Inzidenzverhältnisse

Die Standardisierung der Inzidenzen wurde mittels indirekter Standardisierung durchgeführt, da die Fallzahl mit $N=56$ Fällen nicht groß genug war, um durch direkte Standardisierung valide Ergebnisse zu erhalten (65, 66). Zur indirekten Standardisierung wurden als Bezugsinzidenzen die Malignominzidenzen aus dem saarländischen Krebsregister verwendet, da die Patienten in dieser Studie bis 1970 zurückverfolgt wurden und nur im saarländischen Krebsregister zuverlässige und den gesamten Beobachtungszeitraum abdeckende Daten zur Verfügung standen (58).

In einem ersten Schritt wurden die Beobachtungsjahre für alle Studienteilnehmer pro Alterskategorie im Untersuchungskollektiv berechnet. Bei Patienten, die an einem Malignom erkrankt waren, errechnete sich der Beobachtungszeitraum aus der Differenz zwischen dem Jahr der Krebsdiagnose (wurde im Fragebogen erhoben) und dem Jahr der ersten Aufnahme im DZKJR (aus dem Archiv des DZKJR). Bei Patienten ohne Malignom wurde der Be-

obachtungszeitraum aus der Differenz zwischen dem Jahr der Fragebogenerhebung (2012) und dem Aufnahmejahr im DZKJR berechnet. Anschließend wurden diese Beobachtungsjahre nach Geschlecht, Alterskategorie und Kalenderjahr stratifiziert.

Die beobachteten Malignomfälle wurden entsprechend dem Alter bei Krebsdiagnose den einzelnen Altersstrata zugeteilt. Mithilfe der vom saarländischen Krebsregister angegebenen Inzidenzraten wurden zuerst die erwartete Anzahl an Krebsfällen und dann die standardisierten Inzidenzverhältnisse (SIR, engl. *standardized incidence ratio*) durch die Autorin dieser Arbeit berechnet.

Da Simard *et al.* in ihrem Artikel beschrieben, dass die Inzidenzrate bei Diagnose der JIA-Erkrankung bis einschließlich 1986 nicht erhöht war, sich aber bei Diagnose ab einschließlich 1987 erhöht zeigte (20), wurden die SIRs für alle Tumorarten ebenfalls für die Untergruppen „Diagnose der JIA bis einschließlich 1986“ und „Diagnose der JIA ab einschließlich 1987“ berechnet.

Abschließend wurden mithilfe des Onlinerechners „OpenEpi“ von der Emory Rollins School of Public Health das 95 % Konfidenzintervall für alle berechneten SIRs kalkuliert (67). Dabei wurden jeweils die anhand des Fisher Exact Tests berechneten Konfidenzintervallgrenzen verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Rücklauf

Von 10.718 angeschriebenen Personen nahmen 6.174 an der Studie teil (Response 65,3 %).
1.267 Ausfälle (Tabelle 7) und 3.277 Verweigerer (Tabelle 8) wurden verzeichnet.

Tabelle 7. Auflistung der Ausfälle nach Ausfallgrund

	Anzahl	Anteil in %
Ausfälle	1267	100,0
Kein Rheuma (Mitteilung durch angeschriebene Person per Telefon/E-Mail/Anmerkung auf leer zurückgeschicktem Fragebogen)	498	39,3
Sonstiges (V. a. doppelt angeschrieben, da je ein Mal in „alter“ und „neuer“ Datenbank enthalten)	269	21,2
Trotz Nachrecherche Brief nicht zustellbar	131	10,3
Ins Ausland verzogen	118	9,3
Laut EWMA bei Nachrecherche nicht ermittelbar	112	8,8
Verstorben	77	6,1
Gesundheitlich nicht in der Lage	34	2,7
Falsche Person angeschrieben (v. a. Verwechslungen mit Geschwistern)	28	2,2

Tabelle 8. Auflistung der Absagen nach Absagegrund

	Anzahl	Anteil in %
Absagen	3277	100,0
Keine Telefonnummer gefunden	2228	68,0
FB leer zurück	220	6,7
Kein Interesse	306	9,3
Keine Zeit	184	5,6
Telefonisch nicht erreicht (5 Versuche)	154	4,7
Sonstiges (z. B. telefonisch zugesagt, aber Fragebogen nicht geschickt)	122	3,7
Unzufrieden mit dem DZKJR	30	0,9
Zweifel an der Studie	20	0,6
Datenschutzbedenken	13	0,4

Von den 6.174 Teilnehmern mussten weitere 2.095 Personen aus dem Untersuchungskollektiv ausgeschlossen werden, da sie nicht definitiv an einer JIA erkrankt waren (s. Kapitel 3.5.1 Eingrenzung des Untersuchungskollektiv) (Tabelle 9). Von den ursprünglich 10.718 angeschriebenen Personen verblieben folglich 4.079 letztlich im Untersuchungskollektiv. Unter Einbezug dieser, nach Fragebogeneingabe ausgeschlossenen Personen ergab sich eine Response von 65,3 %.

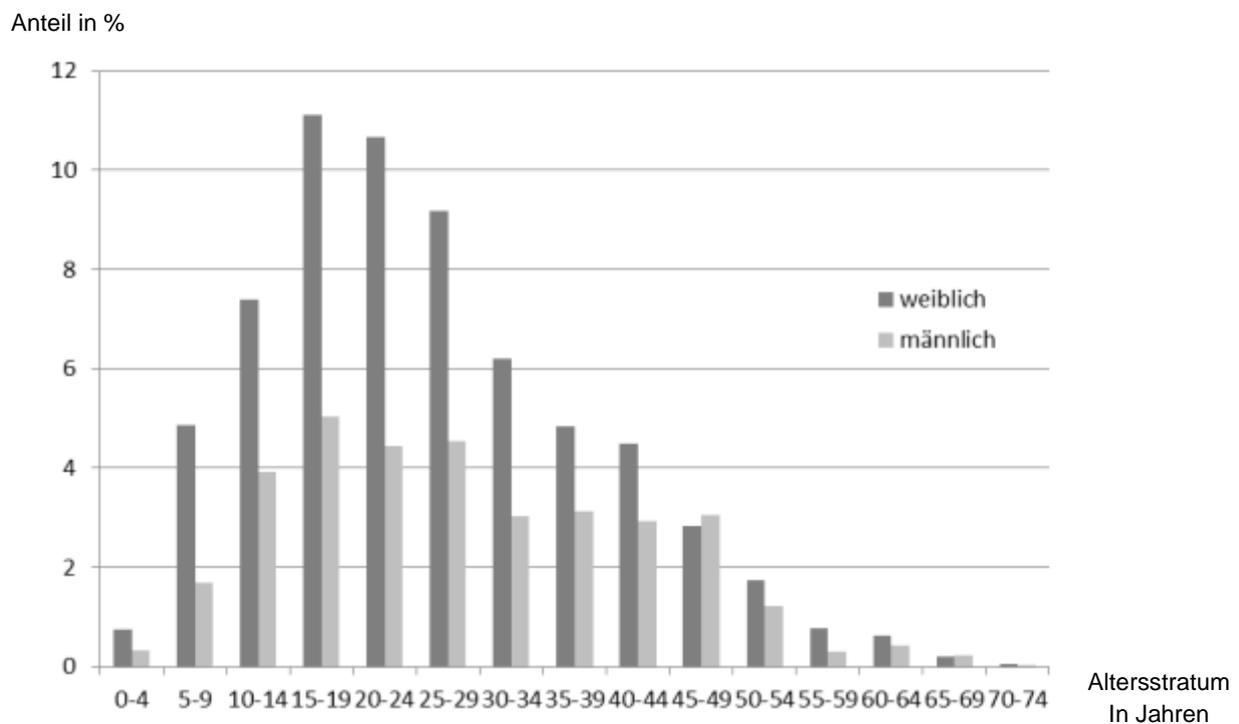
Tabelle 9. Ausschluss der Patienten ohne definitive JIA-Diagnose nach Fragebogeneingabe

	Anzahl	Anteil in %
Ausgefüllte Fragebögen	6174	100,0
Definitive JIA-Diagnose aus Fragebogen ersichtlich	4079	66,0
Wegen anderer rheumatischer Erkrankung (nicht JIA) im DZKJR in Behandlung	883	14,3
Wegen anderer nicht-rheumatischer Erkrankung im DZKJR in Behandlung (z. B. chronische Schmerzpatienten)	636	10,3
Keinerlei Angabe bezüglich Art der Erkrankung	329	5,3
Lediglich Angabe „Rheuma“ – genauere Diagnose nicht mehr nachvollziehbar	247	4,0

4.2 Deskriptive Daten

65,7 % der Teilnehmer waren weiblich (N=2.679) (Abbildung 2). Das mittlere Alter bei Studienteilnahme betrug 26,5 Jahre, wobei der jüngste Teilnehmer 2 Jahre und der älteste Teilnehmer 74 Jahre alt war. Die Zahl der Teilnehmer war unter jenen im Alter von 10 bis 29 Jahren am höchsten. In den älteren Altersstrata fiel die Teilnehmerzahl sukzessive geringer aus (Abbildung 2), was auf die geringere Anzahl an angeschriebenen Personen in diesen Altersstrata zurückzuführen ist.

Abbildung 2. Altersverteilung im Untersuchungskollektiv



Bei den meisten Teilnehmern, die auf dem Fragebogen eine Angabe zu der bei ihnen diagnostizierten Unterform der JIA machten (N=2.418), war eine Polyarthritits diagnostiziert worden (96 %; Tabelle 10). 1.662 Teilnehmer gaben lediglich an, dass bei ihnen eine juvenile idiopathische Arthritis diagnostiziert worden sei, und machten keine Angabe zur Unterform der JIA, an der sie leiden.

