

## Forschungsprojekte der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

In dieser sowie der folgenden Ausgabe 3/2014 der *arthritis + rheuma* werden wir über den Stand in verschiedenen Forschungsprojekten von Mitgliedern der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie berichten. Wir danken allen Autorinnen und Autoren für ihre Beiträge.

### Aktuelles aus dem BiKeR-Register

Das Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von Biologika in der Kinderreumatologie (BiKeR) wird seit 2001 zur Überwachung der Sicherheit bei Therapien mit Biologika, zur Akkumulation von Erfahrungen sowie therapeutischen Verbesserungen geführt.

Durch das Register wurde es möglich, weitaus größere Fallzahlen als in klinischen Studien in einer tatsächlichen klinischen Behandlungssituation zu untersuchen und die künstliche Beeinflussung durch in Studien notwendige Ein- und Ausschlusskriterien und damit Verhinderung der Untersuchung von Patienten mit Komorbiditäten und Komedikationen zu vermeiden. Dokumentiert werden demografische Daten, Diagnose, Nebendiagnosen, Vorbehandlung, Begleittherapie, Komplikationen und Therapieabbrüche.

Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt anhand der PedACR30/50- und -70-Kriterien für Therapiestudien bei der JIA, dem Juvenile Arthritis Disease Activity Score und den Remissionskriterien für die JIA. Zur Beurteilung der Sicherheit werden unerwünschte Ereignisse (Adverse Events [AE]) abgefragt, die nach einer internationalen Nomenklatur kodiert werden (MedRA). Diese werden graduiert nach Schweregrad, Einschätzung der Kausalität von Therapie bzw. Grunderkrankung (kein Zusammenhang – wahrscheinlich kein Zusammenhang – möglicher Zusammenhang) mit Nachverfolgung bis zum Ausgang solcher AE (vollständige Erholung – Rückbildung mit Schäden – in Rückbildung befindlich – nicht rückbildend – Tod), die entweder als ernsthaft klassifizieren (Serious Adverse Events [SAE]) oder zu den Ereignissen von besonderem Interesse zählen. (...)

Die gemeinsam erhobenen Daten lassen zahlreiche Analysen zu, von denen aus 2013 nachfolgend eine Zusammenfassung gegeben wird:

### Einsatz von Biologika bei der JIA in Deutschland

Auf dem EULAR 2013 wurde eine Analyse der Verwendung von Biologika in der im BiKeR-Register dokumentierten JIA-

Patienten vorgestellt. Es wurden insgesamt 2566 Behandlungszyklen mit Biologika an 2016 JIA-Patienten dokumentiert. 1583 Patienten erhielten ein Biologikum, 337 konsekutiv zwei, 77 drei, 18 zwei und ein Patient sechs verschiedene Agenzien. Wie erwartet wurde Etanercept am häufigsten verwendet, gefolgt von Adalimumab, Tocilizumab und weiteren (► Tab. 1). Die Wahl des Biologikums war neben der Zulassung offenbar davon abhängig, ob eine systemische Arthritis oder eine Uveitisanamnese vorlag.

Bei der Analyse der Abbrüche ist zu bemerken, dass bei „neueren“ Biologika nicht nur zeitlich geringere Wechselmöglichkeiten bestehen als bei „alten“. Die Therapie-treue war am höchsten mit Tocilizumab (95%), gefolgt von Etanercept (79%), Adalimumab (79%), Abatacept (68%), Anakinra (64%) und Canakinumab (50%). Bei der systemischen JIA war die Therapie-treue höher mit Tocilizumab (90%) als mit Anakinra (67%), gefolgt von Canakinumab (62%) und den TNF-Inhibitoren (50–62%) und schließlich Abatacept (25%). Unwirksamkeit war der häufigste Grund für den Abbruch eines Biologikums (13%), gefolgt von Remission (11,3%) und Intoleranz (4,8%). Demnach tolerierten nur wenige Patienten die Behandlung mit Biologika nicht. Unwirksamkeit führte zum Abbruch der Abatacept-Therapie in 12 (21,1%), Etanercept in 283 (15,6%), Canakinumab in 2 (14%), Adalimumab in 31 (6,7%), Tocilizumab in 3 (4%), Infliximab in 1 und Golimumab in 2 Fällen (4%).

