

## Neues multizentrisches Projekt zur Pharmakogenetik bei juveniler idiopathischer Arthritis

### Einfluss von Polymorphismen auf Effektivität und Toxizität von Methotrexat/Etanercept

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist mit einer Inzidenz von 10 bis 20/100 000 die häufigste systemische Autoimmunerkrankung im Kindesalter. Obwohl sich mit der Entwicklung besserer Behandlungsmöglichkeiten die Prognose der JIA in den letzten Jahrzehnten entscheidend verbessert hat, ist die Erkrankung immer noch mit einem signifikanten Komplikationsrisiko und einer erheblichen Morbidität verbunden. Die meisten Kinder benötigen über viele Jahre eine medikamentöse Behandlung und einige Kinder zeigen schwere therapierefraktäre Verläufe mit aktiven Gelenkentzündungen und sekundären Komplikationen.

Methotrexat ist das am häufigsten eingesetzte immunsuppressive Medikament bei Patienten mit JIA. Methotrexat zählt als Folsäureantagonist zu den Antimetaboliten, zeigt jedoch auch folatunabhängige antiinflammatorische Wirkungen über die Freisetzung von Adenosin. Zahlreiche Studien weisen auf eine gute therapeutische Wirksamkeit hin, jedoch zeigen etwa 30 bis 40 Prozent der Kinder keinen ausreichenden Therapieerfolg und viele Kinder entwickeln bedeutsame Nebenwirkungen, die eine Beendigung der Therapie erfordern.

Neue Erkenntnisse im Verständnis der Entzündungsreaktion, in der Molekularbiologie und der Biotechnologie führten zudem zur Entwicklung und Anwendung zahlreicher Biologika, die gezielt einzelne als bedeutsam erkannte immunologische Mechanismen blockieren. Eine Schlüsselrolle im immunvermittelten rheumatischen Entzündungsprozess hat TNF- $\alpha$ , ein von Makrophagen und aktivierten T-Zellen produziertes proinflammatorisches Zytokin. Das Medikament Etanercept ist ein vollständig humanes rekombinantes Rezeptorfusionsprotein, gebildet aus zwei Molekülen der extrazellulären Domänensequenz des p75-TNF-Rezeptors und einem Fc-Anteil des humanen IgG<sub>1</sub>-Moleküls. Bisherige Therapieerfahrungen mit

der TNF-Blockade durch den löslichen Rezeptor Etanercept zeigen bedeutende Effektivität auf klinische und labormedizinische Aktivitätsparameter auch bei Patienten mit zuvor schweren therapierefraktären Verläufen. Dennoch ist es bei 20 bis 30 Prozent der Kinder auch mit diesem Medikament nicht möglich, die Entzündungsprozesse ausreichend zu kontrollieren.

Bis heute sind keine nutzbaren bzw. zuverlässigen klinischen Marker oder molekulare Biomarker bekannt, die prädiktiv für einen Therapieerfolg oder für die Entwicklung schwerer Nebenwirkungen sind. Identifizierte genetische Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Therapieantwort bzw. das Nebenwirkungsrisiko vorhersagen können, würden hilfreich bei Therapieentscheidungen sein und das Management von Patienten mit JIA entscheidend verbessern.

Ziel unseres Projekts ist es, genetische Prädiktoren zu identifizieren, die alleine, in Kombination mit anderen genetischen Va-

rianten oder auch zusammen mit klinischen Markern Einfluss auf Effektivität und/oder Toxizität von Methotrexat und/oder Etanercept haben. Wenn es darüber hinaus gelingt, ein prädiktives klinisch-pharmakogenetisches Modell zu entwickeln, das eine „individuelle“ Therapie ermöglicht, wird sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Etanercept und/oder Methotrexat (MTX) für den einzelnen Patienten verbessern. Zudem können die geplanten Untersuchungen zu einem besseren Verständnis der Wirksamkeit und der Sicherheit dieser Medikamente beitragen.

Limitierende Faktoren in bisherigen pharmakogenetischen Studien in der Rheumatologie sind unzuverlässige klinische Daten und der Einschluss von nur wenigen Patienten. Um jedoch eine wertvolle wissenschaftliche und vor allen Dingen klinisch relevante Aussage treffen zu können, ist die Teilnahme von mehreren hundert bis zu tausend Patienten notwendig. Aufgrund der Seltenheit unserer Erkrankungen stellt dies für uns Kinderreumatologen eine große Herausforderung dar.

Zur Durchführung dieses pharmakogenetischen Projektes werden die bereits prospektiv gesammelten klinischen Daten zur Effektivität und Sicherheit aus dem JIA-Register genutzt (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, Studienleiter Prof. Dr. Gerd Horneff). Durch den regen Patienteneinschluss vieler Zentren werden derzeit im Register über 1200 Patienten, die mit Etanercept und über 1000 Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden oder wurden, beobachtet.

