

Forschungsprojekte der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie – Teil 2

In der vorhergehenden Ausgabe 2/2014 der *arthritis + rheuma* haben wir Forschungsberichte verschiedener Mitglieder der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) veröffentlicht. Im Folgenden setzen wir diese Berichterstattung aus verschiedenen Forschungsbereichen der Kinderrheumatologie fort. Wir danken den Autorinnen und Autoren für ihre Beiträge.

PREVENT-JIA – Biomarker-gesteuerte Absetzstudie

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) zeigt häufig einen remittierenden Krankheitsverlauf, weshalb in vielen Fällen eine immunsuppressive Behandlung über mehrere Jahre notwendig ist. Da das langfristige Outcome nicht leicht vorherzusagen ist, müssen die behandelnden Ärzte die möglichen Risiken abwägen. Einerseits kann beim Absetzen der Medikamente ein Rezidiv auftreten, andererseits besteht die Gefahr von Nebenwirkungen bei Gabe von Medikamenten in stabiler Remission, die eventuell gar nicht weiter benötigt werden. Klinische Scores und klassische Entzündungsmarker können in der Regel eine subklinische Entzündung, die das Risiko für Rezidive erhöht, nicht nachweisen. Biomarker, die subklinische Entzündungsaktivität anzeigen, könnten die Entscheidung zum Absetzen der Therapie erleichtern.

Wir haben daher in den vergangenen Jahren die erste randomisierte, kontrollierte Studie zum Therapie-Absetzen bei JIA-Patienten in Remission durchgeführt. Wir konnten zeigen, dass das Rezidivrisiko signifikant reduziert werden kann, wenn entweder die Therapie fortgesetzt wird (Risiko für Rezidive mit remissionserhaltender Therapie 25%) oder wenn die Therapie nur bei Patienten mit niedrigen S100A12/hsCRP-Werten abgesetzt wird (Risiko für Rezidive ohne Medikamente 27% bei diesen Patienten).

Patienten mit JIA in klinischer Remission haben ein erhöhtes Risiko für Rezidive nach Absetzen der Therapie, wenn subkli-

nische Entzündungsaktivität vorhanden ist. Der Neutrophilen-Aktivitätsmarker S100A12 (plus hsCRP) kann subklinische Erkrankung erfassen, wodurch eine Stratifizierung von Patienten nach ihrem Immunstatus möglich wird. In Anpassung der Remissionskriterien (Wallace et al.) schlagen wir vor, die Entscheidung für eine remissionserhaltende Therapie oder für ein Absetzen der Medikamente zusätzlich zum klinischen Status auch von der subklinischen Entzündungsaktivität abhängig zu machen, die anhand von S100A12/hsCRP-Messungen erfasst werden kann (Gerss J et al *Ann Rheum Dis* 2012; 12: 1991–1997).

Um diese Erkenntnisse in der klinischen Praxis zu überprüfen, führen wir nun eine prospektive multizentrische Studie durch (PREVENT-JIA). In dieser Studie haben wir ein Biomarker-stratifiziertes Absetzen unternommen: Patienten, bei denen anhand von erhöhtem S100A12/hsCRP eine erhöhte subklinische Krankheitsaktivität nachgewiesen werden kann, führen ihre remissionserhaltende Therapie fort, während bei Patienten mit niedrigem S100A12/hsCRP und damit geringerem Rezidivrisiko die Therapie beendet wird.

In die Studie werden Patienten mit JIA in Remission (inaktive Erkrankung für mindestens sechs Monate) unter Medikation (entweder Biologika oder MTX) eingeschlossen (Polyarthrit, extended Oligoarthrit oder sJIA mit polyartikulärem Verlauf). Nach einer anschließenden sechsmonatigen Beobachtungsphase wird in der Interventionsphase ein dynamisches Stratifizierungsprotokoll durchgeführt, um einen standardisierten Therapieansatz zu gewährleisten. Die Maßnahmen in der Interventionsphase richten sich nach dem Biomarker-Ergebnis: Die Therapie wird fortgesetzt, solange der S100A12-Wert oberhalb 175 ng/ml und/oder hsCRP oberhalb 0,3 mg/dl liegt. Sobald beide Biomarker unter diesen Cut-off-Werten liegen, wird die Therapie abgesetzt. Auf diese Weise wollen wir untersuchen, ob sich die Rezidivrate durch ein Biomarker-gesteuertes Absetzen der Therapie senken lässt.