Tab. 1 Biologika im BIKER-Register

	Alle JIA-Patienten		Systemische JIA		JIA mit Uveitis	
	1. Wahl	jemals	1. Wahl	jemals	1. Wahl	jemals
Abatacept	8 (0,4%)	59 (2,3%)	1 (0,6%)	4 (1,5%)	5 (0,9%)	22 (3,2%)
Adalimumab	165 (8,2%)	464 (18,1%)	1 (0,6%)	10 (3,7%)	112 (20,3%)	191 (27,8%)
Anakinra	9 (0,4%)	61 (2,4%)	4 (2,2%)	46 (17,1%)	1 (0,2%)	4 (0,6%)
Canakinumab	6 (0,3%)	14 (0,5%)	5 (2,8%)	13 (4,8%)	5 (0,9%)	7 (1%)
Etanercept	1786 (88,5%)	1813 (70,6%)	153 (86%)	154 (57,2%)	400 (72,5%)	411 (59,7%)
Golimumab	16 (0,8%)	28 (1,1%)	0	0	14 (2,5%)	19 (2,8%)
Infliximab	11 (0,5%)	48 (1,9%)	0	1 (0,4%)	5 (0,9%)	11 (1,6%)
Tocilizumab	18 (0,9%)	82 (3,2%)	14 (7,9%)	41 (15,2%)	10 (1,8%)	23 (3,3%)
<b>Total</b>	<b>2019 (100%)</b>	<b>2569 (100%)</b>	<b>178 (100%)</b>	<b>269 (100%)</b>	<b>552 (100%)</b>	<b>688 (100%)</b>

## Etanercept bei erweiterter Oligoarthritis, Enthesitis-assoziiierter Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Nach Zulassungserweiterung von Etanercept für die Behandlung der JIA-Kategorien Oligoarthritis (ExOA), Enthesitis-assoziierte Arthritis (ERA) und Psoriasis-Arthritis (PSA) wurden die Erfahrungen bei der Behandlung von 238 Patienten mit ERA, 315 Patienten mit ExOA und 127 Patienten mit PsA dargestellt. Bei allen Kategorien bestand zu Beginn ein hoher mittlerer JADAS10 von >15 (ExtOA 17,5; ERA 16,0 und 15,2 PSA, zum Vergleich: RF-positive polyJIA 19,3; RF-negative polyJIA 18,3). Der JADAS10 war nach drei Monaten (ExtOA 5,4; ERA 4,3; PsA 4,8 bzw. RF-positive polyJIA 8,2; RF-negative polyJIA 7,25) bzw. 24 Monaten (ExtOA 2,6; ERA 4,0 und 4,8 PSA, RF-positive polyJIA 4,7; RF-negative polyJIA 5,1) deutlich und im Ausmaß in allen JIA-Kategorien vergleichbar verbessert. Meldungen zu bedeutsamen Nebenwirkungen waren in allen JIA-Kategorien vergleichbar häufig. (...)

