

Update zu den Projekten der GKJR

Anfang des Jahres wurden die Mitglieder der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) eingeladen, Neuigkeiten aus ihren Forschungsprojekten mitzuteilen. Die eingegangenen Beiträge sind im Folgenden zusammengefasst. Wir danken allen Autorinnen und Autoren.

REMINDER-Study

Multizentrische placebokontrollierte Studie mit Etanercept bei Kindern und Jugendlichen mit einer Enthesitis-assoziierten Arthritis in Deutschland (Prof. Dr. **Gerd Horneff**, Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin)

Initial erhalten alle Patienten 24 Wochen offen Etanercept. Primäres Zielkriterium ist das Erreichen eines ACR30-Ansprechens. Sekundäres Ziel ist die Remission. Dieser Studienphase folgt eine 24-wöchige placebokontrollierte Phase mit dem primären Zielkriterium eines „Relapses“, die Aufrechterhaltung der Remission ist sekundäres Zielkriterium. Patienten mit einem „Relapse“ vor Woche 48 wird die Teilnahme an einer offenen Anschlussstudie bis Woche 48 angeboten.

Bislang konnten 33 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Zweiundzwanzig Patienten haben bereits die offene Studienphase beendet. Von diesen zeigten 21 ein ACR30-Ansprechen und wurden randomisiert. Siebzehn Patienten hatten keine schmerzhaften Gelenke, 21 Patienten keine geschwollenen und 17 Patienten keine aktiven Gelenke. Zwanzig Patienten hatten ein Arzt-Globalurteil, das keine Krankheitsaktivität anzeigte. Alle Patienten hatten eine normale BSG (<20 mm/h), 21 Patienten ein normales CRP (<5 mg/l), 19 Patienten keine Enthesitis-Punkte. Eine Remission wurde bei drei Viertel der Patienten dokumentiert. In der noch verblindeten Phase II hatten bislang nur drei Patienten einen Schub.

Es werden noch Patienten für die Studie benötigt.

Patienten können in den Studienzentren in Sankt Augustin, Hamburg, Berlin, Sendenhorst, Tübingen, Aachen, Gießen, Hannover, Leipzig und Bremen aufgenommen werden. Interessenten wenden sich bitte unter g.horneff@asklepios.com an Gerd Horneff oder an das Sekretariat (Tel.: 02241/249-201).

Xiralite-Study

Beeinflussung der Synovitis bei juveniler idiopathischer polyartikulärer Arthritis: Ein Vergleich der Bildgebung mit Xiralite® und Powerdoppler-Sonografie unter Therapie mit TNF-Blockern oder DMARDs (Prof. Dr. **Gerd Horneff**, Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin)

Die Indocyaningrün (ICG)-verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung ermöglicht, Entzündungen bei Arthritis zu visualisieren. In dieser Studie mit insgesamt 50 Patienten mit einer polyartikulären JIA mit Hand- und Fingergelenksbefall, bei denen eine neue Therapie mit Methotrexat oder einem zugelassenen Biologikum gestartet wurde, soll die entzündliche Aktivität vergleichend mit der B-mode-Sonografie, der Powerdopplersonografie und der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung mit dem Xiralite®-System untersucht werden. Interessant ist, ob klinische und Bildgebungsbefunde im Einklang stehen und ob eine frühzeitige Entzündungsminde rung prognostisch aussagekräftig ist. Aus diesem Grund werden die Patienten zu Therapiebeginn sowie nach drei und sechs Monaten untersucht.

Bislang konnten 19 Patienten im Alter von sechs bis <18 Jahren in die Studie aufgenommen werden. Zu den Einschlusskriterien gehören eine „aktive juvenile idiopathische Arthritis“ trotz einer Therapie mit NSAR und ein geplanter oder kürzlicher Therapiestart mit einem DMARD oder einem Biologikum. Off-label-Therapien sind ausgeschlossen. Zumindest drei aktive Gelenke an Händen und Fingern müssen initial vorliegen.

Patienten können in den Studienzentren Düsseldorf, Krefeld, Berlin (Charité) und

Sankt Augustin vorgestellt werden. Interessenten wenden sich bitte an Gerd Horneff (g.horneff@asklepios.com) oder an das Sekretariat (02241/249-201).

Aktuelles vom AID-Netzwerk (AID-Net)

Dr. **Elke Lainka** und Dr. **Ulrich Neudorf**, Universitätskinderklinik Essen; Prof. Dr. **Tim Niehues**, HELIOS Klinikum Krefeld

Das AID-Net wird über eine zweite Förderperiode vom BMBF gefördert und ruft mit neu gestalteter Homepage unter www.aid-register.uk-essen.de zur Teilnahme an speziellen Teilprojekten auf:

- Wir suchen Patienten mit Familiärem Mittelmeerfieber (FMF) und heterozygoten Mutationen im MEFV-Gen, die mit Colchizin behandelt werden und darauf ansprechen. Bei rekrutierten Patienten besteht die Möglichkeit, spezielle DNA-Analysen in Münster durchzuführen, um weitere krankheitsassoziierte Mutationen zu suchen und gegebenenfalls eine komplette Gensequenzierung vorzunehmen. Bei sicherer FMF-Heterozygotie ist ein Auslassversuch für Colchizin im AID-Register geplant.
- In der Biobank Münster besteht die Möglichkeit der Nutzung der „Next generation Sequenzierung“ (NGS)-Technik für ausgewählte Patienten/Familien des AID-Registers mit unklarer AID und negativer klassischer Genetik. Die NGS-Untersuchungen sind im Rahmen der AID-Net-Forschung kostenfrei. Es wird um die Zusendung interessanter Fälle (Stammbaum, klinische Informationen) an Cornelia Marinca gebeten: cornelia.marinca@ukmuenster.de.
- Wir beobachten über das AID-Netzwerk Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA), die mit Tocilizumab behandelt werden. Neunundzwanzig Patienten sind bereits im AID-Register mit Follow-ups eingegeben. Unter der Behandlung mit dem IL-6-Inhibitor steigen die Inflammationsparameter im Schub in der Regel nicht mehr an, so dass die Diagnostik bei Beschwerden des Patienten erschwert ist.

Die Frage wäre, ob die S100-Proteine einen klinischen Schub charakterisieren können. Bei der Eingabe von komplexen Patienten in das AID-Register ist Nicole Weyandt gerne behilflich (nicole.weyandt@uk-essen.de).

Weitere Projekte finden Sie auf der Webseite unter „Projekte“.

Eine Zwischenauswertung der nach ILAR-Kriterien definierten 108 Patienten mit der sehr seltenen SJIA zeigt, dass 16 monozyklisch, 34 polyzyklisch und 58 polyarthritisch verlaufen. Während die monozyklischen SJIA-Patienten größtenteils mit NSAR, Steroiden und MTX therapiert sind, kommen bei den polyzyklischen und polyarthritischen unterschiedliche Biologika mit und ohne MTX zum Einsatz (► Abb. 1). Zur Verbesserung der Versorgung der SJIA-Patienten ist ein Therapieoptimierungskonzept in Planung.

Bis Januar 2013 wurden im AID-Register Follow-up-Daten von 404 Patienten mit Hereditären Rekurreierenden Fiebersyndromen (HRF) durch 28 teilnehmende Zentren online dokumentiert, darunter 367 Patienten mit Familiärem Mittelmeerfieber, drei Hyper-IgD-Syndrome, 22 Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrome (TRAPS) und zwölf Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS). Zusätzlich sind 168 SJIA-Patienten, 33 PFAPA-Syndrome (periodi-

sches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und Adenopathie) und 48 klinisch definierte autoinflammatorische Erkrankungen mit mehr als drei selbstlimitierenden Fieberepisoden >38,5°C und hohen Entzündungsparametern ohne genetischen Hintergrund registriert. In den Biobanken wurden 925 Blutproben (146 EDTA-Blut für DNA-Analysen und 779 Serum zur Messung von Entzündungsparametern und Biomarkern) gesammelt.

Bei Rückfragen stehen das AID-Netzsekretariat (cornelia.marinca@ukmuenster.de, Telefon: 0251/83 58 178) oder das AID-Register (elke.lainka@uk-essen.de, nicole.weyandt@uk-essen.de, Telefon: 0201/72 33 350) gern zur Verfügung.