Zum jetzigen Zeitpunkt haben wir in sechs Zentren 19 Patienten eingeschlossen (68% weiblich, Alter 6–17 Jahre, 63% seronegative Polyarthrit), wobei die am häufigsten verwendeten Medikamente Methotrexat (68%) und TNF-Blocker (11%) sind. Ein Einschluss ist nach sechs, neun oder zwölf Monaten inaktiver Erkrankung möglich, bislang haben neun Patienten die Therapie abgesetzt.

Univ.-Prof. Dr. med. Dirk Föll,
Dr. med. Dirk Holzinger,
Universitätsklinikum Münster

Fieber unklarer Genese – Validierung von S100-Proteinen als sensitive Biomarker

In verschiedenen Arbeiten unserer Gruppe (Frosch M et al. *Arthritis Rheum* 2009; 60 [3]: 883–891 und Wittkowski H et al. *Arthritis Rheum* 2008; 58 [12]: 3924–3931) konnten wir zeigen, dass erhöhte S100-Proteine bei Fieber unklarer Genese die Diagnose einer sJIA oder FMF im Gegensatz zu konventionellen Entzündungsmarkern unterstützen können. Daher haben wir in den vergangenen Jahren interessierten Klinikern die kostenlose Messung von S100-Proteinen im Serum von Patienten mit Fieber unklarer Genese angeboten. Insgesamt haben im Rahmen dieser wissenschaftlichen Kooperation 67 verschiedene Einsender (Ambulanzen, Rheumazentren und stationäre Einrichtungen) in den vergangenen vier Jahren ca. 1300 Proben zur S100-Bestimmung eingesandt.

Anhand dieser Proben möchten wir nun überprüfen, ob die Bestimmung der S100-Werte nicht nur im Rahmen unserer Studien, sondern auch in der praktischen Anwendung hilfreich ist, um zwischen systemischer JIA oder FMF und anderen Ursachen für Fieber unklarer Genese zu unterscheiden.

Hierzu benötigen wir die Unterstützung der einsendenden Einrichtungen, weshalb wir im vergangenen Jahr bereits alle Einsender angeschrieben haben, um die endgültige Diagnose und die klinischen Daten zu erfragen. Bisher haben 16 Einsender Informationen zu ca. 200 Proben zurückgemeldet, so dass wir weiterhin auf die Unter-

stützung der verbliebenen 50 Einsender angewiesen sind.

Durch diese Validierung werden wir künftig in der Lage sein, die Messergebnisse auf der Basis eines großen klinischen Datensatzes zu interpretieren. Zudem möchten wir diesen diagnostischen Test künftig um weitere Entzündungsmarker und klinische Parameter ergänzen, um eine größere diagnostische Genauigkeit zu erreichen. Darüber hinaus werden wir die Ergebnisse mit kommerziell erhältlichen Assays überprüfen, um auch weiteren Einrichtungen diese Diagnostik zu ermöglichen.

Univ.-Prof. Dr. med. Dirk Föll,
Dr. med. Dirk Holzinger,
Universitätsklinikum Münster

Autoinflammation und Autoimmunität im Fokus der Universitätskinderklinik Dresden

Die Forschungsaktivitäten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der TU Dresden umfassen zahlreiche Projekte auf dem Gebiet der pädiatrischen Immunologie, Rheumatologie und Infektiologie. Mit der Etablierung der Klinischen Forschergruppe (KFO) 249 „Defekte des angeborenen Immunsystems bei autoinflammatorischen und autoimmunologischen Erkrankungen“, die seit 2011 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert wird, konnte das Forschungsprofil der Dresdner Klinik für Kinder- und Jugendmedizin auf dem Gebiet der genetisch-immunologischen Forschung erweitert und gestärkt werden. Sprecherin der KFO 249 ist Frau Prof. **Angela Rösen-Wolff**, wissenschaftliche Leiterin ist Frau Prof. **Min Ae Lee-Kirsch**. Ein integraler Aspekt des Gesamtkonzepts des interdisziplinären Forschungsverbundes ist die enge Verknüpfung klinischer, genetischer und immunologischer Forschungsansätze mit innovativen grundlagenwissenschaftlichen Technologien, wie die der quantitativen Proteomanalyse und der Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie. So kommen die beteiligten Wissenschaftler nicht nur aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, sondern auch aus der Klinik für Dermatologie, dem

Institut für Immunologie, dem Biotechnologischen Zentrum der TU Dresden sowie dem Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik.