## Tocilizumab bei systemischer JIA

Ebenfalls auf dem EULAR 2013 wurde eine Analyse von 29 Patienten mit einer systemischen Arthritis, die mit Tocilizumab behandelt wurden, vorgestellt. Die Behandlung mit Tocilizumab begann bei einem mittleren ( $\pm$ SD) Alter von  $9,9 \pm 5,3$  Jahren (1,5 bis 19 Jahre) nach einer Krankheitsdauer von  $5,8 \pm 4,7$  Jahren. Weniger als 30% wurden früh, während der ersten zwei Jahre der Erkrankung, behandelt, so dass zahlreiche Vorbehandlungen erfolgten: 39 Therapiekurse von einem oder mehreren Immunsuppressiva (Methotrexat 23, Cyclosporin 9, andere 7) und 29 Biologikaanwendungen (Etanercept 18, Anakinra 7, Canakinumab 2, Abatacept 1, Adalimumab 1) bei 17 Patienten. Bei zwölf Patienten war Tocilizumab das erste Biologikum. Es zeigte sich eine hohe therapeutische Effektivität mit Abnahme der Anzahl geschwollener Gelenke um 91%, aktiver Gelenke um 78%, des Patienten-Globalurteils um 54%, des Arzt-Globalurteils um 54%, des CHAQ-Disability-Indices um 55%, der BSG um 79% und des CRPs um 96%. Nach einer mittleren Beobachtungszeit

(Median) von 16 (11) Monaten wurde ein pedACR30/50/70 von 66%/66%/45% der Patienten erreicht. Dreiundzwanzig unerwünschte Ereignisse wurden beobachtet, meist nicht schwerwiegend (...)

Weitere Themen des vollständigen Artikels von Prof. Dr. Gerd Horneff sind:

- Erhöhte Inzidenz von Herpes zoster,
- Window of Opportunity: Vorteil eines frühen Therapiestarts,
- Adalimumab first or second line bei der polyartikulären JIA,
- zweiter TNF-Hemmer oder alternative Biologikastrategie nach Beendigung einer Etanercept-Therapie?,
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Etanercept-Therapie,
- Literaturhinweise.

Der vollständige Artikel kann online unter [www.gkjr.de/biker-ergebnisse.html](http://www.gkjr.de/biker-ergebnisse.html) abgerufen werden.

## Diskussion und Zusammenfassung

Im BiKeR-Register konnte eine große Zahl von Behandlungen von Patienten mit einer JIA mit verschiedenen Biologika dokumentiert werden. Aus verschiedenen Gründen, aufgrund der breitesten Indikation und der längsten Verfügbarkeit ist Etanercept das am häufigsten verwendete Biologikum. Die Therapie mit Biologika wird nur selten aufgrund einer Unverträglichkeit beendet. Bei unzureichender Wirkung erfolgt ein Wechsel zu einem alternativen zweiten oder auch dritten und vierten Biologikum. Ein Therapieende in Remission ist dabei der zweithäufigste Abbruchgrund.

Insgesamt ist die Verträglichkeit, gemessen an der Rate der Meldung unerwünschter Ereignisse, als sehr gut zu bewerten, werden doch weniger unerwünschte Ereignisse in der Biologikakohorte als in der Kontrollkohorte gemeldet. Von besonderem Interesse ist die Erfassung ernsthafter Ereignisse und solcher mit einem theoretisch erhöhtem Risiko, wie z. B. ernsthafte Infektionen. Zwar werden ernsthafte Infektionen häufiger in den Biologika-exponierten Kohorten beobachtet. Doch wird das Risiko z. B. durch Krankheitsaktivität, die JIA-Kategorie und die Begleittherapie, ins-

besondere durch Kortikosteroide, erheblich beeinflusst. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich der Rohdaten nicht zu gestatten. Die Meldungen zu ernsthaften unerwünschten Ereignissen, ernsthaften Infektionen und insbesondere zu Malignomen verdeutlicht die große Bedeutung des gemeinsamen Registers.

Prof. Dr. Gerd Horneff,  
Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin

## Pharmakogenetik in juveniler idiopathischer Arthritis – ein Update

Ziel dieses pharmakogenetischen Projektes ist es, genetische Prädiktoren zu identifizieren, die alleine, in Kombination mit anderen genetischen Varianten oder auch zusammen mit anderen Biomarkern und klinischen Faktoren Einfluss auf die Effektivität und/oder Toxizität von Methotrexat und/oder Biologika 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 medikamentösen Therapie für den einzelnen Patienten verbessern. Zudem können die geplanten Untersuchungen zu einem besseren Verständnis der Wirksamkeit und der Sicherheit dieser Medikamente beitragen.

Zur Durchführung des Projekts werden die prospektiv gesammelten klinischen Daten zur Effektivität und Sicherheit aus dem JIA-Register (BiKeR, s.o.) genutzt. Des Weiteren werden Patienten aus JuMBO (Langzeitbeobachtung Biologika/MTX bei im Kindesalter erkrankten jungen Erwachsenen mit juveniler Arthritis, DRFZ Berlin) eingeschlossen.

Zur Bestimmung der genetischen Varianten ist eine einmalige Speichelproben-sammlung (DNA-Gewinnung) notwendig, die nach Einverständniserklärung des Patienten vom verantwortlichen primären Arzt in selbiger pseudonymisierter Form wie an das Register an die Studienzentrale in St. Augustin versendet werden soll. In Kanada wird eine Kohorte zur Validierung aufgebaut. Zweiundzwanzig Zentren nehmen bereits an der Studie teil. Bisher wurden 740 Patienten in Deutschland und 232

in Kanada rekrutiert. Von 470 Patienten liegt bereits die Genotypisierung vor.

Zusätzliche Informationen und Studienunterlagen/Kits zur Speichelsammlung können im Studiensekretariat/St Augustin (kinderrheuma.sanktaugustin@asklepios.com) oder bei der Studienleiterin Dr. **Heinrike Schmeling** (heinrike.schmeling@albertahealthservices.ca) angefordert werden.

Dr. Heinrike Schmeling,  
Alberta Health Services Canada

## Projekte im AID-Register

Das Register für AID (autoinflammatory diseases) hat eine neue Homepage unter <http://www.aid-register.de>. Hier sind die wichtigsten, aktuellen Projekte zusammengestellt:

- **Non-Responder bei Familiärem Mittelmeerfieber (FMF):** Non-Responder werden rekrutiert und die Anwendungsbeobachtung mit IL-1-Inhibition – wie von der European League against Rheumatism (EULAR) empfohlen – dokumentiert und ausgewertet.
- **Neuer pädiatrischer Aktivitätsscore (FMF):** Bisher existierten Erwachsenenscores (Mor et al. und Pras et al.), die versuchsweise pädiatrisch adaptiert wurden, aber nicht der praxisrelevanten Realität entsprachen. Die Dokumentation im Register wurde unter Beachtung der Symptome, der Inflammationsparameter und der Biomarker herangezogen, um einen neuen kinderspezifischen

Score zu entwickeln. Dieser wird momentan validiert.

- **Analyse der systemischen idiopathischen Arthritis (sJIA) nach Risikostratifikation:** Die klinischen sJIA-Verläufe werden Subgruppen zugeordnet und Krankheitsaktivitäten sowie Remissionskriterien gemessen. Unter Bezug zu Inflammationsparametern und S100-Proteinen werden die Therapieoptionen unter Berücksichtigung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Steroiden, Basistherapeutika und Biologika evaluiert.
- **Non-Responder (sJIA):** Aus dem Register werden die Verläufe aller Non-Responder beobachtet und ausgewertet. Gemeinsame Empfehlungen für eine Anwendungsbeobachtung werden erarbeitet.
- **Validierung der Aktivitätsscores und diagnostischen Kriterien (AID):** Diagnostische Scores und Aktivitätsscores sind für mehrere Hereditäre Rekurrende Fiebersyndrome (HRF) vor Kurzem entwickelt worden und werden aktuell über das AID-Register in einer deutschen Population validiert. In diesem Projekt wird versucht, die Patienten in Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen zu stratifizieren und gleichzeitig prognostische Faktoren und Erkrankungsverläufe zu evaluieren.
- **Klinisch definierte AID und neue AID Erkrankungen (AID):** Die klinisch definierten AID, SJIA und PFAPAs repräsentieren eine besonders interessante Erkrankungsgruppe ohne bekannten genetischen Hintergrund. Mit dem

