



Det Helsevitenskapelige Fakultet

Forekomst og karakteristika ved uveitt hos barn med juvenil idiopatisk artritt

Norsk Multisenter Tverrsnittstudie

Reidar Tuv Brattli

Masteroppgave i Medisin Profesjonsstudium, MED-3950-1

Mai 2022

Veileder: Ellen Berit Nordal, Overlege, Barne- og Ungdomsklinikken, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) og professor, Pediatrik forskningsgruppe, Institutt for klinisk medisin (IKM)

Biveileder: Terje Christoffersen, Avdelingsoverlege ved Øyeavdelingen UNN, Førsteamanuensis, IKM

Biveileder: Veronika Rypdal, Førsteamanuensis, Pediatrik forskningsgruppe, IKM

Biveileder: Olav Haugen, Seksjonsoverlege ved Haukeland Universitetssykehus, professor ved Universitetet i Bergen

Forord

På andre studieår ved medisinstudiet i Tromsø hadde vi litt om øyets anatomi og fysiologi. Dette syntes jeg var spennende, og så frem til å lære mer om øyet på fjerde studieår. På fjerde studieår hadde vi også pediatri, som vekket interesse hos meg. Dette fordi det innebærer at man må ha bred kunnskap innenfor det medisinske fag, og det har en annen tilnærming enn ved mange andre medisinske fagfelt.

Da jeg tilfeldigvis kom over en utlyst oppgave som innebar både øyet og pediatri, følte jeg dette var midt i blinken for meg. Dermed tok jeg kontakt med Ellen Berit Nordal, ved Institutt for Klinisk Medisin. Ellen hadde en spennende problemstilling til meg, og hun ble min veileder. Dette endte dermed opp som min masteroppgave.

Jeg ønsker å rette en stor takk til min hovedveileder, Ellen Berit Nordal. Din hjelp og veiledning har vært til uvurderlig hjelp for å få til denne oppgaven. Jeg setter stor pris på de jevnlige møtene vi har hatt fysisk, over telefon og videochat. Du har gitt god og rask hjelp underveis til å blant annet forstå hvordan data kontrolleres, systematiseres og analyseres, hjelp til strukturering og presentering av data, samt oppfølging underveis med konstruktive tilbakemeldinger på oppgaven. Setter stor pris på tilgjengeligheten, entusiasmen, og tiden din sammen med meg.

Jeg vil også takke mine biveiledere; Terje Christoffersen, Veronika Rypdal og Olav Haugen, for gode innspill og tips, samt nyttige tilbakemeldinger ved ferdigstilling av oppgaven.

Dato: 31/05-2022

Reidar Tuv Brattli, MK17

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	5
1 Innledning.....	6
1.1 JIA.....	6
1.2 Uveitt.....	7
1.2.1 Katarakt og glaukom.....	7
1.2.2 Risikofaktorer for uveitt.....	8
1.2.3 Symptomer ved uveitt.....	8
1.3 Behandlingsmål for JIA og uveitt.....	8
1.4 Formål.....	9
2 Metode.....	10
2.1 Datainnsamling.....	10
2.2 NorJIA.....	10
2.3 Datamateriale, studiepopulasjon og variabler.....	11
2.3.1 Deltakelse i NorJIA-studien.....	11
2.3.2 Sammenlikning av forekomst hos barn med uveitt.....	11
2.4 Klassifikasjoner og kriterier.....	11
2.4.1 Uveitt.....	11
2.4.2 Visus.....	12
2.4.3 Glaukom.....	12
2.4.4 Katarakt.....	12
2.4.5 Flare og synekier.....	12
2.5 Statistiske metoder.....	13
3 Resultater.....	14
3.1 Karakteristika assosiert med uveitt.....	14
3.1.1 Demografiske og laboratoriefunn ved uveitt.....	14
3.2 Funn ved øyeundersøkelse.....	15

3.2.1	Visus.....	15
3.2.2	Båndformet keratopati.....	15
3.2.3	Aktiv uveitt (celler i forkammer)	15
3.2.4	Flare, fibrin og synekier	15
3.2.5	Katarakt	16
3.2.6	Papille og fovearefleks	16
3.2.7	Én eller flere komplikasjoner hos barna med uveitt.....	16
3.3	Medikamentell behandling hos barn med uveitt	16
3.3.1	NSAIDs og steroider	16
3.3.2	Syntetiske DMARDs.....	17
3.3.3	Biologiske DMARDs	17
4	Diskusjon.....	18
4.1	Karakteristika ved uveitt	18
4.2	Medikamentell behandling hos barn med uveitt	18
4.3	Insidens av uveitt i forhold til tidligere studier	19
4.4	Sterke og svake sider ved oppgaven	20
4.4.1	Sterke sider	20
4.4.2	Svake sider	21
4.5	Implikasjoner av funn.....	21
5	Konklusjon	22
6	Etikk	23
7	Referanser.....	24
8	Tabeller.....	26
	Tabell 1	26
	Tabell 2.....	27
	Tabell 3.....	28
	Tabell 4.....	29

9	Figurer	30
	Figur 1	30
10	Forkortelser/ordforklaringer	31

Sammendrag

Bakgrunn:

Juvenil idiopatisk artritt (JIA) er en kronisk leddsykdom som rammer barn og ungdom. Den vanligste ekstra-artikulære manifestasjonen til JIA er uveitt. Forekomst og karakteristika ved uveitt varierer i ulike studier. Enkelte studier viser at forekomsten av uveitt hos barn og ungdom med JIA kan være lavere per i dag med tidlig med biologisk og annen effektiv medikamentell behandling. Dette ønsket vi å kartlegge i en norsk kohort med barn med JIA.

Materiale/metode:

Dette er et multisenter tverrsnittstudie angående forekomst, kliniske funn og komplikasjoner ved JIA-assosiert uveitt. Studien er et delprosjekt av den større prospektive kohortstudien NorJIA. Data brukt i denne oppgaven var allerede innsamlet fra 2015 til 2020 og er i denne oppgaven kontrollert, systematisert og analysert for å undersøke andel barn med uveitt, sykdomskarakteristika, behandlingsalternativer, aktivitet av uveitt, og forekomst av komplikasjoner.

Resultater:

Kumulativ insidens av uveitt er 0,145 (14,5%) beregnet ut fra 33 av 228 deltakere i NorJIA-studien. Median observasjonstid etter debut av JIA var 6,8 år. Vi fant alder ved debut av JIA under 7 år ($p = 0.001$, Pearsons kji-kvadrat) og ANA-positivitet ($p = 0.005$, Pearsons kji-kvadrat) signifikant assosiert med forekomst av uveitt. Av totalt 33 barn med uveitt hadde 18 én eller flere komplikasjoner, hvor hyppigst forekommende var flare i forkammer og sekundært glaukom. Vi fant komplikasjoner ved JIA-assosiert uveitt som båndformet keratopati, flare, synekier, katarakt, glaukom, unormal papille og unormal fovearefleks. Totalt tre barn hadde nedsatt visus. Den mest brukte medikamentgruppen hos barn med JIA-assosiert uveitt var metotreksat og perorale steroider, og alle barna brukte syntetiske eller biologiske DMARDs.

Fortolkning:

Vi fant signifikant økt forekomst av uveitt hos barn som fikk diagnosen JIA i ung alder, og blant ANA-positive. Alle barna hadde bruk av DMARDs. Kumulativ insidens av uveitt i studiekohorten blant barn med JIA er 14,5%, som sannsynligvis vil øke noe ved lengre observasjonstid, og er sammenliknbart med tidligere studier fra vår region.