Schmerzbogen für Jugendliche

Zusatzmodul der Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher (**Martina Niewerth**, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin)

Bereits in den Vorjahren wurden zu aktuellen Fragestellungen, wie z.B. Krankheitskosten oder alternative Therapien, so genannte Zusatzmodule entwickelt. 2013 ist nun ein kurzer Fragebogen konzipiert worden, der zusätzlich zum Jugendlichenbogen von allen Patienten, die älter als 13 Jahre sind, ausge-

füllt werden soll. Er enthält neben dem PedsQL 4.0 (generischer Teil) auch den PedsQL-Pain zur Einschätzung der Lebensqualität. Des Weiteren werden Fragen zur Verweildauer und zum Aufnahmegrund für stationäre Aufenthalte sowie zur Inanspruchnahme nichtmedikamentöser Therapien beantwortet. Alle jugendlichen Teilnehmer der Kerndokumentation sollten unabhängig von der Diagnose den Schmerzbogen ausfüllen.

Personalized Medizin

Pharmakogenetik zur besseren und sicheren Therapie bei juveniler idiopathischer Arthritis (Dr. **Henrike Schmeling**, The University of Calgary)

Bis heute sind keine zuverlässigen klinischen oder molekuläre Biomarker bekannt, die prädiktiv für einen Therapieerfolg oder für die Entwicklung schwerer Nebenwirkungen sind. In der Kinderrheumatologie gibt es bisher nur wenige Pharmakogenetikstudien. Verschiedene genetische Polymorphismen mit jedoch teilweise widersprüchlichen Ergebnissen konnten identifiziert werden, die mit einem Therapieansprechen oder der Entwicklung von Nebenwirkungen assoziiert sind (► Tab. 1). Limitierende Faktoren sind unzuverlässige klinische Daten, geringe Patientenzahlen und die Analyse von nur wenigen genetischen Varianten.

Ziel des Projektes ist es, genetische Prädiktoren mit einer Genome-weiten Analyse (Axiom Genome-Wide LAT 1 World Array 4) und der zusätzlichen Bestimmung von über 300000 funktionalen Varianten innerhalb der proteinkodierenden Regionen des humanen Genoms (Axiom Exome Genotyping Array) zu identifizieren, die alleine, in Kombination mit anderen genetischen Varianten oder auch zusammen mit klinischen Markern Einfluss auf Effektivität und/oder Toxizität von MTX und/oder Etanercept haben. Zur Durchführung werden die bereits prospektiv gesammelten klinischen Daten aus den Biologika-Registern BiKer (Studienleiter Prof. Dr. **Gerd Horneff**) und aus der JUMBO (Studienleiterin Priv.-Doz. Dr. **Kirsten Minden**) genutzt. Von den Patienten ist lediglich eine einmalige Speichelprobensammlung zur DNA-Gewinnung erforderlich.

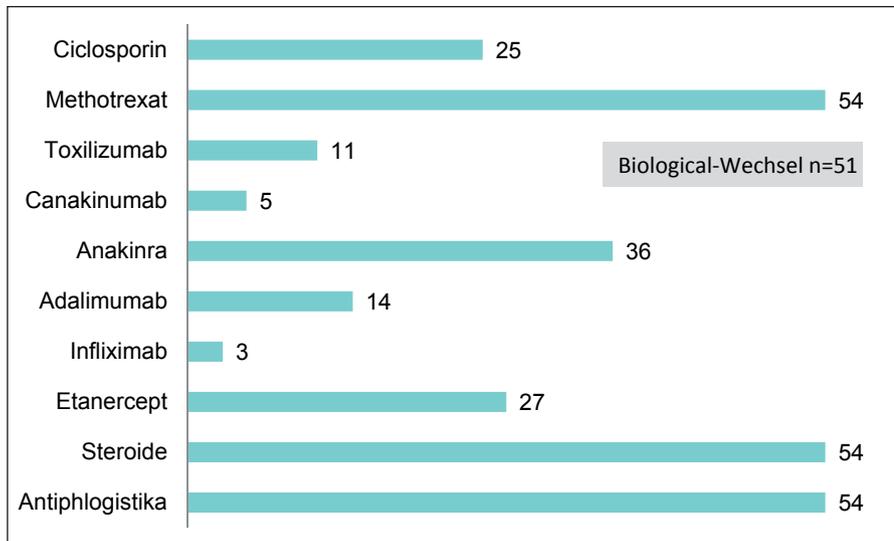


Abb. 1 Therapiestrategien bei polyarthritischen Verläufen (n=58). Bei fast allen Patienten wurde während der Beobachtungsdauer das Biologikum mindestens einmal gewechselt

Tab. 1 Untersuchte Polymorphismen bei mit Etanercept behandelten Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis

Gen	Polymorphismus	Patientenanzahl	Geographische Zugehörigkeit	Effektivität	Nebenwirkungen	Literatur
TNF- α	G-238A	137	Deutschland	\leftrightarrow	n.b.	Schmeling H et al. Rheumatol Int 2007; 27: 383–386
		71	Frankreich	\leftrightarrow	n.b.	Cimaz R et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 900–904
	G-308A	137	Deutschland	\uparrow GG	n.b.	Schmeling H et al. Rheumatol Int 2007; 27: 383–386
		71	Frankreich	\leftrightarrow	n.b.	Cimaz R et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 900–904
		66	Serbien	\uparrow GG	n.b.	Basic J et al. J Physiol Biochem 2010; 66: 173–180
	IL1B	C+3954T	71	Frankreich	\leftrightarrow	n.b.
IL1RA	C+2018T	71	Frankreich	\leftrightarrow	n.b.	Cimaz R et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 900–904

TNF- α = Tumornekrosefaktor alpha; IL1B = Interleukin-1; IL1RA = Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist; \leftrightarrow = kein Effekt, \uparrow = erhöht; n.b. = nicht berichtet

Mehr als 600 Patienten von 16 Zentren wurden bereits aufgenommen. Die Genanalyse erfolgt zurzeit, um anschließend die klinischen Daten mit den genetischen Ergebnissen zu korrelieren. Die Ergebnisse sollen auch dazu beitragen, den erforderlichen Stichprobenumfang zu ermitteln, um wertvolle wissenschaftliche und insbesondere klinisch relevante Aussagen treffen zu können. Die Validierung der Ergebnisse ist in einer kanadischen Kohorte geplant. Die Rekrutierung von Patienten ist bereits in einigen kanadischen Zentren initiiert. Wir hoffen, dass es uns gelingt, ein prädiktives klinisch-pharmako-genetisches Modell zu entwickeln, das eine „individuelle“ Therapie ermöglicht und somit dazu beiträgt, das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Therapien in der Kinderrheumatologie zu verbessern.

Wir würden uns über die Teilnahme weiterer Zentren freuen. Die Studienunterlagen und die Kits zur Speichelsammlung können im Studiensekretariat St. Augustin angefordert werden: kinderrheuma.sanktaugustin@asklepios.com.

Entwicklung von „Biomarkern bei pädiatrischen Autoimmunopathien“

Dr. **Jürgen Brunner**, Medizinische Universität Innsbruck

Die Entwicklung von Biomarkerprofilen führt zu einer besseren Diagnostik und ei-

ner Therapieoptimierung bei Kindern mit Autoimmunopathien. Im Mittelpunkt dieses Projekts steht die häufigste rheumatische Erkrankung, die juvenile idiopathische Arthritis (JIA). Bisher gibt es keine etablierten Marker, die zu Erkrankungsbeginn die Prognose der JIA vorhersagen könnten. In der Pädiatrischen Rheumatologie in Innsbruck sollen Biomarker etabliert werden, die die komplexe Autoimmunopathogenese der JIA repräsentieren und dabei Hinweise zur Diagnostik und zum Krankheitsverlauf geben. Die Entwicklung der Biomarker beruht auf einer Kooperation zwischen dem Department für Kinder- und Jugendheilkunde und dem Department für Innere Medizin (Prof. **Günter Weiss**, Prof. **Christoph Ebenbichler**, Prof. **Manfred Herold**), der Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie (Prof. **Reinhard Würzner**) und der Sektion für Biologische Chemie (Prof. **Dietmar Fuchs**).

Diese Arbeit wurde mit dem Projektpreis der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie (ÖGR) ausgezeichnet.

Übersetzung des „resident’s guide to pediatric rheumatology“

Dr. **Boris Hügler**, Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Zum Jahresbeginn liegt die deutsche Übersetzung des Handbuchs („resident’s guide

to pediatric rheumatology“) der kinder-rheumatologischen Fellows am Hospital for Sick Children in Toronto vor. Es beginnt mit einer kurzen Einführung über die verschiedenen Erkrankungsbilder der pädiatrischen Rheumatologie. Außerdem werden Empfehlungen für Behandlungsschemata und Informationen zu in der Rheumatologie verwendeten Medikamenten mit Dosierung und Nebenwirkungsprofilen gegeben. Dieses praxisrelevante Handbuch wurde allen Mitgliedern der GKJR bereits per E-Mail zur Verfügung gestellt.

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

Impressum

Verantwortlich für den Inhalt

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