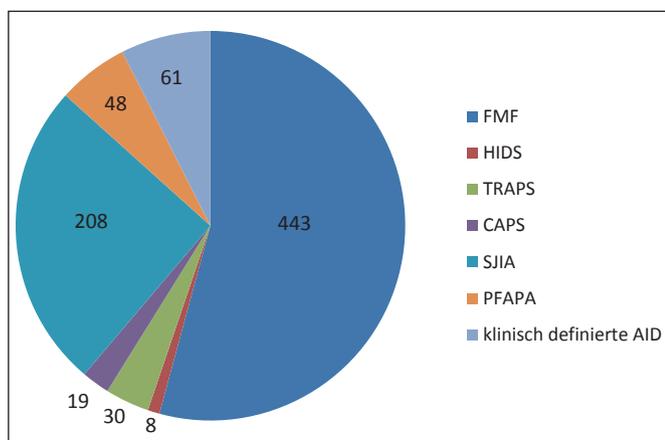
AID-Netzwerk ist es erstmalig möglich, simultan klinische und genetische Parameter sowie Biomarker zu untersuchen, die Ergebnisse im AID-Register zu sammeln und direkt auszuwerten. Eine Identifizierung neuer AID im Kollektiv der klinisch definierten unklaren AID-Patienten ist vorstellbar.

- **Inflammationsparameter (AID):** Verlaufsuntersuchungen der Biomarker (S100A8/9, aktuell S100A12) und anderer Akute-Phase-Parameter (CRP, BSG) unter Therapie mit Biologicals bei unterschiedlichen AID sind bisher nie systematisch untersucht worden und können über den Krankheitsverlauf und die Prognose entscheidende Informationen bringen. Neue pathophysiologische Informationen über Immundysregulation und den Einfluss von angeborenen immunologischen Faktoren werden erwartet.
- **IL-1-Inhibition und IL-6-Inhibition (AID):** Alle AID-Erkrankungen, die mit Anakinra, Canakinumab oder Tocilizumab im Verlauf behandelt werden, werden rekrutiert und retrospektiv hinsichtlich der Symptome, Erkrankungsaktivität, Laborparameter, Therapie, Komplikationen, Nebenwirkungen, des Outcomes und der Prognose analysiert.

Bis Februar 2014 wurden im AID-Register Follow-up-Daten von 817 Patienten mit Hereditären Rekurrenden Fiebersyndromen (HRF) und nicht genetisch determinierten AID-Erkrankungen durch 41 teilnehmende Zentren online dokumentiert (► Abb. 1).

**Neu** ist die Möglichkeit der Meldung von Patienten mit nicht bakteriellen Osteitiden (NBO) ab Frühjahr 2014. Einige Parameter sind speziell für diese Erkrankungsgruppe im Register hinzugekommen und erscheinen bei der Eingabe **NBO** auf dem Diagnoseformular. Frau Priv.-Doz. **A. Jansson** (LMU München) ist über eine Kooperation mit diesem Projekt vertraut und wird die eingegebenen Patienten im Verlauf verfolgen und auswerten. Hiermit wird ihre ESPED-Umfrage von 2009–2012 abgelöst.

Bei der Eingabe von komplexen Patienten in das AID-Register sind wir gerne behilflich. Für einzelne Patienten in einem



**Abb. 1**  
Vollständig dokumentierte Patienten im AID-Register (n=817), Februar 2014

Zentrum bieten wir schriftliche Formulare an, die wir im Anschluss in das Register eingeben. Diese können unter der Faxnummer 0201/723-5394 jederzeit an uns gesendet werden.

Bei Rückfragen stehen das AID-Netzsekretariat (cornelia.marinca@ukmuenster.de, Telefon 0251/8358178) oder das AID-Register (elke.lainka@uk-essen.de, nicole.veyandt@uk-essen.de, Telefon: 0201/723-3619) jederzeit zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihr Interesse und Ihre Mitarbeit!