Ziel der KFO 249 ist die Identifizierung neuer pathogenetischer Mechanismen hereditärer Erkrankungen, die mit Störungen des angeborenen Immunsystems einhergehen. Das phänotypische Spektrum der untersuchten Krankheitsbilder umfasst periodisches Fieber, kutane und systemische Formen des Lupus erythematoses sowie das Aicardi-Goutières-Syndrom, eine autoimmun bedingte Enzephalopathie. Allen Erkrankungen ist gemeinsam, dass die assoziierten genetischen Veränderungen auf neue Zell-intrinsische Mechanismen der Aktivierung des angeborenen Immunsystems hinweisen. In sieben Teilprojekten sollen ausgehend von genetisch definierten autoinflammatorischen und autoimmunologischen Erkrankungen die Auswirkungen von Mutationen in den Genen CASP1, TREX1, RNASEH2 und SAMHD1 auf molekularer und zellulärer Ebene sowie im Tiermodell und am Patienten analysiert und mit klinischen Daten korreliert werden. Im Vordergrund stehen zum einen kanonische und nicht kanonische Wege der Inflammation, die im Rahmen der Inflammation durch Caspase-1 vermittelt werden sowie der intrazelluläre Nucleinsäuremetabolismus und dessen Einfluss auf eine Typ-1-Interferon-abhängige Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Die Aufklärung der pathophysiologischen Basis dieser seltenen Krankheitsbilder hat auch hohe Relevanz für das Verständnis häufiger multifaktoriell bedingter immunologischer Erkrankungen, die mit Autoinflammation und Autoimmunität einhergehen. Durch die Implementierung von strukturbildenden Maßnahmen, insbesondere in der Weiter- und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses, leistet die KFO 249 zudem einen wichtigen Beitrag, die medizinisch orientierte Grundlagenforschung in Dresden nachhaltig zu fördern.

Autoinflammation und Autoimmunität können auch durch infektiöse Organismen wie Viren oder Bakterien ausgelöst werden. Die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. **Reinhard Berner**, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, und Frau Dr. Ni-

cole Töpfner widmet sich den postinfektiösen Mechanismen der Entzündung. Gruppe-A-Streptokokken (GAS), die zu den häufigsten bakteriellen Krankheitserregern zählen, können neben asymptomatischer Rachenkolonisation zu massiver lokaler und systemischer Inflammation wie auch zu postinfektiösen – autoimmun oder autoinflammatorischen – Folgeerkrankungen führen. Hierbei spielen neutrophile Granulozyten nicht nur für die antibakterielle Immunantwort, sondern auch für sterile Entzündungsprozesse im Rahmen autoinflammatorischer und autoimmuner Folgeerkrankungen eine Schlüsselrolle. So können GAS in Granulozyten über das NLRP3-Inflammasom die Caspase-1 aktivieren und die Sekretion proinflammatorischer Zytokine induzieren. Anhand zytomechanischer Analysen GAS-stimulierter Granulozyten soll der Einfluss einer GAS-abhängigen Inflammasom-Aktivierung auf die granulozytär-vermittelte Entzündung näher charakterisiert und mit dem molekularen Virulenzprofil definierter GAS-Stämme korreliert werden.