Tabelle 10. Verteilung der JIA-Formen im Untersuchungskollektiv

	Anzahl	Anteil in %
Polyarthritits	1664	68,8
Oligoarthritits	485	20,0
Systemische Arthritis	159	6,6
Psoriasis-Arthritis	76	3,1
Enthesitis-assoziierte Arthritis	35	1,4
Keine Angabe	1660	-

Von den 4.079 Studienteilnehmern waren 57,1 % zum Zeitpunkt der Studienteilnahme wegen der JIA in Behandlung. 54,5 % nahmen Medikamente zur Behandlung der JIA ein. 27,4 % der Volljährigen (N=2.935) rauchten zum Studienzeitpunkt, 19,8 % waren Exraucher. Damit war der Anteil der Raucher unter den JIA-Patienten im Untersuchungskollektiv geringer als in der deutschen Allgemeinbevölkerung (Tabelle 11).

Tabelle 11. Anteil der aktiven Raucher und Vergleichszahlen aus Deutschland

Altersgruppe	Frauen JIA SEPIA	Frauen Deutschland	Männer JIA SEPIA	Männer Deutschland
12-17	3,5 %	12,4 %*	6,3 %	11,1 %*
18-29	26,4 %	37,9 %**	36,9 %	43,2 %**
30-44	23,1 %	33,4 %**	31,4%	42,2 %**
45-64	18,9 %	29,4 %**	29,4 %	34,6 %**

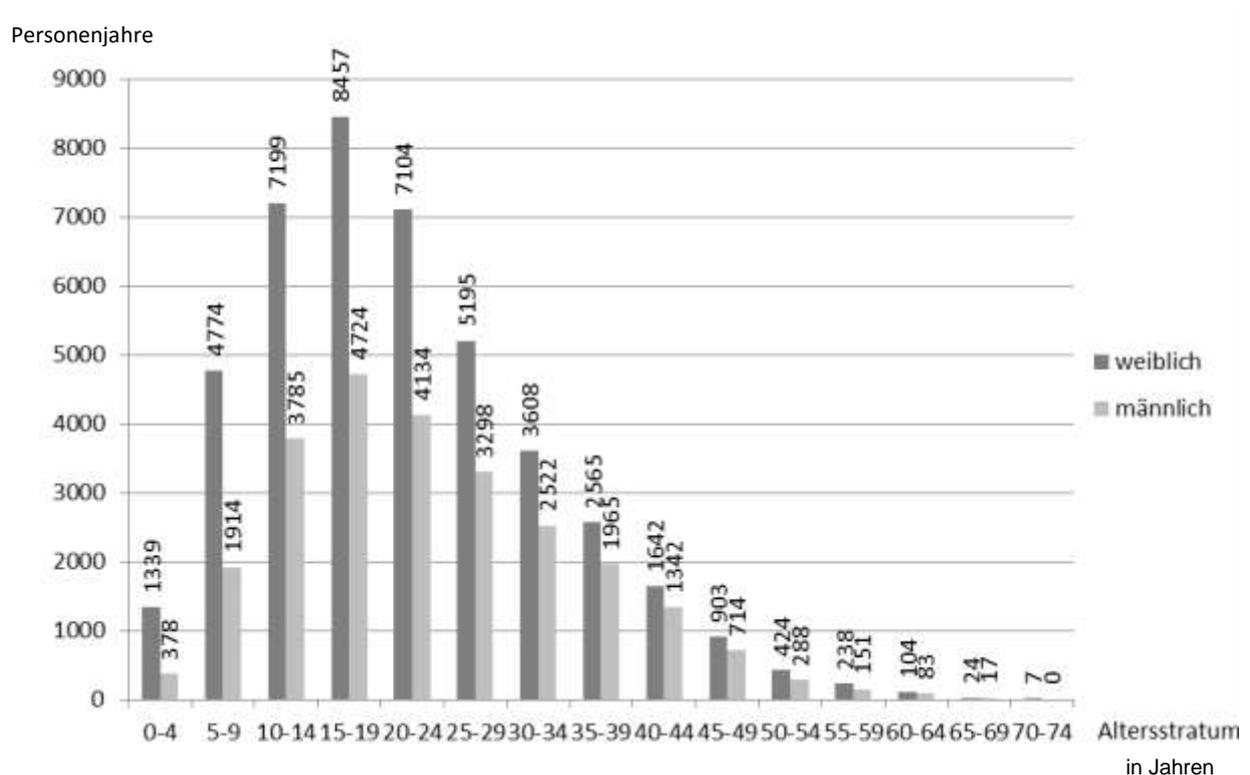
* aus (68); ** aus (69);

JIA = Juvenile idiopathische Arthritis,

SEPIA = Studie zu malignen Erkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis

Insgesamt wurden die 4079 Personen über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 68.898 Personenjahren nachverfolgt. Davon entfielen insgesamt 43.583 Personenjahre auf weibliche und 25.315 Personenjahre auf männliche Studienteilnehmer. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 17,2 Jahre, wobei das Minimum bei <1 Jahr und das Maximum bei 60 Jahren nach Aufnahme im DZKJR lag (Abbildung 3).

Abbildung 3. Beobachtungsjahre im Untersuchungskollektiv stratifiziert nach Alter zum Untersuchungszeitpunkt und Geschlecht



4.3 Beobachtete Krebsfälle

Insgesamt gaben 88 Studienteilnehmer an, dass bei ihnen Krebs diagnostiziert worden sei. Hiervon mussten 32 Fälle ausgeschlossen werden: 6 Fälle wurden ausgeschlossen, da das Diagnosedatum der Krebserkrankung vor dem Diagnosedatum der JIA lag bzw. bei einem Patienten im gleichen Jahr. 5 Personen hatten auf dem Fragebogen angekreuzt, dass sie an Krebs erkrankt seien, hierzu dann aber keine weiteren Angaben gemacht. Bei telefonischer Nachfrage stellte sich heraus, dass das Kreuz bei Krebsdiagnose „Ja“ versehentlich gesetzt worden war. 8 Personen gaben an, an Krebs erkrankt zu sein. Die unter „Art der Krebserkrankung“ gemachten Spezifikationen wiesen aber auf benigne Tumoren oder Dysplasien, die aber noch keine Krebserkrankung bedeuten, hin (z. B. Knochentumor gutartig, Cervix Papillom, Dickdarm-Dysplasie). 3 Personen waren im Jahr 2012 erkrankt. Da die Fragebögen von Januar bis März 2012 ausgefüllt wurden, konnte für dieses Jahr keine jährliche Inzidenz berechnet werden, sodass auch diese Fälle ausgeschlossen werden mussten. Weitere 10 Patienten gaben an, an „Hautkrebs“ erkrankt zu sein. Auf genauere Nachfrage – die Patienten wurden erneut angeschrieben – handelte es sich bei diesen Patienten allerdings um „weißen Hautkrebs“ oder um dysplastische Naevi. Da für die Auswertung der vorliegenden Doktorarbeit nur Patienten mit malignen Melanomen von Bedeutung waren, um die Vergleichbarkeit mit den Zahlen des Krebsregisters zu gewährleisten, mussten diese ebenfalls ausgeschlossen werden. Zwei Patienten gaben an, an zwei verschiedenen Krebserkrankungen zu leiden. Hiervon wurde nur die zeitlich zuerst diagnostizierte für die Auswertung der Daten verwendet.

Die 56 verbleibenden Krebsfälle teilten sich auf die in Tabelle 12 und Tabelle 15 dargestellten Krebsentitäten auf.

Tabelle 12. Im Untersuchungskollektiv beobachtete Krebsarten

Krebsentität	Anzahl gesamt	weiblich	männlich
Cervixkarzinom	13	13	-
Malignes Melanom	12	11	1
Mammakarzinom	8	8	-
Leukämie	4	3	1
Lymphom	4	2	2
Bronchialkarzinom	0	0	0
Sonstige	15	3	12

In der folgenden Tabelle 13 werden die beobachteten Malignomentitäten unter Angabe des Geschlechts, des Alters bei Diagnosestellung der Krebserkrankung und der Anzahl der vergangenen Jahre von der Diagnose der JIA bis zur Diagnose der Krebserkrankung aufgeführt.

Tabelle 13. Einzelne Krebsentitäten mit Angabe von Erkrankungsalter und Anzahl der vergangenen Jahre seit JIA-Diagnose

Krebsentität	Geschlecht	Erkrankungs- alter	Vergangene Jahre seit JIA- Diagnose
Cervixkarzinom 13 Fälle	w	20	9
	w	28	15
	w	28	16
	w	30	4
	w	30	15
	w	30	14
	w	31	25
	w	31	23
	w	32	19
	w	32	19
	w	35	29
	w	37	28
	w	39	20
Malignes Melanom 12 Fälle	m	44	29
	w	22	9
	w	23	8
	w	27	17
	w	28	26
	w	30	16
	w	31	27
	w	32	13
	w	39	26
	w	39	24
	w	46	32
w	47	40	
Mammakarzinom 8 Fälle	w	32	21
	w	40	28
	w	41	24
	w	45	32
	w	45	31
	w	48	35
	w	48	37
	w	62	45

Fortsetzung Tabelle 14. Einzelne Krebsentitäten mit Angabe von Erkrankungsalter und Anzahl der vergangenen Jahre seit JIA-Diagnose

Krebsentität	Geschlecht	Erkrankungs- alter	Vergangene Jahre seit JIA- Diagnose
Leukämie 4 Fälle	m	21	3
	w	11	5
	w	29	23
	w	46	34
Lymphom 4 Fälle	m	47	37
	m	55	45
	w	53	51
	w	64	51

Bei den unter „Sonstige“ in Tabelle 12 zusammengefassten Krebserkrankungen handelte es sich um die folgenden, in Tabelle 15 einzeln aufgeführten Malignomentitäten:

Tabelle 15. Sonstige beobachtete Krebsentitäten mit Angabe von Geschlecht, Erkrankungsalter und Dauer der JIA-Erkrankung bei Krebsdiagnose

Krebsentität	Geschlecht	Erkrankungs- alter	Vergangene Jahre seit JIA- Diagnose
Hodenkarzinom	m	34	29
	m	40	26
	m	28	19
	m	33	17
Prostatakarzinom	m	57	45
	m	64	50
Medulloblastom	m	31	17
	w	26	11
Ependymom	m	26	14
	m	39	25
Nasopharynxkarzinom	m	21	11
Schilddrüsenkarzinom	w	32	26
Chondrosarkom	w	28	11
Osteosarkom	m	15	9
Colonkarzinom	m	31	16

Abkürzungen: m=männlich, w=weiblich

4.4 Standardisierte Inzidenzverhältnisse

4.4.1 Standardisierte Inzidenzverhältnisse für weibliche Studienteilnehmer

Für Frauen errechnete sich eine Gesamt-SIR von 1,31 (95 % KI: 0,93-1,78). Da nicht in allen Altersstrata Malignome auftraten, konnten SIRs für einzelne Altersstrata nicht in allen Altersstrata berechnet werden. In denjenigen Altersstrata, in denen SIRs berechnet werden konnten, zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung der Malignomrate im Altersstratum 25-29 Jahre (SIR: 2,78; 95 % KI: 1,11-5,73) und im Altersstratum 30-34 Jahre (SIR: 3,02, 95 % KI: 1,50-5,40) (Tabelle 16).

Tabelle 16. SIRs der Frauen in den einzelnen Altersstrata

Altersstratum	Personenjahre	Beobachtete Fälle	Erwartete Fälle	SIR	95 % Konfidenzintervall
0-4	1339	0	0,20	k. M.	-
5-9	4774	0	0,52	k. M.	-
10-14	7199	1	0,60	1,67	0,02-9,30
15-19	8457	0	1,48	k. M.	-
20-24	7104	3	1,92	1,56	0,31-4,56
25-29	5195	7	2,52	2,78	1,11-5,73
30-34	3608	11	3,64	3,02	1,50-5,40
35-39	2565	6	4,51	1,33	0,49-2,89
40-44	1642	2	4,96	0,40	0,05-1,45
45-49	903	7	4,16	1,68	0,67-3,47
50-54	424	1	2,59	0,39	0,01-2,15
55-59	238	0	1,92	k. M.	-
60-64	104	2	1,14	1,76	0,20-6,36
65-69	24	0	0,31	k. M.	-
70-74	7	0	0,10	k. M.	-
Gesamt	43583	40	30,57	1,31	0,93-1,78

Abkürzungen: k. M. = keine Malignome, d. h. in diesem Altersstratum lagen keine Malignome vor, folglich konnte keine SIR für dieses Altersstratum berechnet werden. SIR = standardisiertes Inzidenzverhältnis

4.4.2 Standardisierte Inzidenzverhältnisse für männliche Studienteilnehmer

Für Männer betrug die Gesamt-SIR 0,90 (95 % KI: 0,51-1,46). In den einzelnen Altersstrata ergab sich in keinem Stratum eine statistisch signifikante Erhöhung der altersstandardisierten Malignomrate (Tabelle 17).

Tabelle 17. SIRs der Männer in den einzelnen Altersstrata

Altersstratum	Personen-jahre	Beobachtete Fälle	Erwartete Fälle	SIR	95 % Konfidenzintervall
0-4	378	0	0,08	k. M.	-
5-9	1914	0	0,24	k. M.	-
10-14	3785	0	0,51	k. M.	-
15-19	4724	1	1,00	1,00	0,01-5,58
20-24	4134	2	1,47	1,38	0,16-4,99
25-29	3298	2	1,56	1,28	0,14-4,62
30-34	2522	4	1,69	2,37	0,64-6,07
35-39	1965	1	2,04	0,49	0,01-2,73
40-44	1342	2	2,26	0,89	0,10-3,20
45-49	714	1	2,31	0,43	0,01-2,41
50-54	288	0	1,64	k. M.	-
55-59	151	2	1,48	1,35	0,15-4,89
60-64	83	1	1,23	0,81	0,01-4,53
65-69	17	0	0,36	k. M.	-
70-74	0	0	0	k. M.	-
Gesamt	25315	16	17,83	0,90	0,51-1,46

Abkürzungen: k. M. = keine Malignome, d. h. in diesem Altersstratum lagen keine Malignome vor, folglich konnte keine SIR für dieses Altersstratum berechnet werden. SIR = standardisiertes Inzidenzverhältnis

4.4.3 Vergleich der Inzidenzraten für JIA-Diagnose vor und nach 1987

Der Vergleich der Malignominzidenzen stratifiziert nach dem Diagnosejahr der JIA vor bzw. nach 1987 ergab zwar eine Zunahme der SIRs sowohl bei Männern als auch bei Frauen, allerdings überlappten die Konfidenzintervalle vor allem bei den Frauen deutlich und es zeigte sich insgesamt weder vor noch nach 1987 eine statistisch signifikante Steigerung der Malignominzidenz in der JIA-Population (Tabelle 18).

Tabelle 18. SIRs für Frauen und Männer stratifiziert nach JIA-Diagnosejahr vor und nach 1987

Geschlecht	SIR bis 1986	SIR ab 1987
weiblich	1,19 (95 % KI: 0,80-1,71)	1,75 (95 % KI: 0,87-3,14)
männlich	0,76 (95 % KI: 0,38-1,35)	1,53 (95 % KI: 0,49-3,58)

5 Diskussion

Ziel dieser Studie war festzustellen, ob die Inzidenz von Malignomen bei Patienten mit JIA erhöht ist. Gleichzeitig sollte untersucht werden, welche Malignomentitäten bei Patienten mit JIA besonders häufig auftreten. Insgesamt war im Studienkollektiv die Malignominzidenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht statistisch signifikant erhöht. Bei den Frauen ergab sich eine tendenzielle Erhöhung der Gesamt-SIR, die vorwiegend auf eine statistisch signifikante Erhöhung der SIRs in den Altersstrata 25-29 Jahre und 30-34 Jahre zurückzuführen war. Für Männer ergab sich keine Erhöhung des Malignomrisikos, weder im Gesamten noch in den einzelnen Altersstrata. Bei einer Analyse der Daten stratifiziert nach Diagnosejahr der JIA bis bzw. ab 1987 waren die Malignominzidenzen konstant. Die häufigsten Krebsarten waren Cervixkarzinome und Maligne Malignome. Eine für die einzelnen Krebsarten stratifizierte Analyse der Inzidenzen konnte aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht durchgeführt werden.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studienform und Untersuchungskollektiv

Die Studie wurde als retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollten möglichst viele JIA-Patienten angeschrieben werden, um eine möglichst hohe Anzahl an Personenjahren und damit statistische Power zu erhalten. Dank der Patientendatenbank des DZKJR standen die Daten von über 11.000 (z. T. ehemaligen) Patienten zur Verfügung. Damit handelte es sich bei der vorliegenden Studie, neben der im Jahr 2010 durchgeführten Studie von Simard *et al.* (20), in der 9.027 Patienten verfolgt wurden, um die bisher am größten angelegte Studie zum Thema JIA und Entstehung von Malignomen. Was den Nachbeobachtungszeitraum betrifft, erhielten wir vom DZKJR Daten von Patienten, die seit 1952 in Garmisch behandelt wurden. Damit ist SEPIA was den Nachbeobachtungszeitraum anbelangt bislang ohne Vergleich.

Dieser lange Nachbeobachtungszeitraum brachte aber auch Probleme für die Studie mit sich. Da es sich bei der JIA um eine pädiatrische Erkrankung handelt, waren die alten Patientenadressen des DZKJR in vielen Fällen nicht mehr korrekt. Trotz der aufwendigen und zeitintensiven Nachrecherche der Adressen konnten manche Patienten nicht mehr gefunden werden, unter anderem auch deshalb, weil in Deutschland zwischenzeitlich im Jahr 1993 die Postleitzahlen geändert wurden und kleine Dörfer mit häufigen Namen nicht mehr zu lokalisieren waren. Patienten, die ins Ausland verzogen waren, wurden aus logistischen und Kos-

tengründen nicht mehr angeschrieben. Zusätzlich gingen der Studie Patienten verloren, die inzwischen verstorben waren. Von diesen Patienten waren keinerlei Daten dazu verfügbar, welche Erkrankung zu ihrem Tod geführt hatte und ob sie an einem Malignom erkrankt waren oder nicht. Da wir bei den Einwohnermeldeämtern nur die Information „verstorben“ erhielten und uns keine Adresse von Angehörigen zur Verfügung stand, konnten die Todesursache und der Todeszeitpunkt für unsere Studie nicht mehr nachvollzogen werden. Dies könnte zu einem Selektionsbias geführt haben.

Ein Nachteil unserer Studie war, dass einige der angeschriebenen Patienten nicht wegen einer JIA im DZKJR behandelt wurden sondern wegen einer anderen rheumatischen Erkrankung oder, in wenigen Fällen, wegen einer anderen nicht-rheumatischen Erkrankung. Da dieser Sachverhalt auf den vom DZKJR übermittelten Lochkarten bzw. in der Patientendatenbank nicht vermerkt war, wurden diese Patienten dennoch angeschrieben. Nachträglich mussten sie dann aber aus dem Untersuchungskollektiv ausgeschlossen werden.

5.1.2 Fragebogen

Die Datenerhebung wurde mittels eines kurzen Fragebogens vollzogen, den die Studienteilnehmer zu Hause ausfüllen und kostenfrei an uns zurückschicken konnten. Den Fragebogen im Vergleich zur GAP-RIEL-Studie (60) zu kürzen, erwies sich als ein guter Ansatz, um die Response gegenüber dieser Machbarkeitsstudie von 58 % auf 65,3 % zu steigern.

Die Frage danach, wegen welcher Erkrankung der Patient im DZKJR behandelt worden sei (Frage 11, Fragebogen im Anhang) hätte im Nachhinein besser als Frage zum Ankreuzen statt als offene Frage formuliert werden sollen. Viele (N=328) gaben hier lediglich „Rheuma“ als diagnostizierte Erkrankung an. Da sich aber bei diesen Patienten nicht mehr mit Sicherheit feststellen ließ, ob sie mit „Rheuma“ tatsächlich eine JIA meinten oder doch an einer anderen Erkrankung des rheumatischen Formenkreises erkrankt waren, mussten diese Patienten aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen werden. Im Nachgang zu dieser Dissertation wurden im Rahmen einer weiteren Dissertation die exakten Diagnosen der Patienten im Archiv des DZKJR recherchiert. Eine erneute Berechnung der Inzidenzen unter Ein- bzw. Ausschluss der Patienten je nach exakter Diagnosestellung aus den Patientenakten führte zu keiner wesentlichen Veränderung der Ergebnisse.³

³ Klostermann et al., Incidence of malignancies in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: a retrospective single-centre cohort study. (Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Dissertation noch nicht publiziert.)

5.1.3 Statistische Auswertung mittels indirekter Standardisierung

Die standardisierten Inzidenzverhältnisse wurden mittels indirekter Standardisierung berechnet. Diese wurde angewendet, da die Fallzahl an beobachteten Malignomen mit 56 Fällen zu gering war, um mit der direkten Standardisierung reliable Ergebnisse zu erzielen (70). Die indirekte Standardisierung war deshalb in diesem Fall die Methode der Wahl zur Berechnung der standardisierten Inzidenzverhältnisse. Ein Nachteil der indirekten Standardisierung ist jedoch, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den Daten anderer Studien unter der Methode leidet, da die Ergebnisse nach der Altersverteilung im Studienkollektiv gewichtet werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung im Studienkollektiv

81 % der Studienteilnehmer waren jünger als 40 Jahre. In den älteren Altersgruppen befanden sich weniger Studienteilnehmer, da in diesen Altersgruppen auch weniger Personen zur Teilnahme eingeladen wurden. Die Geschlechterverteilung im Studienkollektiv mit 65,7 % weiblichen Studienteilnehmerinnen entspricht der Geschlechterverteilung unter JIA-Patienten in der Literatur (Anteil der weiblichen Patienten mit JIA in Deutschland: 64 %) (5).

5.2.2 Verteilung der JIA-Unterformen im Studienkollektiv

Bei einer Auftrennung der JIA-Patienten nach der Unterform der juvenilen idiopathischen Arthritis gemäß der ILAR-Kriterien (2) fiel auf, dass 68,8 % der Befragten, die eine Unterform der JIA angegeben hatten, ihrer Aussage zufolge an einer Polyarthritiden erkrankt waren. Im Vergleich dazu beträgt der Anteil der Polyarthritiden an den Unterformen der juvenilen idiopathischen Arthritis in Deutschland nur 15 %. Die Oligoarthritiden sind mit einer relativen Häufigkeit von 53 % die häufigste Unterform der JIA in Deutschland (3). In unserem Studienkollektiv gaben hingegen nur 20 % an, an einer Oligoarthritiden erkrankt zu sein. Die meisten Patienten (1660) gaben gar keine JIA-Unterform an.

Eine mögliche Ursache für diese, im Vergleich zu Deutschland veränderte Häufigkeitsverteilung ist, dass es sich beim DZKJR in Garmisch-Partenkirchen um eine Spezialklinik von internationalem Ruf handelt. Möglicherweise findet sich im Patientengut der Klinik eine Häufung von Patienten mit schwereren Verläufen der juvenilen idiopathischen Arthritis, was zu diesem relativ hohen Aufkommen an Polyarthritiden im Patientengut geführt haben kann. Zu beachten gilt auch, dass die ILAR-Kriterien erst seit den neunziger Jahren in der Klassifikation der JIA angewendet werden (71). Da in der vorliegenden Studie der Beobachtungszeit-

raum wesentlich weiter zurückreicht, befinden sich im Studienkollektiv nach verschiedenen Kriterien klassifizierte JIA-Formen.

Eine andere Erklärung ist, dass es sich hierbei um einen Informationsbias handelt. In der Fragestellung des Fragebogens wurde in Frage 10 die Polyarthrit, nicht aber die anderen Unterformen der JIA erwähnt. In der darauffolgenden Frage sollten die Teilnehmer im Freitext angeben, wegen welcher Erkrankung sie im DZKJR behandelt wurden (Fragen 10 und 11, Fragebogen im Anhang). So ist es möglich, dass vor allem Befragte, die an einer Polyarthrit erkrankt waren, die Unterform ihrer JIA-Erkrankung angaben, Patienten, bei denen eine andere Unterform diagnostiziert wurde, aber lediglich „JIA“ auf den Fragebogen schrieben. Aus diesem Grund und auch aufgrund fehlender statistischer Power wurden keine stratifizierten Analysen für die JIA-Unterformen durchgeführt.

5.2.3 Malignominzidenz

Für Frauen zeigte sich eine tendenzielle Erhöhung des Malignomrisikos im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (SIR=1,31; 95 % KI: 0,93-1,78). Diese tendenzielle Erhöhung des Malignomrisikos ergab sich vor allem durch die statistisch signifikante Erhöhung der Malignomrate in zwei Altersstrata, nämlich im Altersstratum der 25-29-jährigen (SIR=2,78; 95 % KI: 1,11-5,73) und der 30-34-jährigen (SIR=3,02; 95 % KI: 1,50-5,40). Bei den 25-29-jährigen wurden sieben Krebsfälle beobachtet. Dabei handelte es sich um ein Medulloblastom, ein Chondrosarkom, drei maligne Melanome und zwei Cervixkarzinome. Bei den 30-34-jährigen konnten elf Malignome festgestellt werden. Darunter waren je ein Schilddrüsen- und Mammakarzinom, drei maligne Melanome und sieben Cervixkarzinome. Interessant ist hier die Häufung der malignen Melanome und Cervixkarzinome, die im Folgenden noch diskutiert wird (5.2.5 Einzelne Malignomentitäten).

Für Männer ergab sich keine Erhöhung der Malignominzidenz in der JIA-Population im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (SIR=0,90; 95 % KI: 0,51-1,46). Auch in den einzelnen Altersstrata konnte keine Erhöhung der Malignomrate festgestellt werden.

Insgesamt betrachtet zeigte sich also für die JIA-Patienten kein erhöhtes Malignomrisiko, was den Beobachtungen von Thomas *et al.* (39) und Bernatsky *et al.* (40) entspricht. Die beiden angeführten Studien wiesen jedoch eine geringe statistische Power auf. Der Grund für die relativ geringen Patientenzahlen in den vorhandenen Studien ist die relative Seltenheit der JIA. Metaanalysen der vorliegenden Ergebnisse werden nötig sein, um Aussagen mit ausreichender statistischer Power treffen zu können.

Die vorliegenden Daten beziehen sich auf JIA-Patienten im Gesamten, die Daten wurden nicht nach verschiedenen Therapieformen stratifiziert. Deshalb kann mit den vorliegenden

Ergebnissen nicht ausgeschlossen werden, dass die Malignomrate bei einzelnen Patientengruppen, die eine bestimmte, beispielsweise immunsuppressive Therapie erhalten, erhöht ist. Es lässt sich anhand der Daten aber vermuten, dass die JIA selbst nicht mit einer erhöhten Malignominzidenz vergesellschaftet ist, wie bisher zum Teil vermutet wurde (19, 41).

5.2.4 Malignominzidenz in Zusammenhang mit dem Diagnosejahr der JIA vor und nach 1987

2010 beschrieben Simard *et al.*, dass die Malignominzidenz bei JIA-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht erhöht sei. In diesem Zusammenhang veröffentlichten sie auch, dass die Malignominzidenz bei Patienten, bei denen die JIA vor dem Jahr 1987 diagnostiziert wurde, weder erniedrigt noch erhöht, hingegen bei Patienten, bei denen die JIA im Jahr 1987 oder später diagnostiziert wurde, erhöht sei (20). Bei der Aufteilung unseres Studienkollektivs in diese beiden Untergruppen ergab sich zwar eine Zunahme der SIRs sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Männer: von 0,76 auf 1,53; Frauen: 1,19 auf 1,75). Allerdings waren die SIRs nicht statistisch signifikant erhöht und die Konfidenzintervalle der jeweiligen SIRs vor und nach 1987 überlappten deutlich. Somit konnten die Beobachtungen von Simard *et al.*, dass Malignome unter JIA-Patienten in den letzten 25 Jahren vermehrt auftreten, und deren abschließende Vermutung, dass ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Malignominzidenz und der Einführung von Methotrexat in die Therapie der JIA besteht, mit der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Auch hier bleiben Metaanalysen abzuwarten.

5.2.5 Einzelne Malignomentitäten

Betrachtet man die beobachteten Krebsfälle, fällt eine Häufung zweier Malignomentitäten auf: maligne Melanome und Cervixkarzinome.

Unter den Fällen, die der FDA unter TNF- α -Therapie berichtet wurden, handelte es sich bei 6 % um maligne Melanome (32, 33). Maligne Melanome machen mit 0,1 % im Kindesalter eigentlich einen sehr geringen Teil der Malignomentitäten aus (34), weshalb die TNF- α -Inhibitoren unter Verdacht standen, maligne Melanome zu begünstigen. Zudem fanden Ramiro *et al.* in einem kürzlich erschienen Review keine erhöhte Rate für Malignome insgesamt bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, allerdings gab es Daten, die auf ein erhöhtes Risiko für maligne Melanome für Patienten mit TNF- α -Therapie hinwiesen (72, 73). Diese Daten stammten von Raaschou *et al.* (73). Sie beobachteten ein um 50 % gesteigertes relatives Risiko für maligne Melanome bei Patienten, die Biologika erhalten hatten, wohingegen Patienten ohne Biologikatherapie kein erhöhtes Risiko aufwiesen. Die in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen bezüglich der Hautkrebsrate weisen in eine ähnliche Richtung,

da Fälle von malignen Melanomen in der Studienpopulation gehäuft beobachtet wurden. Das mittlere Erkrankungsalter für maligne Melanome lag bei den beobachteten Fällen für Frauen bei 31 Jahren. Bei den Männern lag nur ein Fall vor, der Patient war zum Diagnosezeitpunkt des malignen Melanoms 44 Jahre alt. Im Vergleich hierzu lag 2008 das mittlere Diagnosealter für maligne Melanome in Deutschland laut Robert-Koch Institut für Frauen bei 60 Jahren und für Männer bei 66 Jahren (56). Aus den Daten dieser Studie kann allerdings keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Häufung der Fälle für maligne Melanome auf eine mögliche Biologiktherapie oder eine immunsuppressive Therapie im Allgemeinen zurückzuführen ist. Hierüber wird die Phase B von Sepia Aufschluss geben. Denn es ist durchaus auch möglich, dass eine Erhöhung des Risikos für maligne Melanome auf eine immunsuppressive Therapie im Allgemeinen zurückzuführen ist. Dass durch Immunsuppression maligne Melanome begünstigt werden, ist von organtransplantierten und an HIV erkrankten Patienten bekannt (74, 75). Für JIA-Patienten sind für diese Fragestellung keine Daten in der Literatur zu finden.

In der Studienpopulation traten insgesamt 13 Cervixkarzinome auf. Zusammen mit den malignen Melanomen sind sie verantwortlich für die statistisch signifikante Steigerung der SIRs bei den Frauen zwischen 25 und 29 Jahren und 30 und 34 Jahren. In der Literatur ist ein Zusammenhang zwischen einer JIA-Erkrankung und einer erhöhten Inzidenz von Cervixkarzinomen bisher nicht beschrieben. Ein Zusammenhang zwischen Cervixkarzinomen und rheumatoider Arthritis bzw. zwischen einer erhöhten Inzidenz an Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV) und rheumatoider Arthritis wurde bisher nur in der spanischsprachigen Literatur diskutiert (76, 77). In anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einer Immunsuppression bei HIV oder nach Organtransplantation beschrieben (78). Somit ist es naheliegend zu vermuten, dass die immunsuppressive Therapie bei der juvenilen idiopathischen Arthritis die Ursache für die erhöhte Cervixkarzinominzidenz in dieser Population sein könnte. Folglich sollte bei JIA-Patientinnen besonderer Wert auf die frühzeitige Impfung gegen HPV vor dem ersten Geschlechtsverkehr gelegt werden, um cervikalen Dysplasien und Karzinomen vorzubeugen. Ebenso wichtig sind in diesem Zusammenhang die regelmäßigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen.

Die vier beobachteten Lymphomfälle wurden alle bei Patienten ab 40 Jahren festgestellt. In den jüngeren Altersgruppen bis 39 Jahre wurden keine Lymphomfälle beobachtet. Unsere Beobachtungen deckten sich somit nicht mit denen der amerikanischen FDA (33) oder von Nordstrom *et al* (19).

Insgesamt war in der vorliegenden Studie die Anzahl an Fällen zu gering, um standardisierte Inzidenzverhältnisse im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung für einzelne Malignomentitäten

zu berechnen. Da es sich sowohl bei der juvenilen idiopathischen Arthritis als auch bei Malignomen um seltene Krankheitsbilder handelt, wird es nötig sein, die Ergebnisse aus den bereits vorliegenden und künftig durchgeführten Studien in Metaanalysen zu kombinieren, um aussagekräftige Ergebnisse zu einzelnen Krebsformen zu erhalten.

5.3 Ausblick

Obwohl es sich bei SEPIA Phase A um eine der am größten angelegten Studien zum Thema juvenile idiopathische Arthritis und Entstehung von Malignomen handelte, war die statistische Power der Ergebnisse limitiert. Die in dieser Studie erhobenen Daten weisen darauf hin, dass die Malignominzidenz bei Patienten mit JIA gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht ist. Allerdings zeigte sich bei Frauen zwischen 25 und 34 Jahren eine statistisch signifikante Erhöhung der Malignominzidenz. In diesen Altersgruppen fanden sich vor allem maligne Melanome und Cervixkarzinome. Ein Erklärungsansatz für diese Beobachtung ist, dass diese Malignomentitäten durch die immunsuppressive Therapie, oder auch spezieller mit Biologika, begünstigt werden könnten. Um hierfür valide und aussagekräftige Aussagen machen zu können, war die Fallzahl in der vorliegenden Studie leider zu gering. Zudem waren die Ergebnisse nur in diesen beiden Altersstrata statistisch signifikant, sodass es sich auch um einen Zufallsbefund handeln könnte.

In Zukunft werden internationale Kollaborationen bzw. Metaanalysen nötig sein, um die beobachteten Fallzahlen und somit die statistische Power zu erhöhen. Genauerem Aufschluss darüber, welche Ursachen den in dieser Studie beobachteten Malignomen zugrundeliegen könnten, wird die Phase B von SEPIA geben, eine Fall-Kontroll-Studie, die sich im Oktober 2012 an die vorliegende Phase A anschloss. Für die Phase B wurden die Patienten aus Phase A, die eine Malignomerkrankung angegeben hatten, erneut angeschrieben und bezüglich der Risikofaktoren für eine Krebserkrankung direkt mit Kontrollpersonen verglichen.⁴

⁴ Publikation der Ergebnisse zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Dissertation ausstehend.

6 Zusammenfassung

In der Garmisch-Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie zu malignen Erkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (SEPIA) wurde die Inzidenz von Malignomen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) untersucht, um herauszufinden, ob TNF- α -Inhibitoren, andere immunmodulatorische Medikamente oder die juvenile idiopathische Arthritis selbst einen Einfluss auf eine Malignomentstehung haben. Ziel der vorliegenden Phase A von SEPIA, die als retrospektive Kohortenstudie durchgeführt wurde, war es, festzustellen, ob die Malignominzidenz langfristig bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist.

Mittels Fragebogen wurden alle Patienten, deren Adressen ermittelbar waren, des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR) seit 1952 (N=10.718) angeschrieben und befragt, ob bei ihnen eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde. Dabei konnte unter anderem auch durch umfangreiche Nachfassmaßnahmen eine Response 65,3 % erzielt werden. Die standardisierten Inzidenzverhältnisse wurden mittels indirekter Standardisierung berechnet.

Insgesamt war im Studienkollektiv die Malignominzidenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht erhöht (Gesamt-SIR für Frauen=1,31, 95 % KI: 0,93-1,78 bei insgesamt 43.583 Personenjahren; Gesamt-SIR für Männer=0,90, 95 % KI: 0,51-1,46 bei insgesamt 25.315 Personenjahren). Bei den Frauen wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der Malignominzidenz in den Altersstrata 25 bis 29 Jahre (SIR=2,78, 95 % KI: 1,11-5,73) und 30 bis 34 Jahre (SIR=3,02, 95 % KI: 1,50-5,40) festgestellt. Diese lässt sich auf die Häufung von malignen Melanomen und Cervixkarzinomen in diesen Altersgruppen zurückführen. Bei einer Analyse der Daten stratifiziert nach Diagnosejahr der JIA bis bzw. ab 1987 stiegen die SIRs sowohl für Männer als auch Frauen zwar an, jedoch überlappten die Konfidenzintervalle deutlich.

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass die juvenile idiopathische Arthritis insgesamt nicht mit einer erhöhten Inzidenz an Malignomen vergesellschaftet ist. Aufgrund der begrenzten Fallzahl in der vorliegenden Studie werden weitere Studien zu diesem Thema sowie Metaanalysen zur Steigerung der statistischen Power nötig sein.

7 Literatur

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-78.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390-2.
3. Minden K. Gelenkrheuma im Kindesalter. Klinische Besonderheiten und Versorgungsaspekte. *Arthritis + Rheuma*. 2009;29(2):63-9.
4. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *The Journal of rheumatology*. 2002;29(7):1520-30.
5. Minden K, et al. Juvenile idiopathische Arthritis. *Epidemiologie*. Wagner, N, Dannecker, G Pädiatrische Rheumatologie. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 175-262.
6. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(9):2392-401.
7. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical immunology*. 2012;142(2):176-93.
8. Weller FH, H.-I. Die Behandlung des kindlichen Rheumas: Pharmakotherapie. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2005;64:308-16.
9. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians. Rockville (MD): John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science; 2007.
10. Holzinter DF, M.; Föll, D. Methotrexat bei der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2010;69:496-504.
11. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(8):729-35.
12. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate--how does it really work? *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(3):175-8.
13. Ravelli A, Martini A. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(8):1830-3.
14. van der Meer A, Wulffraat NM, Prakken BJ, Gijsbers B, Rademaker CM, Sinnema G. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(3):480-5.
15. Martini G, Zulian F. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment options. Expert opinion on pharmacotherapy. 2006;7(4):387-99.

16. Cleary AG, McDowell H, Sills JA. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Archives of disease in childhood*. 2002;86(1):47-9.
17. Padeh S, Sharon N, Schiby G, Rechavi G, Passwell JH. Hodgkin's lymphoma in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis after treatment with low dose methotrexate. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(10):2035-7.
18. Londino AV, Jr., Blatt J, Knisely AS. Hodgkin's disease in a patient with juvenile rheumatoid arthritis taking weekly low dose methotrexate. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(6):1245-6.
19. Nordstrom BL, Mines D, Gu Y, Mercaldi C, Aquino P, Harrison MJ. Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologics. *Arthritis care & research*. 2012.
20. Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(12):3776-82.
21. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis - an update on pharmacotherapy. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2011;69(3):264-76.
22. Saxne T, Palladino MA, Jr., Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(8):1041-5.
23. Horneff G. Stellenwert der neuen Biologicals und Zytokinantagonisten in der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2005;64:317-26.
24. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(12):1638-44.
25. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2008;359(8):810-20.
26. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. The New England journal of medicine*. 2000;342(11):763-9.
27. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(6):1987-94.
28. Tarkiainen M, Tynjala P, Vahasalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology*. 2014.
29. Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Kummerle-Deschner J, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2009;48(8):916-9.
30. Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(10):561-71.

31. Follow-up to the June 4, 2008 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). Food and Drug Administration; 2009; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174449.htm>.
32. Early Communication About an Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, and Cimzia). Food and Drug Administration; 2008; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070725.htm>.
33. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. 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):2517-24.
34. Kaatsch P, Spix C. Jahresbericht 2006/07 (1980-2006). Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR). Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR), 2008.
35. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(4):519-25.
36. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology*. 2011;50(1):230-6.
37. Horneff G. [Malignancy and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol*. 2010;69(6):516-26. Malignome und Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren bei der juvenilen idiopathischen Arthritis.
38. McCroskery P, Wallace CA, Lovell DJ, Stryker S, Chernyukhin N, Blosch C, et al. Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. *Pediatric rheumatology online journal*. 2010;8:18.
39. Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2000;88(3):497-502.
40. Bernatsky S, Rosenberg AM, Oen KG, Duffy CM, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Malignancies in juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(4):760-3.
41. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):1263-71.
42. Truckenbrodt H, Hafner R. Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arthritis and rheumatism*. 1986;29(6):801-7.
43. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *The New England journal of medicine*. 1992;326(16):1043-9.

44. Takeyama J, Sato A, Nakano K, Abukawa D, Ichinohazama R, Imaizumi M. 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):622-4.
45. Krugmann J, Sailer-Hock M, Muller T, Gruber J, Allerberger F, Offner FA. 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):253-5.
46. Munro R, Porter DR, Sturrock RD. Lymphadenopathy in a patient with systemic onset juvenile chronic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1998;57(9):513-7.
47. Feng WH, Cohen JI, Fischer S, Li L, Sneller M, Goldbach-Mansky R, et al. Reactivation of latent Epstein-Barr virus by methotrexate: a potential contributor to methotrexate-associated lymphomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(22):1691-702.
48. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1997;26(6):794-804.
49. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(3):692-701.
50. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(2):R45.
51. Gridley G, McLaughlin JK, Ekbom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(4):307-11.
52. Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(9):1580-6.
53. Ruperto N, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology*. 2014;53(6):968-74.
54. Über unser Haus. Die Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH. 2011; Available from: <http://www.rheuma-kinderklinik.de/wir-ueber-uns/ueber-unser-haus.htm>.
55. Bundeskrebsregisterdatengesetz, (ausgegeben zu Bonn am 17. August 2009, 2009).
56. Krebs in Deutschland 2007/2008. RKI, Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. , 2012.
57. Wolf U, Barnes B, Bertz J, Haberland J, Laudi A, Stöcker M, et al. Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2011;54(11):1229-34.
58. Ministerium für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie. Referat E5 Gesundheitsberichterstattung Saarland - Krebsregister. Epidemiologisches Krebsregister - Gesundheitsstudien. [21.03.2015]; Available from: <http://www.saarland.de/6308.htm>.

59. Wengenroth L. Retrospective Pilot Study on Juvenile Idiopathic Arthritis [Master's Thesis MSc Epidemiology]: Ludwig-Maximilians-University Munich; 2011.
60. Wengenroth L. Retrospective Pilot Study on Juvenile Idiopathic Arthritis. Munich: Ludwigs-Maximilians-Universität München; 2011.
61. Edwards P, Roberts I, Sandercock P, Frost C. Follow-up by mail in clinical trials: does questionnaire length matter? *Controlled clinical trials*. 2004;25(1):31-52.
62. Edwards PJ, Roberts I, Clarke MJ, Diguseppi C, Wentz R, Kwan I, et al. Methods to increase response to postal and electronic questionnaires. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009(3):MR000008.
63. Available from: www.euroqol.org.
64. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *The European respiratory journal*. 1994;7(5):954-60.
65. Beschreibung des Deutschen Kinderkrebsregisters. 2012 [updated 03.08.2012]; Available from: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/extern/uebersichtsuebersicht/index.html>.
66. Schoenbach VJ. Understanding the Fundamentals of Epidemiology. An evolving text. 1999, rev. 06.12.2003:129-51.
67. Soe M, Sullivan K. Standardized Mortality Calculator. Emory University; 2006; Available from: <http://www.openepi.com/v37/SMR/SMR.htm>.
68. Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland 2011. Der Konsum von Tabak, Alkohol und Drogen: aktuelle Verbreitung und Trends. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2012.
69. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". Berlin: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch Institut, 2011.
70. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology. Beyond the Basics*. 2nd ed: Jones and Bartlett Publishers; 2007.
71. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(8):1566-9.
72. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):529-35.
73. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J, Group AS. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *Bmj*. 2013;346:f1939.
74. Olsen CM, Knight LL, Green AC. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PloS one*. 2014;9(4):e95096.

75. Dahlke E, Murray CA, Kitchen J, Chan AW. Systematic review of melanoma incidence and prognosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation research*. 2014;3:10.
76. Mercado U. [Possible association of gynecological cancer and rheumatoid arthritis]. *Ginecología y obstetricia de Mexico*. 2012;80(6):421-4. Posible asociacion del cancer ginecologico con artritis reumatoide.
77. Rojo Contreras W, Montoya Fuentes H, Gamez Nava JI, Suarez Rincon AE, Vazquez Salcedo J, Padilla Rosas M, et al. [Prevalence and cervical human papilloma virus associated factors in patients with rheumatoid arthritis]. *Ginecología y obstetricia de Mexico*. 2008;76(1):9-17. Prevalencia y factores asociados con infeccion por virus del papiloma humano cervical en pacientes con artritis reumatoide.
78. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.

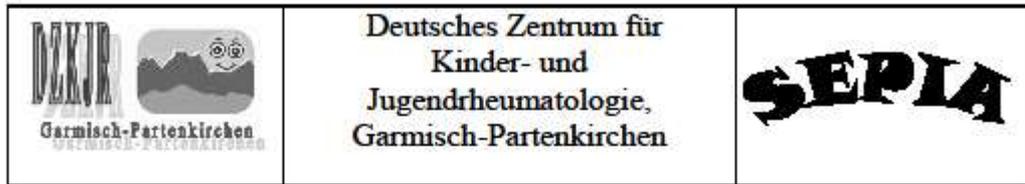
8 Anhang

Anhang I

Erstanschreiben:

- Elternanschreiben (Patienten <18 Jahre)
- Patientenanschreiben (Patienten >18 Jahre)
- Einverständniserklärung und Fragebogen

Elternanschreiben (Patienten < 18 Jahre)



Deutsches Zentrum für
Kinder- und Jugendrheumatologie
Ochsenfeldstraße 21
82467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. Betty Bisdorff
Telefon: +49 (0)89 5160 - 2372
Telefax: +49 (0)89 5160 - 4054
Betty.Bisdorff@med.lmu.de

An Familie NAME
Adresse 1
Adresse 2

„SEPIA“ Studie

ID NUMMER

Sehr geehrte Eltern,

Sie waren mit Ihrem Kind «VORNAME» in unserer Kinderreumaklinik in Garmisch-Partenkirchen in Behandlung.

Wir von der Kinderreumaklinik in Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Universität München (LMU) möchten gerne wissen, was aus Ihrem Kind geworden ist. Deshalb möchten wir Sie heute herzlich dazu einladen, uns bei der Sepia-Studie, der Garmisch-Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie zu malignen Erkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis, zur Langzeitprognose von Kinderreuma, zu unterstützen.

Aus diesem Grund möchten wir einige Fragen zum Alltag, zu Folgeerkrankungen und zu weiteren relevanten Gebieten Ihres Kindes stellen. Den entsprechenden Fragebogen finden Sie anbei. Zusätzlich zum Ausfüllen des Fragebogens ist es sehr wichtig, dass Sie auch die Einverständniserklärung ausfüllen und unterschreiben, da wir Ihre Daten ansonsten nicht verwenden dürfen.

Bitte senden Sie den Fragebogen zusammen mit der Einverständniserklärung in dem beigelegten Rückumschlag an uns zurück. Das Porto wird selbstverständlich von uns übernommen.

Wir versichern Ihnen, dass Ihre Daten sowie die Ihres Kindes absolut vertraulich behandelt und nur zu Forschungszwecken verwendet werden. Alle Ihre in den Fragebögen erhobenen Angaben werden absolut vertraulich behandelt und ohne Personenbezug (pseudonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet. Die Fragebogendaten erhalten hierfür eine zufällige Nummer. Der Code zur Zuordnung Ihrer Adressdaten zu den Fragebogendaten 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.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen unter der oben angegebenen Adresse widerrufen. Ihre Daten werden dann gelöscht.

Für Fragen steht Ihnen Frau Dr. Betty Bisdorff gerne zur Verfügung (Telefon: 089-5160-2372).

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

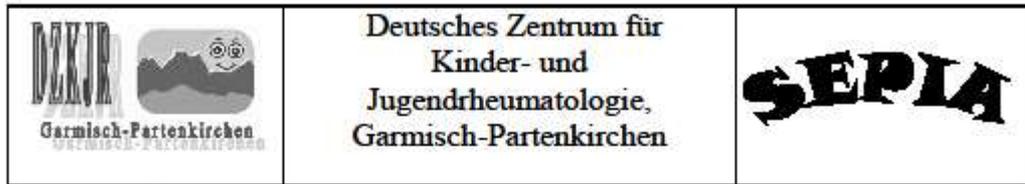
Mit freundlichen Grüßen

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas
Ärztlicher Direktor des DZKJR

Patientenansreiben (Patienten > 18 Jahre)



Deutsches Zentrum für
Kinder- und Jugendrheumatologie
Ochsfeldstraße 21
82467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. Betty Bisdorff
Telefon +49 (0)89 5160 - 2372
Telefax +49 (0)89 5160 - 4954
Betty.Bisdorff@med.lmu.de

Vorname Name
Adresse 1
Adresse 2

„SEPIA“ Studie

ID NUMMER

Sehr geehrte(r) Vorname Name,

Sie waren als Kind in unserer Kinderreumaklinik in Garmisch-Partenkirchen in Behandlung.

Wir von der Kinderreumaklinik in Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Universität München (LMU) möchten gerne wissen, was aus Ihnen geworden ist. Deshalb möchten wir Sie heute herzlich dazu einladen, uns bei der Sepia-Studie, der Garmisch-Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie zu malignen Erkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis, zur Langzeitprognose von Kinderreuma, zu unterstützen.

Aus diesem Grund möchten wir Ihnen einige Fragen zum Alltag, zu Folgeerkrankungen und zu weiteren relevanten Gebieten stellen. Den entsprechenden Fragebogen finden Sie anbei. Zusätzlich zum Ausfüllen des Fragebogens ist es sehr wichtig, dass Sie auch die Einverständniserklärung ausfüllen und unterschreiben, da wir Ihre Daten ansonsten nicht verwenden dürfen.

Bitte senden Sie den Fragebogen zusammen mit der Einverständniserklärung in dem beigegeführten Rückumschlag an uns zurück. Das Porto wird selbstverständlich von uns übernommen.

Wir versichern Ihnen, dass Ihre Daten absolut vertraulich behandelt und nur zu Forschungszwecken verwendet werden. Alle Ihre in den Fragebögen erhobenen Angaben werden absolut vertraulich behandelt und ohne Personenbezug (pseudonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet. Die Fragebogendaten erhalten hierfür eine zufällige Nummer. Der Code zur Zuordnung Ihrer Adressdaten zu den Fragebogendaten 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.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen unter der oben angegebenen Adresse widerrufen. Ihre Daten werden dann gelöscht.

Für Fragen steht Ihnen Frau Dr. Betty Bisdorff gerne zur Verfügung (Telefon: 089-5160-2372).

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas
Ärztlicher Direktor des DZKJR

«Fragebogen_ID_Rheuma»

Fragebogen



Dr. Betty Bisdorff, MSc
Telefon +49 (0)89 5100 - 2872
Telefax +49 (0)89 5100 - 2882
Betty.Bisdorff@med.lmu.de

Postanschrift:
Ziemssenstraße 1
D-80333 München

Lieber Teilnehmer, liebe Teilnehmerin,

wir möchten Sie herzlich bitten, diesen Fragebogen auszufüllen. Das Ausfüllen des Fragebogens beansprucht etwa 10 Minuten. Den ausgefüllten Fragebogen senden Sie bitte im beigefügten Rückkuvert innerhalb der nächsten 7 Tage an uns zurück.

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: 1 | 6 | 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 Rückseite 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!

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas
Ärztlicher Direktor des DZKJR

Einverständniserklärung



Dr. Betty Bischoff, MSc
Telefon +49 (0)89 3100 - 2072
Telefax +49 (0)89 3100 - 2022
Betty.Bischoff@med.lmu.de

Postanschrift:
Ziemssenstraße 1
D-80539 München

Bitte kreuzen Sie an und vergessen Sie nicht zu unterschreiben.

- Ich bin damit einverstanden, an der Fragebogenaktion der *Sepia* Studie 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 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 für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin 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 Anschrift 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, gesetzlichen Vertreters notwendig!

Datum und Unterschrift eines Erziehungsberechtigten

ALLGEMEINES

1 Füllen Sie diesen Fragebogen...?

- Für sich selbst aus 0
Für jemanden aus, der schon verstorben ist 1
Für jemanden aus, der noch nicht volljährig ist 2
Für jemanden aus, der aus gesundheitlichen Gründen dazu nicht in der Lage ist 3

Bitte in allen 4 Fällen daran denken, die Einverständniserklärung auf der ersten Seite zu unterschreiben!
Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf die im Anschreiben angesprochene Person.

2 Wann wurden Sie geboren?

□□ □□ □□□□
Tag Monat Jahr

3 Sind Sie männlich oder weiblich?

- Männlich 0
Weiblich 1

IHRE GESUNDHEIT

4 Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen 0
Ich habe einige Probleme herumzugehen 1
Ich bin ans Bett gebunden 2

5 Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen 0
Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen 1
Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen 2

«Fragebogen_ID_Rheuma»

6 Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen..... 0

Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen..... 1

Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen..... 2

7 Schmerzen/Körperliche Beschwerden

Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden 0

Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden 1

Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden 2

8 Angst/Niedergeschlagenheit

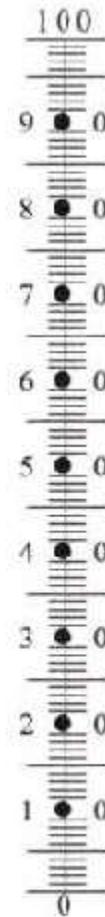
Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert 0

Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert 1

Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert 2

- 9 Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer „100“ gekennzeichnet, der schlechteste mit „0“. Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten „Ihr heutiger Gesundheitszustand“ mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

**Best-
denkbarer
Gesundheitszustand**



**Ihr heutiger
Gesundheitszustand**

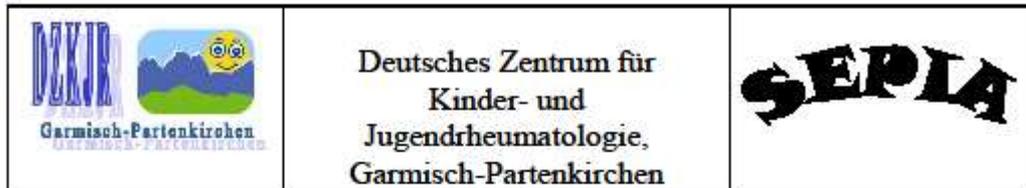
**Schlechtest
denkbarer
Gesundheitszustand**

Anhang II

Erinnerungsanschreiben:

- Erste Erinnerung: Elternanschreiben (Patienten <18 Jahre)
- Erste Erinnerung: Patientenanschreiben (Patienten >18 Jahre)
- Zweite Erinnerung: Elternanschreiben (Patienten <18 Jahre)
- Zweite Erinnerung: Patientenanschreiben (Patienten >18 Jahre)

Erste Erinnerung: Elternansreiben (Patienten < 18 Jahre)



Deutsches Zentrum für
Kinder- und Jugendrheumatologie
Ochsfeldstraße 81
82467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. Betty Bisdorff
Telefon +49 (0)89 5160 - 8278
Telefax +49 (0)89 5160 - 4054
Betty.Bisdorff@med.uni.de

An Familie NAME
Adresse 1
Adresse 2

„SEPIA“ Studie

ID NUMMER

Sehr geehrte Eltern,

Sie waren mit Ihrem Kind «VORNAME» in unserer Kinderreumaklinik in Garmisch-Partenkirchen in Behandlung.

Vor ca. vierzehn Tagen haben wir Ihnen unseren Fragebogen zur sogenannten Sepia Studie zugeschickt.

Mit dieser Studie soll anhand eines Fragebogens herausgefunden werden, welche Folgen Kinderreuma auf lange Sicht hat und was aus Ihrem Kind geworden ist.

Leider haben wir von Ihnen noch keinen ausgefüllten Fragebogen erhalten. Sollten Sie den Fragebogen in der Zwischenzeit bereits an uns geschickt haben, möchten wir uns für Ihre Teilnahme ganz herzlich bedanken!

Sollten Sie noch nicht die Zeit gefunden haben, den Fragebogen zu beantworten, möchten wir Sie nochmals herzlich um Ihre Unterstützung bitten. Es ist für uns sehr wichtig, Ihre Antworten in die Studie mit einbeziehen zu können. Nur so können wir untersuchen, ob bzw. welche Begleiterkrankungen mit Kinderreuma assoziiert sind.

Sollten Sie unser Anschreiben mit der Erklärung zur Teilnahmebereitschaft und dem Fragebogen nicht erhalten oder verlegt haben, geben Sie uns bitte unter 089-5160-2372 Bescheid. Wir schicken Ihnen noch heute die fehlenden Unterlagen zu.

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

Für Fragen steht Ihnen Frau Dr. Betty Bisdorff zur Verfügung (Telefon: 089-5160-2372). Wir rufen Sie auch gerne zurück.