1 Innledning

Juvenil idiopatisk artritt (JIA) er en kronisk leddsykdom som rammer barn og ungdom. JIA defineres som artritt uten kjent årsak, med debut før fylte 16 år. Den vanligste ekstra-artikulære manifestasjonen til JIA er uveitt, som også kalles regnbuehinnebetennelse og er en inflammasjon i uvea i øyet. Forekomsten av uveitt varierer i ulike studier. (1-4) Årsaken til dette kan være både reelle forskjeller i ulike deler av verden, og ulik studiedesign. (2)

I tidligere studier har biologisk behandling vært mindre tilgjengelig enn det er nå, og det er mulig at man kan redusere komplikasjoner til både JIA og uveitt med dagens behandlingsoalternativer. Enkelte studier viser at forekomsten av uveitt hos barn og ungdom med JIA kan være lavere per i dag enn tidligere, ettersom flere starter tidlig med mer effektiv medikamentell og biologisk behandling.

Valget av denne oppgaven baserte seg på mine interesser innenfor medisin, spesielt under fjerde studieår. Vi hadde både om pediatri og øyet dette året, noe jeg likte veldig godt. Pediatri likte jeg spesielt godt på grunn av den brede kompetansen man må ha innen fagfeltet. Øyet har interessert meg siden andre studieår, spesielt på grunn av at det har så stor funksjon i hverdagen hos alle mennesker, og det kan ha svært stor betydning for pasienter selv med en liten forbedring ved behandling av øyekomplikasjoner. Da jeg fant en utlyst oppgave som innebar både øyet og pediatri, ønsket jeg gjerne denne oppgaven. På dette grunnlaget endte denne oppgaven opp med å være min masteroppgave på medisinstudiet.

1.1 JIA

Diagnosen JIA stilles dersom barn eller ungdom under 16 år har hatt artritt i ett eller flere ledd i 6 uker eller mer, og det ikke finnes noen annen årsak til artritt hos barna. Det skilles mellom syv ulike kategorier av JIA, basert på kliniske funn, arvelighet og immunologiske markører. Fåleddsykdom defineres som artritt i ett til fire ledd, flerleddssykdom ved artritt i fem eller flere ledd, og systemisk artritt ved systemisk påvirkning som feber, utslett og affeksjon av andre organer. Flerleddssykdom deles i revmatoid faktor (RF) positiv og negativ type. Andre kategorier er entesittrelatert, der flertallet er human leukocyt antigen B27 (HLA B27) positive, og juvenil psoriasisartritt. De som passer inn i flere kategorier eller ingen av de andre kategoriene kalles udifferensiert type JIA. (5)

I Norge er prevalens av JIA 1-2/1000 barn. Symptombildet domineres ofte av leddhevelser, halting, morgenstivhet og/eller nedsatt bevegelighet av ledd. Ved systemisk type, SoJIA

(systemic onset juvenile idiopathic arthritis), dominerer systemiske tegn, med blant annet feber, utslett, serositter og artritter. (5)

Behandlingsmål for barn med JIA er å oppnå inaktiv sykdom og dermed forebygge komplikasjoner som kan følge av sykdommen, og gjøre funksjonsevne og livskvalitet hos barna best mulig. Medikamentell behandling, inkludert biologisk behandling i alvorlige tilfeller, kan redusere symptomer, modifisere sykdomsforløp og redusere komplikasjoner.

Barn med JIA-assosiert uveitt blir fulgt med jevnlig kontroll av både barnelege og øyelege. Ved funn av artritt som varer i mer enn 6 uker hos barn, skal de henvises til øyelege så snart som mulig. Barn med JIA og symptomer på uveitt bør undersøkes av øyelege innen få dager. Diagnosen JIA-assosiert uveitt stilles av øyelege ved spaltelampeundersøkelse. (6)

1.2 Uveitt

Uveitt er den vanligste ekstra-artikulære manifestasjonen ved JIA. Det er derfor viktig å henvise barn med JIA til øyelege så fort man mistenker leddsykdommen, slik at uveitten kan oppdages, behandles og eventuelle komplikasjoner i øyne kan reduseres. Det er fordi kronisk uveitt ved JIA ofte er asymptomatisk, i motsetning til akutt uveitt som vanligvis gir rødhet og smerter i øyne. (5) Rundt 15-20% av barn med JIA får uveitt, som kan debutere både før eller etter symptomer på leddsykdommen. Uveitt kan føre til øyekomplikasjoner som glaukom, katarakt og blindhet. For å unngå dette skal barn med JIA følges med jevnlig kontroll med spaltelampe hos øyelege uansett om de har symptomer eller ikke, for å stille diagnosen JIA-assosiert uveitt så tidlig som mulig. (6)

1.2.1 Katarakt og glaukom

Katarakt kalles også grå stær, og er en kjent komplikasjon ved kronisk uveitt. Ved uveitt oppstår det på grunn av en alvorlig intraokulær inflammasjon. Uten kirurgi kan katarakt føre til blindhet, men det kan også føre til synstap som følge av amblyopi eller komplikasjoner til kirurgi. (7, 8) Glaukom, også kalt grønn stær, er en komplikasjon man kan få av betennelsesaktivitet ved kronisk uveitt. Behandling med glukokortikoider lokalt eller systemisk kan også føre til både katarakt og glaukom. Glaukom skyldes høyt trykk inne i øyet, som gir skader på synsnerven og kan føre til synsskader og i verste fall blindhet. (9) Derfor er det viktig at uveitt oppdages så tidlig som mulig, slik at man forhindrer komplikasjoner som blant annet katarakt og glaukom.

1.2.2 Risikofaktorer for uveitt

Flere studier har vist at tidlig debut av artritt er viktigste risikofaktor for kronisk uveitt. ANA-positivitet ser ut til å være assosiert med uveitt hos jenter, men ikke hos gutter. Andre større studier har vist at også kvinnelig kjønn og fåleddstype JIA ved debut kan øke risiko for å utvikle uveitt. (4)

1.2.3 Symptomer ved uveitt

Ved akutt uveitt ser man typisk smerter og rødhet i øyne, lyssensitivitet, endringer i syn og hodepine. Ved JIA-assosiert uveitt er det mest vanlig med kronisk uveitt, og det kan ofte være asymptomatisk. Dette kan være med på å true synet hos barn dersom de går med sykdommen uten å vite det, og det er dermed viktig å screene barn for uveitt ved påvisning av JIA.

Komplikasjoner av JIA-assosiert uveitt kommer både av selve uveitten og fra behandling av sykdommen. (10) Ved å ha en aggressiv tilnærming til behandling av JIA-assosiert uveitt, vil man ifølge nyere studier kunne få færre øyekomplikasjoner. (11)

1.3 Behandlingsmål for JIA og uveitt

Behandling og oppfølging av JIA ivaretas i tverrfaglig samarbeid med blant annet leger, fysioterapeuter og ergoterapeuter for å legge best mulig til rette for barna. Det kan kreves tiltak både på skolen og i barnehagen, slik at barna fungerer best mulig i hverdagen. Denne pasientgruppen kan også søke om behandlingsreiser med trening og behandling. (5)

Målet med all behandling hos denne pasientgruppen er å ha best mulig kontroll på sykdomsaktiviteten, forbedre livskvaliteten og unngå redusert funksjonsevne. Medikamentene som kan brukes er blant annet NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), intraartikulære steroider, metotreksat og eventuelt biologiske legemidler. NSAIDs brukes ved muskel- og skjelettsykdommer for å lindre smerte og inflammasjon. (12, 13) Hos barn med JIA kan de lindre smerter i ledd. Intraartikulære steroider brukes som førstelinjebehandling ved fåleddsykdom, men kan også injiseres i enkeltledd samtidig med systemisk behandling av flerleddsykdom. Ved flerleddsykdom startes behandling med metotreksat tidlig. Metotreksat regnes som et syntetisk disease modifying antirheumatic drug (sDMARD), og er den mest brukte systemiske sykdomsmodifiserende behandlingen ved JIA. Metotreksat er best kjent som cellegift, men gir en antiinflammatorisk effekt slik det brukes ved JIA i lavere ukentlige doser. Dette kan også brukes dersom førstelinjebehandlingen med intraartikulære steroider ikke er mulig eller ikke fungerer tilstrekkelig ved fåleddsykdom. Hvis barnet har hissig artrittsykdom og -debut, kan det være nødvendig å starte opp med systemiske steroider i

påvente av effekt fra metotreksat, men man vil unngå systemisk bruk av steroider over mer enn noen få uker på grunn av bivirkningene det kan medføre. (5)

Flere studier tyder på at prognosen ved potensielt synstruende JIA-assosiert uveitt har blitt dramatisk forbedret etter at man begynte å ta i bruk biologiske medikamenter. (14) Biologiske medikamenter betegnes biologiske DMARDs og brukes i økende grad hos barn med JIA. Ved polyartikulær sykdom med dårlige prognostiske faktorer og ved systemisk JIA, startes biologiske medikamenter oftest ved debut. I andre tilfeller forsøkes vanligvis metotreksat i 2-3 måneder, for å se om dette er tilstrekkelig. Metotreksat kan kombineres med biologiske medikamenter for å gi best mulig effekt, men forskjellige typer av biologiske medikamenter kombineres svært sjelden. Biologiske medikamenter er potente, og kan medføre bivirkninger som for eksempel alvorlige infeksjoner. De er også kostbare medikamenter, og før oppstart skal minst to barnerevmatologer være enig om bruk av riktig medikament til barnet. (5)

1.4 Formål

Formålet med denne oppgaven er i et norsk multisenter tværssnittstudie blant barn med juvenil idiopatisk artritt:

- 1) Å kartlegge forekomst og karakteristika assosiert med uveitt, sammenliknet med gruppen uten uveitt.
- 2) Å beskrive karakteristika og komplikasjoner ved uveitt.
- 3) Å sammenlikne hvordan forekomsten er nå med moderne behandling i forhold til tidligere studier av JIA-assosiert uveitt i Nord- og Midt-Norge (1-3).

2 Metode

Dette er en multisenter tværssnittstudie angående forekomst, kliniske funn og komplikasjoner ved JIA-assosiert uveitt. Studien er et delprosjekt av den større prospektive kohortstudien NorJIA. Barn med JIA ble fortløpende inkludert ved barne- og ungdomsklinikkene ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen, St. Olavs Hospital i Trondheim og Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø. Inklusjonskriterier var JIA i henhold til International League of Associations for Rheumatology (ILAR) sine kriterier for JIA og alder under 16 år ved inklusjon i studien. (11, 15) Starten av den første episoden av artritt er definert som debut av JIA. Det har blitt fulgt en standardisert studieprotokoll ved undersøkelsene gjort i studien. Denne studieprotokollen er utviklet i samarbeid mellom deltakende øyeleger og barnerevmatologer i fysiske møter, videomøter og via e-post-utvekslinger både før studien og regelmessig under gjennomføring av studien.

2.1 Datainnsamling

Data brukt i denne oppgaven var allerede innsamlet fra 2015 til 2020 og plottet i databasen Survey Xact. Mitt arbeid har vært å kontrollere, systematisere og analysere data ved hjelp av statistikkpakken STATA (Stata/MP 17.0 for Mac Intel 64-bit, College Station, TX). Variabler som var plottet inn feil eller ble rapportert som manglende, har jeg etterspurt og fått hjelp til å finne fram fra Bergen, Trondheim og Tromsø, for å få riktige verdier og mest mulig komplette data i datasettet. Figur 1 viser oversikt over antall barn med JIA som ble forespurt, som ble inkludert og deltok på første og andre studiebesøk, og de som deltok på øyelegeundersøkelse. Den aktuelle studiepopulasjonen i min studie er barna som ble undersøkt av øyelege.

2.2 NorJIA

NorJIA er en prospektiv, multisenter, kohortstudie som følger barn med JIA og tilsvarende antall friske kontroller over 2 år med fokus på beinhelse, oral helse og livskvalitet. I NorJIA er barn i Tromsø, Trondheim og Bergen inkludert med registrering av kliniske, laboratoriefunn, billeddiagnostiske funn og selvrapportert helse ved besøk hos barnelege, tannlege og øyelege. Barn med debut av JIA i alle aldersgrupper er inkludert. Imidlertid inngår undersøkelse av kjeveledd med MR i NorJIA-studien, slik at barn som ikke kunne ligge stille for å gjennomføre en MR i våken tilstand deltok i svært liten grad. NorJIA-studien inkluderer derfor hovedsakelig barn med JIA i aldersgruppen fra 4 til 16 år ved første studiebesøk.

2.3 Datamateriale, studiepopulasjon og variabler

Data innsamlet i NorJIA utgjør en tverrsnittstudie egnet til å undersøke forekomst av uveitt i en kohort av barn med JIA fra Vest-, Midt- og Nord-Norge, se flyttdiagrammet i figur 1. NorJIA-studiebesøkene foregikk i tidsrommet fra 2015 til 2020, mens øyeundersøkelsene foregikk samordnet med andre studiebesøk mellom 2017 og 2020. Variablene som er registrert inkluderer demografiske data som kjønn og alder, dato for sykdomsdebut JIA og uveitt, type JIA, antall affiserte ledd, laboratoriefunn, karakteristika, behandling og forløp ved JIA og uveitt, samt funn ved øyeundersøkelsen som visus og eventuell tilstedeværelse av aktiv uveitt og øyekomplikasjoner. Blodprøvene som ble analysert i denne studien inkluderte blant annet ANA, HLA-B27 og RF.

I denne oppgaven har jeg brukt data fra øyeundersøkelsen i NorJIA til å undersøke andel barn med uveitt, karakteristika for sykdommene, behandlingalternativer, aktivitet av uveitt, og forekomst av komplikasjoner som blant annet glaukom, katarakt, synekier, nedsatt syn og blindhet.

2.3.1 Deltakelse i NorJIA-studien

I NorJIA ble 360 barn med JIA og/eller deres foresatte spurt om å være med i studien, og i alt 228 ønsket å være med, se figur 1. Insidens av uveitt er beregnet ut fra opplysninger registrert av barnerevmatolog ved første studiebesøk, supplert med informasjon fra andre studiebesøk hos barnerevmatolog og øyelege. Av 228 barn som ble inkludert i studien, møtte 208 opp til andre besøk. Totalt 38 av 228 barn frafalt eller møtte ikke opp til øyeundersøkelse. Hoveddelen av denne oppgaven er basert på de 190 barna som kom til andre besøk og deltok på undersøkelse hos øyelege.

2.3.2 Sammenlikning av forekomst hos barn med uveitt

For å sammenligne forekomst av uveitt hos barn og ungdom med JIA nå i forhold til tidligere studier, er det brukt resultater fra to tidligere studentoppgaver ved henholdsvis UiT og NTNU, i tillegg til en Nordisk studie om uveitt ved JIA i Nord- og Midt-Norge i tidsperioden 1990-2000. (1-3)

2.4 Klassifikasjoner og kriterier

2.4.1 Uveitt

Karakteristika ved uveitt ble definert i henhold til SUN-kriterier, som står for Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN). Ved funn av celler i øyets forkammer, har man per

definisjon aktiv uveitt etter SUN-kriteriene. Alle med aktiv uveitt skal ha igangsatt behandling. I vår studie ble derfor alle som hadde mottatt behandling for uveitt registrert med uveitt. Uveitten ble klassifisert på grunnlag av forløp (akutt, tilbakevendende eller kronisk), varighet (begrenset opptil 3 måneder, eller persisterende over 3 måneder) og debut (plutselig eller snikende). (16, 17)

2.4.2 Visus

Grad av synssvekkelse er definert etter kriteriene fra Verdens Helseorganisasjon som omhandler visus. Under disse kriteriene er grad av synssvekkelse klassifisert under «Best Corrected Visual Acuity» (BCVA), som forteller i hvor stor grad synssvekkelsen påvirker korrigert syn. Her defineres mild synssvekkelse ved visus $<6/12$, moderat synssvekkelse ved visus $<6/18$, alvorlig synssvekkelse ved visus $<6/60$ og blindhet ved visus $<3/60$. (18)

2.4.3 Glaukom

Glaukom er en synstruende komplikasjon barn med uveitt kan få. Det defineres som progredierende synsnerveskade karakterisert av ekskavasjon av synsnervepapillen («progressive optic neuropathy with excavation of the optic disc»), og er den fremste årsaken til irreversibel blindhet i hele verden. Tidlig diagnostikk og behandling kan redusere komplikasjoner ved glaukom. (19) Barna som har stått på trykksenkende behandling i over 3 måneder i datasettet ble klassifisert som barn med sekundært glaukom i denne studien.