Ein streng kontrolliertes Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen spielt eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Immunhomöostase. Die Expression von Zytokinen unterliegt dabei gewebs- und aktivierungsspezifischer Kontrollen durch Transkriptionsfaktoren. Die Bindung von Transkriptionsfaktoren an DNA wird unter anderem durch DNA-Methylierung sowie posttranslationale Modifikationen von Histonen beeinflusst. Mit solchen epigenetischen Kontrollmechanismen beschäftigten sich die Arbeitsgruppen von Herrn Priv.-Doz. Dr. **Christian Hedrich** und Frau Priv.-Doz. Dr. **Sigrun Hofmann**. So konnten sie zeigen, dass Monozyten von Patienten mit chronisch rekurrender multifokaler Osteomyelitis (CRMO) weniger antiinflammatorisches IL-10 produzieren, während die Synthese der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α unverändert ist. Dies wird auf eine verminderte Rekrutierung des Transkriptionsfaktors Sp-1 zum IL10-Promoter sowie auf Veränderungen des epigenetischen Remodellings zurückgeführt. Störungen epigenetischer Kontrollmechanismen, die zu einer dysregulierten Expression der Zytokine IL-2, IL-10, IL-17A und

IL-17F führen, wurden auch bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses beobachtet. Gegenstand aktueller Studien sind die molekularen Defekte, die in einer gestörten Aktivierung von Proteinkinasen bei der CRMO resultieren. Des Weiteren soll auch der Einfluss gestörter Transkriptionsfaktornetzwerke auf die Expression von Zytokinen bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen untersucht werden.

Die Dresdner Forschungsaktivitäten sollen neue grundlegende Einblicke in die molekulare Pathogenese von Autoinflammation und Autoimmunität ermöglichen und langfristig in klinisch anwendbare Konzepte umgesetzt werden. So bilden die implizierten Genprodukte, ihre Interaktionspartner und die beteiligten Signalwege nicht nur die Grundlage für verbesserte Möglichkeiten der Diagnose, sie stellen auch potenzielle Zielmoleküle dar, die als Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer kausal orientierter Therapieansätze dienen können. Nicht zuletzt werden die genannten Aktivitäten auch einen der Profilschwerpunkte des neu gegründeten Dresdner Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE DD) ausmachen.

Prof. Dr. Min Ae Lee-Kirsch,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der TU
Dresden

Standardisierte, computer-gestützte Schulsportbescheinigung im DZKJR

Bei Patienten, Eltern, Ärzten und Lehrern gibt es zum Teil große Unsicherheiten, welche Sportarten mit welcher Intensität ausgeübt werden dürfen. Rheumatische Erkrankungen bringen ein facettenreiches Erscheinungsbild mit sich, das durch keine vereinheitlichte Dreiteilung der Sportbescheinigung in „vollsportfähig“, „teilsportfähig“ und „Sportverbot“ ausreichend beschrieben werden kann.

In Anlehnung an eine Vorlage zur Schulsportbescheinigung der Gesellschaft für pädiatrische Sportmedizin entwickelt derzeit eine interdisziplinäre Expertengruppe am Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR) in Garmisch-Partenkirchen, unter Mitarbeit

Tab. 1 Beispiel einer individuellen Schulsportbescheinigung. Bei Teilsportbefreiungen wird zusätzlich darauf hingewiesen, dass Schmerzen als Abbruchkriterium zu werten sind und die Benotung physischer Leistungen vermieden werden sollte.

Sportart/koordinative/konditionelle Anforderung		
Stütz- und Hangübungen	→	erlaubt mit mittlerer Intensität
Schlag- und Wurfsporarten	→	erlaubt mit mittlerer Intensität
Ausdaueranforderungen (z. B. Dauerlauf)	↘	erlaubt mit niedriger Intensität
Sprint-, Sprung- und Stoßanforderungen	→	erlaubt mit mittlerer Intensität
Schnelligkeitsanforderung (Stop & Go)	→	erlaubt mit mittlerer Intensität
Beweglichkeitsanforderung untere Extremität	↑	ohne Einschränkung
Beweglichkeitsanforderung obere Extremität und Wirbelsäule	→	erlaubt mit mittlerer Intensität
Beweglichkeitstraining	↑	ohne Einschränkung
Schwimmen	→	erlaubt mit mittlerer Intensität
Ballspiel – obere Extremität (Techniktraining)	→	erlaubt mit mittlerer Intensität
Fußball (Techniktraining)	→	erlaubt mit mittlerer Intensität
Kampfsportarten	↓	zu vermeiden
Kontakt- und Mannschaftssportspiele	↓	zu vermeiden