Dr. Elke Lainka, Dr. Ulrich Neudorf,  
Unikinderklinik Essen

Prof. Dr. Tim Niehues, Helios Klinikum Krefeld

## Rehabilitation für Kinder und Jugendliche mit rheumatischen Erkrankungen

Im Rehaklinikum „Hoher Fläming“ Belzig im Oberlinhaus werden in den Sommerferien der Länder Brandenburg und Berlin über jeweils drei Wochen zwei Reha-Maßnahmen für jeweils maximal 50 Schulkinder mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis angeboten. Die Reha ist offen für alle Bundesländer unabhängig von einer Mitgliedschaft in der Deutschen Rheuma-Liga. 1738 Mädchen und Jungen wurden in den vergangenen 19 Jahren betreut. Die erste Rehabilitation erfolgte unter Begleitung und Evaluierung durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen. 2004 wurde erneut evaluiert.

Grundlage war und ist die medizinische und organisatorische Konzeption zwischen der Rheuma-Liga Brandenburg als Träger der Maßnahme, der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus als dem Medizinischen Leitzentrum sowie dem Reha-Klinikum „Hoher Fläming“ Belzig im Oberlinhaus. Seit 2010 ist auch die Kinderklinik des KH Brandenburg eingebunden.

Es werden die Empfehlungen der gutachterlichen Stellungnahme zur Durchführung einer medizinischen Rehabilitationsmaßnahme für rheumakranke schulpflichtige Kinder und Jugendliche im Land Brandenburg vom Dezember 2004 umgesetzt:

- Jährliche Aktualisierung/Fortschreibung der medizinischen und organisatorischen Konzeption unter Einbeziehung aller Projektbeteiligten,
- Einsatz eines interdisziplinären Rehabilitationsteams mit einem entsprechenden Qualifizierungsstand,
- fachärztliche Begleitung,
- Patientenschulung nach dem Schulungsprogramm der Initiative für das rheumakranke Kind e. V. (interdisziplinäre Teams zertifizierter Trainer),
- attraktive Freizeitgestaltung mit Schwerpunkt auf Gruppenaktivitäten.

Es erfolgen keine grundlegenden Therapieänderungen und bei Problemen wird Rücksprache mit dem einweisenden Kinderreumatologen gehalten.

### Was ist das Plus für die teilnehmenden Kinder und Jugendlichen?

Das soziale Miteinander ist gefordert: Hilfe für „Kleine“, für aktuell Schmerzgeplagte, für Heimwehkranken – hier zeigte sich immer wieder, dass es in einer Gruppe gleichermaßen Betroffener ein großes Verständnis füreinander gibt. So gab es trotz der großen Altersunterschiede (7–18 Jahre) nie ernsthafte Probleme.

Es entwickelten sich Netzwerke unter den Kindern- und Jugendlichen, die weit in das Erwachsenenalter fortbestehen und oft zur Krisenbewältigung genutzt werden.

Die Schulung „Rudis Rheuma-Akademie“ – nach dem Maskottchen der Rheuma-Liga Brandenburg – erfolgt in kleinen altersgerechten Gruppen und ist sehr indi-

viduell. Bei Bedarf sind zusätzliche Module (Ernährung mit Kochkurs, Verhütung, Transition) möglich.

Die Kinder gehen anders mit ihrer Erkrankung um, manche lösen sich aus den Fesseln überbesorgter Eltern und lernen, Verantwortung für sich und ihre Krankheit zu übernehmen. Sie sehen, was Anderen möglich ist, überwinden vielleicht ihre Spritzenangst oder merken, dass Sport und Rheuma sich nicht unbedingt ausschließen. Sie lernen auch ihre Rechte kennen, und wo sie sich Hilfe holen können.

Weitere Informationen, die Konzeption oder gegebenenfalls Anmeldungen über die Rheuma-Liga Brandenburg: d.becker@rheuma-liga-brandenburg.de, Telefon: 033 28/3909 152.

Dr. Dagmar Möbius  
für die Rheuma-Liga Brandenburg

#### 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