2.4.4 Katarakt

En annen synstruende komplikasjon barn kan få ved uveitt er katarakt. Katarakt defineres som et gradvis tap av klarhet i linsen i øyet, og kan progrediere ved intraokulær inflammasjon som ved uveitt, men det kan også forekomme ved lokal- eller systemisk behandling av uveitt. (7, 8)

2.4.5 Flare og synekier

Flare er noe som kan ses ved uveitt, og er et begrep som kan omtales som «blakket homogen lysvei». Dette er normalt ikke til stede i øyet, og indikerer proteinlekkasje fra karene i uvea eller iris, som gjør kammervannet blakket. (20) Dette kan forekomme ved uveitt. Ved aktiv uveitt har man celler i forkammeret, som er hvite blodlegemer som vises som prikker ved spaltelampeundersøkelse. (16) Langvarig uveitt kan føre til bakre synekier, som vil si at deler av iris i pupilleåpningen sitter fast i linsa. (21)

2.5 Statistiske metoder

Jeg har hovedsakelig brukt deskriptiv statistikk som antall og prosent, og median med nedre (25%) og øvre (75%) kvartil for å beskrive funnene mine. I tillegg har jeg brukt Pearsons kji-kvadrattest og Fischers exact test (ved $n < 5$) for kategoriske variabler for å undersøke om det er statistisk signifikante forskjeller mellom ulike grupper. Statistiske analyser er gjennomført i statistikkpakken STATA (Stata/MP 17.0 for Mac Intel 64-bit, College Station, TX).

3 Resultater

I alt 228 barn med JIA ble inkludert i NorJIA-studien. Av disse ble 29 registrert med uveitt ved første studiebesøk. Alle disse 29 var blant de 190 barna som deltok på andre studiebesøk etter 2 år med undersøkelse hos øyelege. I tillegg hadde 4 barn utviklet uveitt etter første studiebesøk, slik at det totalt var 33 barn med JIA-assosiert uveitt. Kumulativ insidens av uveitt er 0,145 (14,5%) beregnet ut fra alle 228 deltakere i NorJIA-studien. Barna ble undersøkt med en median observasjonstid på 6,8 år med nedre kvartil 4,7 og øvre kvartil 10,3 år etter debut av JIA. Karakteristika og funn ved JIA og uveitt er videre beskrevet hos de 190 barna som gjennomførte øyeundersøkelsen.

3.1 Karakteristika assosiert med uveitt

Demografiske, kliniske og laboratoriefunn ved gruppen som utviklet uveitt er sammenliknet med de som ikke utviklet uveitt, og vises i tabell 1.

3.1.1 Demografiske og laboratoriefunn ved uveitt

Blant 190 barn er 60,0% jenter, men det er ikke signifikant sammenheng mellom kjønn og utvikling av uveitt. Alder ved debut av JIA under 7 år er signifikant assosiert med forekomst av uveitt i denne oppgaven ($p = 0.001$, Pearsons kji-kvadrat). Median alder blant 190 barn ved debut av JIA er 5,8 år, med nedre kvartil 2,3 og øvre kvartil 10,3 år, med spredning fra 0,7 til 14,7 år. Blant barna med uveitt var median alder 6,1 år, med nedre kvartil 3,4 og øvre kvartil 8,7 år. Spredningen her var fra 1,9 til 15,2 år. Hos 157 barn uten uveitt var median alder 6,7 år, med nedre kvartil 2,4 og øvre kvartil 10,6 år. Her var spredningen fra 0,9 år til 14,7 år. Dato for debut av uveitt manglet hos 6 barn. For de øvrige 27 fant vi median tid mellom debut av JIA og uveitt på 1,6 år med nedre kvartil 0,4 og øvre kvartil 4,8 år. Ett barn fikk uveitt 2,5 år før debut av leddsykdommen, mens øvrige fikk debut av leddsykdommen før debut av uveitt, med lengst intervall på 9,3 år.

Av totalt 33 barn med uveitt er 18 (54,5%) ANA-positive mot 26,1% i gruppen som ikke utviklet uveitt. Vi fant statistisk signifikant sammenheng mellom uveitt og ANA-positivitet ($p = 0.005$, Pearsons kji-kvadrat). RF- og HLA-B27-positivitet viser ikke signifikant sammenheng med utvikling av uveitt hos barna i vår studie. Det er ingen signifikant forskjell på forekomst av uveitt hos barn med oligoartikulær JIA sammenliknet med ikke-oligoartikulær JIA ($p = 0.558$, $p = 0.915$, Pearsons kji-kvadrat). Ingen av de spesifikke JIA-

kategoriene i tabellen viste signifikant økt forekomst av uveitt når hver enkelt kategori ble sammenliknet med alle de øvrige kategoriene.

3.2 Funn ved øyeundersøkelse

Funn ved øyeundersøkelse hos 33 barn med uveitt i NorJIA-studien er vist i tabell 2.

3.2.1 Visus

Ingen av barna med JIA-assosiert uveitt hadde bilateral synssvekkelse ved undersøkelse hos øyelege. To barn hadde mild synssvekkelse på ett øye. Ett av barna med mild synssvekkelse på ett øye, hadde aktiv uveitt ved undersøkelse. Moderat synssvekkelse ble registrert på ett øye hos ett barn, og det andre øyet hos dette barnet hadde mild synssvekkelse med visus på 0,5. Dette barnet hadde påvist aktiv uveitt i begge øyne ved undersøkelse. Ingen av barna hadde øyne med alvorlig synssvekkelse og ingen øyne ble kategorisert som blinde.

3.2.2 Båndformet keratopati

Det ble påvist båndformet keratopati hos tre barn (9%). Av disse tre hadde ett barn (3%) båndformet keratopati på begge øyne og to (6%) hadde båndformet keratopati på ett øye. Dermed var det totalt fire øyne med båndformet keratopati hos tre barn. Ingen av barna med båndformet keratopati hadde aktiv uveitt.

3.2.3 Aktiv uveitt

Blant de 33 barna som ble registrert med uveitt i denne studien, var det 10 som hadde aktiv uveitt ved øyeundersøkelse, altså øyne med celler i forkammeret. Blant disse 10 barna var det totalt 14 øyne med aktiv uveitt. Totalt 6 barn hadde aktiv uveitt på ett øye, mens 4 barn hadde aktiv uveitt på begge øyne. Det var totalt 14 øyne med aktiv uveitt av 66 øyne. Det vil si at 10 barn (30%), men 14 øyne (21%) hadde aktiv uveitt ved undersøkelse. Av disse 66 øynene var det 52 øyne uten aktiv uveitt ved øyeundersøkelse, altså 79% uten aktiv uveitt.

3.2.4 Flare, fibrin og synekier

Totalt åtte av 33 barn (24%) fikk påvist flare i forkammeret. Av disse hadde fem barn (15%) påvist flare i ett øye, og tre barn (9%) i begge øyne. Seks av åtte barn med påvist flare i forkammeret hadde også aktiv uveitt, der to barn fikk påvist flare i begge øyne og fire i ett øye. Ingen barn med uveitt fikk påvist fibrin i forkammeret ved undersøkelse. Bakre synekier ble påvist hos totalt seks barn med uveitt. Det ble påvist i begge øyne hos ett barn og i ett øye hos fem barn. Av disse var det totalt tre barn som også hadde aktiv uveitt.

3.2.5 Katarakt

Katarakt ble påvist hos fire barn med uveitt. Av disse fire barna hadde alle påvist katarakt i ett øye. Ett barn som fikk påvist katarakt i ett øye, hadde aktiv uveitt ved undersøkelse. Totalt seks av 32 barn hadde glaukom på ett øye, og en av 33 barn hadde manglende opplysninger om glaukom. Blant de seks barna med sekundært glaukom, ble det vist at tre av de også hadde aktiv uveitt.

3.2.6 Papille og fovearefleks

Ved undersøkelse av øyebunnen hadde 30 av 32 barn med uveitt normal papille (94%) og 30 av 32 hadde normal fovearefleks (94%). Det ble sett at to barn (6%) hadde unormal papille ved undersøkelse, og to barn (6%) hadde unormal fovearefleks. En av de to barna med unormal papille ved undersøkelse hadde også aktiv uveitt. Begge barna med unormal fovearefleks hadde pågående aktiv uveitt. For ett av 33 barn manglet opplysninger om undersøkelse av øyebunnen.

3.2.7 Én eller flere komplikasjoner hos barna med uveitt

Av totalt 33 barn med uveitt hadde 18 barn enten én eller flere komplikasjoner. Ett barn kategorisert med mild synssvekkelse på ett øye, fikk påvist båndformet keratopati, flare, synekier og katarakt. Det andre barnet med mild synssvekkelse på ett øye, hadde aktiv uveitt ved undersøkelse og fikk påvist båndformet keratopati, flare, synekier, katarakt, glaukom og unormal fovearefleks. Det eneste barnet med moderat synssvekkelse hadde aktiv uveitt på ett øye med komplikasjoner som inkluderte flare, synekier, unormal papille og unormal fovearefleks.

3.3 Medikamentell behandling hos barn med uveitt

Tabell 3 viser en oversikt over hvilke medikamenter som enten tidligere er brukt eller er i pågående bruk hos barn med JIA og uveitt i studien. Alle 33 barna med uveitt har brukt syntetiske og/eller biologiske DMARDs, mens disse medikamentene ble brukt hos 122 (77,7%) blant de 157 som ikke hadde uveitt. Vi har ikke sikre opplysninger om årsak til medisinerings var knyttet til uveitt eller leddsykdommen.

3.3.1 NSAIDs og steroider

Totalt 25 av 33 barn hadde tidligere bruk av NSAIDs og åtte av 33 barn hadde pågående bruk av NSAIDs. Blant barna som tidligere har vært medisinert med steroider, var det i denne studien 17 av 33 barn med tidligere bruk av perorale steroider og en av 33 med tidligere bruk

av intravenøse steroider. Det var ett barn med pågående bruk av perorale steroider, og dette barnet hadde aktiv uveitt. Av barna som tidligere har brukt perorale steroider, var det seks barn med aktiv uveitt. To barn som tidligere har brukt perorale steroider hadde katarakt i ett øye, og to barn med uveitt og tidligere bruk av perorale steroider hadde glaukom. Av to barn med katarakt i ett øye og tidligere bruk av steroider, ble det hos ett barn også påvist aktiv uveitt. Ett barn hadde katarakt, glaukom og tidligere bruk av perorale steroider. Ingen barn hadde pågående bruk av intravenøse steroider.

3.3.2 Syntetiske DMARDs

De syntetiske DMARDs brukt i denne studien inkluderer metotrexat, mykofenolatmofetil og cyclosporin. Totalt 23 av 33 barn har tidligere brukt peroral metotrexat, 17 av 33 barn har tidligere brukt subcutant metotrexat og to av 33 har tidligere brukt mykofenolatmofetil. Totalt syv barn med aktiv uveitt hadde pågående bruk av syntetiske DMARDs ved øyeundersøkelse. Det var ett barn med aktiv uveitt og pågående bruk av peroral metotrexat, og seks barn med aktiv uveitt og pågående bruk av subcutant metotrexat, men ingen barn med pågående bruk av mykofenolatmofetil eller cyclosporin. Til sammen hadde totalt 32 av 33 barn med uveitt tidligere eller pågående bruk av metotrexat peroralt eller subcutant. Det ene barnet som ikke hadde brukt metotrexat, hadde tidligere bruk av adalimumab, som er et biologisk DMARD.

3.3.3 Biologiske DMARDs

Biologiske DMARDs inkluderer etanercept, infliximab, adalimumab, tocilizumab, abatacept og rituximab. Av pasientgruppen med uveitt hadde 11 barn (33%) tidligere brukt biologiske DMARDs. I alt hadde seks av 33 barn tidligere brukt etanercept, tre av 33 barn brukt infliximab, fire av 33 brukt adalimumab, én av 33 brukt tocilizumab, én av 33 brukt rituximab og én av 33 brukt abatacept. Tre av disse barna hadde tidligere bruk av flere biologiske DMARDs. Hos de fem barna med aktiv uveitt og pågående bruk av biologiske DMARDs, brukte tre barn infliximab og to adalimumab. Ingen barn med aktiv uveitt hadde pågående bruk av andre biologiske DMARDs.

4 Diskusjon

Av 190 barn som kom til øyelege, hadde 33 uveitt. Kumulativ insidens av uveitt i denne studiekohorten er dermed 14,5%, som er sammenliknbart med tidligere studier fra vår region. Vi fant signifikant økt forekomst av uveitt blant barn som var under 7 år gammel ved debut av JIA og blant de som er ANA-positive, men ingen forskjell i insidens av uveitt i forhold til JIA-kategori eller kjønn. Andelen med aktiv uveitt var 10 blant 33 barn som fikk påvist uveitt. Blant disse barna med aktiv uveitt, hadde ett barn mild synssvekkelse på ett øye og ett barn hadde moderat synssvekkelse på ett øye. Det var også ett barn uten aktiv uveitt med mild synssvekkelse på ett øye. Komplikasjoner som ble funnet hos barna med uveitt inkluderte båndformet keratopati flare, synekier, katarakt, glaukom, unormal papille og unormal fovearefleks.

4.1 Karakteristika ved uveitt

I forhold til tidligere studier, finner vi liknende risikofaktorer for utvikling av uveitt. Ung alder ved debut av JIA viser mest tydelig sammenheng med utvikling av uveitt. Rypdal et al. fant signifikant sammenheng mellom pasienter med uveitt og HLA-B27 positivitet, men ingen signifikant sammenheng mellom uveitt og ANA-positivitet. (2) I vår studie er det signifikant sammenheng mellom utvikling av uveitt og ANA-positivitet, men ingen signifikant sammenheng mellom uveitt og HLA-B27 positivitet. I motsetning til vår studie inkluderte Rypdal et al barn fra hele Norden, slik at genetiske forskjeller kan bidra til ulike resultater i de to studiene. Studien fra Rypdal et al inkluderte totalt 125 barn med JIA-assosiert uveitt, og viste at 53,6% av barna utviklet minst én øyekomplikasjon. Disse barna ble fulgt opp i 9,2 +/- 1,7 år.