Generelle Empfehlung: Schmerzen sind ein sofortiges Abbruchkriterium! Die Benotung physischer Leistungen sollte vermieden werden, um Überbeanspruchungen vorzubeugen!

der Technischen Universität München – Fachgebiet Biomechanik im Sport –, eine datenbankgestützte, automatisierte Schulsportbescheinigung. Daran beteiligt sind sowohl Physiotherapeuten (**M. Georgi, M. König, M. Spamer**), als auch Sportwissenschaftler (**M. Hartmann, F. Kreuzpointner, J. Merker**) und Mediziner (**J.P. Haas, C. Hinze, S. Schrödl**). Als Datengrundlage dienen die Ergebnisse der Bewegungsanalyse sowie die langjährige ärztliche und physiotherapeutische Erfahrung des DZKJR. In der Sportbescheinigung steht nicht die einzelne Sportart im Fokus, sondern die sportliche Funktion oder Anforderung. Es wird detailliert empfohlen, mit welcher Intensität die folgenden Funktionen durchgeführt werden sollen: Stütz und Hang, Schlag und Wurf, Ausdaueranforderung, Sprintanforderung, maximale Sprung- und Stoßanforderung, Schnelligkeitsanforderung, Beweglichkeitsanforderung (untere, obere Extremität, Wirbelsäule), Beweglichkeitstraining, Schwimmen, Ballspiel-Techniktraining (obere Extremität), Fußball-Techniktraining, Kampfsport, Kontakt- und Mannschaftssportarten.

Die Intensitäten gliedern sich in: „ohne Einschränkung“, „erlaubt mit mittlerer Intensität“, „erlaubt mit niedriger Intensität“ und „vermeiden“. Die Auswahl der Intensitäten erfolgt automatisiert anhand der Beurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten durch den behandelnden Arzt. In einem Auswertetool sind die Arthritis in der oberen und unteren Extremität sowie in der Wirbelsäule und die systemische Beteiligung bewertbar. Darüber hinaus können noch Beweglichkeit, Achsfehlstellung und die Belastbarkeit aufgrund von Schmerzen bewertet werden. Ergänzt wird die Abfrage des Gesundheitszustandes durch Informationen zur Kortisoneinnahme, Osteoporose/-penie, Muskelschwäche und zur Beteiligung der inneren Organe. Auch intraartikuläre Steroidtherapien werden bei der Schulsportbescheinigung berücksichtigt. Indem die Expertengruppe jeder Einschränkung eine maximal empfohlene Belastungsintensität für die 14 beschriebenen sportlichen Anforderungen zuteilte, ergaben sich insgesamt 45 unterschiedliche Modelle gesundheitlicher Einschränkungen.

Die Datenbank übernimmt die Kombination der Bewertungen des Gesundheits-

zustandes und generiert einen automatischen Vorschlag zur Schulsportteilnahme („volle Teilnahme“, „Teilsportbefreiung“, „Sportverbot“), der bei Bedarf manuell angepasst werden könnte (► Tab. 1).

Evaluierung der Schulsportbescheinigung

Das DZKJR möchte mit diesem Projekt die sportliche Aktivität der Patienten unter Wahrung der krankheitsbedingten Limitationen fördern. Besonders Ärzte, die bislang wenig Erfahrung mit dem Thema Rheuma und Sport hatten, erhalten hier ein hervorragendes Instrument, um detaillierte Schulsportempfehlungen ausstellen zu können.

Die Automatisierung ermöglicht somit eine standardisierte, aber individuell an das Krankheitsbild angepasste Schulsportbescheinigung, die eine hohe Reliabilität erwarten lässt. Diese und weitere Gütekriterien sollen in einer Multi-Center-Evaluierungsstudie gemeinsam mit der Kommission „Bewegung und Sport der GKJR“ durch Ärzte, Physiotherapeuten und Sportlehrer geprüft werden. Eine Einladung zur Teilnahme wird über die GKJR erfolgen. Es ist geplant eine Möglichkeit zur Onlinenutzung der Software einzurichten.

Matthias Hartmann
& AG Sporttherapie am DZKJR,
Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen (DZKJR)

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