Desweiteren werden Patienten aus der JUMBO-Studie (Langzeitbeobachtung der Anwendung von Etanercept/MTX bei im Kindesalter erkrankten Patienten mit chronischer Arthritis im Erwachsenenalter) eingeschlossen (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin; Studienleitung: Dr. Kirsten Minden). Mehr als 350 Patienten werden in diesem Folgeregister bereits weiterdokumentiert.

Zur Bestimmung der genetischen Varianten ist eine einmalige Speichelproben-sammlung (DNA-Gewinnung) notwendig, die nach Einverständniserklärung des Patienten vom verantwortlichen primären

## Veranstaltungshinweise

### 1. TRANSALPE MEETING 2011

Vom **17. bis 19 März 2011** findet erstmalig ein wissenschaftliches Symposium der deutschen, österreichischen, schweizerischen und italienischen pädiatrischen Rheumatologen in Innsbruck statt. Weitere Informationen erteilt Dr. **Jürgen Brunner** (Innsbruck).

### 3. Hamburger Symposium für juvenile Sklerodermie – update on new developments

Am **11. Dezember 2010** findet zum dritten Mal am Klinikum Eilbeck das Sklerodermie-Symposium statt. Themenschwerpunkte sind in diesem Jahr:

- juvenile localised scleroderma,
- assessment of systemic sclerosis patients,
- treatment of systemic sclerosis.

Die wissenschaftliche und organisatorische Leitung liegt bei Dr. **Ivan Foeldvari** (Hamburg).

Arzt in selbiger pseudonymisierter Form wie an das Register an die Studienzentrale in St. Augustin versendet werden soll. Die Kits sind sehr einfach zu handhaben und nach Entnahme für viele Jahre bei Raumtemperatur stabil (besondere Lagerungs- bzw. Verschickungsvorkehrungen sind nicht notwendig). Zur Genanalyse werden die Proben nach Calgary/Kanada weitergeleitet.

20 Zentren haben sich bisher zur Studienteilnahme bereiterklärt und mit der Probensammlung begonnen. Mehr als 100 Proben liegen bereits in der Studienzentrale, St. Augustin vor.

Auf diesem Wege möchten wir uns ganz herzlich für die bereits rege Teilnahme an unserer Studie bedanken und würden uns sehr freuen, wenn sich noch weitere Zentren zur Teilnahme bereiterklären.

Die Studienunterlagen und die Kits zur Speichersammlung können im Studiensekretariat/St. Augustin per E-Mail (kinderrheuma.sanktaugustin@asklepios.com) angefordert werden. Gern können weitere Informationen per E-Mail abgerufen werden (heinrike.schmeling@albertahealthservices.ca).

Heinrike Schmeling, Calgary/Kanada

## Information zur Inzeptionskohorte juvenile Sklerodermie

Die juvenile systemische Sklerodermie ist eine seltene Erkrankung. Ungefähr zehn Prozent der Patienten mit systemischer Sklerodermie erkranken vor dem 16. Lebensjahr. Alle bisherigen Daten kommen aus retrospektiven Studien und Fallbeschreibungen. Diese zeigen, dass sich der Verlauf der Erkrankung von der Erkrankung der Erwachsenen unterscheidet.

Ziele des Projektes sind:

- Die Adaptation der Evaluationsmethoden von der „Erwachsenenform“ der systemischen Sklerodermie durch eine ausgewählte kinder- und jugendrheumatologische Expertengruppe in Zusammenarbeit mit einer Expertengruppe aus der internistischen Rheumatologie,
- die Schaffung eines international minimalen Goldstandards zur Evaluation der juvenile systemischen Sklerodermie,
- die prospektive Testung der Evaluationsmethoden bei Patienten mit weniger als 18 Monaten Krankheitsverlauf nach der ersten Non-Raynaud-Symptomatik.

Die Kohorte soll mindestens über einen Zeitraum von 24 Monaten beobachtet werden. Es soll eine Reevaluation der Methoden zur Bestimmung der Organbeteiligung

nach zwölf und 24 Monaten erfolgen, um die sensitivsten und spezifischsten Methoden auszuwählen, die auch später in prospektiven therapeutischen Studien angewandt werden können.

Die vorgeschlagenen standardisierten Verlaufskontrollen führen zu einer Verbesserung des Niveaus der Versorgung der Patienten mit juveniler systemischer Sklerodermie.

Ivan Foeldvari, Hamburg

### Kontaktadresse

## Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

Geschäftsstelle

c/o Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ)

Frau Martina Niewerth

Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Tel.: 030/28 460-632, Fax: 030/28 460-626

E-Mail: [niewerth@drfz.de](mailto:niewerth@drfz.de)

### Impressum

#### Verantwortlich für den Inhalt

Dr. Kirsten Minden, Universitätsmedizin Berlin – Charité Campus Virchow und Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin; Martina Niewerth, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin