

Nachlese Jahrestagung der GKJR und Umfrageergebnisse zur Weiterbildungs- und Versorgungssituation

Nachlese zur 26. Jahrestagung der GKJR

Vom 31. August bis 3. September 2016 fand der 44. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie gemeinsam mit der 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie und der 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie in Frankfurt am Main statt.

Preisträger des Forschungsmeetings der GKJR

Wie in den Vorjahren wurden auch in Frankfurt der beste klinische und der beste grundlagenwissenschaftliche Beitrag des Forschungsmeetings mit einem Preis ausgezeichnet. Beim Gesellschaftsabend der GKJR konnten **Anastasia Wiener** (RWTH Aachen) und **Miriam Listing** (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin) ihre Urkunden entgegennehmen.

Vollständige Transkriptom-Analyse bestätigt HLA-DRB1 als ein stark reguliertes Gen in der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis in Remission

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) ist eine autoinflammatorische Erkrankung, welche durch Arthritis und schwere systemische Entzündung gekennzeichnet ist. Die Behandlung mit Interleukin(IL)-1 β -Antagonisten zeigte sich als eine sehr effektive Therapie. Das Ziel dieser Studie war eine longitudinale vollständige Transkriptom-Analyse von Kindern mit sJIA, die mit IL-1-Antagonisten behandelt wurden, um neue Targets zu identifizieren, die eine Therapieantwort vorhersagen können.

Patienten mit sJIA und aktiver systemischer Erkrankung, die mit Anakinra behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Klinische Daten wurden über eine retrospektive Tabellen-Bewer-

tung eingeholt. Vollblut wurde während der aktiven Krankheitsphase vor der Anakinra-Behandlung entnommen sowie nach Erreichen der Remission. RNA wurde extrahiert und einer Analyse mit Affymetrix HTA 2.0 Arrays unterzogen. Anschließend erfolgten eine intraindividuelle Analyse regulierter Gene für jeden Patienten und eine globale Auswertung der Gene in allen Patientenproben, einschließlich Gene-Ontology-basierter Analysen von unterschiedlich exprimierten Genen.

Sechs Kinder mit sJIA und aktiver systemischer Erkrankung wurden in die Studie einbezogen. Bei einem p-Wert von <0,01 und einem Fold Change von 2 oder größer wurden 742 Gene identifiziert, von denen die meisten mit immunologisch vermittelten Prozessen assoziiert waren. Bei einem Fold Change von größer als 3 blieben immer noch mehr als 100 Gene übrig. Unsere Analyse zeigte HLA-DRB1 als eines der stärksten hochregulierten Gene in Remission verglichen mit der aktiven Krankheitsphase (Fold Change 6,8). Dieses Gen wurde erst kürzlich als Risikofaktor in einer Assoziationsstudie mit 982 Kindern mit sJIA und 8010 gesunden Kontrollprobanden identifiziert. Darüber hinaus fanden wir in unseren Patienten eine Hochregulation von CD177 während der aktiven Erkrankung. Das Molekül ist

an der Aktivierung und Transmigration von neutrophilen Granulozyten beteiligt und wurde noch nicht in vorherigen Studien beschrieben.

Unsere Studie hat neue Gene identifiziert und bestätigte die starke Hochregulation von HLADRB1 in Patienten mit sJIA in Remission nach der Behandlung mit IL-1-Antagonisten. Darüber hinaus konnten wir CD177 als ein neues Molekül identifizieren, welches bei der sJIA eine Rolle spielen könnte. Studien mit größeren Patientenkohorten werden benötigt, um diese Resultate zu verifizieren und die funktionelle Relevanz zu bestätigen.

Anastasia Wiener, Aachen

Krankheitsaktivität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum 3-Jahres-Outcome der Inzeptionskohorte juvenile idiopathische Arthritis (ICON)

Hauptziele therapeutischer Interventionen bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) sind das Erreichen einer inaktiven Erkrankung und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Daten aus ICON wurden herangezogen, um die Häufigkeit einer inaktiven Erkrankung nach drei Jahren kinderrheumatologischer Versorgung zu ermitteln. Die Krankheitsaktivität wurde mittels cJADAS-10 eingeschätzt (Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score, Scorewerte zwischen 0–30). Das Vorliegen einer inaktiven Erkrankung wurde mit einem cJADAS-10 ≤ 1 definiert. Zur Messung der ge-



Abb. 1 Preisträger der DGRh-Posterpreise 2016

©Rheumaakademie

sundheitsbezogenen Lebensqualität kam der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory, Gesamtscore von 0–100, 100 = hohe Lebensqualität) zum Einsatz.

Zum 3-Jahres-Follow-up lagen Angaben zum cJADAS-10 von 515 Patienten mit JIA vor (Alter bei Einschluss im Durchschnitt 6,7 Jahre; 70% Mädchen; 48% Oligoarthritis, 27% Rheumafaktor-negative Polyarthritis). Insgesamt erreichten 271 Patienten zum Ende des dritten Beobachtungsjahres den Status einer inaktiven Erkrankung. In den JIA-Kategorien persistierende Oligoarthritis und Rheumafaktor-negative Polyarthritis lag der Anteil bei 49% bzw. 56%. Jeder dritte Patient mit JIA wies nach drei Jahren Beobachtung eine Remission unter Medikation auf. Insgesamt wurden die Patienten innerhalb des dritten Beobachtungsjahres zu etwas mehr als der Hälfte ($n=310$) mit MTX, zu einem Viertel ($n=120$) mit Biologika und zu rund 9% ($n=46$) mit oralen und/oder parenteralen Glukokortikoiden behandelt. Zum 3-Jahres-Follow-up erhielten 30% der Patienten keine Medikamente mehr. Eine Remission ohne Medikation lag bei 7,8% der JIA-Patienten vor. Andererseits bestand zum 3-Jahres-Follow-up noch bei 86 Patienten ein aus Patientensicht inakzeptables Symptomstadium mit einem cJADAS-10 >4 bzw. $>8,5$. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zum 3-Jahres-Follow-up wurde von der Krankheitsaktivität beeinflusst. Patienten mit einer inaktiven Erkrankung wiesen im Bereich körperliche Gesundheit einen PedsQL-Score von 95,4 (SD 8,6) und in der psychosozialen Gesundheit einen PedsQL-Score von 91,2 (SD 10,5) auf, die JIA-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (cJADAS-10 $>4/8,5$) hingegen einen Wert von 71,1 (SD 22,6) bzw. 75,7 (SD 17,9).

Nach drei Jahren pädiatrisch-rheumatologischer Versorgung wies immer noch über ein Drittel der Patienten eine moderate bzw. hohe Krankheitsaktivität auf. Insbesondere diese Patienten sind in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität beeinträchtigt.

Miriam Listing, Berlin

Preisträger der Posterpräsentationen „Kinderrheumatologie“

Bei der Abschlussveranstaltung der DGRH-Tagung wurden die Preisträger der Posterpräsentationen bekanntgegeben. Als Preisträger der Rundgänge „Kinderrheumatologie“ wurden **Jens Klotsche** (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin), **Anja Schnabel** (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden) und **Anne Thorwarth** (Universitätsmedizin Berlin – Charité) ausgezeichnet.

Ist die langfristige Prognose der JIA abhängig vom Zeitpunkt des Startes einer Biologikatherapie?

Biologika spielen in der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) eine immer größere Rolle. Bereits im ersten Jahr der Erkrankung erhält fast jeder dritte Polyarthritis-Patient bzw. jeder fünfte JIA-Patient ein Biologikum. Bisher existieren nur wenige Erkenntnisse, in welchem Ausmaß der frühe Einsatz der Biologika das langfristige Outcome der JIA-Patienten beeinflusst.

Patienten mit einer meist polyartikulären JIA wurden in das Kinder-Biologika-Register BiKeR eingeschlossen und nachfolgend im Folgeregister JuMBO bis in das junge Erwachsenenalter weiter beobachtet. Die Dauer zwischen Beginn der JIA-Erkrankung und Start der Biologikatherapie wurde in drei Gruppen eingeteilt (G1: ≤ 2 Jahre = frühe Therapie; G2: mittel >2 bis <5 Jahre; G3: ≥ 5 Jahre), um den Einfluss auf die Parameter cJADAS-10 (Krankheitsaktivität), C-HAQ (Funktionsstatus), die Notwendigkeit von Gelenk- und Augenoperationen und auch auf die patientenberichteten Parameter zu analysieren. Zur Analyse der Operationen wurden 609 Patienten der Gesamtkohorte betrachtet. Das 10-Jahres-Outcome konnte bei 478 Patienten mit Start einer Biologikatherapie und mindestens einer Visite in JuMBO analysiert werden. Unterschiede in den Baseline-Charakteristiken zwischen den drei Gruppen wurden mittels Propensity-Score angepasst.

Die Mehrzahl der Patienten (91%) wurde in BiKeR mit Start einer Etanercept-Therapie eingeschlossen; 93% wurden jemals mit einer konventionellen Basistherapie behandelt. 28% bzw. 19,5% hatten eine

seronegative Polyarthritis bzw. Enthesitis-assoziierte Arthritis. Patienten mit einem frühen Start der Biologikatherapie hatten zehn Jahre nach Beginn der JIA-Erkrankung signifikant häufiger eine medikamentenfreie JADAS-Remission (15%) und eine inaktive Erkrankung (cJADAS-10 ≤ 1 ; 27,6%) erreicht, verglichen mit Patienten mit einem späten Beginn der Biologikatherapie. In den patientenberichteten Parametern Globalurteil, Schmerz und Lebensqualität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Gelenkersatzoperationen mussten bei 35 (5,8%; G1: 2 [1,4%], G2: 9 [4,7%], G3: 24 [8,8%]) und Augenoperationen bei 19 (3,2%) Patienten durchgeführt werden. Synovektomien wurden bei 100 (16,4%) Patienten durchgeführt, wobei Patienten mit einer frühen Biologikatherapie eine geringere Häufigkeit von Synovektomien (HR = 0,20; $p < 0,001$) aufwiesen.

Eine Therapie mit einer konventionellen und biologischen Basistherapie innerhalb der ersten beiden Erkrankungsjahre führte zu einer häufigeren medikamentenfreien Remission und besseren Alltagsfunktion im jungen Erwachsenenalter sowie zu einer geringeren Krankheitslast. Die Daten unterstreichen die Wichtigkeit einer wirksamen Kontrolle der Krankheitsaktivität und unterstützen möglicherweise das „window of opportunity“-Konzept bei der JIA.

Jens Klotsche, Berlin

Vergleich der chronisch nicht-bakteriellen und bakteriellen Osteomyelitis im Kindesalter

Historisch betrachtet wurde die Osteomyelitis als infektiöses Krankheitsbild eingeordnet. Studien der letzten Jahre identifizieren autoinflammatorische Mechanismen als ursächlich für einen wesentlichen Anteil der kindlichen Osteomyelitiden. Ziel der Studie war es, klinische Charakteristika von Kindern mit chronisch nichtbakterieller (CNO) und bakterieller Osteomyelitis (BOM) zu vergleichen.

Es erfolgte eine retrospektive Datenerhebung von Kindern und Jugendlichen mit Osteomyelitiden in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderchirurgie, Orthopädie und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Dresden, von 2004 bis 2014.

Es zeigten sich vergleichbare Inzidenzen bei der CNO (n=49) und BOM (n=56). Eine Unterscheidung zwischen der bakteriellen und nichtbakteriellen Osteomyelitis allein anhand klinischer und laborchemischer Daten war mehrheitlich nicht möglich. Jedoch zeigten sich bei der BOM signifikant häufiger lokale Entzündungszeichen (47% vs. 68%, p=0,040), Fieber (12% vs. 38%, p=0,003) und Abszesse (0% vs. 39%, p<0,001), während periphere Arthritiden (14% vs. 0%, p<0,001), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (10% vs. 2%, p=n.s.) und Hyperostosen (29% vs. 4%, p=0,001) häufiger bei der CNO auftraten. Ein Ganzkörper-MRT wurde bei 76% der CNO-Patienten durchgeführt und zeigte in 80% der Fälle ein multifokales Befallsmuster.

Die CNO tritt im Vergleich zur bakteriellen Osteomyelitis im Kindesalter überraschend häufig auf. Beide Formen der Osteomyelitis weisen zwar bestimmte klinische und laborchemische Charakteristika auf, die Unterscheidung kann dennoch schwierig sein, so dass im Zweifelsfall die radiologische Diagnostik hilft. Aus folgenden Gründen empfehlen wir daher bei CNO-Verdacht die Durchführung eines Ganzkörper-MRT:

1. Einige Komplikationen sind krankheitsspezifisch,
2. der multifokale Befall kann bei der Unterscheidung CNO und BOM hilfreich sein,
3. CRMO ist deutlich häufiger als die unifokale CNO (Identifizierung stummer Wirbelsäulenherde für Therapie entscheidend).

Prospektive Studien zur Etablierung evidenzbasierter Diagnosekriterien sind für die Diagnose und Patientenversorgung dringend notwendig.

Anja Schnabel, Dresden

Juvenile Arthritis durch homozygote Mutation in FAMIN (LACC1) in zwei Patienten mit systemischem und oligoarthrikulärem Verlauf

Die pathophysiologische Ursache der juvenilen idiopathischen Arthritis ist bis dato weitestgehend ungeklärt. In seltenen Fällen von schwerer, familiärer systemischer JIA konnte eine Assoziation mit einer Mutati-

on (p.C284R) im „fatty acid metabolism-immunity nexus“-Gen (FAMIN, synonym LACC1 bzw. C13orf31) gezeigt werden. FAMIN Varianten (p.I254V, p.C284R) wurden außerdem mit einem gehäuften Auftreten von Morbus Crohn und Lepra assoziiert. Eine kürzlich publizierte Studie beschreibt FAMIN als einen zentralen Regulator der Fettsäuresynthese und mitochondrialen Oxidation in Makrophagen. Daher ist FAMIN als ein zentraler Regulator der Inflammation-assoziierten IL1 β -Produktion und der reactive oxygen species (ROS) anzusehen.

Wir präsentieren zwei Geschwister aus einer konsanguinen libanesischen Familie mit einer bisher nicht beschriebenen homozygoten FAMIN-Mutation. Das ältere der beiden Mädchen entwickelte im Alter von 16 Monaten eine therapierefraktäre sJIA sowie mit sechs Jahren eine akute lymphatische Leukämie (ALL), die zunächst mittels Polychemotherapie und nach dem Auftreten eines Rezidivs mittels allogener Stammzelltransplantation behandelt wurde. Bei der jüngeren Schwester trat im Alter von 15 Monaten eine extended Oligoarthritis mit deutlich erhöhten systemischen Entzündungsmarkern auf.

Mittels Ganzexomsequenzierung (Whole Exome Sequencing, WES) wurde bei beiden betroffenen Kindern eine homozygote Ein-Basenpaar-Deletion in FAMIN (LACC1) chr13:g.44,457,992/c.827delC nachgewiesen. Diese verursacht einen frameshift im Leseraster und führt konsekutiv zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese. Beide Elternteile sind gesunde heterozygote Träger der Mutation, zwei weitere nicht betroffene Geschwister tragen homozygot das Wildtypallel.

Die Beschreibung dieser neuen und zu den ersten Patienten nicht verwandten Fälle von homozygoten Mutationen in FAMIN geben – parallel zum aktuell beschriebenen pathophysiologischen Bezug von FAMIN-Defizienz und proinflammatorischer Antwort – einen weiteren Hinweis auf die Kausalität dieser Mutationen in der Entstehung der systemischen Entzündung bei der juvenilen Arthritis. Die hier beschriebene FAMIN-Variante (i) bestätigt damit die beschriebene Assoziation zur familiären Form der systemischen JIA, (ii) erweitert das phänotypische Spektrum

auf die nicht systemische Form der familiären JIA und (iii) beschreibt erstmals eine Mutation in einer geografisch distanten Familie. Zusammenfassend zeigen die hier beschriebenen Fälle gemeinsam mit der nachgewiesenen proinflammatorischen Funktion von FAMIN die kausale Rolle von FAMIN-Mutationen in inflammatorischen Erkrankungen.

Anne Thorwarth, Berlin

Herzlichen Glückwunsch an alle Preisträger (► Abb. 1)!

Vergabe von Ehrenmitgliedschaften

Prof. Dr. **Joachim Oppermann** und Prof. Dr. **Hans Truckenbrodt** wurden im Rahmen der Eröffnungsveranstaltung zu Ehrenmitgliedern der GKJR ernannt. Damit würdigt die Gesellschaft das jahrzehntelange Engagement von Prof. Dr. Joachim Oppermann und Prof. Dr. Hans Truckenbrodt auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendrheumatologie. Beide gehören zu den Pionieren der deutschen Kinder- und Jugendrheumatologie und sind Gründungsmitglieder der Fachgesellschaft.






Ergebnisse der aktuellen GKJR-Umfrage zur Versorgungs- und Weiterbildungssituation in der Kinder- und Jugendrheumatologie in Deutschland

Die jährliche Umfrage der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) zur Versorgungs- und Weiterbildungssituation in Deutschland fand im Juni 2016 zum sechsten Mal statt. Entwickelt und ausgewertet wird die Umfrage von den GKJR-Kommissionen Qualitätssicherung & Weiterbildung sowie Versorgung & Öffentlichkeitsarbeit, die die Mitarbeiter der Berliner Geschäftsstelle mit der Durchführung betraut haben.

Teilnahme an der Umfrage

Zur Umfrage wurden all jene kinderrheumatologischen Einrichtungen in Deutsch-

Tab. 1 Anzahl der Einrichtungen, die die Kriterien für die Vergabe eines Qualitätsmerkmals erfüllten.

Qualitätsmerkmale	Anzahl der Einrichtungen
 Weiterbildungsbefugnis Die Einrichtung verfügt über eine Weiterbildungsermächtigung für Kinder- und Jugendrheumatologie.	37
 Fallzahl In der Einrichtung werden pro Jahr mehr als 200 Kinder und Jugendliche mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis, einer Kollagenose oder einer autoinflammatorischen Erkrankung behandelt.	10
 Multidisziplinäres Team Diese Einrichtung bietet eine multiprofessionelle Betreuung in der Ambulanz oder Klinik an (Physiotherapie, Ergotherapie, Patientenschulung, u. a.).	43
 Stationäre Behandlung In dieser Einrichtung ist eine stationäre Betreuung möglich.	42
 Transition Diese Einrichtung führt eine schriftlich geregelte Transition bzw. Übergangssprechstunde mit einem pädiatrischen und internistischen Rheumatologen durch.	28

land eingeladen, an denen ein Mitglied der GKJR tätig ist. 112 Einrichtungen sind 2016 angeschrieben worden, 68 von ihnen (58 %) haben geantwortet. In den Vorjahren hatten sich zwischen 52 % und 70 % der kontaktierten Einrichtungen beteiligt.

Auswertung und Verwendung der Daten

Die Teilnahme an der Umfrage berechtigt Mitglieder, die auch an der Kerndokumentation für rheumakranke Kinder und Ju-

gendliche teilnehmen, mit ihrer Einrichtung in der Versorgungslandkarte der GKJR unter www.gkjr.de/landkarte.html im oberen Bereich genannt zu werden. Bei Erfüllung ausgewählter Kriterien besteht für diese Einrichtungen zusätzlich die Möglichkeit, auf Grundlage ihrer Angaben Qualitätsmerkmale aus den Bereichen Weiterbildung, Fallzahl, Multidisziplinarität, stationäre Behandlung und Transition zu erhalten. Aktuell weisen auf Grundlage der Umfrage insgesamt 47 Einrichtungen

mindestens ein Qualitätsmerkmal auf (► Tab. 1).

Die erhobenen Daten zur Weiterbildung wurden im September auf der Jahrestagung der GKJR in Frankfurt vorgestellt. Ein Ergebnisbericht folgt außerdem in der nächsten Ausgabe der *arthritis + rheuma* in dieser Rubrik.

Wir danken allen, die an der Umfrage teilgenommen haben!

Gabriele Berg, Berlin

Kontaktadresse

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

Geschäftsstelle

c/o Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Programmbereich Epidemiologie
 Frau Gabriele Berg
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin
 Tel.: 030/28 460-743, Fax: 030/28 460-744
 E-Mail: gabriele.berg@drfz.de

Impressum

Verantwortlich für den Inhalt

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

Jetzt Fortbildungspunkte sammeln!
cme.schattauer.de

B. Babitsch. Auswirkungen sozialer Ungleichheit auf Gesundheitschancen im Kindes- und Jugendalter und die Herausforderungen für die Präventions- und Versorgungsforschung. Kinder- und Jugendmedizin 2016; 16: 167–172
Teilnahmeschluss: 13.06.2017