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

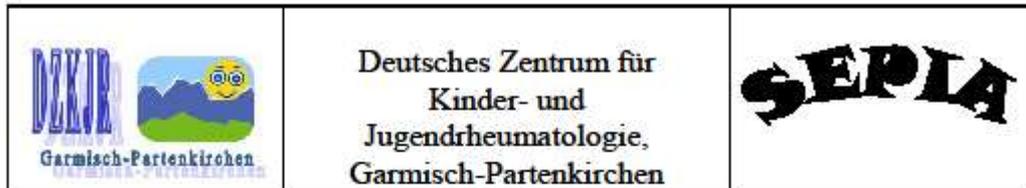
Mit freundlichen Grüßen

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas
Ärztlicher Direktor des DZKJR

Erste Erinnerung: Patientenanschreiben (Patienten > 18 Jahre)



Deutsches Zentrum für
Kinder- und Jugendrheumatologie
Ochsenfeldstraße 81
82467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. Betty Bisdorff
Telefon: +49 (0)89 5160 - 8278
Telefax: +49 (0)89 5160 - 4054
Betty.Bisdorff@med.uni.de

Vorname Name
Adresse 1
Adresse 2

„SEPIA“ Studie

ID NUMMER

Sehr geehrte(r) Vorname Name,

vor ca. vierzehn Tagen hatten wir Ihnen unseren Fragebogen zur sogenannten Sepia Studie zugeschickt.

Mit dieser Studie soll anhand eines Fragebogens herausgefunden werden, welche Folgen Kinderreuma auf lange Sicht hat und was aus Ihnen persönlich geworden ist.

Leider haben wir von Ihnen noch keinen ausgefüllten Fragebogen erhalten. Sollten Sie den Fragebogen in der Zwischenzeit bereits an uns geschickt haben, möchten wir uns für Ihre Teilnahme ganz herzlich bedanken!

Sollten Sie noch nicht die Zeit gefunden haben, den Fragebogen zu beantworten, möchten wir Sie nochmals herzlich um Ihre Unterstützung bitten. Es ist für uns sehr wichtig, Ihre Antworten in die Studie mit einbeziehen zu können. Nur so können wir untersuchen, ob bzw. welche Begleiterkrankungen mit Kinderreuma assoziiert sind.

Sollten Sie unser Anschreiben mit der Erklärung zur Teilnahmebereitschaft und dem Fragebogen nicht erhalten oder verlegt haben, geben Sie uns bitte unter 089-5160-2372 Bescheid. Wir schicken Ihnen noch heute die fehlenden Unterlagen zu.

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 Adresse mit Angabe Ihrer ID widerrufen. Für den Erfolg der Studie ist es aber wünschenswert, dass Sie nach Möglichkeit teilnehmen.

Für Fragen steht Ihnen Frau Dr. Betty Bisdorff zur Verfügung (Telefon: 089-5160-2372). Wir rufen Sie auch gerne zurück.

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

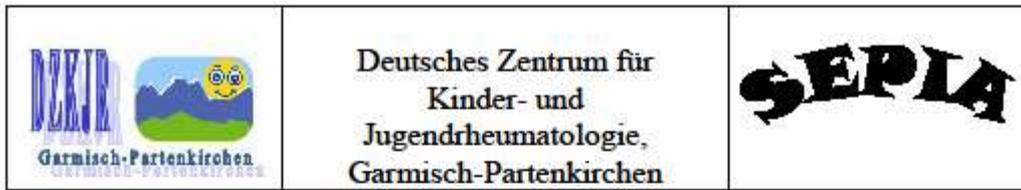
Mit freundlichen Grüßen

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas
Ärztlicher Direktor des DZKJR

Zweite Erinnerung: Elternansreiben (Patienten < 18 Jahre)



Deutsches Zentrum für
Kinder- und Jugendrheumatologie
Ochsfeldstraße 21
82467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. Betty Bisdorff
Telefon: +49 (0)89 5160 - 2372
Telefax: +49 (0)89 5160 - 4054
Betty.Bisdorff@med.uni.de

An Familie Name
Adresse 1
Adresse 2

„SEPIA“ Studie

ID Nummer

Sehr geehrte Eltern,

Sie waren mit Ihrem Kind «VORNAME» in unserer Kinderreumaklinik in Garmisch-Partenkirchen in Behandlung.

Vor ca. einem Monat hatten wir Ihnen unseren Fragebogen zur Sepia Studie zugeschickt.

Mit dieser Studie soll anhand eines Fragebogens herausgefunden werden, welche Folgen Kinderreuma auf lange Sicht hat und was aus Ihrem Kind geworden ist.

Leider haben wir von Ihnen noch keinen ausgefüllten Fragebogen vorliegen. Falls Sie den Fragebogen in der Zwischenzeit bereits an uns geschickt haben, möchten wir uns für Ihre Teilnahme ganz herzlich bedanken!

Sollten Sie bisher nicht an der Studie teilgenommen haben, möchten wir Sie hiermit nochmals herzlich dazu einladen. Es ist sehr wichtig, dass wir Ihre Antworten in die Studie mit einbeziehen können. Nur so können wir untersuchen, welche Begleiterkrankungen mit juveniler idiopathischer Arthritis assoziiert sind. Den Fragebogen sowie die Einverständniserklärung finden Sie anbei. 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.

Bitte senden Sie den Fragebogen zusammen mit der unterschriebenen Einverständniserklärung in dem beigelegten 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 Adresse widerrufen. Für den Erfolg der Studie ist es aber wünschenswert, dass Sie nach Möglichkeit an unserer Studie teilnehmen.

Für Fragen steht Ihnen Frau Dr. Betty Bisdorff zur Verfügung (Telefon: 089-5160-2372). Wir rufen Sie auch gerne zurück.

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

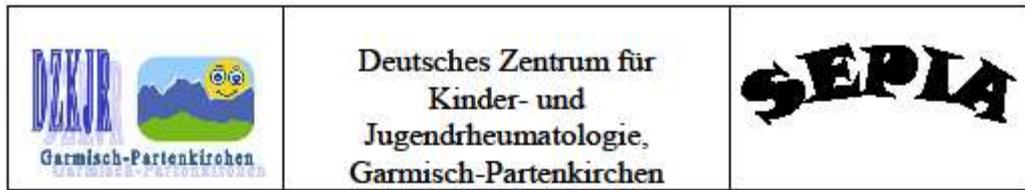
Mit freundlichen Grüßen

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas
Ärztlicher Direktor des DZKJR

Zweite Erinnerung: Patientenanschreiben (Patienten > 18 Jahre)



Deutsches Zentrum für
Kinder- und Jugendrheumatologie
Ochsenfeldstraße 21
98467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. Betty Bisdorff
Telefon: +49 (0)89 5160 - 2372
Telefax: +49 (0)89 5160 - 4054
Betty.Bisdorff@med.uni.de

Anrede Vorname Name
Adresse 1
Adresse 2

„SEPIA“ Studie

ID R001

Sehr geehrte(r) Anrede Vorname Name,

vor ca. einem Monat hatten wir Ihnen unseren Fragebogen zur Sepia Studie zugeschickt.

Mit dieser Studie soll anhand eines Fragebogens herausgefunden werden, welche Folgen Kinderrheuma auf lange Sicht hat und was aus Ihnen persönlich geworden ist.

Leider haben wir von Ihnen noch keinen ausgefüllten Fragebogen vorliegen. Falls Sie den Fragebogen in der Zwischenzeit bereits an uns geschickt haben, möchten wir uns für Ihre Teilnahme ganz herzlich bedanken!

Sollten Sie bisher nicht an der Studie teilgenommen haben, möchten wir Sie hiermit nochmals herzlich dazu einladen. Es ist sehr wichtig, dass wir Ihre Antworten in die Studie mit einbeziehen können. Nur so können wir untersuchen, welche Begleiterkrankungen mit juveniler idiopathischer Arthritis assoziiert sind. Den Fragebogen sowie die Einverständniserklärung finden Sie anbei. 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.

Bitte senden Sie den Fragebogen zusammen mit der unterschriebenen Einverständniserklärung 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 Adresse widerrufen. Für den Erfolg der Studie ist es aber wünschenswert, dass Sie nach Möglichkeit an unserer Studie teilnehmen.

Für Fragen steht Ihnen Frau Dr. Betty Bisdorff zur Verfügung (Telefon: 089-5160-2372). Wir rufen Sie auch gerne zurück.

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas
Ärztlicher Direktor des DZKJR

9 Danksagung

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

Ein besonderer Dank geht an Frau Prof. Dr. Katja Radon für ihren Einsatz und ihre wertvolle Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit, insbesondere bei der statistischen Auswertung.

Ganz herzlich möchte ich auch Frau Dr. Betty Bisdorff und Frau Swaantje Klostermann für ihre Unterstützung und ihre Beratung bei der Durchführung der Studie danken.

Dr. Michels und Prof. Haas sowie Frau Huber danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Vermittlung der Patientendaten des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen.

Dem Verein „Hilfe für das rheumakranke Kind“ danke ich sehr für die Ermöglichung der Studie durch seine finanzielle Unterstützung.

Ich danke allen Probanden für ihre Kooperationsbereitschaft.

Ein Dank geht an meine Mitstreiter Johannes Molz und Lisa Hager für die gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen anderen, die mich bei Durchführung und Ausarbeitung der Studie unterstützt haben und hier nicht genannt wurden.

Meinen Eltern möchte ich ganz herzlich für all ihre Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus danken.

Eidesstattliche Versicherung

Hartmann, Barbara

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die Malignominzidenz bei Patienten mit Juveniler Idiopathischer Arthritis

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand