

Aus der AG Arbeits- und Umweltepidemiologie des Instituts und
Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Leitung: Prof. Dr. Katja Radon, MSc

Direktor: Prof. Dr. D. Nowak

Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Juveniler Idiopathischer Arthritis

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Johannes Molz

aus Deggendorf

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Radon, MSc

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops
Prof. Dr. Gustav Schelling

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. B. Bisdorff, MSc

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2017

Inhalt

Liste der Abkürzungen	6
1. Einleitung	7
1.1 Juvenile Idiopathische Arthritis	7
1.1.1 Klassifikation.....	7
1.1.2 Krankheitsbild	9
1.1.3 Epidemiologie.....	11
1.1.4 Ätiologie.....	12
1.1.5 Pathogenese	13
1.1.6 Therapie.....	14
1.1.7 Prognose	16
1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	18
1.2.1 Definition.....	18
1.2.2 Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	18
1.2.3 Der EuroQoL-Fragebogen (EQ-5D).....	20
1.3 JIA und Lebensqualität	22
1.3.1 Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit JIA	22
1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Langzeitverlauf	22
2. Zielsetzung	25
3. Methoden.....	26
3.1 Pilotstudien	26
3.2 Untersuchungskollektiv	26
3.3 Fragebogen.....	27
3.3.1 Deskriptive Daten der Teilnehmer	27
3.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	28
3.3.3 Fragen zum Behandlungsgrund und zur Krankheitsgeschichte	28
3.4 Untersuchungsablauf	28

3.4.1	Übernahme der Daten aus dem Patientenarchiv.....	28
3.4.2	Adressrecherche	29
3.4.3	Hauptstudie.....	30
3.4.4	Dateneingabe	31
3.5	Statistische Auswertung.....	32
4.	Ergebnisse.....	34
4.1	Rücklaufstatistik	34
4.2	Deskriptive Beschreibung des Studienkollektivs	35
4.2.1	Alter, Geschlecht und Schulbildung.....	35
4.2.2	Deskriptive Angaben zum Erkrankungsverlauf	36
4.3	Lebensqualität.....	37
4.3.1	Deskriptive Auswertung der Lebensqualität	37
4.3.2	Einflussfaktoren auf die Lebensqualität	38
4.3.3	Vergleich mit der Normstichprobe.....	41
5.	Diskussion	44
5.1	Diskussion der Methoden	44
5.1.1	Studiendesign und Untersuchungskollektiv	44
5.1.2	Fragebogeninstrument	46
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	48
5.2.1	Erkrankungsaktivität und Unterformen der JIA	48
5.2.2	Lebensqualität.....	48
5.2.3	Einflussfaktoren auf die Lebensqualität	49
5.3	Ausblick.....	50
6.	Zusammenfassung	52
7.	Literaturverzeichnis.....	53
8.	Anhang	59
8.1	Anhang I	59
8.1.1	Elternanschreiben (Patienten <18 Jahre).....	60

8.1.2	Patientenanschreiben (Patienten ≥ 18 Jahre).....	61
8.1.3	Einverständniserklärung und Fragebogen.....	62
8.2	Anhang II.....	70
8.2.1	Erste Erinnerung: Elternanschreiben (Patienten < 18 Jahre).....	71
8.2.2	Erste Erinnerung: Patientenanschreiben (Patienten ≥ 18 Jahre).....	72
8.2.3	Zweite Erinnerung: Elternanschreiben (Patienten < 18 Jahre).....	73
8.2.4	Zweite Erinnerung: Patientenanschreiben (Patienten ≥ 18 Jahre).....	74
8.3	Anhang III.....	75
8.3.1	Vergleich Teilnehmer Sepia-Studie mit Normpopulation.....	75
8.3.2	Vergleich der Ergebnisse in durch andere und selbst ausgefüllten Fragebögen.....	77
9.	Danksagung.....	78
	Eidesstattliche Versicherung.....	79

Liste der Abkürzungen

CHQ	Child Health Questionnaire
DZKJR	Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
EQ-5D	Standardisierter Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in fünf Dimensionen
EQ-5D-3L	Version des EQ-5D mit jeweils drei möglichen Ausprägungen je Dimension
ESEMeD	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
EWMA	Einwohnermeldeamt
GAP-RIEL	Garmisch-Partenkirchener Pilotstudie zu Rheuma im Erwachsenenleben
HLA-B27	Human Leukozyte Antigen-B 27
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
JAQQ	Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire
JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
KI	Konfidenz-Intervall
Kindl-R	Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen - Revidierte Form
MTX	Methotrexat
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
QALY	Quality adjusted life year
RF	Rheumafaktor
SD	Standardabweichung
SEPIA	Garmisch-Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie zu malignen Erkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis
SNP	Small Nucleotide Polymorphism
TNF-Blocker	Tumor-Nekrose-Faktor-Blocker
TTO	Time trade off
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Lebensqualität von Patienten¹ mit Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA). Dafür wurde 2012 die Lebensqualität von JIA-Patienten untersucht, die im Zeitraum von 1952 bis 2010 im Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen (DZKJR) in Behandlung waren. Im Folgenden soll zunächst auf den medizinischen Hintergrund der JIA eingegangen werden, bevor das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität behandelt wird. Anschließend wird die aktuelle Studienlage zum Thema Lebensqualität bei JIA dargestellt.

1.1 Juvenile Idiopathische Arthritis

Der Begriff der JIA beschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose, die alle Arthritiden unklarer Genese bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren umfasst. Gemeinsames Kriterium ist eine vor dem 16. Lebensjahr einsetzende Arthritis, deren Symptome über mindestens sechs Wochen andauern (1, 2). Zu den wichtigen Differentialdiagnosen zählen reaktive Arthritis, Borreliose, rheumatisches Fieber sowie para- und postinfektiöse Arthritiden (3).

1.1.1 Klassifikation

Unterschiedliche Einteilungen der JIA versuchten der unklaren Ätiologie und dem vielfältigem Erscheinungsbild gerecht zu werden. Tabelle 1.1 zeigt die aktuelle und heute international anerkannte Klassifikation der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) (4). Sie unterteilt die JIA in sieben Untergruppen: systemische Arthritis, Oligoarthritis, seronegative und seropositive Polyarthritis, Psoriasis-Arthritis, Enthesitis-assoziierte Arthritis und unklassifizierbare Arthritis. Es ist wahrscheinlich, dass es sich bei den Untergruppen tatsächlich um verschiedene Krankheitsgruppen mit unterschiedlicher Genese handelt (1).

Mit dieser Klassifikation wurden die zuvor in Europa und Nordamerika unterschiedlichen Definitionen vereinheitlicht und der internationale wissenschaftliche Austausch somit erleichtert. Trotzdem ist weiter umstritten, ob die Subgruppen-Einteilung der Komplexität des Krankheitsbildes im klinischen Alltag gerecht wird (5). Neuere Ansätze fordern eine weitergehende Einbeziehung von Genvarianten (6).

¹ Obwohl aus Gründen der Lesbarkeit im Text stets männliche Formulierungen (z.B. „Patient“ statt „Patient/in“) gewählt wurden, beziehen sich die Angaben jeweils auf Männer und Frauen.

Tabelle 1.1: ILAR-Klassifikation der Juvenilen Idiopathischen Arthritis, adaptiert und übersetzt nach Petty *et al.* (4)

Kategorie	Definition	Ausschluss
Systemische Arthritis	Arthritis in ≥ 1 Gelenken und Fieber (Fieber über ≥ 2 Wochen und an mindestens 3 Tagen bis 39°C und mehr) + eines der folgenden Kriterien: Exanthem Generalisierte Lymphknotenschwellung Hepato- und/oder Splenomegalie Serositis	a,b,c,d
Oligoarthritis	Arthritis in ≤ 4 Gelenken während der ersten 6 Monate der Erkrankung Zwei Unterkategorien: Persistierend (≤ 4 Gelenke betroffen im Verlauf) Erweitert (> 4 Gelenke betroffen im Verlauf)	a,b,c,d,e
Polyarthritis, RF-	Arthritis in ≥ 5 Gelenken während der ersten 6 Monate der Erkrankung, RF negativ	a,b,c,d,e
Polyarthritis, RF+	Arthritis in ≥ 5 Gelenken während der ersten 6 Monate der Erkrankung, RF positiv in mindestens 2 Tests im Abstand von mindestens 3 Monaten	a,b,c,d,e
Psoriasis-Arthritis	Arthritis + Psoriasis oder Arthritis und mindestens 2 der folgenden Kriterien: Daktylitis Nagelauffälligkeiten (Tüpfel oder Onycholyse) Ärztlich bestätigte Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades	b,c,d,e
Enthesitis-assoziierte Arthritis	Arthritis + Enthesitis oder Arthritis oder Enthesitis mit mindestens zwei der folgenden Kriterien: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/oder entzündlicher Rückenschmerz im Lumbosakralbereich Akute (symptomatische) Uveitis anterior Männlicher Patient mit Erkrankungsalter > 6 Jahre HLA-B27 assoziierte Erkrankung bei einem Angehörigen 1. Grades	a,d,e
Unklassifizierbare Arthritis	Arthritis, die keine oder mehrere der oben genannten Kategorien erfüllt	

Ausschlusskriterien:

- (a) Ärztlich gesicherte Psoriasis beim Patienten selbst oder bei einem Verwandten 1. Grades
- (b) Arthritis bei einem HLA-B27+ Jungen mit Krankheitsbeginn nach dem 6. Lebensjahr
- (c) Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter Syndrom, akute anteriore Uveitis bei einem Verwandten 1. Grades
- (d) Rheumafaktor-Nachweis bei 2 Untersuchungen im Abstand von mindestens 3 Monaten
- (e) Zeichen der systemischen Arthritis

RF+ = Rheumafaktor positiv. RF- = Rheumafaktor negativ

1.1.2 Krankheitsbild

Die Ausprägung der JIA unterscheidet sich zwischen den einzelnen Untergruppen. Im Folgenden werden die Charakteristika der verschiedenen Untergruppen besprochen.

Systemische Arthritis

Bereits 1897 beschrieb Sir George F. Still eine systemische Form der Arthritis anhand von 22 Fällen. Er erwähnte Fieber, Lymphadenopathie und Splenomegalie als definierende Symptome (7). Heute gilt die Trias aus wiederkehrenden Fieberschüben, einem typischen lachsfarbenen Exanthem und Arthritis als klassisch für die auch als ‚Morbus Still‘ bekannte systemische Arthritis (1).

Bei dieser handelt es sich um ein potentiell lebensbedrohliches autoinflammatorisches Syndrom, das aufgrund seiner Seltenheit zu den ‚Orphan Diseases‘¹ gezählt wird. Man geht davon aus, dass 6% der JIA-Patienten in Deutschland von der systemischen Arthritis betroffen sind, wobei weder für Alter noch Geschlecht Häufungen beobachtet wurden (8). Betroffene Kinder präsentieren sich oft in deutlich beeinträchtigtem Zustand mit mehrmals täglichen Fieberspitzen bis 40° Celsius, Gelenkschmerzen und Anämie (9). Die Arthritis kann sich erst Wochen bzw. Monate nach Beginn der Erkrankung manifestieren, dementsprechend schwierig ist die klinische Diagnose (10). Wichtige Differentialdiagnosen umfassen bakterielle oder virale Infektionen, rheumatisches Fieber, Vaskulitiden und maligne Prozesse (2).

Zu den schweren Komplikationen zählt neben Perikarditis und Amyloidose vor allem das Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom: Hochaktivitierte Makrophagen können Hepatosplenomegalie, Leberversagen, intravasale Blutgerinnung und neurologische Ausfälle hervorrufen (9). Im Langzeitverlauf ist die systemische Arthritis zudem relativ häufig mit Wachstumsstörungen und destruierender Polyarthritis assoziiert (Tabelle 1.4), es handelt sich deshalb um die schwerwiegendste Unterform der JIA (10).

Oligoarthritis

Die Oligoarthritis ist die häufigste Form der JIA in Europa (8) und gleichzeitig die mit der besten Prognose (11). Am häufigsten betroffen sind Mädchen (Tabelle 1.2) mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 2 und 3 Jahren – man bezeichnet diese Form

¹ Unter Orphan Diseases versteht man Krankheiten, die so selten sind, dass sie in einer durchschnittlichen Allgemeinanzpraxis höchstens einmal pro Jahr vorkommen. Charakteristisch sind häufig schwere Verläufe und mangelnde Therapiemöglichkeiten.

deshalb auch als „Kleinmädchenrheuma“ (12). Die Erkrankung betrifft meist die untere Extremität: Knie, Sprunggelenk und Zehengelenke sind in absteigender Reihenfolge die am häufigsten befallenen Gelenke. Darauf folgen Ellenbogen, Hand- und Fingergelenke (13).

Resultat der Arthritis können bei chronischem Verlauf Muskelatrophien und Wachstumseinschränkungen sein (1). Zudem ist die Oligoarthritis die Unterform mit der größten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Uveitis (14). Entscheidend für die Prognose ist, ob die Arthritis nach den ersten sechs Monaten auf weniger als vier Gelenke beschränkt bleibt oder zur erweiterten Oligoarthritis wird: Bei Ausweitung auf mehr als 4 Gelenke ist die Prognose wesentlich schlechter und eher mit der der Polyarthritis zu vergleichen (15).

Polyarthritis

Polyartikuläre Formen sind von einem häufig symmetrischen Befall der Hand-, Finger- und Fußgelenke gekennzeichnet. Eine ausgeprägte Morgensteifigkeit ist typisch (3). Insgesamt ähnelt die polyartikuläre Form der JIA am ehesten der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen, wobei bei Kindern der Rheumafaktor meist negativ ist. Bei etwa 30% kommt es im Langzeitverlauf zu einer Serokonversion (Rheumafaktor wird positiv) und damit zu einer Verschlechterung der Prognose (16).

Ein positiver Rheumafaktor ist mit einem rasch fortschreitenden Verlauf inklusive Gelenkdestruktionen assoziiert (11). Eine Uveitis wird seltener beobachtet (14). Als extraartikuläre Symptome können Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Müdigkeit und subfebrile Temperaturen auftreten (17).

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis tritt bei Kindern vor allem entweder im Vorschulalter oder um das zehnte Lebensjahr herum auf und ist insgesamt eine seltene Erkrankung (18). Eine australische Studie mit 1262 Fällen zeigte in 74% eine positive Familienanamnese (19). Die medizinische Vorgeschichte ist von großer Bedeutung für die klinische Abgrenzung zur Oligoarthritis: Diese fällt oft schwer, da Gelenkbefalls-Muster und Prognose der Oligoarthritis ähneln. Die Psoriasis (Schuppenflechte) als krankheitsdefinierendes Kriterium kann sich auch erst Jahre nach der Beginn der Arthritis manifestieren (3). Patienten mit Psoriasis-Arthritis neigen zudem zur Daktylitis (Entzündung von Fingern oder Zehen) und Onycholyse (Ablösung der Nägel) (18). Ob es sich bei der Psoriasis-

Arthritis tatsächlich um eine eigenständige Untergruppe der JIA handelt oder ob sie eher als Unterform der Oligoarthritis anzusehen ist, bleibt umstritten (2).

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis ist die einzige Unterform der JIA, die vermehrt bei Jungen vorkommt (relative Häufigkeit 70%, Tabelle 1.2). Der Altersgipfel liegt bei ca. zehn Jahren, daher wird diese Unterform der JIA auch als „Großjugenrheuma“ bezeichnet (12). Initial manifestiert sich die Erkrankung meist als Arthritis der Gelenke der unteren Extremitäten, begleitet von Enthesitis (Sehnen- oder Sehnenscheiden-Entzündung). Beschwerden der Lumbosakral- oder Sakroiliakalregion bestehen zu Beginn nur bei etwa jedem vierten Patienten (20).

Ebenso wie der Morbus Bechterew bei Erwachsenen ist die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern mit dem Human Leukozyte Antigen B27 (HLA-B27) Gen assoziiert (31, 32). Eine Langzeitbeobachtung ergab, dass sich im Verlauf bei ca. 39% eine ankylosierende Spondylitis im Sinne eines Morbus Bechterew entwickelt (21). Unter anderem dadurch weist die Enthesitis-assoziierte Arthritis neben der Polyarthritis und der systemischen Arthritis die schlechteste Prognose auf (22).

1.1.3 Epidemiologie

Internationale Meta-Analysen zeigen große Unterschiede in der Inzidenz und Prävalenz der JIA zwischen einzelnen epidemiologischen Studien aus verschiedenen Ländern (23). Dies kann zum Teil durch ethnische Unterschiede und Umwelteinflüsse, zum Teil aber auch durch die unterschiedlich genaue Erfassung der Fälle in den einzelnen Ländern erklärt werden (24, 25). Für Europa wird eine Inzidenz von 10 pro 100.000 und Jahr und eine Prävalenz von 100 pro 100.000 angenommen. In Deutschland geht man von 1.400 Neuerkrankungen pro Jahr und einer Anzahl von 14.000 erkrankten Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren aus (8). Die JIA ist damit die häufigste chronisch-entzündliche Rheuma-Erkrankung des Kindesalters in Deutschland (26).

Eine Follow-Up Studie des Deutschen Rheumaforschungszentrums schätzt die jährlichen direkten und indirekten Kosten für Gesellschaft und Gesundheitssystem pro JIA-Patienten auf 3.500 Euro (27). Multipliziert mit der geschätzten Anzahl von 14.000 erkrankten Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren in Deutschland (8) entspricht das allein für diese Altersgruppe einer Summe von 49 Millionen Euro pro Jahr. Den Zahlen der Deutschen Kinderrheumakerndokumentation zufolge weisen ungefähr die Hälfte der

JIA-Patienten auch als Erwachsene eine aktive Erkrankung auf, insgesamt liegen somit die Patientenzahlen und damit auch die Kosten noch deutlich höher (21, 28).

Tabelle 1.2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der JIA-Untergruppen in Deutschland: Die Oligoarthritis ist mit einem Anteil von 52% die häufigste Form. Mädchen sind – wie auch in anderen Ländern – insgesamt aus bisher nicht bekannten Gründen häufiger betroffen als Jungen, wobei die Geschlechterverteilung ebenso wie das mittlere Erkrankungsalter über die verschiedenen Untergruppen variiert.

Tabelle 1.2: Verteilung der JIA-Unterkategorien, adaptiert nach Minden *et al.* (8)

Kategorie	Relativer Anteil (%)	Mädchen (%)	Durchschnittliches Erkrankungsalter (Jahre)
Systemische Arthritis	6	50	5
Oligoarthritis	52	69	4
Polyarthritis, RF-	13	76	7
Polyarthritis, RF+	2	83	12
Psoriasis-Arthritis	8	64	7
Enthesitis-assoziierte Arthritis	12	30	10
Unklassifizierbare Arthritis	8	64	9
JIA insgesamt	100	64	6

Daten aus dem Deutschen JIA-Register (N=3.510).

RF+ = Rheumafaktor positiv. RF- = Rheumafaktor negativ

1.1.4 Ätiologie

Die Ätiologie der JIA ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Einige Studien deuten jedoch darauf hin, dass die Erkrankung bei einer polygenetisch vererbten Veranlagung durch Umweltfaktoren wie Infektionen oder psychischen und physischen Stress getriggert werden kann (12, 16). Sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem spielen dabei eine Rolle und sind vermutlich bei verschiedenen Untergruppen unterschiedlich zu gewichten (29) (Kapitel 1.1.5).

Das unter Geschwistern gehäufte Auftreten der JIA weist auf eine genetische Veranlagung hin, die Vielzahl der Subtypen schließt allerdings einen einzelnen Gendefekt aus (12). In den letzten Jahren wurde für mehrere Polymorphismen in Genen des Immunsystems gezeigt, dass diese mit einer Prädisposition für JIA verbunden sind

(30). Der Begriff Suszeptibilitätsrisiko beschreibt in diesem Zusammenhang eine erhöhte Empfänglichkeit für die Erkrankung. Erkenntnisse in diesem Bereich könnten in Zukunft nicht nur für Diagnostik und Prognose-Stellung, sondern auch für die Früherkennung gefährdeter Kinder eingesetzt werden (16). Durch gezielte Vorsorgeuntersuchungen bei Kindern mit erhöhtem Risiko könnte die Diagnose früher gestellt und durch früher einsetzende Therapie schwere Verläufe verhindert werden.

Die größte bisher bekannte genetische Assoziation besteht zwischen dem Human Leukozyte Antigen B27 (HLA-B27) Gen und der Enthesitits-assoziierten Arthritis. Das HLA-B27 Gen ist bei Erwachsenen mit Morbus Bechterew assoziiert (31, 32). Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphisms/ SNPs) wurden für Psoriasis-Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis (33), systemische Arthritis (34-37) und Oligoarthritis (38, 39) nachgewiesen. Die juvenilen Polyarthritiden entsprechen dagegen genetisch einer sehr früh einsetzenden Rheumatoiden Arthritis (16).

Als auslösende Faktoren der JIA wurden immer wieder vorangegangene virale und bakterielle Infektionen untersucht, ein eindeutiger Zusammenhang mit einem bestimmten Erreger konnte bis heute allerdings nicht nachgewiesen werden (12, 29, 40). Die stärkste Evidenz liegt für Parvovirus B19 vor (41, 42), der mögliche Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Streptokokken der Klasse A und JIA wird diskutiert (43). Weitere vermutete Risikofaktoren sind Rauchen während der Schwangerschaft (44) und Stress (45), ein hinreichender Nachweis steht jeweils aber noch aus.

1.1.5 Pathogenese

Das menschliche Immunsystem besteht aus einem angeborenen und einem adaptiven Teil. Zum angeborenen Immunsystem zählen Makrophagen, Granulozyten und das Komplementsystem: Es erkennt körperfremdes Material anhand bestimmter Oberflächenmerkmale. Das adaptive Immunsystem hingegen wird aus B- und T-Lymphozyten gebildet und zeichnet sich durch die Ausprägung spezifischer Antigenrezeptoren aus, die den Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses ermöglichen (12). Bei der Pathogenese der JIA scheint das adaptive Immunsystem die Hauptrolle zu spielen: Für diese Hypothese spricht, dass sich bei JIA-Patienten hoch aktive T-Lymphozyten in der Synovia der betroffenen Gelenke nachweisen lassen, die als Auslöser der Gelenksentzündung angesehen werden können (46-48).

Die Pathogenese der systemischen JIA unterscheidet sich hierin jedoch von den anderen Untergruppen. Es handelt sich eher um eine autoinflammatorische als um eine autoimmunvermittelte Erkrankung (49). Das bedeutet, dass die Entzündungsreaktion bei der systemischen JIA vermutlich durch das Zusammenspiel von lokalen Entzündungsmediatoren und den Zellen des angeborenen Immunsystems (Makrophagen und Granulozyten) hervorgerufen wird (12). Diskutiert wird eine Beteiligung des sogenannten Inflammasoms: Dieser Proteinkomplex wird in Makrophagen als Reaktion auf verschiedene Reize gebildet und löst über eine Signalkaskade eine Entzündungsreaktion aus. Das Inflammasom ist auch an der Entstehung von anderen Fiebersyndromen beteiligt (50).

Die klare Abgrenzung zwischen dem angeborenem und dem adaptivem Immunsystem ist bei der Pathogenese der JIA allerdings umstritten, die Rolle von Interaktionen zwischen den einzelnen Bestandteilen des Immunsystems ist für die Entstehung der entzündlichen Prozesse noch nicht ausreichend verstanden (16, 51, 52).

1.1.6 Therapie

Eine kurative Therapie der JIA steht bis heute nicht zur Verfügung. Die Ziele der Therapie sind deshalb eine möglichst effektive Kontrolle der Symptome, die Vermeidung von Langzeitschäden und die Ermöglichung einer weitgehend störungsfreien Entwicklung des Kindes (53) – im Vordergrund steht die Erhaltung einer möglichst hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (54). Grundsätzlich sollte möglichst früh großer Wert auf supportive Maßnahmen wie Physiotherapie, Ergotherapie und physikalische Medizin gelegt werden. Schmerzadaptierter Sport und Bewegung sind ebenso zu empfehlen wie psychologische und sozialpädagogische Betreuung und Eltern- sowie Patientenschulung (53).

Tabelle 1.3 zeigt beispielhafte Therapie-Algorithmen für verschiedene Unterformen der JIA. Als medikamentöse Basistherapie werden bei allen Formen der Erkrankung nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) wie Naproxen und Ibuprofen eingesetzt. Ein Drittel der Patienten erreicht unter der Therapie mit NSAR eine ausreichende Symptomkontrolle. Tritt nach acht bis zwölf Wochen keine Besserung der Symptomatik ein, muss die Therapie erweitert werden (55).

Besonders bei akuten und oligoartikulär verlaufenden Formen ist eine intraartikuläre Cortison-Applikation sinnvoll. In bis zu 60% der Fälle bleibt das so behandelte Gelenk

mindestens sechs Monate beschwerdefrei (56). Kann die Erkrankung damit nicht kontrolliert werden, ist niedrig dosiertes Methotrexat (MTX) das Mittel der Wahl. Dieses Zytostatikum entfaltet seine volle Wirkung zwar erst bis zu sechs Monate nach Behandlungsbeginn, führt jedoch dann in 60-70% der Fälle zu einer befriedigenden Symptomkontrolle und kann auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen (57, 58).

Bei inadäquatem Ansprechen stehen seit ca. zehn Jahren zusätzlich Biologika wie die Tumor-Nekrose-Faktor-Blocker (TNF-Blocker) Etanercept und Adalimumab zur Verfügung (59). Sie greifen sehr gezielt in die körpereigenen Mechanismen der Entzündungssteuerung ein und ermöglichen so die Behandlung von Fällen, die durch die konventionelle Therapie nicht ausreichend kontrollierbar sind. Biologika bleiben jedoch aufgrund des großen Nebenwirkungsspektrums, den hohen Kosten und dem Verdacht auf eine Erhöhung des Krebsrisikos therapierefraktären Verläufen vorbehalten (60).

Reservetherapeutika für bestimmte Konstellationen sind die Immunsuppressiva Azathioprin, Leflunomid und Ciclosporin, das Zytostatikum Cyclophosphamid und das Malaria-Mittel Hydroxychloroquin (55). Als ultima Ratio kann bei sehr schweren Verläufen eine autologe Stammzell-Transplantation indiziert sein. Aufgrund der sehr ernststen Komplikationen bis hin zum Tod ist diese Abwägung jedoch sehr sorgfältig zu treffen (55).

Tabelle 1.3: Algorithmus der Pharmakotherapie verschiedener JIA-Formen, adaptiert nach Weller/Huppertz (55)

	Oligoarthritis	Polyarthritis	Systemische Arthritis
Basistherapie	NSAR	NSAR + MTX (Standard-Dosis)	NSAR + orale Steroide
Bei ungenügendem Ansprechen zusätzlich	↓	↓	↓
	+ Intraarthikuläre Steroide	+ MTX (erhöhte Dosis)	+ MTX
Bei ungenügendem Ansprechen zusätzlich oder alternativ	↓	↓	↓
	Hydroxychloroquin	TNF-Blocker	Azathioprin
Bei ungenügendem Ansprechen zusätzlich oder alternativ	↓	↓	↓
	MTX / Azathioprin	Systemische und intraartikuläre Steroide	TNF-Blocker
Bei ungenügendem Ansprechen zusätzlich oder alternativ	↓	↓	↓
	TNF-Blocker	Cyclosporin / Azathioprin	Cyclophosphamid

NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika. MTX = Methotrexat. TNF-Blocker = Tumor-Nekrose-Faktor-Blocker

1.1.7 Prognose

Die Prognose der JIA ist nicht vollständig geklärt (28). Fest steht, dass die JIA trotz Fortschritten in der Therapie eine ernste Diagnose bleibt: Sie kann schwere Funktionseinschränkungen verursachen, nimmt relativ häufig einen chronischen Verlauf und kann schwerwiegende Komplikationen mit sich führen (21). Die Remissionsraten variieren in Studien von 36 bis 84%, wobei Patienten mit Oligoarthritis die beste und Patienten mit Polyarthritis die schlechteste Chance auf eine vollständige Heilung

zu haben scheinen (28) (Tabelle 1.4). Eine neuere Studie aus Deutschland zeigt, dass durch eine rasche spezialisierte Therapie in einem Zentrum bei rund der Hälfte der Kinder innerhalb von einem Jahr eine vollständige Remission erreicht werden kann. Nicht erfasst wurde hierbei jedoch die Langzeit-Prognose (61). Insgesamt ist davon auszugehen, dass rund die Hälfte der Patienten die Beschwerden bis ins

Erwachsenenalter mit sich trägt (62). Besonders wichtig ist in diesem Kontext der koordinierte Übergang der medizinischen und psychosozialen Betreuung von der Kinderrheumatologie in die Gesundheitsbetreuung für Erwachsene (63, 64).

10% der Erkrankten entwickeln im Langzeitverlauf Gelenkerosionen bzw. Gelenkzerstörungen (entsprechend der Steinbrocker-Klassifikation III/IV). Häufig benötigen diese schon in jungen Jahren Gelenks-Prothesen (28). Daneben bestimmt oft eine Uveitis die Langzeitprognose: Sie tritt bei 10 bis 30% der Erkrankten im Verlauf auf, besonders häufig bei Patienten mit Oligoarthritis (3). Insgesamt wird das Risiko der Erblindung aufgrund einer Uveitis für alle JIA-Patienten mit unter 1% angegeben (65).

Weitere mögliche Komplikationen sind Wachstumsstörungen, Amyloidose, Osteoporose und das potenziell lebensbedrohliche Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom bei der systemischen JIA (3). Zudem scheinen Patienten mit JIA ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen zu haben (66). Ob dieses Risiko in Zusammenhang mit der Gabe von Biologika steht, wird noch diskutiert (67, 68).

Tabelle 1.4: Prognose verschiedener JIA-Untergruppen

Untergruppe	Remission (%) (11)	Uveitis (%) (14)	Gelenkerosion (%) (28)	Körpergröße ≥ 2 SD unter Durchschnitt (%) (62)
Oligoarthritis	50	19-33	0,5-7	Nicht angegeben
Polyarthritis	15	3-5	5-12	11
Systemische Arthritis	40	1	7-30	41
Enthesitis-assoziierte Arthritis	44	7	Nicht angegeben	Nicht angegeben
Psoriasis-Arthritis	Nicht angegeben	10	Nicht angegeben	Nicht angegeben

SD = Standardabweichung

Als Prädiktoren für eine schlechtere Prognose wurden weibliches Geschlecht, polyartikulärer Befall, positiver Rheumafaktor und erhöhte Entzündungswerte identifiziert (69).

1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1.2.1 Definition

Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist Lebensqualität „die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (70). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität beschreibt nur einen Teilaspekt der allgemeinen Lebensqualität, für die außerdem unter anderem Wohlstand, Kultur, sozialer Status und Bildung eine Rolle spielen. Die Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität leitet sich von der WHO-Definition der Gesundheit ab und umfasst physische Gesundheit, psychisches Wohlbefinden und soziale Integration (71). In dieser Arbeit werden im Folgenden die Begriffe „Lebensqualität“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ synonym verwendet.

1.2.2 Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist im medizinischen Kontext sowohl für die Abschätzung der Kosten-Effizienz im Gesundheitswesen als auch für die Prognose von Erkrankungen von Bedeutung (72). Zu diesem Zweck existieren verschiedene Messinstrumente, keines davon kann alleinige Geltung für sich beanspruchen (73). Das international am häufigsten eingesetzte generische (krankheitsunspezifische) Maß der Lebensqualität ist der Short-Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) bzw. seine verkürzte Form (SF-12). Gemessen wird ein Profil der Lebensqualität in acht Dimensionen, die jeweils einzeln ausgewertet werden müssen. Geeignet ist der Fragebogen ab einem Alter von 14 Jahren (74-77).

Als Alternative zum SF-36 hat sich der Lebensqualitäts-Fragebogen der EuroQoL-Gruppe (EQ-5D) etabliert (78). Gemeinsamkeiten und Unterschiede von SF-36 bzw. SF-12 und EQ-5D fasst Tabelle 1.5 zusammen. Die Einfachheit und Klarheit der Anwendung, die kurze Bearbeitungsdauer, die gute Eignung für eine breite Population von Gesunden bis hin zu chronisch Erkrankten und die Möglichkeit, einen Gesamt-Score für die Lebensqualität zu bilden erklären die zunehmende Beliebtheit des EQ-5D (79, 80).

Ursprünglich für Erwachsene ab 18 Jahren konzipiert, ist der EQ-5D mittlerweile auch für Kinder validiert. Bei jüngeren Kindern lieferten in Validierungsstudien Stellvertreter-Antworten der Eltern gute Ergebnisse (81, 82). Zudem scheint der EQ-5D

besser für schwere Einschränkungen der Lebensqualität geeignet zu sein als der SF-36 (83). Aufgrund dieser Vorteile wurde für das Studiendesign der vorliegenden Arbeit der EQ-5D Fragebogen gewählt. Dieser wird im folgenden Kapitel näher beschrieben.

Tabelle 1.5: Vergleich von SF-36/SF-12 und EQ-5D, adaptiert nach Busse (84)

	SF-36 / Kurzform SF-12	EQ-5D
Dimensionen der Lebensqualität	SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion (körperlich), Rollenfunktion (emotional), soziale Funktion, psychisches Wohlbefinden, Schmerz, Vitalität, allgemeine Gesundheitswahrnehmung SF-12: Körperliche und psychische Summenskala	Beweglichkeit/ Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz und körperliche Beschwerden, Angst/ Niedergeschlagenheit Allgemeiner Gesundheitszustand
Anzahl Items	36 (SF-12: 12)	5
Skalierung der Items	Likert-Skalen mit 2,3,5 bzw. 6 Antwortmöglichkeiten	Dreidimensionale Likert-Skalen VAS zum allgemeinen Gesundheitszustand
Zeitbezug der Fragen	Letzte vier Wochen	Zeitpunkt der Befragung
Aggregation innerhalb einzelner Dimensionen	Ja, Durchschnittsbildung (nur SF-36)	Nein, Dimensionen sind nicht unterteilt
Aggregation insgesamt	nein	Ja, Index-Bildung nach Time trade off Methode ¹
Befragungsart	schriftlich	schriftlich
Ungefähre Bearbeitungsdauer	10 Minuten (SF-12: 2-3 Minuten)	2-3 Minuten

VAS=Visuelle Analogskala

¹ Die Time trade off Methode bewertet Gesundheitszustände mit Hilfe der Frage: „Auf wie viele Lebensjahre würden Sie verzichten, wenn Sie dafür statt in dem beschriebenen Gesundheitszustand in vollkommener Gesundheit leben könnten?“ Durch diese Quantifizierung können spezifische Gesundheitszustände zu einem Index aggregiert werden.

1.2.3 Der EuroQoL-Fragebogen (EQ-5D)

Der EQ-5D ist ein standardisierter Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in fünf Dimensionen:

- Beweglichkeit/ Mobilität
- die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen
- Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit)
- Schmerzen/ körperliche Beschwerden
- Angst/ Niedergeschlagenheit

In der Version EQ-5D-3L werden drei Ausprägungen je Dimension vorgelegt: In jeder der Dimensionen können die Befragten keine, mittlere oder extreme Probleme angeben. Insgesamt sind so theoretisch 243 (3^5) Gesundheitszustände möglich.

Im zweiten Teil schätzen die Teilnehmer ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 ein, wobei 0 dem schlechtesten und 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht (78).

Der Fragebogen wurde 1987 von der EuroQol Group mit Sitz in Rotterdam entwickelt. Beteiligt war eine internationale interdisziplinäre Gruppe bestehend aus Medizinern, Psychologen, Philosophen, Ökonomen, Pflegern und Soziologen aus Finnland, den Niederlanden, Großbritannien, Norwegen und Schweden (85). Seit 1990 steht eine englische und seit 1998 eine deutsche Version zur Verfügung (86). Mittlerweile liegt der EQ-5D in über 150 Übersetzungen vor. Es existiert eine Version für Kinder (EQ-5D Y) sowie eine Version mit fünf statt drei Ausprägungen pro Dimension (EQ-5D-5L) (87).

Score-Bildung nach dem Time trade off (TTO) Verfahren

Um die fünf Dimensionen des EQ-5D in einen Index zu überführen, wurde von Greiner 2005 ein mathematisches Modell zur Berechnung eines Scores aus allen denkbaren Antwortkombinationen an der deutschen Bevölkerung validiert (88). Mit Hilfe dieses Modells wurden die Kategorien des EQ-5D in der vorliegenden Arbeit zu einem Score für die Lebensqualität zusammengefasst.

Greiner validierte den Score nach dem Time trade off (TTO) Verfahren: Dieses Verfahren leitet die qualitätskorrigierten Lebensjahre (quality adjusted life years;

QALY) aus der Antwort auf folgende Frage ab: Wie viele Lebensjahre bin ich bereit herzugeben, wenn ich dafür stets ohne jede gesundheitliche Einschränkung lebe? Da diese Bewertung nationale Unterschiede aufweist, sind hierfür nationale Validierungen notwendig (89, 90).

Für Deutschland wurde diese Validierung des EQ-5D Fragebogens mit dem TTO-Verfahren im Jahr 2005 an 339 Teilnehmern einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe durchgeführt. Den Teilnehmern wurden dazu verschiedene Gesundheitszustände aus dem EQ-5D vorgelegt. Sie konnten sich entscheiden, ob sie lieber zehn Jahre mit der jeweiligen Gesundheitseinschränkung leben wollten oder entsprechend weniger Jahre in optimalem Gesundheitszustand. Notiert wurde jeweils die Differenz zwischen den von den Teilnehmern angegebenen Lebensjahren und den angebotenen zehn Lebensjahren.

Mit Hilfe dieser Differenz konnten die einzelnen Faktoren des EQ-5D entsprechend der Präferenzen der deutschen Bevölkerung gewichtet und schließlich in ein mathematisches Modell¹ überführt werden (88). Jede beliebige Antwortkonstellation lässt sich durch dieses Modell in einen Index von -1 bis 1 umrechnen, wobei 0 dem Tod und 1 dem optimalen Gesundheitszustand entspricht. Negative Werte bis -1 können dadurch zustande kommen, dass manche Gesundheitszustände als schlimmer als der sofortige Tod bewertet werden (91).

Die deutsche Normpopulation des EQ-5D

Befragungen von Stichproben aus der deutschen Bevölkerung mit dem EQ-5D gab es bereits 1998, jedoch waren die Stichproben verhältnismäßig klein und ermöglichten keine sinnvolle Aufgliederung nach Alter, Geschlecht oder sozialen Untergruppen (86, 92). Im Rahmen des deutschen Teils der European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) führten König et al. 2005 schließlich eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem EQ-5D an insgesamt 3.552 Teilnehmern einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe durch (90). Die Ergebnisse der Studie zeigen den Zusammenhang der Lebensqualität in Deutschland mit Alter, Geschlecht, Partnerbeziehung, Schulausbildungsdauer und Beschäftigungsstatus auf.

¹ $Y = \alpha + \beta_1 MO + \beta_2 SC + \beta_4 PD + \beta_6 M_2 + \beta_9 P_2 + \beta_{10} A_2 + \beta_{11} N_3$
 $\alpha = 0,999$; β =Gewichtungskoeffizient; MO=Mobilität; SC=Für sich selbst sorgen; PD=Schmerz; M_2 =extreme Probleme bei Mobilität; P_2 =extreme Probleme bei Schmerz; A_2 =extreme Probleme bei Angst; N_3 =extreme Probleme in einer beliebigen Kategorie

1.3 JIA und Lebensqualität

1.3.1 Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit JIA

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit JIA ist im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen deutlich eingeschränkt (93, 94). Es ist gut belegt, dass Kinder mit JIA vermehrt soziale Rückzugstendenzen und ängstlich-depressive Verstimmungen aufweisen (95). In einer Studie mit deutschen JIA-Patienten zeigten 2005 fast 20% der Teilnehmer derartige Verhaltensauffälligkeiten (96). Unter den 17-jährigen gaben 2006 in einer britischen Studie 2 von 3 Patienten depressive Tendenzen an (97). Es wurde gezeigt, dass vor allem Patienten mit systemischer JIA oder Polyarthritis eine deutlich verminderte Lebensqualität aufweisen, dies korreliert mit der Krankheitsdauer (98). Allerdings belegte eine Untersuchung aus den USA 2009, dass auch JIA-Patienten mit keinen oder nur milden Symptomen zu einem relevanten Anteil eine Einschränkung der Lebensqualität zeigten (99).

Zu beachten ist, dass Kinder und Jugendliche mit JIA durch ihre chronische Erkrankung auch Probleme in der Schule und in der psychosozialen Entwicklung haben können (100). Zudem wurden emotionale Probleme und Schwierigkeiten bei Beziehungen mit Gleichaltrigen beobachtet, weil es den Erkrankten schwerfiel, über ihre Beeinträchtigung zu sprechen (101).

1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Langzeitverlauf

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von erwachsenen JIA-Patienten ist die Studienlage weder so umfangreich noch so eindeutig wie bei Kindern und Jugendlichen. Ein möglicher Grund ist, dass diese Patienten meist nicht mehr in JIA-Zentren behandelt werden und so schwerer zu rekrutieren sind – die wenigen vorliegenden Studien wurden an einer relativ kleinen Anzahl Teilnehmern (N zwischen 32 und 123) durchgeführt (100, 102-104).

Tabelle 1.6 zeigt einen Überblick über alle Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von JIA-Patienten aus den letzten zehn Jahren, die eine Datenbank-Recherche bei MEDLINE (**Medical Literature Analysis and Retrieval System Online**) und Web of Science mit den Suchbegriffen „juvenile idiopathic arthritis“ bzw. „juvenile rheumatoid arthritis“ und „quality of life“ ergab.

Hierbei ergab eine Studie aus England 2003, dass erwachsene JIA-Patienten in allen untersuchten Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Schmerz, Funktion, Emotion, soziale Isolation, Vitalität und allgemeine Gesundheit) schlechter abschnitten als die Vergleichsgruppe (102). Dies war umso mehr der Fall je länger die Erkrankung andauerte. Außerdem wurde bei ihnen eine hohe Arbeitslosenrate aufgezeichnet. Eine niederländische Studie wies 2012 darauf hin, dass vor allem junge Patienten, die wegen ihrer JIA-Erkrankung eine Berufsunfähigkeits-Rente erhielten, erhebliche Einbußen der Lebensqualität und der psychosozialen Entwicklung aufwiesen (100). 1994 zeigten bei einer Studie in England 9 der 43 Teilnehmer klinische Zeichen einer Depression (105).

Demgegenüber fand sich in einer norwegischen Studie 2010 eine gute psychosoziale Funktion der JIA-Patienten, lediglich die physische Lebensqualität war eingeschränkt (93). Eine Studie aus Finnland zeigte 2005 mit Ausnahme der erweiterten Form der Oligo-Arthritis keine Einschränkung der allgemeinen Lebensqualität gegenüber der Vergleichspopulation (104).

Als Ursachen für diese teils widersprüchlichen Studienergebnisse kommen neben der geringen Studiengrößen und möglichen nationalen Unterschieden auch die Unterschiede im Durchschnittsalter der Teilnehmer, in den verwendeten Fragebögen und in der Auswahl der Studienpopulationen in Frage.

Tabelle 1.6: Überblick über Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit JIA

	Land	Zeit- raum	N (Patienten)	Alter (Jahre)	Mess- instrument	Ergebnis
(94)	International (32 Länder in Europa/ Latein- amerika)	1998- 2000	3.324	≤18	CHQ	QoL schlechter als Vergleichsgruppe, v.a. physisch
(93)	Niederlande	2009- 2010	152	6-18	PedsQL	QoL beeinträchtigt, Monitoring wichtig
(97)	Groß- britannien	2005- 2006	308	11-17	JAQQ	negativer Einfluss auf QoL
(98)	Marokko	2006- 2007	80	6-17	JAQQ	QoL schlecht bei syst. + Polyarthritis
(102)	England	1996- 2002	82	17-68	SF-36	Verschlechterung der QoL mit zunehmendem Alter
(99)	USA	2003- 2007	524	2-18	PedsQL	QoL schlecht auch bei inaktiver JIA
(95)	Serbien	2010	67	8-18	PedsQL	Depression z.T. für schlechte QoL verantwortlich
(100)	Niederlande	2003- 2004	43	22-31	SF-36	Risiko ein- geschränkter QoL
(96)	Deutschland	Nicht ange- geben	72	6-17	KINDL-R	QoL als Outcome- Parameter
(103)	Norwegen	2004	55	Durch- schnitt 27,4	SF-36	Physische QoL schlecht, keine psychosoziale Einschränkung
(104)	Finnland	Nicht ange- geben	123	Durch- schnitt 23	RAND 36	gute QoL, außer bei erweiterter Oligo- Arthritis
(106)	Mexiko	2003- 2004	32	>17	EQ-5D + SF-36	Einschränkung der QoL in allen Dimensionen

CHQ = Child Health Questionnaire, Erw. = Erwachsene, JAQQ = The Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire, KINDL-R = Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern, QoL = Lebensqualität (Quality of life), PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SF-36 = Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, syst. = systemische Arthritis

2. Zielsetzung

Aufgrund der vorliegenden internationalen Datenlage und fehlender Daten für Deutschland war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit JIA in Deutschland zu untersuchen. Im Rahmen der Garmisch-Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie zu malignen Erkrankungen bei ehemaligen Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (SEPIA-Studie) wurde deshalb die Lebensqualität im Querschnitt untersucht.

Die spezifischen Ziele waren

- die Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Teilnehmer im Vergleich mit einer deutschen Normpopulation;
- die Ermittlung von möglichen Einflussgrößen auf die Lebensqualität der JIA-Patienten, wie zum Beispiel Alter, Bildung, Dauer der Erkrankung oder Geschlecht.

Es sollte hierdurch besser verstanden werden, mit welchen Lebensqualitäts-Einschränkungen bei der Betreuung von chronisch betroffenen Patienten gerechnet werden muss und welche Krankheitsfolgen für diese verantwortlich sind. Ein weiteres Ziel war, Risikogruppen zu identifizieren, die besonderer Unterstützung bedürfen. Darüber hinaus sollte damit ein Beitrag zur besseren Information von betroffenen Kindern und deren Eltern geleistet werden.

3. Methoden

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit JIA wurde im Rahmen der SEPIA-Studie mittels Fragebogen erhoben. Außerdem wurde die Inzidenz von malignen Erkrankungen sowie der schulische und berufliche Werdegang der Teilnehmer untersucht. Im Folgenden wird nur auf die methodischen Aspekte eingegangen, die für die hier dargestellte Fragestellung wichtig waren.

3.1 Pilotstudien

Durchführbarkeit und Kosten der Studie wurden 2009-2010 in der Garmisch-Partenkirchener Pilotstudie zu Rheuma im Erwachsenenleben (GAP-RIEL-Studie) untersucht. Die GAP-RIEL-Studie bewertete das Studien-Design und die Umsetzung der Garmisch-Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie zu malignen Erkrankungen bei ehemaligen Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (SEPIA-Studie) als zielführend (107). Der Durchführung wurde am 22. September 2011 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München ein positives Votum erteilt.

Um die Verständlichkeit des auf Basis der Erfahrungen mit der GAP-RIEL-Pilotstudie optimierten Fragebogens zu testen, wurde er daraufhin zunächst an sechs Patienten der Poliklinik des Instituts für Arbeits- Sozial- und Umweltmedizin im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München erprobt.

Von 30. September bis 4. Oktober 2011 (ein halbes Jahr vor Durchführung der Hauptstudie) wurden 100 Patienten mit dem Fragebogen angeschrieben, um die Verständlichkeit, Akzeptanz sowie die Durchführbarkeit an dem eigentlichen Patientenkollektiv zu testen. Nach erfolgreichem Abschluss der Pilotphasen wurde mit der Hauptstudie begonnen.

3.2 Untersuchungskollektiv

Das Deutsche Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR) in Garmisch-Partenkirchen wurde 1952 gegründet und ist heute die europaweit größte Spezialklinik für Kinder- und Jugendrheumatologie. Patienten aus ganz Deutschland werden dort behandelt. 2004 wurde das Haus von einer Kinderklinik für Allgemeinpädiatrie mit dem Schwerpunkt Kinderreumatologie zu einem reinen Fachkrankenhaus für Kinder- und Jugendrheumatologie umgewandelt. Neben JIA zählen Kollagenosen, Vaskulitiden und

chronische Schmerzerkrankungen zu den häufigen Diagnosen im DZKJR. Das „Garmischer Therapiekonzept“ berücksichtigt medizinische, pflegerische, physio- und ergotherapeutische sowie sozialpsychologische Aspekte. Ein angegliedertes sozialpädiatrisches Zentrum übernimmt die ambulante Versorgung von chronisch erkrankten Kindern und Jugendlichen und legt den Schwerpunkt auf die Ermöglichung einer weitgehend normalen sozialen Entwicklung (108).

Das DZKJR führt ein vollständiges Register aller Patienten seit der Gründung im Jahr 1952. Von Beginn an war ein großer Teil der Patienten wegen JIA in Behandlung. Dieses Archiv des DZKJR wurde für die Rekrutierung der Studienteilnehmer herangezogen – alle Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Aussortiert wurden Fälle, bei denen bereits aus den Archivdaten eindeutig hervorging, dass keine JIA vorlag. Insgesamt umfasste das Untersuchungskollektiv zunächst 11440 Personen.

3.3 Fragebogen

Die GAP-RIEL Pilotstudie erreichte eine Response von 58% (107). Um den Rücklauf weiter zu steigern, wurde der Fragebogen für die SEPIA-Studie von 52 auf 23 Fragen (Anhang I) gekürzt. Die Bearbeitungsdauer wurde nach den Pilotstudien auf 5 bis 10 Minuten geschätzt.

Insgesamt war der Fragebogen in vier Teile gegliedert:

- Drei Fragen zu allgemeinen Personendaten
- Sechs Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Neun Fragen zur Krankheitsgeschichte
- Fünf ergänzende Fragen zur Raucheranamnese sowie schulischem und beruflichen Werdegang

3.3.1 Deskriptive Daten der Teilnehmer

Neben Alter und Geschlecht wurde abgefragt, ob der Teilnehmer den Fragebogen für sich selbst oder für eine andere Person ausfüllt, die minderjährig, verstorben oder aus gesundheitlichen Gründen nicht dazu in der Lage war. Diese Frage war nötig, um JIA-Patienten in die Studie aufzunehmen, die beispielsweise durch die Erkrankung erblindet waren und deswegen den Fragebogen nicht selbst ausfüllen konnten. Außerdem erhielten die Eltern Minderjähriger und die Angehörigen Verstorbener so die Möglichkeit, den Fragebogen auszufüllen.

3.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Fragebogen der EQ-5D und die EQ VAS integriert. Dabei handelt es sich um standardisierte und validierte Instrumente zur Erfassung der aktuellen Lebensqualität in fünf Dimensionen sowie mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) (78, 109) (Kapitel 1.2.3).

Der EQ-5D ist ein eingetragenes Warenzeichen der EuroQol Group. Die Verwendung in dieser Studie erfolgte nach offizieller Registrierung unter der Lizenz des EuroQol Executive Office.

3.3.3 Fragen zum Behandlungsgrund und zur Krankheitsgeschichte

In die Studienpopulation aufgenommen wurden nur JIA-Patienten. Die genauen Diagnosen waren jedoch in der Datenbank meist nicht angegeben. Durch die Fragen nach der Rheuma-Diagnose vor dem 16. Lebensjahr (ja/nein) und nach der im DZKJR behandelten Erkrankung (Freitextantwort) wurden deshalb Personen aussortiert, die wegen anderen Erkrankungen als JIA im DZKJR in Behandlung waren.

Des Weiteren wurde nach der aktuellen Behandlung (inkl. Medikamenteneinnahme) und dem Vorliegen eines Behindertenausweises gefragt, um die aktuelle Schwere der Rheuma-Erkrankung einzuschätzen.

Fragen zu Schulabschluss und Beruf sollten einen möglichen Einflussfaktor auf die Lebensqualität kontrollieren.

3.4 Untersuchungsablauf

3.4.1 Übernahme der Daten aus dem Patientenarchiv

Zunächst wurden die Patientendaten (Name, Adresse und Geburtsdatum) aus dem Archiv des DZKJR in eine MS ACCESS Datenbank (MS ACCESS 2000, Microsoft Corporation, USA) übertragen. 4342 Patienten waren vor 1995 und damit vor der Einführung der digitalen Patientenerfassung im DZKJR in Behandlung. Bei diesen Patienten wurden die vorhandenen Lochkarten per Hand in die MS ACCESS Datenbank eingegeben. Patientendaten ab 1995 waren bereits in elektronischer Form vorhanden. Patienten, die durch mehrfache Aufnahme im DZKJR doppelt in der Datenbank waren wurden dabei herausgefiltert und nur jeweils einmal übernommen.

3.4.2 Adressrecherche

Im Patientenarchiv des DZKJR waren die zum Aufnahmezeitpunkt aktuellen Adressen angegeben. Da man bei den älteren Daten davon ausgehen konnte, dass viele Patienten in der Zwischenzeit umgezogen waren, wurden die Patientenadressen bis 1994 vollständig bei den Einwohnermeldeämtern (EWMA) bzw. Bürgerbüros überprüft. Es handelte sich hierbei um 4342 Personen. Die EWMA wurden per Email oder per Post angeschrieben und erteilten die Melderegisterauskünfte als Amtshilfeersuchen in der Regel kostenlos. 415 Adressen ließen sich dabei nicht ermitteln (zum Beispiel aufgrund einer Auskunftssperre), 213 Personen stellten sich als verstorben heraus (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Adressrecherche der Patienten aus der Datenbank 1952-1994

	N	Anteil in %
Gesamt	4342	100
Aktuelle Adresse durch Meldeauskunft ermittelbar	3630	83,6
Ins Ausland verzogen	84	1,9
Verstorben	213	4,9
Nicht ermittelbar	415	9,6

Aus Gründen der Effizienz wurden bei den Patienten ab 1995 (N=6889) nur die Adressen derjenigen Patienten recherchiert, bei denen der Fragebogen beim ersten Versand nicht zustellbar war (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Adressrecherche der verzogenen Patienten aus der Datenbank 1995-2010

	N	Anteil in %
Beim ersten Versand nicht zustellbar	1847	100
Aktuelle Adresse durch Meldeauskunft ermittelbar	1634	88,5
Ins Ausland verzogen	62	3,4
Verstorben	40	2,1
Nicht ermittelbar	111	6,0

3.4.3 Hauptstudie

Nach Abschluss der ersten Adressrecherche (Datenbank 1952-1994) und den Pilotstudien wurden die verbleibenden 10519 Patienten des Untersuchungskollektivs am 19. Januar 2012 per Infopost angeschrieben.

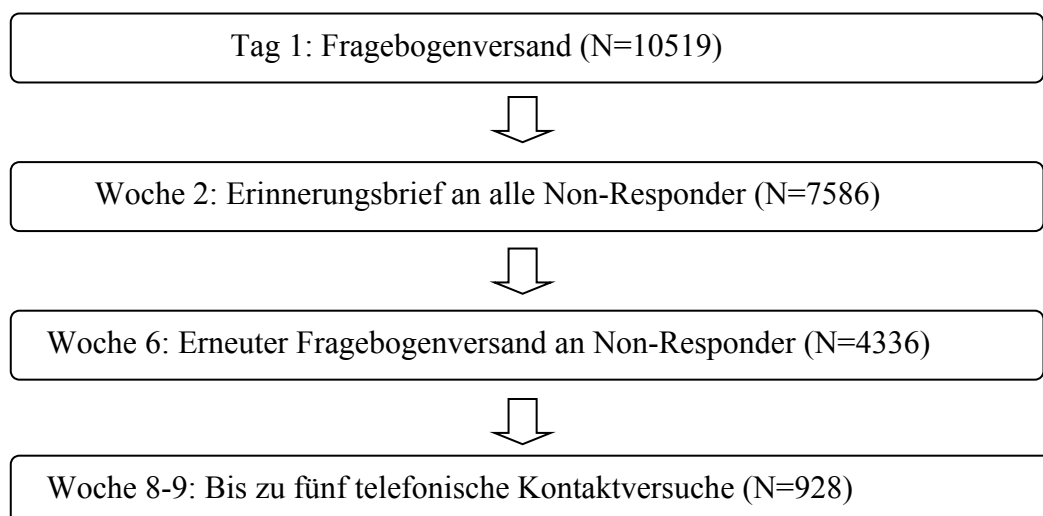
3293 der angeschriebenen Patienten waren zum Zeitpunkt des Erstanschreibens noch minderjährig – das Anschreiben ging in diesem Fall an die Eltern mit der Bitte, den Fragebogen für oder mit dem Patienten auszufüllen und die Einverständniserklärung zu unterschreiben.

Neben dem Fragebogen bestand die Sendung aus:

- Einem Anschreiben, das den Zweck der Studie sowie die Freiwilligkeit und Pseudonymisierung der Teilnahme beschrieb (Anhang I)
- Einem frankierten Rückumschlag
- Einer Einverständniserklärung (Anhang I)

Um eine möglichst hohe Rücklaufquote zu erreichen, wurden Non-Responder bis zu zwei Mal per Post erinnert (Anschreiben s. Anhang II). Zusätzlich erfolgten bis zu fünf telefonische Kontaktversuche, bei denen auch die Gründe für die Nichtteilnahme erhoben wurden. Die Telefonnummern waren in der ursprünglichen Datenbank nicht vorhanden und wurden im Online-Telefonverzeichnis „Das Örtliche“¹ anhand der Namen und bekannten Adressen recherchiert.

Der Versand lief nach folgendem Schema ab:



¹ <http://www.dasoertliche.de/>

Wie oben beschrieben, wurden die Adressen der Patienten, bei denen der Fragebogen in der ersten Runde nicht zustellbar war, über die EWMA nachrecherchiert (Tabelle 3.2). Diese Patienten wurden ab dem 19.04.2012 nach obigem Schema kontaktiert.

3.4.4 Dateneingabe

Die Eingabe der Fragebögen erfolgte in eine für die Studie erstellte MS ACCESS Datenbank (MS ACCESS 2000, Microsoft Corporation, USA). Zur Vermeidung von Fehlern wurde jeder Fragebogen von zwei Personen eingegeben und anschließend auf unterschiedliche Werte geprüft und gegebenenfalls korrigiert. Dieser Abgleich erfolgte mit Hilfe des Programms Synkronizer (Synkronizer 9.0, XL Consulting Ltd., Schweiz).

Die Codierung der Antworten war bei den meisten Fragen auf der gedruckten Version des Fragebogens vorgegeben. Für zusätzliche Codier-Regeln wurde ein Leitfaden erstellt, um die Eindeutigkeit der Dateneingabe zu gewährleisten.

Ein Sonderfall der Codierung ergab sich bei der EQ VAS Skala: Die angegebenen Werte von 0 bis 100 wurden einem Code von 0 bis 9 zugeordnet, wobei niedrige Werte einem besseren und hohe Werte einem schlechteren Gesundheitszustand entsprachen (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Codierung der EQ VAS Skala

Wert	100-91	90-81	80-71	70-61	60-51	50-41	40-31	30-21	20-11	10-0
Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Ausgewertet wurden alle Angaben, aus denen ein eindeutiger Wert auf der Skala hervorging, auch wenn der Teilnehmer die VAS nicht in der vorgesehenen Weise ausfüllte. Beispielsweise wurden somit Angaben als gültig gewertet, bei denen der Teilnehmer einen bestimmten Wert neben die Skala schrieb oder die Skala wie ein Thermometer benutzte und eine Linie vom unteren Ende bis zu einem bestimmten Punkt auf der Skala zog. Nicht gewertet wurden nicht eindeutige Angaben wie zum Beispiel das Ankreuzen mehrerer Werte oder eines Bereichs. Für die Auswertung wurde der Median als Cut-Off für einen besseren/ schlechteren Gesundheitszustand verwendet.

3.5 Statistische Auswertung

Für binäre, ordinale und nominale Daten wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt. Für kontinuierliche Parameter wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Die fünf Dimensionen des Euro-QoL-Fragebogens wurden unter Verwendung des Modells von Greiner *et al.* (88) in einen Score überführt (QoL-Score). Wie in Kapitel 1.2.3 beschrieben, resultierte daraus für jeden Teilnehmer ein Wert zwischen -1 und 1, welcher der aktuellen Lebensqualität entsprach. Eine optimale Lebensqualität erzielte dabei den Wert 1, der Wert 0 repräsentierte einen Zustand, der mit dem sofortigen Tod gleichgesetzt wird. Negative Werte konnten dadurch entstehen, dass es Gesundheitszustände gibt, denen in der Validierung durch Greiner der sofortige Tod vorgezogen wurde.

Die Teilnehmer wurden dann in zwei Gruppen eingeteilt: Anhand des Scores wurde zwischen einer Gruppe mit „hoher Lebensqualität“ und einer Gruppe mit „niedriger Lebensqualität“ unterschieden. Als Cut-off wurde dabei das 10er-Perzentil verwendet, das heißt die 90 Prozent der Teilnehmer mit dem höheren Score wurden der ersten Gruppe zugeordnet (QoL-Score \geq 10er Perzentil), die 10 Prozent mit dem schlechteren Score der zweiten (QoL-Score $<$ 10er Perzentil).

In einer bivariaten Analyse wurde der Zusammenhang verschiedener Faktoren (Alter, Geschlecht, Unterform der JIA, aktuelle Rheumabehandlung, Vorliegen eines Behindertenausweises, Schulbildung, Dauer der Erkrankung) mit der selbstberichteten Lebensqualität der JIA-Patienten untersucht. Von einer hohen Schulbildung wurde ausgegangen, wenn der Teilnehmer mindestens 12 Jahre eine Schule besucht hatte. Bei Teilnehmern unter 20 Jahren wurde gegebenenfalls der höchste Schulabschluss der Eltern verwendet.

Statistisch wurden die oben genannten Zusammenhänge mit dem Chi² Test überprüft. Alle Variablen, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p < 0,05$) mit dem Vorliegen eines QoL-Scores $<$ 10er Perzentil zeigten, wurden in die logistische Regression eingeschlossen. Eine weitere logistische Regression testete den Einfluss von Problemen in den einzelnen Kategorien des EQ-5D auf ein Vorliegen eines Wertes auf der VAS-Skala von 50% oder weniger. So sollte überprüft werden, welche

Einschränkungen für den selbst eingeschätzten Gesundheitszustand der Teilnehmer die größte Rolle spielten.

Um die Lebensqualität mit der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen, wurden die einzelnen Dimensionen des QoL-Fragebogens dichotomisiert (in „keine Probleme“ und „einige oder große Probleme“). Mit dem Chi² Test wurde überprüft, ob sich die Lebensqualität der JIA-Patienten statistisch signifikant von der Lebensqualität der Normpopulation (90) unterschied.

Die statistische Auswertung der Studie erfolgte unter Verwendung des Programms „Statistical Package for the Social Sciences“ 20.0 (IBM SPSS Statistics 20.0, USA) für Windows.

4. Ergebnisse

4.1 Rücklaufstatistik

Insgesamt wurden 6174 von ursprünglich 10619¹ (58,1%) versandten Fragebögen ausgefüllt. 1267 Fragebögen haben die Studienteilnehmer entweder nie erreicht oder der angeschriebene Patient war gesundheitlich nicht in der Lage, an der Studie teilzunehmen bzw. hatte kein Rheuma – diese Personen wurden als Ausfälle gewertet und nicht in die Netto-Stichprobe für die Studie eingerechnet. Damit errechnet sich eine Nettoresponse² von 66,0%. 3277 ehemalige Patienten nahmen nicht teil; am häufigsten, weil keine Telefonnummer ermittelt werden konnte. Weitere Gründe für Absagen und Ausfälle sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Tabelle 4.1: Teilnahmebereitschaft und Gründe für Nichtteilnahme

Kategorie	N	Anteil in %
Gesamt angeschrieben	10619	100
Ausfälle gesamt:	1267	11,9
Davon (bezogen auf Ausfälle gesamt)		
- Brief nicht zustellbar	131	10,3
- Unbekannt verzogen	112	8,8
- Proband verstorben	77	6,1
- Kein Rheuma	498	39,3
- Falsche Person angeschrieben ³	28	2,2
- Gesundheitlich nicht in der Lage	34	2,7
- Ins Ausland verzogen	118	9,3
- Sonstiges	269	21,2
Nettostichprobe	9352	100
Teilnehmer	6174	66,0
Absagen gesamt:	3278	34,0
Davon (bezogen auf Absagen gesamt)		
- Telefonnummer nicht gefunden	2228	68,0
- Fragebogen leer zurück	220	6,7
- Keine Zeit zur Studienteilnahme	184	5,6
- Kein Interesse an Studienteilnahme	306	9,3
- Telefonisch nicht erreicht (5 Versuche)	154	4,7
- Unzufrieden mit DZKJR	30	0,9
- Zweifel an der Studie	20	0,6
- Datenschutzbedenken	13	0,4
- Sonstiges	122	3,7

¹ Inklusive der 100 vorab versendeten Fragebögen der Pilotstudie

² Nettoresponse = Anzahl Teilnehmer / Netto-Stichprobe

³ Infolge Verwechslung durch EWMA

4.2 Deskriptive Beschreibung des Studienkollektivs

Insgesamt konnten 4079 der 6174 antwortenden Personen durch die Angaben im Fragebogen als ehemalige JIA-Patienten identifiziert werden; nur diese wurden in die Studiauswertung eingeschlossen. Ausgeschlossen wurde somit nachträglich aus dem Untersuchungskollektiv, wer laut Fragebogen nie eine Rheumaerkrankung hatte (N=636) oder wegen einer anderen rheumatischen Erkrankung im DZKJR behandelt worden war (N=883). Aussortiert wurden außerdem alle Personen, die auf dem Fragebogen nur „Rheuma“ angegeben hatten, ohne die exakte Diagnose zu nennen (N=246) oder überhaupt keine Angabe zur Art der Erkrankung gemacht hatten (N=328). Bei zwei Personen stellte sich heraus, dass sie den Fragebogen doppelt ausgefüllt hatten, diese wurden ebenfalls ausgeschlossen.

4.2.1 Alter, Geschlecht und Schulbildung

Der jüngste Teilnehmer war zwei, der älteste 74 Jahre alt bei einem Mittelwert von 26,5 Jahren. 66% der Teilnehmer waren weiblich. 26% der Teilnehmer gingen noch zur Schule, 36% besaßen das Abitur oder bereits einen Hochschulabschluss, 11% den Haupt- und 25% den Realschulabschluss (Tabelle 4.2).

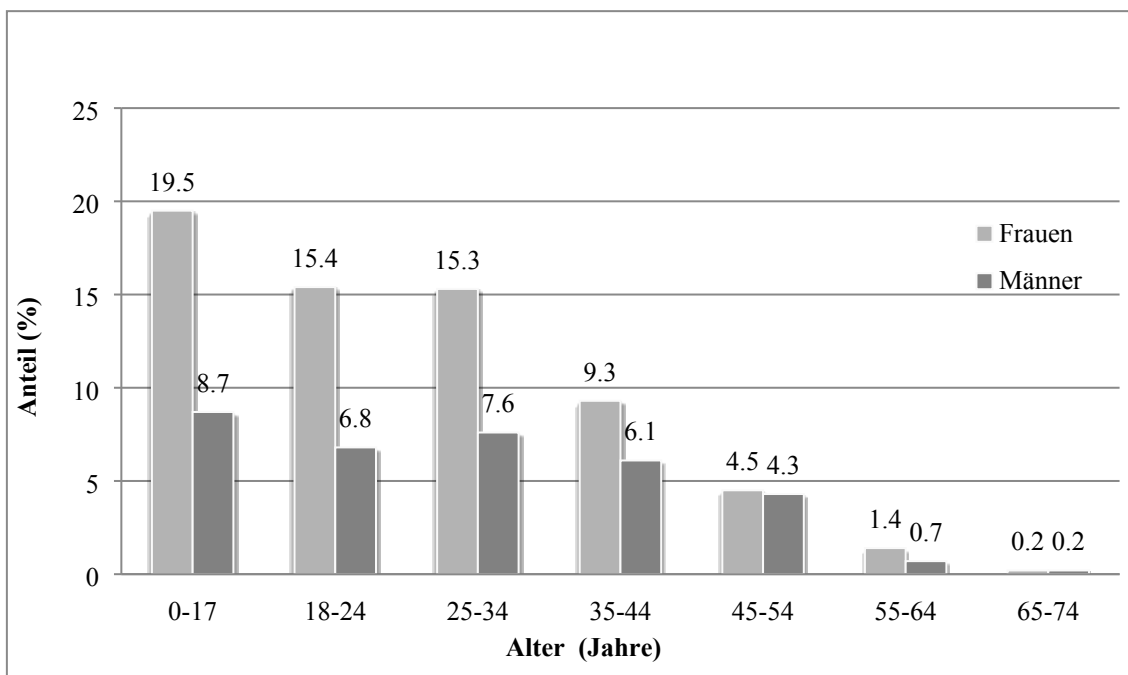
Tabelle 4.2: Deskriptive Beschreibung des Studienkollektivs

	N (fehlend)	N	Anteil in %
Gesamt		4079	
Frauen		2678	65,7
Höchster Schulabschluss	70		
- Hauptschule/ Volksschule		428	10,7
- Mittlere Reife/ Realschule		995	24,8
- Abitur/ Fachabitur		726	18,1
- Hochschule/ Fachhochschule		698	17,4
- Sonstiger Abschluss		87	2,2
- Kein Abschluss		31	0,8
- Noch in der Schule		1044	26,0
Bildung hoch¹	189	1987	51,1
Aktuell wegen JIA in Behandlung	2	2327	57,1
Aktuell Medikamenteneinnahme wegen JIA	6	2219	54,5
Behindertenausweis vorhanden	8	1279	31,9

¹ Mind. 12 Jahre Schulbildung, ggf. höchster Schulabschluss der Eltern (Kapitel 3.5)

Abbildung 4.1 zeigt die Verteilung der Teilnehmer über die einzelnen Altersgruppen: Über alle Altersgruppen hinweg nahmen mehr Frauen als Männer an der Untersuchung teil, die einzige Ausnahme war die Altersgruppe von 65-74 Jahren. Die Teilnehmerzahlen nahmen mit zunehmendem Alter ab.

Abbildung 4.1: Relative Teilnehmerzahlen in den einzelnen Altersgruppen stratifiziert nach Geschlecht



4.2.2 Deskriptive Angaben zum Erkrankungsverlauf

Die arithmetisch mittlere Zeit von der Aufnahme im DZKJR bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug 17,15 Jahre (Min 0, Max 60 Jahre). 57% der Teilnehmer waren immer noch wegen Rheuma in Behandlung, wobei 31% einen Behindertenausweis aufgrund von Rheuma-Folgeschäden hatten (Tabelle 4.2).

4.3 Lebensqualität

4.3.1 Deskriptive Auswertung der Lebensqualität

Bei der deskriptiven Auswertung der fünf Dimensionen des Euro-QoL Fragebogens zeigen sich einige bzw. starke Probleme vor allem in den Bereichen Schmerz (54,1%) und Angst/ Niedergeschlagenheit (25,2%). Aber auch bei Beweglichkeit/ Mobilität sowie allgemeinen Tätigkeiten fühlte sich ca. ein Fünftel der Patienten eingeschränkt (18,1% bzw. 20,3%) (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3: Deskriptive Auswertung der fünf Dimensionen der Lebensqualität aus dem Euro-QoL Fragebogen

	Fehlende Werte N	Keine Probleme N (%)	Einige Probleme N (%)	Große Probleme N (%)
Beweglichkeit/ Mobilität	7	3336 (81,9)	722 (17,7)	14 (0,3)
Für sich selbst sorgen	16	3774 (92,9)	252 (6,2)	37 (0,9)
Allgemeine Tätigkeiten	12	3242 (79,7)	782 (19,2)	43 (1,1)
Schmerz	17	1868 (46,0)	2038 (50,2)	156 (3,8)
Angst/ Niedergeschlagenheit	13	3043 (74,8)	943 (23,2)	80 (2,0)

Die Berechnung des QoL-Scores aus den fünf Kategorien ergab eine Häufung am oberen Ende der Skala: 90% der Teilnehmer erreichten Werte von 0,701 bis 1, der Rest verteilte sich zwischen -0,14 bis 0,701 (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Deskriptive Ergebnisse des Euro-QoL Scores

Mittelwert	SD	Min	Max	10er-Perzentil
0,885	0,177	-0,14	0,999	0,701

Fehlende Werte: N=43

Bei der visuellen Analog-Skala der Lebensqualität ordnete sich über die Hälfte der Teilnehmer bei 81-100% Lebensqualität ein (Tabelle 4.5). Bei 67 Teilnehmern (1,6%)

war die VAS nicht auswertbar, weil die Skala nicht eindeutig bzw. überhaupt nicht ausgefüllt war.

Tabelle 4.5: Deskriptive Ergebnisse der Visuellen Analog-Skala des EQ-5D¹

EQ VAS	91-100	81-90	71-80	61-70	51-60	41-50	31-40	21-30	11-20	0-10
N	1004	1021	782	454	245	211	152	104	25	14
%	25,0	25,4	19,5	11,3	6,1	5,2	3,8	2,6	0,6	0,3

Fehlende Werte: N=67

4.3.2 Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Variablen Geschlecht, Bildung, Alter, Dauer seit Diagnose, aktuelle Rheumabehandlung, Medikamenteneinnahme sowie dem Vorliegen eines Behindertenausweises mit einem QoL-Score unterhalb der 10er Perzentile (Tabelle 4.6). Eine schlechtere Lebensqualität ließ sich im Vergleich zu jüngeren Patienten ab der Altersgruppe von 25-34 Jahren statistisch signifikant nachweisen, mit zunehmendem Alter wurde diese Assoziation noch deutlicher. Frauen gaben häufiger eine Einschränkung der Lebensqualität an als Männer. Außerdem gaben Teilnehmer mit Behindertenausweis und Patienten unter fortgeführter Rheuma-Therapie eine stärker eingeschränkte Lebensqualität an. Teilnehmer mit einem höheren Bildungsgrad hatten eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität als Teilnehmer mit weniger als zwölf Jahren Schulbildung. Diese Ergebnisse bestätigten sich jeweils auch nach Adjustierung für die jeweils anderen Variablen.

¹ 100% entsprechen dem idealen, 0% dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand

Tabelle 4.6: Ergebnisse der bivariaten Analyse und der multiplen logistischen Regression mit der Zielvariablen QoL<10er Perzentil des Euro-QoL Scores

	QoL <10er Perzentil (N=371)	OR (95% KI) [#]
Geschlecht*		
Männer	6,0% (n=84)	1,00 (Referenz)
Frauen	10,8% (n=287)	2,04 (1,42-2,93)
Altersgruppe*		
0-17 Jahre	5,9% (n=67)	1,00 (Referenz)
18-24 Jahre	5,5% (n=49)	1,31 (0,71-2,41)
25-34 Jahre	9,0% (n=84)	2,91 (1,48-5,72)
35-44 Jahre	14,0% (n=87)	3,83 (1,74-8,42)
45-54 Jahre	17,2% (n=61)	5,74 (2,49-13,28)
55-74 Jahre	21,7% (n=23)	6,71 (2,53-17,81)
Aktuell Rheumabehandlung*		
Nein	2,6% (n=46)	1,00 (Referenz)
Ja	14,1% (n=324)	2,39 (1,34-4,27)
Aktuell Rheuma-Medikation*		
Nein	3,3% (n=60)	1,00 (Referenz)
Ja	14,2% (n=310)	1,78 (1,07-2,99)
Behindertenausweis*		
Nicht vorhanden	3,5% (n=97)	1,00 (Referenz)
Vorhanden	21,4% (n=271)	3,92 (2,73-5,62)
Bildung*		
Niedrig	12,1% (n=231)	1,00 (Referenz)
Hoch	5,4% (n=108)	0,49 (0,37-0,67)
Jahre seit Diagnose*		
0-5	8,4% (n=57)	1,00 (Referenz)
6-10	6,0% (n=44)	0,32 (0,17-0,62)
11-20	5,9% (n=73)	0,24 (0,12-0,46)
Über 20	14,0% (n=193)	0,26 (0,12-0,26)

[#] In der Regression wurde jeweils für alle anderen dargestellten Variablen adjustiert.

* $p_{\text{Chi}^2} < 0,001$.

KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio.

Um herauszufinden, welchen Einfluss Beeinträchtigungen in den einzelnen Dimensionen des EQ-5D auf die allgemeine subjektiv empfundene Lebensqualität haben, wurde anschließend in einer Sensitivitätsanalyse überprüft, welche Einschränkungen mit einem selbstberichteten allgemeinen Gesundheitszustand unter 50% auf der VAS-Skala assoziiert waren (Tabelle 4.7). Als bedeutendster Einflussfaktor für einen schlechten allgemeinen Gesundheitszustand stellten sich Probleme im Bereich Schmerzen dar, gefolgt von Einschränkungen bei Beweglichkeit/ Mobilität. Angst/ Niedergeschlagenheit zeigte den geringsten (aber immer noch statistisch signifikanten) Einfluss.

Tabelle 4.7: Bivariate Analyse und multiple logistische Regression zwischen Einschränkungen in den einzelnen Dimensionen der Lebensqualität und der VAS-Skala

Einige oder große Probleme in der Kategorie	Anteil mit VAS ≤ 50% (N=483)	OR (95% KI)#
Schmerz	22,6% (n=487)*	8,96 (5,19-15,47)
Beweglichkeit/ Mobilität	48,3% (n=347)*	3,54 (2,69-4,66)
Allgemeine Tätigkeiten	45,1% (n=363)*	3,29 (2,47-4,35)
Für sich selbst sorgen	58,5% (n=162)*	2,03 (1,46-2,81)
Angst/ Niedergeschlagenheit	27,5% (n=274)*	1,60 (1,25-2,03)

In der Regression wurde adjustiert für Alter und Geschlecht.

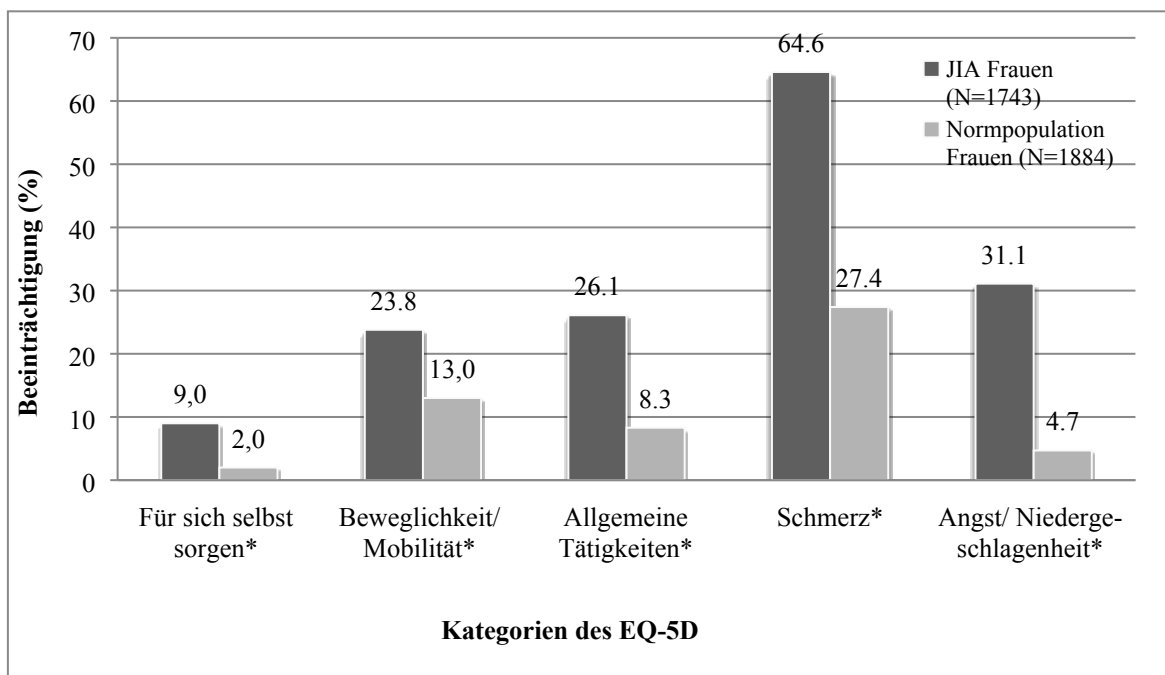
*: $p_{\text{Chi}^2} < 0,001$.

KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio.

4.3.3 Vergleich mit der Normstichprobe

Beim Vergleich der Ergebnisse des Untersuchungskollektivs mit der deutschen Normstichprobe wurden statistisch signifikante Unterschiede in der Lebensqualität zwischen JIA-Patienten und der Allgemeinbevölkerung deutlich (Abbildung 4.2/4.3). Dies betraf alle Dimensionen des Euro-QoL Fragebogens. Zum Vergleich herangezogen wurden nur die Altersgruppen 18–74 Jahre, da die Normpopulation aus der Studie von König 2005 (90) keine Kinder enthielt und die ältesten Teilnehmer in der SEPIA-Studie 74 Jahre alt waren. Stratifiziert nach Geschlecht, gaben die JIA-Patientinnen deutlich häufiger als die weibliche Normpopulation Schmerzen und Niedergeschlagenheit an. Am geringsten – jedoch immer noch statistisch signifikant – war der Unterschied in der Dimension Beweglichkeit/ Mobilität (Abbildung 4.2).

Abbildung 4.2: Anteil der Frauen mit Beeinträchtigung¹ in den fünf Kategorien des EQ-5D, Vergleich JIA-Patienten und Normpopulation (90)

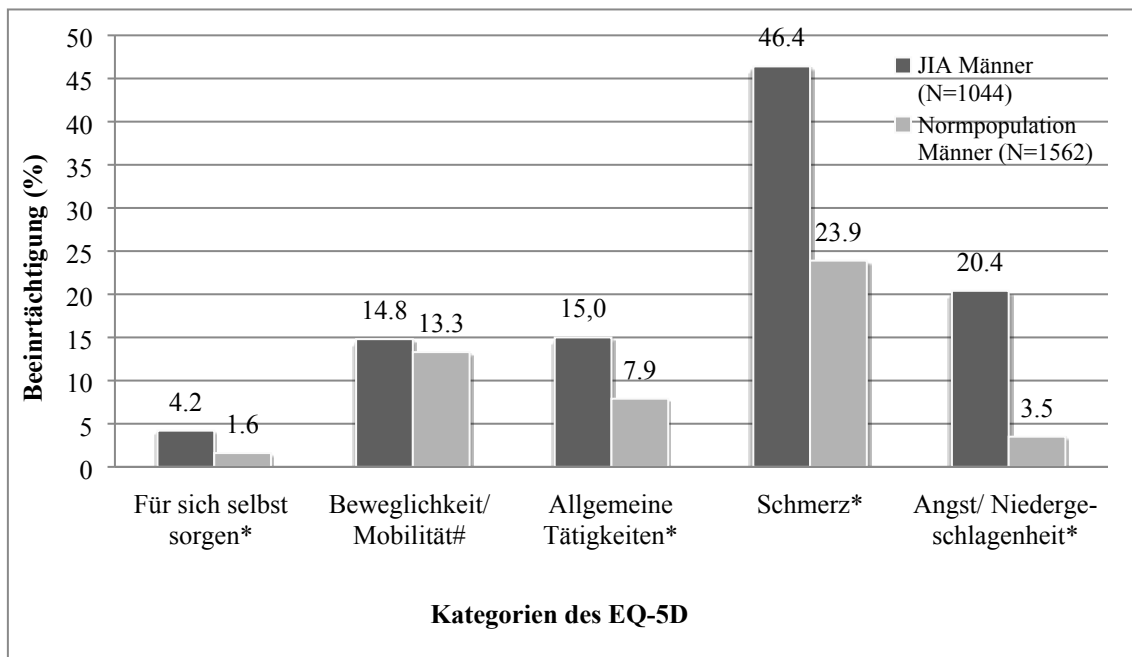


* $p_{\text{Chi}^2} < 0,001$

¹ Einige oder schwere Probleme in der jeweiligen Dimension

Bei den Männern zeigten sich tendenziell ähnliche Unterschiede, allerdings waren die sie etwas geringer ausgeprägt (Abbildung 4.3). Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in der Dimension Beweglichkeit/ Mobilität.

Abbildung 4.3: Anteil der Männer mit Beeinträchtigungen¹ in den fünf Kategorien des EQ-5D, Vergleich JIA-Patienten und Normpopulation (90)



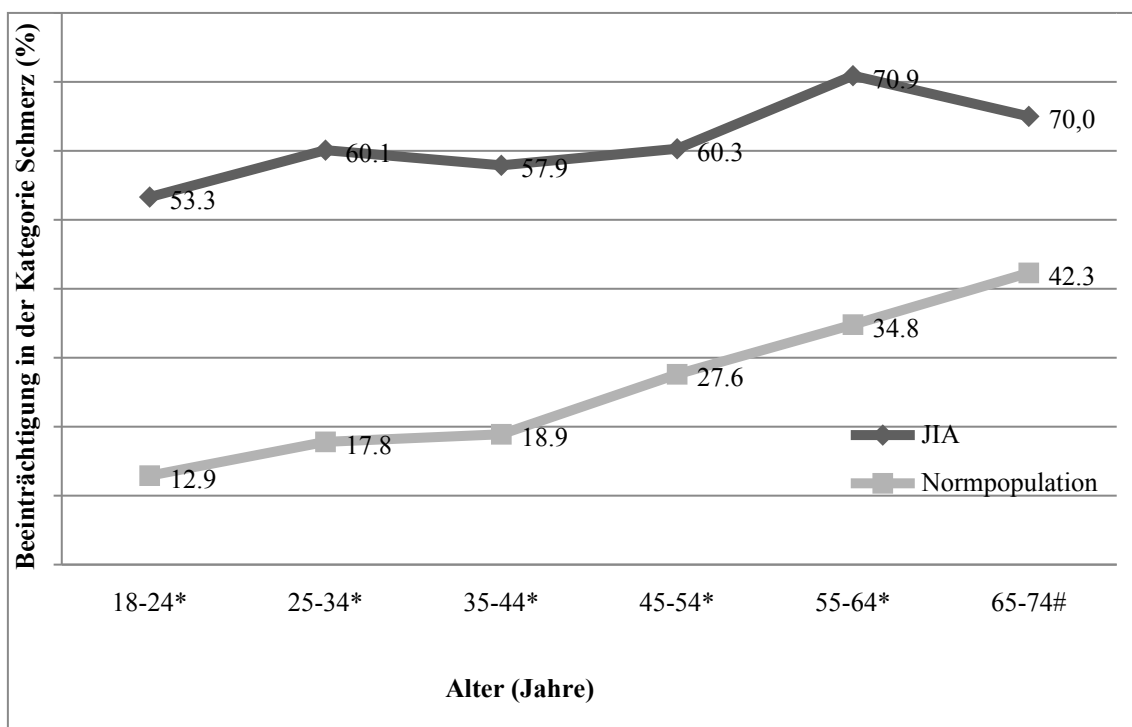
* $p_{\text{Chi}^2} < 0,001$

$p_{\text{Chi}^2} = 0,30$

¹ Einige oder schwere Probleme in der jeweiligen Dimension

Beim nach Altersgruppen stratifizierten Vergleich zeigte sich, die JIA-Patienten bereits in jüngeren Jahren zu einem erheblich höheren Anteil Probleme in den einzelnen Kategorien angaben als die Normpopulation. Im höherem Alter näherten sich die Vergleichsgruppen etwas an, wobei die JIA-Patienten in allen Altersgruppen und in allen fünf Kategorien häufiger Probleme angaben (Abbildung 4.4, weitere Kategorien im Anhang III, Kapitel 8.3.1 dargestellt).

Abbildung 4.4: Anteil der JIA-Patienten mit Beeinträchtigung in der Kategorie Schmerz im Vergleich zur Normpopulation (90), stratifiziert nach Altersgruppen



* $p_{\text{Chi}^2} < 0,001$

$p_{\text{Chi}^2} = 0,20$

5. Diskussion

Als Teil der SEPIA-Studie (Garmisch-Partenkirchner Fall-Kontroll-Studie zu malignen Erkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis) wurde in dieser Arbeit die gesundheitsbezogene Lebensqualität von JIA-Patienten im Langzeitverlauf untersucht. Insgesamt liegen der Studie die Daten von 4079 Patienten zugrunde, die in den Jahren 1952 bis 2010 im DZKJR (Deutsches Kinder- und Jugend-Rheumazentrum Garmisch-Partenkirchen) wegen JIA in Behandlung waren. Die Dauer von der Aufnahme im DZKJR bis zur Datenerhebung betrug im Mittel 17 Jahre.

Im Vergleich des Studienkollektivs mit der deutschen Normpopulation zeigte sich eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität der ehemaligen JIA-Patienten. Am ausgeprägtesten waren die Einschränkungen der JIA-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in den Kategorien Schmerz und Angst/ Niedergeschlagenheit, am wenigsten ausgeprägt in der Kategorie Beweglichkeit/ Mobilität.

57% der Teilnehmer befanden sich immer noch in Rheuma-Behandlung und ca. 30% der Teilnehmer hatten einen Behindertenausweis. Diese Merkmale zeigten in der logistischen Regressionsanalyse einen deutlichen Zusammenhang mit einer schlechteren Lebensqualität. Deutlich wurde auch, dass JIA-Patientinnen signifikant häufiger über eine langfristig eingeschränkte Lebensqualität berichten. Frauen scheinen demnach nicht nur öfter von JIA betroffen zu sein, sondern auch mehr unter der Erkrankung zu leiden. Den größten Einfluss auf den subjektiv wahrgenommenen allgemeinen Gesundheitszustand hatte die Kategorie Schmerz.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studiendesign und Untersuchungskollektiv

Die SEPIA-Studie wurde als retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, die Analyse der Lebensqualität erfolgte im Querschnitt. Zugrunde lag das Patientenarchiv des DZKJR von 1952 bis 2010. Auf Basis der darin verzeichneten Adressen wurde das Studienkollektiv per Fragebogen angeschrieben.

Aus diesem Studiendesign ergaben sich verschiedene Stärken und Schwächen: Durch das umfassende Archiv des DZKJR konnte erstmals eine Studie diesen Umfangs (4079 Teilnehmer) über die gesundheitsbezogene Lebensqualität von JIA-Patienten durchgeführt werden. Bislang erreichte nur eine Studie über die Lebensqualität bei JIA

vergleichbare Teilnehmerzahlen (N=3324), allerdings war diese auf Kinder beschränkt (94) (Tabelle 1.6). Durch die Kürzung des Fragebogens und intensive Nachfass-Maßnahmen konnte eine annehmbare Teilnahmebereitschaft von 66% erzielt werden, die auf einem vergleichbaren Niveau mit der Teilnahmebereitschaft vorangegangener Studien mit ähnlichem Studienansatz liegt (93, 103, 104). Eine britische Studie erreichte durch persönliche Patientenkonsultation eine Teilnahmebereitschaft von 81% (102), dieses Vorgehen war bei der vorliegenden Arbeit durch die Größe und die überregionale Verteilung des Patientenkollektivs jedoch nicht möglich.

Das Verhältnis von Frauen zu Männern unter den Teilnehmern war etwa 2:1, was der Verteilung der JIA in Deutschland entspricht (8). Das DZKJR als europaweit größtes Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (108) behandelt Patienten aus ganz Deutschland. Zusammen mit der gegenüber vergleichbaren Studien langen Zeit zwischen Diagnose und Befragung von durchschnittlich 17 Jahren ergab sich ein umfangreiches Bild der Lebensqualität von JIA-Patienten in Deutschland im Langzeitverlauf.

Andererseits konnten bedingt durch das retrospektive Design 626 vor allem ältere Adressen trotz intensiver Recherche über die Einwohnermeldeämter nicht gefunden werden – diese Patienten konnten so nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die 146 Patienten, die ins Ausland verzogen waren, wurden aus logistischen Gründen nicht angeschrieben, 253 weitere waren inzwischen aus unbekanntem Gründen verstorben und konnten nicht aufgenommen werden. Dies führt womöglich zu einer Unterschätzung der Beeinträchtigung der Lebensqualität, da unter den Verstorbenen tendenziell schwerer Erkrankte zu vermuten sind. Zudem berichteten einige Angehörige über Tod durch Suizid, sodass womöglich besonders der Bereich Angst/ Niedergeschlagenheit unterschätzt sein könnte. Diese Gründe könnten zum Teil auch dafür verantwortlich sein, dass die Teilnehmerdichte in den älteren Jahrgängen abnahm (Abbildung 4.1). Eine weitere Erklärung wäre, dass sich ältere Patienten aufgrund der langen Zeitspanne seit ihrer Behandlung möglicherweise nicht so gut an das DZKJR erinnerten und deshalb seltener teilnahmen.

Eine mögliche Überschätzung des Effekts ergibt sich aus der Stellung des DZKJR als renommierte Spezialklinik: Bei den dort behandelten Patienten handelt es sich tendenziell vermutlich um eher schwere Fälle. Patienten, die nicht stationär behandelt

wurden, konnten durch das Studiendesign nicht abgedeckt werden. Diese Schwierigkeit trat auch beim Großteil der vergleichbaren Studien auf (102, 104-106). Es ist nicht anzunehmen, dass diese Selektion auch mit dem Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und der Lebensqualität assoziiert war und diese Befunde gestört hat. Allerdings führt es dazu, dass sich die Befunde nicht auf alle JIA-Patienten verallgemeinern lassen.

Diese genannten Herausforderungen könnten bei Nachfolgeuntersuchungen durch einen prospektiven Ansatz und die Einbeziehung von niedergelassenen Kinderrheumatologen angegangen werden. Derartige Studien müssten vermutlich jedoch aufgrund des logistischen Aufwands wiederum eine kürzere Beobachtungsdauer und ein kleineres Studienkollektiv in Kauf nehmen.

5.1.2 Fragebogeninstrument

Die Lebensqualität valide zu messen ist generell eine Herausforderung, was auch die Vergleichbarkeit verschiedener Messinstrumente beeinträchtigt (74). In der Lebensqualitäts-Forschung gibt es keinen Goldstandard zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vielmehr kommt es darauf an, für das jeweilige Kollektiv, Studiendesign und die Fragestellung das geeignete Instrument zu wählen (110, 111). Der am häufigsten verwendete Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei JIA im Langzeitverlauf ist der SF-36 (Tabelle 1.6), der jedoch für die SEPIA-Studie nicht geeignet schien: Der postalische Versand, die Kombination mit weiteren Studienfragen (siehe Kapitel 3.2) und die große Studienpopulation machten einen kürzeren Fragebogen notwendig.

Die Wahl fiel auf den EQ-5D, der für die Untersuchung von Rheumapatienten und anderen chronisch Erkrankten gut validiert ist und als äquivalent zum SF-36 bzw. SF-12 angesehen wird (72, 112-115). Der in der Pilotstudie benutzte SF-12 Fragebogen wurde in der SEPIA-Studie durch den um sechs Fragen kürzeren EQ-5D ersetzt, um die Response zu steigern – dieses Ziel wurde erreicht. Neben der Kürze und Einfachheit waren weitere Argumente für den EQ-5D die Möglichkeit, einen Score aus den einzelnen Kategorien zu berechnen und das Vorliegen einer großen deutschen Normpopulation zum Vergleich der Ergebnisse (90). Insgesamt ergaben sich nur wenige fehlende Werte in der Beantwortung des EQ-5, was für eine gute Verständlichkeit spricht.

Verschiedene Studien deuteten zuletzt allerdings darauf hin, dass EQ-5D und SF-36 vor allem bei Rheuma-Patienten mit schlechterer Lebensqualität zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen können (116, 117), was das generelle Problem der validen Lebensqualitätsmessung unterstreicht. Ein möglicher Grund für diese Differenzen ist, dass der EQ-5D im Vergleich zum SF-36 besser geeignet zur Erfassung sehr schlechter Lebensqualität ist (83). Dafür nimmt man beim EQ-5D eine geringere Trennschärfe bei der Differenzierung von leicht bis mittelgradig eingeschränkten Teilnehmern in Kauf. Dies zeigte sich in der vorliegenden Arbeit durch einen Ceiling-Effekt: Gering bis mittelgradig Beeinträchtigte konzentrierten sich am oberen Ende der Skala.

Ein weiterer Unterschied zwischen beiden Fragebögen offenbarte sich für die SEPIA-Studie als Nachteil des EQ-5D: Während der SF-36 den Gesundheitszustand der letzten vier Wochen abdeckt, fragt der EQ-5D nur nach dem heutigen Tag. Einige Rheuma-Patienten mit schubweisen Beschwerden gaben auf dem Fragebogen an, ihre Einschränkungen dadurch nicht erfasst zu sehen.

Ein zusätzliches Problem war, dass der EQ-5D ursprünglich nur für Erwachsene konzipiert ist. Ein vergleichbares Instrument, das bei einem Alter der Studienpopulation von 2 bis 74 Jahren eingesetzt werden kann, existiert jedoch nicht. Um dem zu entgegen, wurden in der SEPIA-Studie die Eltern gebeten, den Fragebogen für oder mit ihren Kindern auszufüllen, falls diese noch nicht in der Lage waren, ihn selbst auszufüllen. Dieses Vorgehen wurde für den EQ-5D Fragebogen bereits in anderen Studien validiert (81, 82).

Um zu kontrollieren, ob die von den Eltern ausgefüllten Fragebogen valide Antworten lieferten, wurden im Rahmen der Auswertung der Sepia-Studie in der Altersgruppe 12-18 Jahre die selbst ausgefüllten Fragebögen mit den von den Eltern ausgefüllten Fragebögen verglichen. Die Jugendlichen, die den Fragebogen selbst ausgefüllt hatten, gaben dabei statistisch signifikant häufiger Probleme im Bereich Schmerz als die Eltern an. Das bedeutet, dass die Häufigkeit von Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen durch die Stellvertreter-Antworten in der Sepia-Studie möglicherweise unterschätzt wird. In der Gruppe der durch andere ausgefüllten Fragebögen war wie zu erwarten der Anteil von Teilnehmern mit Problemen in der Kategorie „Für sich selbst sorgen“ tendenziell höher (jedoch nicht statistisch signifikant). In den anderen Kategorien gab es

keine signifikanten Unterschiede zwischen selbst und durch andere ausgefüllten Fragebögen (Anhang III, Kapitel 8.3.2)

Zukünftige Studien sollten auf eine genauere Erfassung der JIA-Unterformen oder eine Einbeziehung der ärztlichen Diagnosen aus den Patientendaten achten, um weitere Daten zur unterschiedlichen Prognose der Lebensqualität zu gewinnen. Durch die Verwendung von mehr als einem Fragebogeninstrument (etwa EQ-5D und SF-36) könnte die interne Validität der Messung überprüft werden und zudem die Vergleichbarkeit mit anderen Studien gesteigert werden. Dies könnte allerdings die Teilnahmebereitschaft senken.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Erkrankungsaktivität und Unterformen der JIA

Ca. 57% der Teilnehmer befanden sich noch in rheumatologischer Behandlung, was sich mit Remissionsquoten von 15 bis 50% je nach Unterform in Einklang bringen lässt (11) und im Rahmen von Studien mit ähnlichen Patientenkollektiven und vergleichbarer Beobachtungsdauer liegt (21, 104). 31% hatten einen Behindertenausweis, im Vergleich zu 9,3% der Gesamtbevölkerung in Deutschland (119). Von erheblichen gesamtgesellschaftlichen Kosten ist bei diesem großen Anteil an Langzeitschäden auszugehen.

5.2.2 Lebensqualität

In der SEPIA-Studie zeigte sich bei den Teilnehmern im Vergleich zur Normpopulation eine Beeinträchtigung der Lebensqualität in allen fünf Dimensionen des EQ-5D. Ca. 50% der Teilnehmer gaben Schmerzen an, 20-25% Probleme in den Kategorien Angst/Niedergeschlagenheit, Beweglichkeit, und allgemeine Tätigkeiten sowie 7% in der Kategorie für sich selbst sorgen. Vor allem in den Bereichen Schmerz und Angst/Niedergeschlagenheit berichteten die JIA-Patienten statistisch signifikant häufiger Probleme. Bei der Bildung des Scores aus allen fünf Dimensionen erreichten 80% der Teilnehmer einen Score von 0,8 von 1 oder höher, der Rest verteilte sich mit großer Streuung auf Werte von -0,14 bis 0,8.

Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate der einzigen weiteren Untersuchung an erwachsenen JIA-Patienten mit dem EQ-5D. Diese wurde mit 32 Patienten in Mexiko durchgeführt und 2007 veröffentlicht (106): Hier zeigten sich ebenfalls

Beeinträchtigungen in allen Kategorien der Lebensqualität im Vergleich zur Normpopulation. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den Resultaten von Studien, die die Lebensqualität bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis mit dem EQ-5D untersuchten (72, 112, 113). Analog dazu beschrieb Foster bei einer SF-36-Studie an 82 JIA-Patienten in England Einschränkungen sowohl bei der psychischen als auch bei der emotionalen Lebensqualität, weitere vorangegangene Studien kamen mit unterschiedlichen Messinstrumenten zu ähnlichen Ergebnissen (93, 97, 100, 106). Die bisher größte internationale Lebensqualitäts-Studie (nur an Kindern) zeigte ebenfalls eine Einschränkung in allen Dimensionen der Lebensqualität (88).

Demgegenüber fand Arkela-Kautiainen in Finnland unter Verwendung des SF-36 in Finnland statistisch signifikante Einschränkungen lediglich im Bereich physische Funktion und nicht im Bereich Schmerz oder bei der emotionalen Lebensqualität (104). In Norwegen zeigten sich bei einer Studie mit dem SF-36 ebenfalls keine Einschränkungen in der psychosozialen Lebensqualität (103). Als Ursache für diese Differenzen kommen die unterschiedlichen Kategorien des SF-36 und des EQ-5D in Frage. Es könnte jedoch auch sein, dass diese von den meisten anderen Arbeiten und auch von der vorliegenden Studie abweichenden Resultate mit regionalen Besonderheiten (etwa den skandinavischen Gesundheitssystemen) zusammenhängen.

5.2.3 Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

Alter

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die bereits in jungen Jahren vorhandene Einschränkung der Lebensqualität der JIA-Patienten ab einem Alter von 25 Jahren noch zunimmt. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen der einzigen weiteren Studie, die eine vergleichbar breite Altersgruppe mit einschloss (102), kann jedoch auch zumindest zum Teil durch eine allgemeine Abnahme der Lebensqualität mit dem Alter in der Allgemeinbevölkerung erklärt werden (90). In der Tat weist der Vergleich mit der Normpopulation in den einzelnen Altersgruppen darauf hin, dass die Teilnehmer der SEPIA-Studie schon in jüngerem Alter häufiger Einschränkungen in den einzelnen Dimensionen berichten. Der Unterschied scheint sich mit steigendem Alter eher anzugleichen. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass eine längere Zeitdauer seit der Diagnose mit einer besseren Lebensqualität verbunden war, wenn man in der logistischen Regressionsanalyse für das Alter kontrollierte. Als mögliche Ursache kann

angenommen werden, dass die Krankheitsaktivität bei einem relevanten Anteil der JIA-Patienten im Langzeitverlauf abnimmt und ca. 50% eine komplette Remission erfahren.

Geschlecht

Bei Frauen wurde ein statistisch signifikant höheres Risiko für eine eingeschränkte Lebensqualität beobachtet. Dieser Unterschied bestätigt sich auch im Vergleich mit der Normpopulation, lässt sich also nicht mit der etwas schlechteren Lebensqualität der Frauen in der Allgemeinbevölkerung erklären. Die Ergebnisse der SEPIA-Studie legen damit nahe, dass Frauen nicht nur häufiger von JIA betroffen sind, sondern auch ein höheres Risiko für eine langfristige Einschränkung der Lebensqualität haben. Hinweise für eine schlechtere Prognose von Frauen hinsichtlich physischer Komplikationen gab es bereits (69), dieser Einfluss konnte aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen der vorangegangenen Studien bisher jedoch noch nicht auf die Lebensqualität übertragen werden.

Beeinträchtigungen

Die Teilnehmer der Sepia-Studie zeigten Einschränkungen in allen fünf Bereichen des EQ-5D. Vorangegangene Studien hatten bereits gezeigt, dass Schmerz dabei den größten Einfluss auf eine schlechtere allgemeine Lebensqualität hatten (93, 94, 97, 99, 101). Dies bestätigte sich in der Sepia-Studie, wenn man Beeinträchtigungen in den einzelnen Dimensionen des EQ-5D mit dem selbstberichteten allgemeinen Gesundheitszustand der visuellen Analogskala korrelierte. Als weitere wichtige Faktoren stellten sich Mobilitätseinschränkungen sowie Schwierigkeiten bei alltäglichen Tätigkeiten dar. Die geringste Assoziation bestand zwischen Angst/Niedergeschlagenheit und dem allgemeinen Gesundheitszustand. Diesen Faktor hatte eine serbische Studie als bedeutender eingeschätzt (95): Hier wurden depressive Symptome für eine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität verantwortlich gemacht. Die Differenz ist möglicherweise dadurch erklärbar, dass die Teilnehmer unter dem „allgemeinen Gesundheitszustand“ eher die physische als die psychische Gesundheit verstanden.

5.3 Ausblick

Die SEPIA-Studie als weltweit bislang größte Studie zur Lebensqualität bei JIA-Patienten zeigte insgesamt eine lebenslange Einschränkung der Lebensqualität bei einer Großzahl der Teilnehmer. Vor allem in den Kategorien Schmerzen und Angst/

Niedergeschlagenheit lag die relative Häufigkeit von Problemen bei Erwachsenen signifikant über den Werten der Normbevölkerung Deutschlands. Weibliches Geschlecht sowie eine niedrige Bildung konnten über den bekannten Effekt in der Allgemeinbevölkerung hinaus bei JIA-Patienten als zusätzliche Risikofaktoren für eine schlechtere Lebensqualität identifiziert werden, diese Patienten sollten also besonders von einer kontinuierlichen und multimodalen Therapie profitieren.

Neue medikamentöse Therapiemöglichkeiten versprechen eine Eindämmung von schweren Krankheitsverläufen (62). Besonders hinsichtlich der Behandlung und Prävention von Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen besteht hier Verbesserungsbedarf, da diese am häufigsten mit einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand assoziiert waren. Darüber hinaus sollte jedoch auch die psychische Komorbidität nicht außer Acht gelassen werden: In der vorliegenden Arbeit gab ein Viertel der Patienten an, mäßig bis extrem ängstlich oder deprimiert zu sein. Von Bedeutung ist zu diesem Zweck eine regelmäßige Beurteilung des Verlaufs unter Berücksichtigung des psychischen und sozialen Wohlergehens von Patienten. Erste Konzepte hierfür sind in Erprobung, als Beispiel sei ein Monitoring durch regelmäßige Online-Fragebögen genannt (118).

Zudem scheint es bei chronischen Patienten im Übergang von der Kinderrheumatologie zur Erwachsenenversorgung (sogenannte „Transitional Care“) Raum zur Verbesserung zu geben (63, 64). So gaben viele Teilnehmer telefonisch oder im Fragebogen Schwierigkeiten an, nach der Behandlung im DZKJR eine adäquate weitergehende Therapie als Erwachsene zu finden.

Die Lebensqualitätsforschung kann zu diesen Ansätzen ihren Teil beitragen, indem sie Risikofaktoren für eine Einschränkung der Lebensqualität (insbesondere bezüglich der JIA-Untergruppen) noch genauer differenziert und somit eine gezieltere Identifikation von Risikopatienten ermöglicht. Zudem sollten weitere Studien folgen, um den Erfolg neuer Therapiemaßnahmen und interdisziplinärer Betreuungskonzepte im Hinblick auf die Lebensqualität zu bewerten.

6. Zusammenfassung

Ca. 50% der Patienten mit Juveniler Idiopathischer Arthritis in Deutschland leiden auch als Erwachsene an einer aktiven Rheuma-Erkrankung. Während physische Schäden wie Uveitis oder Gelenkerosionen relativ gut erforscht sind, fehlen große Untersuchungen zum Langzeitverlauf der Lebensqualität. Ziel der vorliegenden Studie war deshalb, die gesundheitsbezogene Lebensqualität ehemaliger JIA-Patienten erstmals an einer großen Studienpopulation zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden 10619 ehemalige Patienten des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen (DZKJR) zur Beantwortung eines Fragebogens eingeladen. Als Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der EQ-5D Fragebogen verwandt. Zudem wurden soziodemographische Parameter sowie die aktuelle Rheuma-Aktivität abgefragt. Die Ergebnisse wurden mit der deutschen Normpopulation verglichen.

Insgesamt konnten 4079 ehemalige JIA-Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Response 66%), die Beobachtungsdauer lag im Durchschnitt bei 17 Jahren (Standardabweichung 12 Jahre). Die Teilnehmer zeigten vor allem in den Bereichen Schmerz und Angst/ Niedergeschlagenheit statistisch signifikant häufiger Probleme als die deutsche Normpopulation: So gaben 65% der JIA-Patientinnen Schmerzen an, in der Vergleichsgruppe der Normpopulation hingegen nur 27%. Bei den Männern lag die Differenz hier bei 46% der JIA-Patienten gegenüber 24% in der Normpopulation. Angst und Niedergeschlagenheit gaben die JIA-Patienten mit 31% (Frauen) bzw. 20% (Männer) ebenfalls deutlich häufiger an (Normpopulation: Frauen 5%, Männer 4%; p_{Chi^2} jeweils $<0,001$). In der logistischen Regressionsanalyse ließ sich eine signifikant schlechtere Lebensqualität unter anderem bei Frauen, bei einer niedrigeren Bildung, bei aktueller Behandlung wegen Rheuma sowie bei höherem Alter bestätigen. Unter den Kategorien des EQ-5D hatte Schmerz den größten Einfluss auf einen schlechten allgemeinen Gesundheitszustand.

Diese Ergebnisse legen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität bei JIA-Patienten im Langzeitverlauf nahe. Sie unterstreichen die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen und effektiven multimodalen Therapie mit Fokus auf Schmerzbehandlung und Prävention funktionaler Einschränkungen. Weitere Studien sind nötig, um Risikofaktoren weiter zu differenzieren und neue Therapiemaßnahmen wie Biologika im Hinblick auf die Lebensqualität zu evaluieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Dannecker G, Quartier P. Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification, Clinical Presentation and Current Treatments. *Horm Res.* 2009;72:4-12.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369:767-78.
3. Horneff G. Juvenile Arthritiden. *Z Rheumatol.* 2010;69:719-37.
4. 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. *J Rheumatol.* 2004;31:390-2.
5. Minden K, Niewerth M. Klinische Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis und ihre Klassifikation. *Z Rheumatol.* 2008;67:100, 2-6, 8-10.
6. Eisenstein EM, Berkun Y. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:31-3.
7. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60.
8. Minden K. Epidemiologie. In: Wagner N, Dannecker G, Herausgeber. *Pädiatrische Rheumatologie.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 179-81.
9. Cimaz R, Von S, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss Med Wkly.* 2012;142.
10. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:28-34.
11. Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:347-60.
12. Niehues T, Feyen O, Teliëps T. Vorstellungen zur Pathogenese der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Z Rheumatol.* 2008;67:111-6, 8-20.
13. Ganser G, Minden K. Oligoarthikuläre Verlaufsform. In: Wagner N, Dannecker G, editors. *Pädiatrische Rheumatologie.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 194-210.
14. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology.* 2007;46:1015-9.
15. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1858-65.
16. Haas JP. Genetische Grundlagen der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Z Rheumatol.* 2010;69:488-95.
17. Dannecker G. Polyarthikuläre Verlaufsformen. 2007. In: *Pädiatrische Rheumatologie* [Internet]. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; [211-30].
18. Huemer C. Psoriasisarthritis. 2007. In: *Pädiatrische Rheumatologie* [Internet]. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; [236-42].
19. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:188-98.
20. Girschick HJ. Enthesitisassozierte Arthritis. In: Wagner N, Dannecker G, Herausgeber. *Pädiatrische Rheumatologie.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 230-6.
21. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2392-401.
22. Flato B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Forre O, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3573-82.
23. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014 Mar;81(2):112-7.
24. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol.* 2002;29:1520-30.
25. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26:575-91.

26. Minden K, Niewerth M, Listing J, Zink A. Health care provision in pediatric rheumatology in Germany - national rheumatologic database. *J Rheumatol.* 2002;29:622-8.
27. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Schontube M, Zink A. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:836-42.
28. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. frequency of different outcomes. *Rheumatology.* 2005;44:995-1001.
29. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2011;10:482-9.
30. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:113-24.
31. Schaller JG, Ochs HD, Thomas ED, Nisperos B, Feigl P, Wedgwood RJ. Histocompatibility antigens in childhood-onset arthritis. *J Pediatr.* 1976;88:926-30.
32. Berntson L, Damgard M, Andersson-Gare B, Herlin T, Nielsen S, Nordal E, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:2055-61.
33. Hinks A, Martin P, Flynn E, Eyre S, Packham J, Barton A, et al. Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R12.
34. Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, Stock CJ, Samuel JM, Thomson W, et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R148.
35. Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, Twine N, Tsoras M, Moroldo M, et al. The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3202-6.
36. Ogilvie EM, Khan A, Hubank M, Kellam P, Woo P. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1954-65.
37. Stock CJ, Ogilvie EM, Samuel JM, Fife M, Lewis CM, Woo P. Comprehensive association study of genetic variants in the IL-1 gene family in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2008;9:349-57.
38. Haas JP, Kimura A, Truckenbrodt H, Suschke J, Sasazuki T, Volgger A, et al. Early-onset pauciarticular juvenile chronic arthritis is associated with a mutation in the Y-box of the HLA-DQA1 promoter. *Tissue Antigens.* 1995;45:317-21.
39. Melin-Aldana H, Giannini EH, Taylor J, Lovell DJ, Levinson JE, Passo MH, et al. Human leukocyte antigen-DRB1*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1992;121:56-60.
40. Shenoi S, Shaffer ML, Wallace CA. Environmental risk factors and early life exposures for Juvenile Idiopathic Arthritis; a case: Control study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Nov 30.
41. Angelini F, Cancrini C, Colavita M, Panei P, Concato C, Romiti ML, et al. Role of parvovirus B19 infection in juvenile chronic arthritis. Is more investigation needed? *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:684.
42. Gonzalez B, Larranaga C, Leon O, Diaz P, Miranda M, Barria M, et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1336-40.
43. Barash J, Goldzweig O. Possible role of streptococcal infection in flares of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:877-80.
44. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol.* 2005;34:664-71.
45. Roupe van der Voort C, Heijnen CJ, Wulffraat N, Kuis W, Kavelaars A. Stress induces increases in IL-6 production by leucocytes of patients with the chronic inflammatory disease juvenile rheumatoid arthritis: a putative role for alpha(1)-adrenergic receptors. *J Neuroimmunol.* 2000;110:223-9.

46. Aggarwal A, Agarwal S, Misra R. Chemokine and chemokine receptor analysis reveals elevated interferon-inducible protein-10 (IP)-10/CXCL10 levels and increased number of CCR5+ and CXCR3+ CD4 T cells in synovial fluid of patients with enthesitis-related arthritis (ERA). *Clin Exp Immunol.* 2007;148:515-9.
47. Pharoah DS, Varsani H, Tatham RW, Newton KR, de Jager W, Prakken BJ, et al. Expression of the inflammatory chemokines CCL5, CCL3 and CXCL10 in juvenile idiopathic arthritis, and demonstration of CCL5 production by an atypical subset of CD8+ T cells. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R50.
48. Gattorno M, Prigione I, Morandi F, Gregorio A, Chiesa S, Ferlito F, et al. Phenotypic and functional characterisation of CCR7+ and CCR7- CD4+ memory T cells homing to the joints in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R256-67.
49. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:416-26.
50. Pascual V, Allantaz F, Patel P, Palucka AK, Chaussabel D, Banchereau J. How the study of children with rheumatic diseases identified interferon-alpha and interleukin-1 as novel therapeutic targets. *Immunol Rev.* 2008 Jun;223:39-59.
51. Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology.* 2005;44:1350-3.
52. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:655-64.
53. Konsensusgruppe Therapie der JIA. Aktualisierte, interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (2. Auflage): AWMF online; 2011 [08/06/2012]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020l_S2K_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2011-10_02.pdf.
54. Brunner HI, Giannini EH. Health-related quality of life in children with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:602-12.
55. Weller F, Huppertz HI. Die Behandlung des kindlichen Rheumas: Pharmakotherapie. *Z Rheumatol.* 2005;64:308-16.
56. Lanni S, Bertamino M, Consolaro A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Galasso R, et al. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2011;50:1627-34.
57. Holzinger D, Frosch M, Foll D. Methotrexat bei der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Z Rheumatol.* 2010;69:496-504.
58. Mulligan K, Wedderburn LR, Newman S. The experience of taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis: results of a cross-sectional survey with children and young people. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13(1):58.
59. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford).* ePub 2015.
60. Horneff G. Stellenwert der neuen Biologicals und Zytokinantagonisten in der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). *Z Rheumatol.* 2005;64:317-26.
61. Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Foll D, Heiligenhaus A, et al. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. *RMD Open.* 2015;1(1):e000074.
62. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res.* 2009;72:20-5.
63. McDonagh JE, Southwood TR, Shaw KL. The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2007;46:161-8.
64. Minden K, Niewerth M. Remain active. Transition from adolescence to adulthood in patients with rheumatic disease. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2012;160.
65. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:281-90.

66. 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 Rheum.* 2012;64:1263-71.
67. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology.* 2011;50:230-6.
68. Horneff G. Malignome und Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren bei der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Z Rheumatol.* 2010;69:516-26.
69. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: II. predictors of outcome in juvenile arthritis. *Rheumatology.* 2005;44:1002-7.
70. WHOQOL-Group. What quality of life? World Health Organization Quality of Life Assessment. World Health Forum; 1996. p. 354-6.
71. WHO. Verfassung der Weltgesundheitsorganisation. Deutsche Übersetzung. 1946.
72. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol.* 1997;36:551-9.
73. Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR. Quality of life measures. *Br J Rheumatol.* 1996;35:275-81.
74. Radoschewski M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße. Entwicklungen und Stand im Überblick. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2000;43:165-89.
75. McHorney CA, Ware JE, Jr., Rogers W, Raczek AE, Lu JF. The validity and relative precision of MOS short- and long-form health status scales and Dartmouth COOP charts. Results from the Medical Outcomes Study. *Med Care.* 1992;30:MS253-65.
76. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34:220-33.
77. Ware J, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.
78. The EuroQoL Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16:199-208.
79. Wille N, Badia X, Bonssel G, Burstrom K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res.* 2010;19:875-86.
80. King JT, Jr., Tsevat J, Roberts MS. Measuring preference-based quality of life using the EuroQol EQ-5D in patients with cerebral aneurysms. *Neurosurgery.* 2009;65:565-73.
81. Matza LS, Secnik K, Mannix S, Sallee FR. Parent-proxy EQ-5D ratings of children with attention-deficit hyperactivity disorder in the US and the UK. *Pharmacoeconomics.* 2005;23:777-90.
82. Stolk EA, Busschbach JJ, Vogels T. Performance of the EuroQol in children with imperforate anus. *Qual Life Res.* 2000;9:29-38.
83. Brazier J, Roberts J, Tsuchiya A, Busschbach J. A comparison of the EQ-5D and SF-6D across seven patient groups. *Health Econ.* 2004;13:873-84.
84. Busse R. Lebensqualitätsinstrumente und Nutzenbestimmung: FG Management im Gesundheitswesen & European Observatory on Health Systems and Policies (TU Berlin); [23/10/2012]. Available from: http://www.mig.tu-berlin.de/uploads/media/mig4_2007_06.14.rb_01.pdf.
85. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33:337-43.
86. Von der Schulenburg JM, Claes C, Greiner K. Die deutsche Version des EuroQOL-Fragebogens. *Z f Gesundheitswiss.* 1998;3-20.
87. EQ-5D products: The EuroQoL Group; [09/06/2012]. Available from: <http://www.euroqol.org/eq-5d/eq-5d-products.html>.
88. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6:124-30.
89. Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PF, Krabbe PF, Busschbach JJ. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Econ.* 2006;15:1121-32.

90. König HH, Bernert S, Angermeyer MC. Gesundheitszustand der deutschen Bevölkerung: Ergebnisse einer repräsentativen Befragung mit dem EuroQol-Instrument. *Gesundheitswesen*. 2005;67:173-82.
91. Patrick DL, Starks HE, Cain KC, Uhlmann RF, Pearlman RA. Measuring preferences for health states worse than death. *Med Decis Making*. 1994;14:9-18.
92. Claes C, Greiner K, Uber A. An interview-based comparison between the TTO and VAS values given to EQ-5D states of health by the general German population. In: Greiner K, von der Schulenburg JM, Piercy J, Herausgeber. Plenary Meeting Hannover 1998, 1st and 2nd october, Discussion papers. Hannover: Uni-Verlag Witte; 1998. p. 13-38.
93. Haverman L, Grootenhuys MA, van den Berg JM, van Veenendaal M, Dolman KM, Swart JF, et al. Predictors of health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: results from a Web-based survey. *Arthritis Care Res*. 2012;64:694-703.
94. Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, Castell E, Malattia C, Prieur AM, et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;57:35-43.
95. Stevanovic D, Susic G. Health-related quality of life and emotional problems in juvenile idiopathic arthritis. *Qual Life Res*. 2012.
96. Müller-Godeffroy E, Lehmann H, Kuster RM, Thyen U. Lebensqualität und psychosoziale Anpassung bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis und reaktiven Arthritiden. *Z Rheumatol*. 2005;64:177-87.
97. Shaw KL, Southwood TR, Duffy CM, McDonagh JE. Health-related quality of life in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:199-207.
98. Amine B, Rostom S, Benbouazza K, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Health related quality of life survey about children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2009;29:275-9.
99. Seid M, Opipari L, Huang B, Brunner HI, Lovell DJ. Disease control and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:393-9.
100. Haverman L, Verhoof EJ, Maurice-Stam H, Heymans HS, Gerlag DM, van Rossum MA, et al. Health-related quality of life and psychosocial developmental trajectory in young female beneficiaries with JIA. *Rheumatology*. 2012;51:368-74.
101. Sawyer MG, Whitham JN, Robertson DM, Taplin JE, Varni JW, Baghurst PA. The relationship between health-related quality of life, pain, and coping strategies in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2004;43:325-30.
102. Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum*. 2003;48:767-75.
103. Östlie IL, Johansson I, Aasland A, Flato B, Moller A. Self-rated physical and psychosocial health in a cohort of young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:318-25.
104. Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Kautiainen H, Vilkkumaa I, Malkia E, Leirisalo-Repo M. Favourable social functioning and health related quality of life of patients with JIA in early adulthood. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:875-80.
105. David J, Cooper C, Hickey L, Lloyd J, Dore C, McCullough C, et al. The functional and psychological outcomes of juvenile chronic arthritis in young adulthood. *Br J Rheumatol*. 1994;33:876-81.
106. Duarte-Salazar C, Guzman-Vazquez S, Soto-Molina H, Chaidez-Rosales P, Ilizaliturri-Sanchez V, Nieves-Silva J, et al. Disability impact on quality of life in Mexican adults with juvenile idiopathic arthritis and juvenile ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:922-7.
107. Wengenroth L. Retrospective Pilot Study on Juvenile Idiopathic Arthritis [Master's Thesis MSc Epidemiology]: Ludwig-Maximilians-University Munich; 2011.
108. Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie. Über unser Haus 2012 [08/06/2012]. Available from: <http://www.rheuma-kinderklinik.de/wir-ueber-uns/ueber-uns-er-haus.htm>.
109. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37:53-72.

110. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics*. 2000;17:13-35.
111. Hawthorne G, Richardson J, Day NA. A comparison of the Assessment of Quality of Life (AQoL) with four other generic utility instruments. *Ann Med*. 2001;33:358-70.
112. Marra CA, Esdaile JM, Guh D, Kopec JA, Brazier JE, Koehler BE, et al. A comparison of four indirect methods of assessing utility values in rheumatoid arthritis. *Med Care*. 2004;42:1125-31.
113. Luo N, Chew LH, Fong KY, Koh DR, Ng SC, Yoon KH, et al. A comparison of the EuroQol-5D and the Health Utilities Index mark 3 in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2003;30:2268-74.
114. Johnson JA, Coons SJ. Comparison of the EQ-5D and SF-12 in an adult US sample. *Qual Life Res*. 1998;7:155-66.
115. Tan Z, Liang Y, Liu S, Cao W, Tu H, Guo L, et al. Health-Related Quality of Life as Measured with EQ-5D among Populations with and without Specific Chronic Conditions: A Population-Based Survey in Shaanxi Province, China. *PLoS One*. 2013;8.
116. Salaffi F, Carotti M, Ciapetti A, Gasparini S, Grassi W. A comparison of utility measurement using EQ-5D and SF-6D preference-based generic instruments in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:661-71.
117. Lillegraven S, Kristiansen IS, Kvien TK. Comparison of utility measures and their relationship with other health status measures in 1041 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1762-7.
118. Haverman L, Engelen V, van Rossum MA, Heymans HS, Grootenhuis MA. Monitoring health-related quality of life in paediatric practice: development of an innovative web-based application. *BMC Pediatr*. 2011;11:3.
119. Statistisches Bundesamt: Statistik der schwerbehinderten Menschen - Kurzbericht 2013 Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/BehinderteMenschen/SchwerbehinderteKB.html>

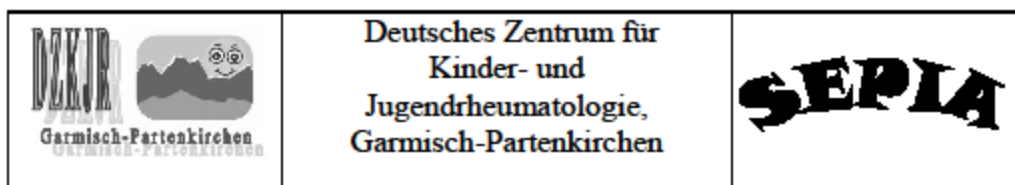
8. Anhang

8.1 Anhang I

Erstanschreiben:

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

8.1.1 Elternansreiben (Patienten <18 Jahre)



Deutsches Zentrum für
Kinder- und Jugendrheumatologie
Golfeldstraße 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 beigefügten 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!

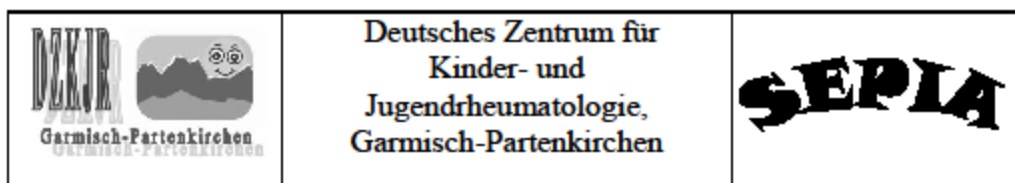
Mit freundlichen Grüßen

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

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

8.1.2 Patientenanschreiben (Patienten ≥ 18 Jahre)



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

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

Vorname Name
Adresse 1
Adresse 2

„SEPIA“ Studie

ID NUMBER

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 Kinderheuma, 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 beigelegten 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

8.1.3 Einverständniserklärung und Fragebogen

«Fragebogen_ID_Rheuma»

Fragebogen



Dr. Betty Bisdorff, MSc
Telefon +49 (0)89 5160 - 2072
Telefax +49 (0)89 5160 - 2002
Betty.Bisdorff@med.lmu.de

Postanschrift:
Ziemssenstraße 1
D-80336 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 Bisdorff, MSc
Telefon +49 (0)89 5160 - 2872
Telefax +49 (0)89 5160 - 2852
Betty.Bisdorff@lmc.lmu.de

Postanschrift:
Ziemssenstraße 1
D-80506 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

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

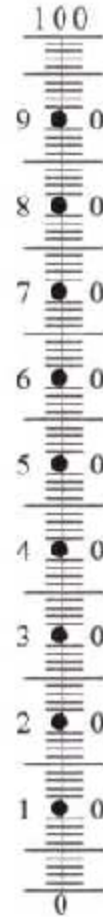
Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert 0

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**

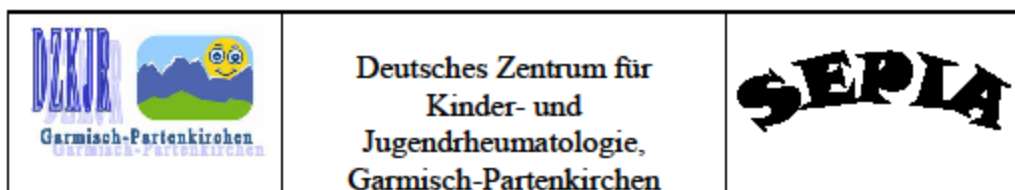
**Schlechtest
denkbarer
Gesundheitszustand**

8.2 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)

8.2.1 Erste Erinnerung: Elternanschreiben (Patienten <18 Jahre)



Deutsches Zentrum für
Kinder- und Jugendrheumatologie
Gehfeldstraße 81
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 Kinderrheumaklinik 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!

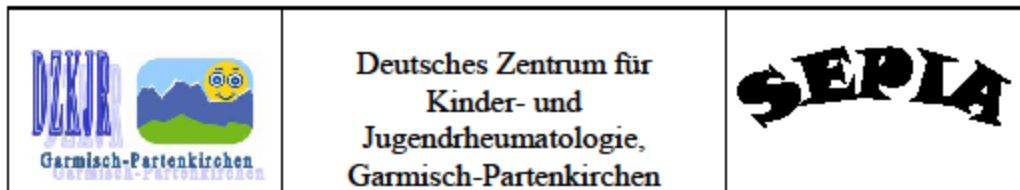
Mit freundlichen Grüßen

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

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

8.2.2 Erste Erinnerung: Patientenanschreiben (Patienten ≥ 18 Jahre)



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

Dr. Betty Bisdorff
Telefon: +49 (0)89 5160 - 4274
Telefax: +49 (0)89 5160 - 4054
Betty.Bisdorff@med.lmu.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!

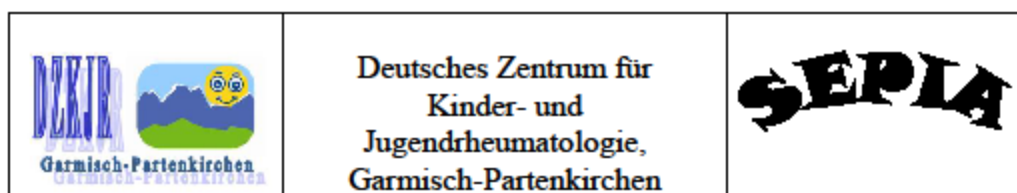
Mit freundlichen Grüßen

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

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

8.2.3 Zweite Erinnerung: Elternansreiben (Patienten <18 Jahre)



Deutsches Zentrum für
Kinder- und Jugendrheumatologie
Cehfeldstraße 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.

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 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!

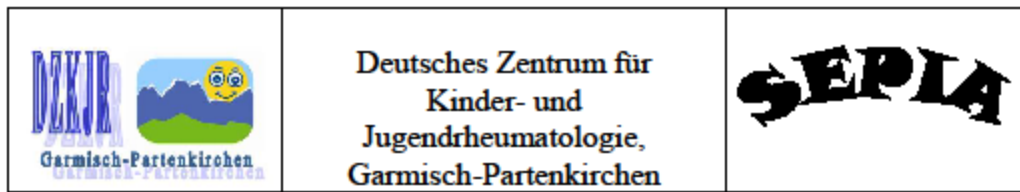
Mit freundlichen Grüßen

Dr. Betty Bisdorff, MSc
Studienleiterin

Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

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

8.2.4 Zweite Erinnerung: Patientenanschreiben (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@med1.tu-mu.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 Kinderreuma 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

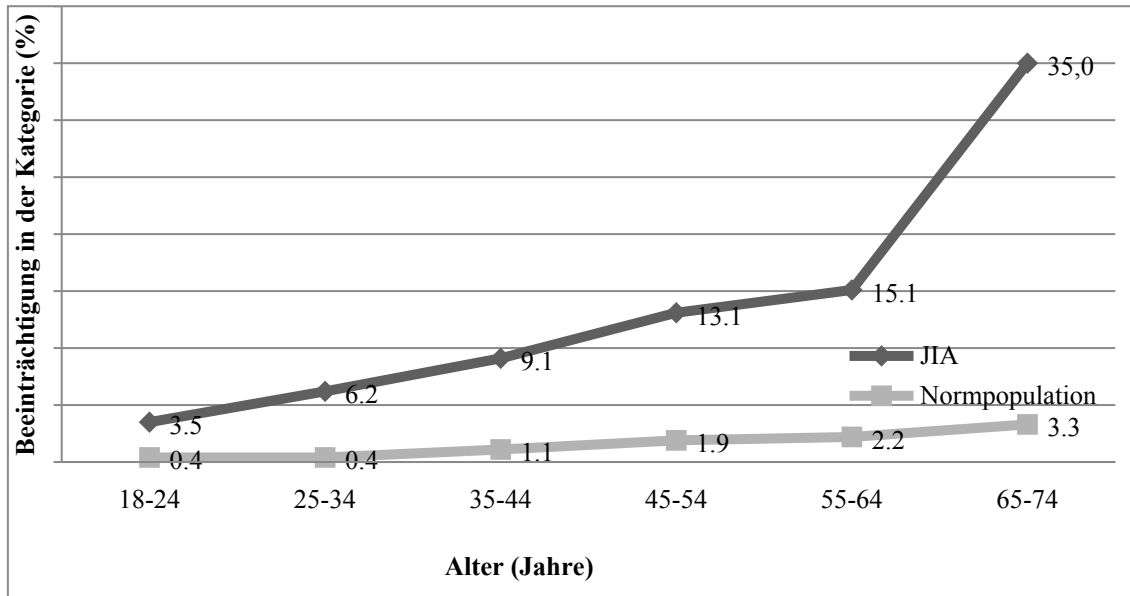
Dr. med. Hartmut Michels
ehem. Chefarzt des DZKJR

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

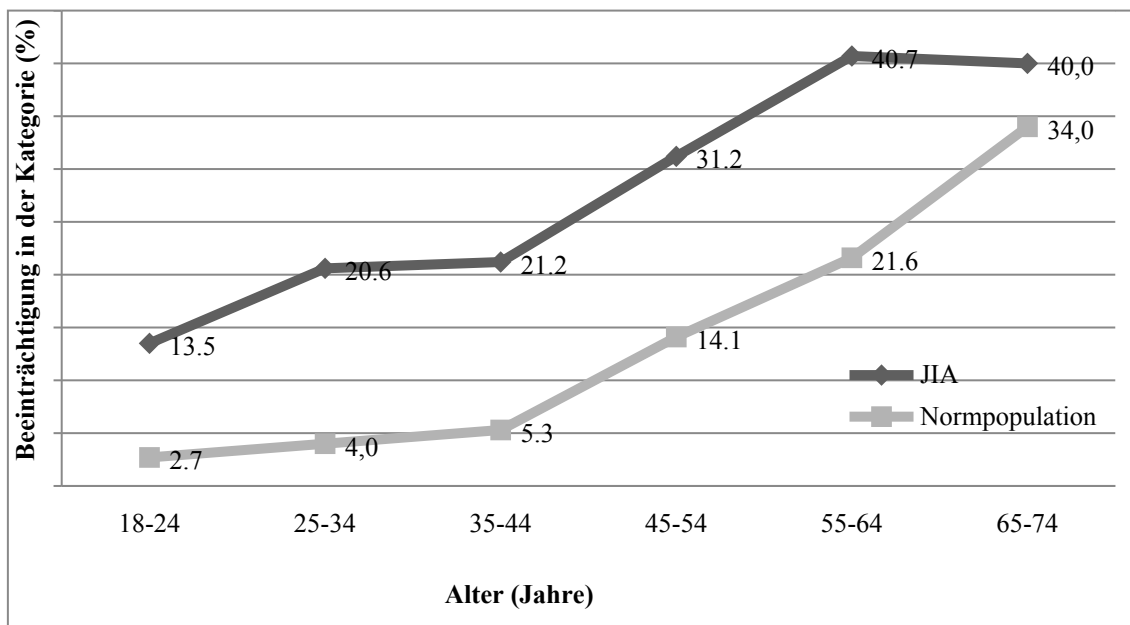
8.3 Anhang III

8.3.1 Vergleich Teilnehmer Sepia-Studie mit Normpopulation

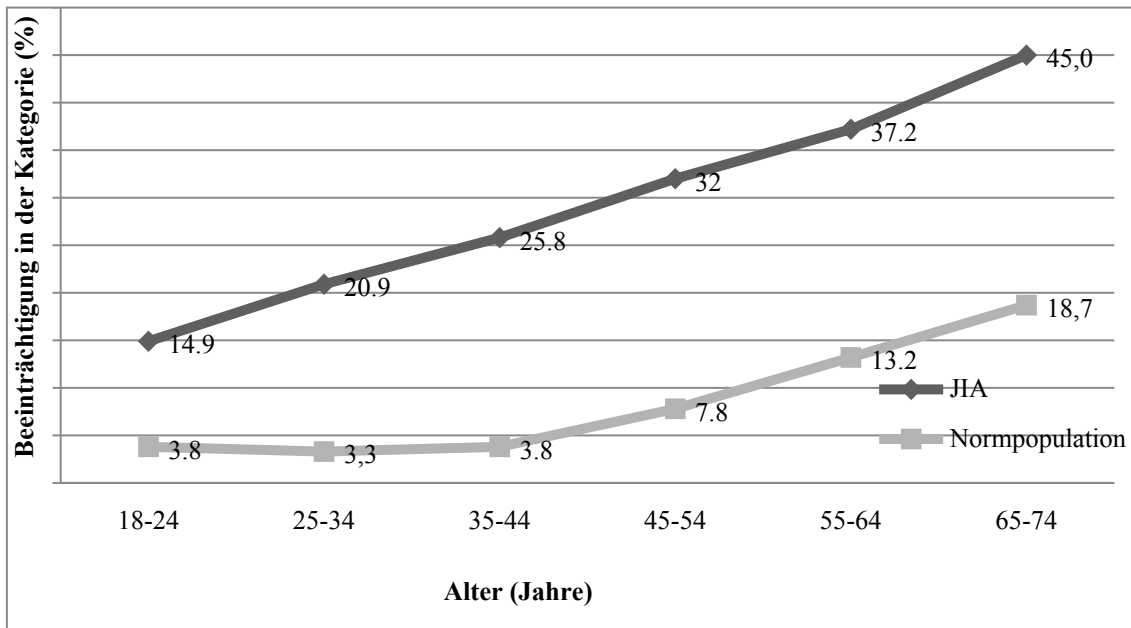
Anteil der Teilnehmer mit Beeinträchtigung in der Kategorie „Für sich selbst sorgen“, stratifiziert nach Altersgruppen



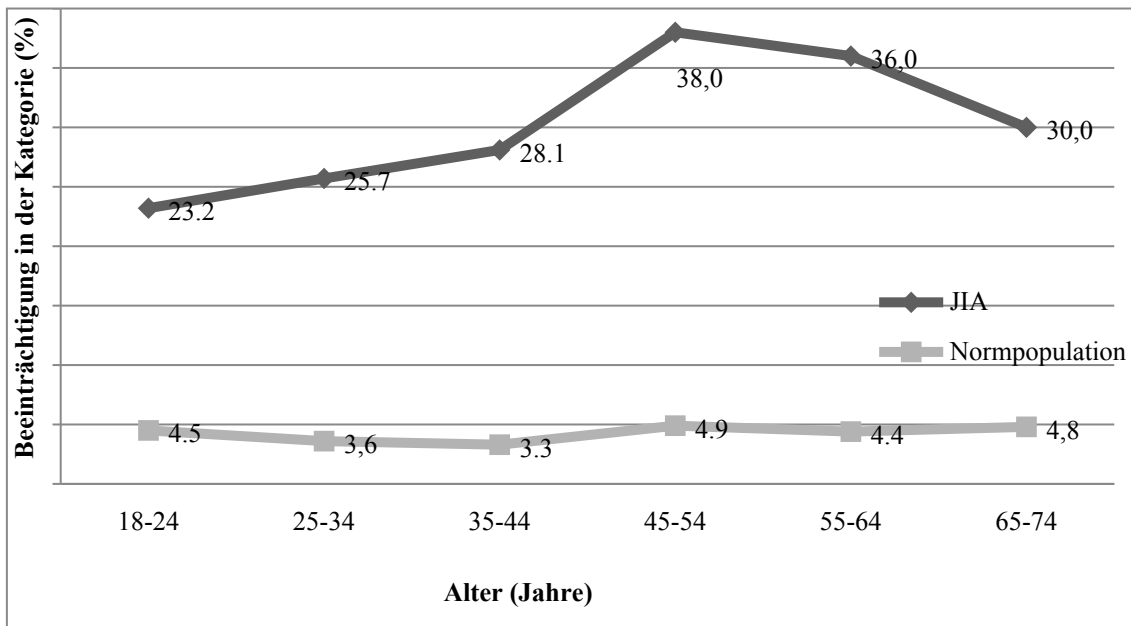
Anteil der Teilnehmer mit Beeinträchtigung in der Kategorie Mobilität, stratifiziert nach Altersgruppen



Anteil der Teilnehmer mit Beeinträchtigung in der Kategorie Allgemeine Tätigkeit, stratifiziert nach Altersgruppen



Anteil der Teilnehmer mit Beeinträchtigung in der Kategorie Allgemeine Tätigkeit, stratifiziert nach Altersgruppen



8.3.2 Vergleich der Ergebnisse in durch andere und selbst ausgefüllten Fragebögen

Anteil der Befragten in der Altersgruppe 12-18 Jahre (N=822) mit einigen oder schweren Problemen

	Fragebogen selbst ausgefüllt n (%)	Fragebogen durch jemand Anderen ausgefüllt n (%)	p_{Chi²}
Beweglichkeit	35 (11,4%)	57 (11,3%)	0,95
Für sich selbst sorgen	7 (2,3%)	25 (4,9%)	0,06
Allgemeine Tätigkeit	38 (12,4%)	73 (14,5%)	0,41
Schmerz	160 (52,5%)	222 (44,0%)	0,02
Angst	47 (15,5%)	101 (20,0%)	0,11

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Studie unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Prof. Dr. med. Dennis Nowak danke ich für die Aufnahme am Institut.

Frau Prof. Dr. Katja Radon möchte ich herzlich für die ausgezeichnete Betreuung und Führung während der gesamten Arbeit danken.

Mein Dank gilt besonders auch Frau Dr. Betty Bisdorff, die durch ihre Unterstützung die Durchführung dieser Studie erst ermöglichte.

Dr. Michels, Prof. Haas sowie Frau Huber vom Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen danke ich für die Öffnung ihres Archivs sowie für die ausgezeichnete Zusammenarbeit.

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

Ich möchte mich außerdem bei den Mitdotorandinnen Barbara Hartmann und Lisa Hager für die sehr gute Zusammenarbeit und die freundschaftliche Unterstützung bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität 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.

Molz, Johannes

Rosenheim, 27.10.2017