ANA og alder ved debut av uveitt ser ut til å være signifikante faktorer for forekomst av uveitt i flere studier, mens HLA-B27-positivitet, kjønn og JIA-kategori ikke har klar reproducerbar sammenheng med uveitt. (2, 4, 22)

4.2 Medikamentell behandling hos barn med uveitt

Lokalbehandling med steroider i form av øyedråper er førstevalg ved JIA-assosiert uveitt, men er ikke registrert i vår studie. Hvis man ikke oppnår kontroll på betennelsesaktiviteten ved uveitt med lokale øyedråper over tre måneders tid, anbefales systemiske medikamenter mot uveitt. Lokalbehandling med steroiddråper kan også gi bivirkninger slik at man helst ikke vil la barn bruke dette alene over lengre tid. Syntetiske DMARDs ble brukt blant 97% av

barna, og 3% som ikke brukte syntetiske DMARDs hadde bruk av biologiske DMARDs. Totalt 33% av barna med uveitt brukte biologiske medikamenter. Vi har ikke data på om metotreksat og/eller biologiske medikamenter ble startet før eller etter barna fikk uveitt. Derfor kan vi ikke trekke en sikker konklusjon på om medikamentbruken forebygger utvikling av uveitt. Medikamentgruppen som ble mest brukt i denne studien var systemiske NSAIDs, men mange barna kan ha brukt NSAIDs på grunn av leddsykdommen, og ikke uveitt.

4.3 Insidens av uveitt i forhold til tidligere studier

I vår studie fant vi ut at 29 barn hadde uveitt ved første studiebesøk, av totalt 228 barn med JIA som ble inkludert i NorJIA-studien. Ved andre besøk, to år senere, ble det påvist at fire flere tilfeller av uveitt. Dermed er insidensen av uveitt hos denne pasientgruppen 33 av 228, altså 14,5%. Vi kan ikke utelukke at det kan ha oppstått uveitt hos de 38 barna som frafalt studien etter første studiebesøk eller ikke møtte til øyelegeundersøkelse. Imidlertid er det sannsynligvis svært få, fordi de fleste med påvist uveitt ville møtt til øyeundersøkelse. Det er også sannsynlig at noen flere barn i vår studie vil utvikle uveitt ved lengre observasjonstid.

I studien gjort mellom 1985 og 1999, som er beskrevet i en oppgave fra 2009 av Amundsen og Grunnvåg, er kumulativ insidens av uveitt 23 av 103, altså 22,3%. (3) I oppgaven skrevet av Reinholdt, ble det vist av insidensen av uveitt blant barn med JIA var 16 av 127, altså 12,6%. Disse tallene var basert på barn bosatt i Møre og Romsdal og Trøndelag i perioden 1990-1999. (1) Det er også gjort en Nordisk studie som beskriver insidensen av uveitt blant barn med JIA i Danmark, Finland, Norge og Sverige fra 2021. Totalt sett var det 96 av 434 barn som fikk påvist uveitt, altså 22,1%, men Finland hadde klart høyere insidens enn Norge. (2) Artikkelen utgitt i 2009 av Nordal et al viste en kumulativ insidens på 18% i en norsk kohort med noe kortere observasjonstid på median 7 år. Denne kohorten er dels overlappende med den norske delen av den Nordiske studien nevnt over. (23) En oversikt over disse tallene er illustrert i tabell 4.

I forhold til tidligere studier, er insidensen litt lavere enn studien fra Rypdal et al, Nordal et al og Amundsen et al. (2, 3, 23) Insidensen er litt høyere i denne studien enn i oppgaven skrevet av Reinholdt. (1) Forskjellene er dog små, og ikke klart synkende over tid. Vi har ikke undersøkt om forskjellene mellom studiene i ulike tidsperioder er statistisk signifikante.

Ulike studier rapporterer forskjellig prevalens og insidens av uveitt hos barn med JIA. Mye av dette kan skyldes at det er variasjon mellom forskjellige populasjoner, geografiske områder og forskjellige studiedesign. Dette kan gjøre det vanskelig å si sikkert om det er reelle forskjeller når man sammenlikner insidens og prevalens av uveitt hos barn med JIA. Noen studier er retrospektive eller registerstudier der det kan være en usikkerhet om en klarer å få fanget opp alle aktuelle barn med JIA. Sykehusbaserte studier kan ha seleksjonsbias ved at bare de mest alvorlige tilfellene registreres. Prospektive populasjonsbaserte kohorter er ressurskrevende å gjennomføre, men vil være mer pålitelige dersom de utføres grundig med god kvalitet i å identifisere alle aktuelle pasienter i et definert geografisk område med grundig oppfølging.

Det er variasjon i hvor lang oppfølgingstid de ulike studiene har. Studien denne oppgaven er basert på, er utført etter kortere observasjonstid etter diagnosetidspunkt for JIA, enn de øvrige studiene fra Norge og Norden. Dette kan gjøre at kumulativ insidens sannsynligvis vil stige over tid. Den Nordiske studien skrevet av Rypdal et al. har oppfølgingstid på 18 år (2), noe som kan gjøre tallene på insidens mer troverdig, da det er relativt lite frafall i studien som har fulgt barna over i ung voksen alder.

4.4 Sterke og svake sider ved oppgaven

Oppgaven jeg har skrevet er basert på øyelegebesøket ved NorJIA-studien, som kun er registrert én gang innenfor en tidsramme mellom 2017-2020. Dermed er min oppgave en tverrsnittstudie, som både er en sterk og svak side ved oppgaven. Tverrsnittstudier kan vise assosiasjoner mellom variabler i en studie på et gitt tidspunkt i en gitt populasjon, men kan ikke påvise risikofaktorer eller årsakssammenhenger.

4.4.1 Sterke sider

Denne oppgaven er basert på NorJIA-studien, som er en prospektiv, multisenter, kohortstudie som har fulgt barn med JIA og tilsvarende antall friske kontroller over 2 år med fokus på beinhelse, oral helse og livskvalitet. Barna som er inkludert i studien kommer fra tre forskjellige byer i Norge, som betyr at det er deltakelse fra forskjellige geografiske områder og kan gi representative funn for JIA og uveitt i Norge. Norge og Norden er også blant landene med høyest rapportert insidens av JIA og uveitt i verden, og det å ha data fra tre forskjellige byer er en styrke ved studien.

En annen styrke ved denne oppgaven, er at sykehusene som inngår i studien (Tromsø, Trondheim og Bergen) har regionsansvar og behandler alle barn med JIA i sitt nærområde. Undersøkelsene i denne studien er gjort av erfarne pediatere og øyeleger som har fulgt en standardisert studieprotokoll. Dette for å sikre standardisert undersøkelse og registrering av kliniske funn og andre data. I Norge er det gratis for barn å gå til leger, noe som også kan gjøre at flere ønsker å inkluderes i studien da det ikke koster dem noe å delta. Barna i studien har fått gjennomført undersøkelse av øyelege ved et studiebesøk, som er en vesentlig styrke ved studien, det vil si at den ikke er basert på retrospektive data angående uveitt. Datasett ble systematisk undersøkt for plottfeil ved første studiebesøk, og viste få feil.

4.4.2 Svake sider

Oppgaven har også svake sider. Da de yngste barna som ikke kunne ligge stille i en MR ikke ble inkludert i NorJIA-studien, kan dette ha medført en seleksjonsbias ved at flere eldre barn ble inkludert. Dette kan ha hatt betydning for resultatene også av vår uveittstudie. Barn som ble inkludert i studien ble fortløpende inkludert fra poliklinikk, dagbehandling og blant inneliggende barn på sykehus, uavhengig av varighet ved diagnosen JIA. Det er mulig at noen av barna som ikke møtte opp til andre studiebesøk også kan ha utviklet uveitt. Kliniske karakteristika ble dermed bare sammenliknet hos barna med og uten uveitt blant 190 totalt, og ikke blant 228 barn. Dette frafallet utgjør en svakhet ved studien, men frafallsprosenten er relativt lav. Barna som fikk påvist uveitt ble observert over kort tid, og det er dermed sannsynlig at flere av barna etter hvert vil utvikle komplikasjoner som dermed ikke kommer med i denne studien.

4.5 Implikasjoner av funn

Kumulativ insidens av uveitt er ikke sikkert fallende, noe som gjør at man fortsatt må være oppmerksom på utvikling av uveitt med screeningsrutiner og rask henvisning til øyelege for undersøkelse ved nyopptaget JIA. Relativt mange barn med JIA har aktiv uveitt til tross for tilgang til moderne behandling, og fører til økt risiko for komplikasjoner i etterkant. Mange barn kan ha få komplikasjoner i barnealder, men mange kan enda ha uveitt i voksen alder og med høy risiko for å utvikle komplikasjoner senere. Tett oppfølging og godt samarbeid mellom øyeleger og barnerevmatologer/revmatologer er viktig også i langtidsperspektiv.

5 Konklusjon

I alt 33 (14,5%) av 228 barn med JIA hadde uveitt i denne tverrsnittstudien. Vi fant signifikant forskjell i forekomst av uveitt hos barn som fikk diagnosen JIA i ung alder, og blant de som er ANA-positive, men ingen signifikant forskjell mellom uveitt i forhold til JIA-kategori eller kjønn. Barna med JIA-assosiert uveitt hadde komplikasjoner som båndformet keratopati, flare, synekier, katarakt, glaukom, unormal papille og unormal fovearefleks. Noen barn hadde flere komplikasjoner, og i alt tre barn hadde nedsatt visus. De mest brukte medikamentgruppene hos barn med JIA-assosiert uveitt var metotrexat og perorale steroider, og alle hadde tidligere eller pågående bruk av syntetiske eller biologiske DMARDs. Kumulativ insidens av uveitt i denne studiekohorten blant barn med JIA og uveitt er 14,5%, som er sammenliknbart med tidligere studier fra vår region.

6 Etikk

NorJIA-studien er registrert på <https://clinicaltrials.gov/> med identifikasjonsnummer: NCT03904459. Informert skriftlig samtykke fra alle deltakere og foresatte for barn under 16 år. Studien er godkjent av REK og personvernombudet ved Universitetssykehuset i Nord-Norge i Tromsø, St. Olavs Hospital i Trondheim og Haukeland universitetssykehus i Bergen.

7 Referanser

1. Reinholt G. Juvenil kronisk artritt og uveitt. *Munin UiT*. 2002.
2. Rypdal V, Glerup M, Songstad NT, Bertelsen G, Christoffersen T, Arnstad ED, et al. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: 18-Year Outcome in the Population-based Nordic Cohort Study. *Ophthalmology*. 2021 Apr;128(4):598-608.
3. Amundsen HP, Grunnvåg IG. Juvenil idiopatisk artritt og kronisk uveitt. [Masteroppgave]. In press Studentoppgave 2009.
4. Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, Aalto K, Berntson L, Fasth A, et al. Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):66-.
5. Songstad NT, Nordal E, Rygg M, Tylleskär K. 4.2 Juvenil idiopatisk artritt - JIA Helsebiblioteket.no2006 [updated Revidert 2018; cited 2020 31.10.2020]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/revmatologi-ortopedi/juvenil-idiopatisk-artritt>.
6. Norsk barnelegeforening N. 4.3 JIA-assosiert uveitt helsebiblioteket.no2017 [updated 2017. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/revmatologi-ortopedi/jia-assosiert-uveitt>.
7. Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Cataracts. *Lancet*. 2017;390(10094):600-12.
8. O'Rourke M, McCreery K, Kilmartin D, Brosnahan D. Paediatric cataract in the uveitis setting. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):2651-8.
9. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-11.
10. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020;211:108322.
11. Marelli L, Romano M, Pontikaki I, Gattinara MV, Nucci P, Cimaz R, et al. Long Term Experience in Patients With JIA-Associated Uveitis in a Large Referral Center. *Front Pediatr*. 2021;9:682327.
12. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147.
13. Norsk barnelegeforening N. «Generell Pediatriveileder» helsebiblioteket.no2021 [updated 2021. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962>.
14. Gueudry J, Touhami S, Quartier P, Bodaghi B. Therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(3):179-86.
15. 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(2):390-2.
16. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16.
17. Mudie LI, Reddy AK, Patnaik JL, Pecun P, Kim E, Cole K, et al. Evaluation of the SUN Classification Criteria for the Uveitides in an Academic Uveitis Practice: Evaluation of the SUN Classification Criteria. *Am J Ophthalmol*. 2022. Apr 22:S0002-9394(22)00151-9.
18. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e888-e97.
19. Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am*. 2021;105(3):493-510.

20. Liu X, McNally TW, Beese S, Downie LE, Solebo AL, Faes L, et al. Non-invasive Instrument-Based Tests for Quantifying Anterior Chamber Flare in Uveitis: A Systematic Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(5):982-90.
21. Vitale AT, Graham E, de Boer JH. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: clinical features and complications, risk factors for severe course, and visual outcome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(6):478-85.
22. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):27.
23. Nordal EB, Songstad NT, Berntson L, Moen T, Straume B, Rygg M. Biomarkers of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: predictive value of antihistone antibodies and antinuclear antibodies. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1737-43.

8 Tabeller

Tabell 1

Demografiske og kliniske karakteristika blant 190 barn i NorJIA-studien og gruppene med og uten uveitt.

	Total n=190	Uveitt n=33	Ikke uveitt n=157	p-verdi
Jente	114 (60,0%)	21 (63,6 %)	93 (59,2%)	0,639
Alder <7 år ved JIA-diagnose	107 (56,3%)	27 (81,8%)	6 (3,8%)	0,001
ANA positiv	59 (31,1%)	18 (54,5%)	41 (26,1%)	0,005
RF positiv	5 (2,6%)	0 (0%)	5 (3,2%)	0,299
HLA-B27 positiv	56 (29,5%)	10 (30,3 %)	46 (29,3%)	0,908
JIA-kategori				
- Systemisk	6 (3,1%)	0 (0%)	6 (3,8%)	0,254
- Oligoartritt, persisterende	60 (31,6%)	9 (27,3%)	51 (32,5%)	0,558
- Oligoartritt, extended	22 (11,6%)	4 (12,1%)	18 (11,5%)	0,915
- Polyartikulær, RF positiv	3 (1,6%)	0 (0%)	3 (1,9%)	0,423
- Polyartikulær, RF negativ	45 (23,7%)	10 (30,3%)	35 (22,3%)	0,325
- Psoriasisartritt	8 (4,2%)	3 (9,0%)	5 (3,2%)	0,125
- Entesitt-relatert artritt	22 (11,6%)	5 (15,2%)	17 (10,8%)	0,480
- Udifferensiert	24 (12,6%)	2 (6,1%)	22 (14,0%)	0,211

p-verdi = Kji-kvadrat test (Fischer's exact test for verdier under n=5).

n = antall, JIA = Juvenil idiopatisk artritt, ANA = antinukleære antistoffer, RF = revmatoid faktor, HLA-B27 = human leukocyt antigen B27.

Tabell 2

Kliniske funn ved øyeundersøkelse hos 33 barn med uveitt i NorJIA-studien.

	Barn med uveitt, n (%)
	n = 33
BCVA hos barn med uveitt	
- Mild synssvekkelse 6/18 ≤ BCVA <6/12	Begge øyne: 0 (0%). Ett øye: 2 (6%)
- Moderat synssvekkelse 6/60 ≤ BCVA <6/18	Begge øyne: 0 (0%) Ett øye: 1 (3%)
Båndformet keratopati	
- Ett øye	2 (6%)
- Begge øyne	1 (3%)
Celler i ett forkammer	
- 0	23 (70%)
- 1	2 (6%)
- 2-5	1 (3%)
- 6-15	1 (3%)
- 16-25	1 (3%)
- 26-50	1 (3%)
Celler i begge forkammer	
- 0	23 (70%)
- 1	0 (0%)
- 2-15	4 (12%)
Flare i ett forkammer	
- Ingen	25 (76%)
- Ja	5 (15%)
Flare i begge forkammer	
- Ja	3 (6%)
Fibrin i forkammer	
- Ja	0 (0%)
Bakre synekier i ett øye	
- Ingen	27 (82%)
- <90 grader	3 (9%)
- 90-180 grader	0 (0%)
- 180-360 grader	2 (6%)
Bakre synekier i begge øyne	
- Ingen	32 (97%)
- <90-180 grader	1
Katarakt	
- Ett øye	4 (12%)
- Begge øyne	0 (0%)
Sekundært glaukom*	6 (19%)
Papiller ved undersøkelse av øyebunnen*	
- Normal	30 (94%)
- Ikke normal	2 (6%)
Makula ved undersøkelse av øyebunnen*	
- Normal fovearefleks	30 (94%)
- Unormal fovearefleks	2 (6%)

NorJIA = En prospektiv, multisenter, kohortstudie som følger barn med JIA og tilsvarende antall friske kontroller over 2 år med fokus på beinhelse, oral helse og livskvalitet.

JIA = juvenil idiopatisk artritt, n = antall, BCVA = Best Corrected Visual Acuity, Bi = bilateral, *=data basert på 32 barn

Tabell 3

Medikamentell behandling hos 33 barn med uveitt i NorJIA-studien.

Medikament	Tidligere eller pågående bruk hos barn med uveitt, n = 33	Pågående bruk hos barn med uveitt, n = 33
NSAIDs	25 (75,8%)	8 (24,2%)
Steroider oral	17 (51,5%)	1 (3,0%)
Steroider intravenøs	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Metotrexat oral	23 (69,7%)	8 (24,2%)
Metotrexat subcutant	17 (51,5%)	13 (39,4%)
Mykofenolatmofetil	2 (6,1%)	0 (0,0%)
Cyclosporin	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Etanercept	6 (18,2%)	1 (3,0%)
Infliximab	3 (9,1%)	9 (27,3%)
Adalimumab	4 (12,1%)	10 (30,3%)
Tocilizumab	1 (3,0%)	1 (3,0%)
Abatacept	1 (3,0%)	0 (0,0%)
Rituximab	1 (3,0%)	0 (0,0%)

NorJIA = En prospektiv, multisenter, kohortstudie som følger barn med JIA og tilsvarende antall friske kontroller over 2 år med fokus på beinhelse, oral helse og livskvalitet.

n = antall, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Tabell 4

Kumulativ insidens av uveitt i NorJIA i forhold til tidligere epidemiologiske studier av JIA i Norden.

Forfattere	Tid	Insidens
Brattli R, et al. 2022	2015 - 2020	0,145 (14,5%)
Amundsen HP, et al. 2009	1985 - 1999	0,223 (22,3%)
Reinholdt G, et al. 2002	1990 - 1999	0,126 (12,6%)
Rypdal V, et al. 2020	1997 - 2000	0,221 (22,1%)
Nordal E, et al. 2009	1997 - 2002	0,180 (18,0%)

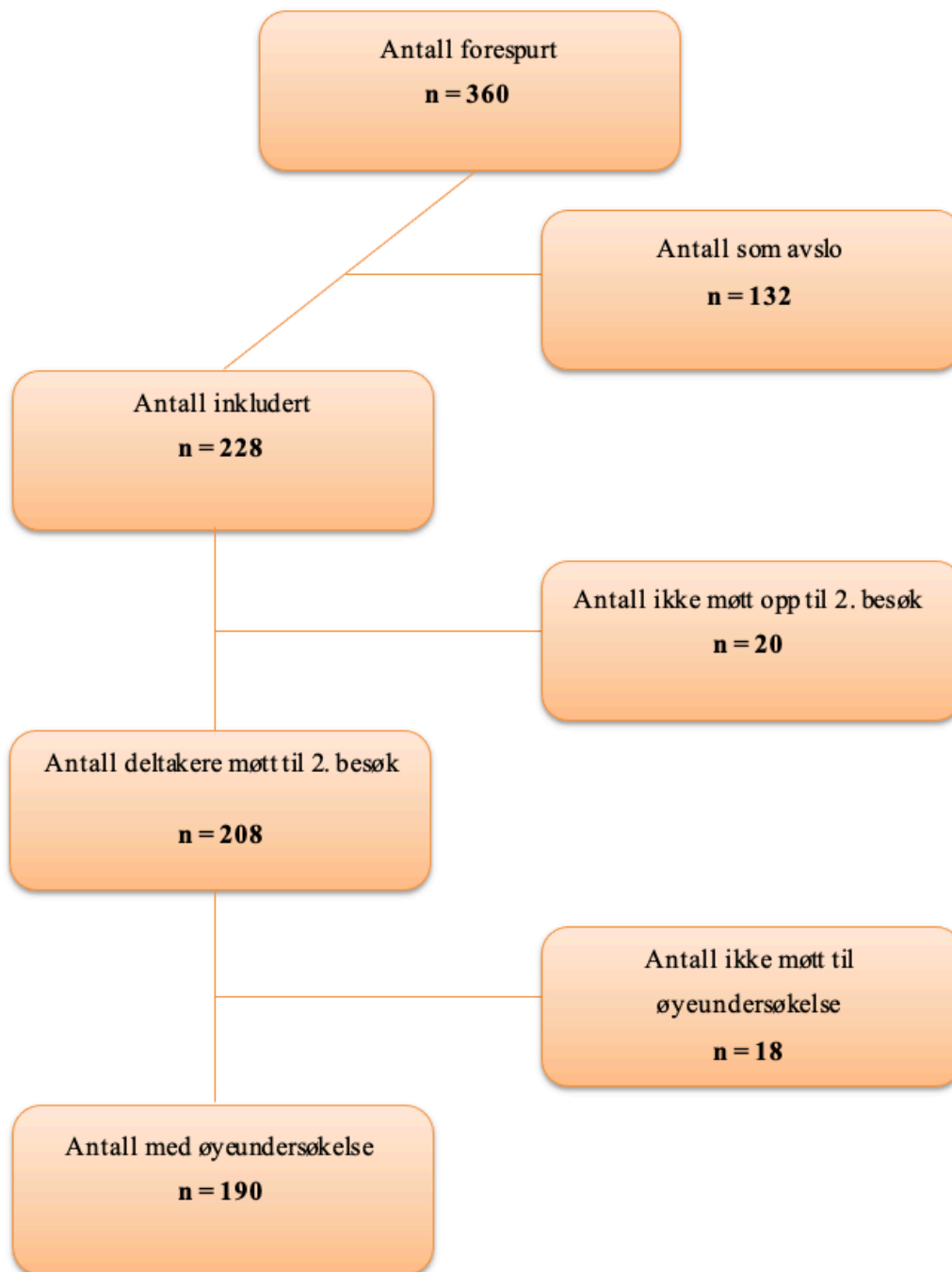
NorJIA = En prospektiv, multisenter, kohortstudie som følger barn med JIA og tilsvarende antall friske kontroller over 2 år med fokus på beinhelse, oral helse og livskvalitet.

JIA = Juvenil idiopatisk artritt

9 Figurer

Figur 1

Flytdiagram med oversikt over barn med JIA som ble forespurt om deltakelse i uveittstudien i NorJIA.



n = antall.

10 Forkortelser/ordforklaringer

ANA – Anti-nukleært antistoff

BCVA – Best Corrected Visual Acuity

DMARDs – Disease modifying antirheumatic drugs

HLA-B27 – Human leukocyt antigen B27

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

IVIg – Intravenøst immunoglobulin

JIA – Juvenil idiopatisk artritt

NorJIA – En prospektiv, multisenter, kohortstudie som følger barn med JIA og tilsvarende antall friske kontroller over 2 år med fokus på beinhelse, oral helse og livskvalitet.

NSAID – Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

RF – Revmatoid faktor

sDMARD – Syntetisk disease modifying antirheumatic drug

SoJIA – Systemic onset JIA

SUN – Standardization of Uveitis Nomenclature

