

Preisträger der GKJR-Forschungspreise 2015

Tobias Schwarz, Sendenhorst

Epidemiologie, Krankheitsverlauf und Versorgung von Patienten mit einer chronisch nicht-bakteriellen Osteomyelitis (CNO)

Analyse der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder- und Jugendlicher der Jahre 2004–2013

Mit einer geschätzten Inzidenz von 0,4 pro 100 000 Kindern ist die CNO eine seltene Erkrankung, weshalb epidemiologische Daten zum Krankheitsverlauf sowie Studien zur Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Therapien fehlen. Im Rahmen der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher wird unter anderem die Versorgungssituation der an einer CNO erkrankten Patienten in Deutschland erfasst.

In einer Auswertung der Daten der Jahre 2004 bis 2013 zeigte sich, dass die Diagnose einer CNO im Vergleich zu den anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen des Kindesalters mit zunehmender Häufigkeit gestellt wird.

In den ersten Jahren der Erhebung wurde noch bei der Mehrzahl der Patienten eine histologische Sicherung der Diagnose durchgeführt; in den letzten Jahren erfolgte eine Probebiopsie zur Diagnosesicherung nur noch bei circa einem Drittel der Patienten.

Eine Hautbeteiligung im Rahmen der CNO findet sich bei 16% der Patienten, eine Gelenkbeteiligung bei 41%. Aufgrund dieser möglichen Haut- und Gelenkbeteiligung kommt es zu diagnostischen Überschneidungen, wobei 9% der Patienten die ILAR-Kriterien für eine Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) und 2% der Patienten die Kriterien für eine Psoriasis-Arthritis erfüllen. Hierdurch wird eine Analyse des therapeutischen Effekts der zur Verfügung stehenden Basistherapien eingeschränkt, da Patienten, welche die Kriterien für eine EAA erfüllen, überdurchschnittlich häufig mit Sulfasalazin und TNF-Blockern behandelt wurden, wohingegen Patienten mit einer begleitenden Psoriasis überdurchschnittlich häufig Methotrexat erhielten.

Bezüglich der medikamentösen Behandlung wurden im Beobachtungszeitraum zunehmend Therapien mit Methotrexat, TNF-Blockern und Bisphosphonaten durchgeführt. Eine orientierende Analyse der Wirksamkeit der verschiedenen Basistherapien ergab positive Effekte bezüglich des Einsatzes von Sulfasalazin und Bisphosphonaten. Für Methotrexat sowie TNF-Blocker konnte anhand der vorliegenden Daten keine eindeutige Wirksamkeit belegt werden.

Janek Waldkirch, Münster

Neutrophil Extracellular Traps (NETs) enthalten das Calcium-bindende Protein S100A12 und können T-Zellen über kontaktabhängige Mechanismen aktivieren

Hintergrund: Das Calcium-bindende Protein S100A12, das vor allem von neutrophilen Granulozyten gebildet wird, ist ein proinflammatorisches, Danger-associated molecular pattern (DAMP)-Molekül. Serumspiegel von S100A12 sind bei Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen oder Sepsis stark erhöht. Neutrophil Extra-

cellular Traps (NETs), die durch eine neuartige Form des Zelltods, die sogenannte NETosis, freigesetzt werden, enthalten S100A12. Somit könnte S100A12 an der Aktivierung anderer Immunzellen beteiligt sein. Hierbei sind RAGE und TLR4 als Liganden beschrieben. Ziel dieser Studie ist es, die DAMP-abhängige Aktivierung von T-Zellen durch S100A12 in NETs zu untersuchen.

Material und Methoden: Neutrophile wurden von gesunden Spendern isoliert, für 15 min mit PMA stimuliert, nach intensiven Waschschritten auf Coverslips ausgesät und über Nacht inkubiert. An NETs gebundenes S100A12 wurde via Fluoreszenzmikroskopie untersucht. Isolierte naive T-Zellen desselben Spenders wurden sowohl auf NETs als auch auf unbehandelte, apoptotische oder nekrotische Neutrophile gegeben. Um einen löslichen Faktor auszuschließen, wurden die T-Zellen durch Transwell-Einsätze von den NETs getrennt. Zusätzlich wurden NETs mit einem S100A12-Antikörper sowie T-Zellen mit einem RAGE-Antikörper (gb3.1) oder einem TLR4-Blocker (LPS-RS) präinkubiert. Nach 24 h wurden die T-Zell-Aktivierungsmarker CD69 und CD25 via Durchflusszytometrie gemessen.

Ergebnisse: Die fluoreszenzmikroskopische Analyse konnte das Vorhandensein von S100A12 in NETs bestätigen. Interessanterweise induzierte die Kokultivierung von T-Zellen mit NETs eine massive Expression von CD69 und CD25, die bei Inkubation mit apoptotischen oder nekrotischen Neutrophilen ausblieb. Die Erhöhung der Aktivierungsmarker war jedoch signifikant vermindert, wenn T-Zellen durch Transwells von den NETs getrennt waren. Eine Blockade von S100A12 bzw. RAGE und TLR4 zeigte keine veränderten Aktivierungsmuster der T-Zellen.

Fazit: T-Zellen werden von Neutrophilen hochspezifisch durch direkten Kontakt mit NETs aktiviert. Ein solcher Aktivierungsweg könnte eine wichtige Rolle in einer Vielzahl von (auto-)inflammatorischen Erkrankungen spielen. Der Mechanismus scheint dabei interessanterweise unabhängig von der S100A12-DAMP-Achse zu sein.

Neue Mitarbeiterin in der Geschäftsstelle

Seit dem 1. Oktober 2015 ist Frau **Gabriele Berg** in der GKJR-Geschäftsstelle stundenweise tätig. Zu ihren Aufgaben zählen neben der Online-Redaktion unserer Webseite auch die Pflege der Mitgliederdatenbank. Bitte richten Sie Ihre Wünsche zur Veröffentlichungen von Informationen an alle Mitglieder (z. B. Veranstaltungshinweise für unsere Webseite einschließlich Versand per Rundmail) direkt an Frau Berg (E-Mail: berg@gkjr.de). Auch für Änderungen Ihrer Kontaktdaten oder sonstige Fragen zu Ihrer Mitgliedschaft können Sie diese E-Mail-Adresse nutzen. Telefonisch ist Frau Berg immer dienstags zwischen 14:30 und 17:00 Uhr unter der Telefonnummer 030/28 460-743 zu erreichen.

Preisträgerin des DGRh-Posterpreises 2015

Andrea Skrabl-Baumgartner, Graz Zöliakiescreening bei juveniler idiopathischer Arthritis: Klinische Relevanz und Kosteneffizienz einer HLA-Genotypisierung

Hintergrund: Studien zur Assoziation von juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und Zöliakie sind rar und Ergebnisse regional unterschiedlich. Dementsprechend divergieren die Empfehlungen zur Durchführung regelmäßiger Screeninguntersuchungen bei PatientInnen ohne Zöliakie-spezifische Symptome. Während als bisheriger Diagnostikstandard die Bestimmung Zöliakie-spezifischer serologischer Parameter mit anschließender histologischer Untersuchung

galten, wurden von der European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2012, basierend auf der neuen Kenntnis eines prädisponierenden Genotyps, neue Diagnostikleitlinien publiziert. Ziel der Arbeit ist die Erhebung der klinischen Relevanz und Kosteneffizienz eines routinemäßigen Zöliakie-Screenings unter Einschluss der HLA-Typisierung.

Methoden: 81 PatientInnen mit JIA (Diagnosestellung 1/2007 und 12/2014) wurden jährlich auf Zöliakie-spezifische Antikörper gescreent. Bei wiederholt positiven Befunden erfolgte eine Duodenalbiopsie mit histologischer Beurteilung nach Marsh. In Ergänzung erfolgte bei allen PatientInnen eine HLA-DQ2/DQ8-Typisierung. Kosten für die jeweiligen Screeningstrategien wurden verglichen.

Ergebnisse: Die Diagnose Zöliakie wurde bei vier der 81 (5%) PatientInnen serologisch

gestellt und bei den drei bisher endoskopisch untersuchten PatientInnen histologisch bestätigt. Verglichen mit der Normalbevölkerung unserer Region (0,3%) bedeutet dies ein 16-fach erhöhtes Risiko für unser Patientenkollektiv. 26% der JIA-PatientInnen sind Träger der Hochrisiko-Allele. Kein Patient ohne Risikolokus hatte eine positive Serologie. Bei 17 PatientInnen besteht aufgrund ihrer HLA-DQ2/DQ8-Positivität die Notwendigkeit weiterer jährlicher serologischer Screeninguntersuchungen. Im Kostenvergleich ist das HLA-first-line Screening ab dem zweiten Jahr günstiger.

Schlussfolgerung: Die Zöliakie ist in unserer Studie häufig mit JIA assoziiert. Die von der ESPGHAN vorgeschlagene Vorgehensweise eines primär genetischen Screenings mit nachfolgender longitudinaler Beobachtung HLA-DQ2/DQ8-positiver Patienten ist sinnvoll und kosteneffizient.

Neuer Klassifikationsvorschlag zur Psoriasis-Arthritis

Die Klassifikationskriterien für die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und hier insbesondere für die juvenile Psoriasis-Arthritis/-Spondylarthritis (jPsA/ jPsSA) wurden seit 1976 mehrfach, zuletzt 2001 von Petty et al., revidiert. Seitdem wurden wiederholt kritische Anmerkungen hierzu publiziert, jedoch noch keine international anerkannten Änderungen vorgenommen. Hinderlich für eine korrekte Diagnosestellung waren insbesondere die zahlreichen Ausschlusskriterien einer jPsA/jPsSA sowie der Umstand, dass 2001 in der Liste der Einschlusskriterien von 1998 die Angehörigen zweiten Grades aus der positiven Familienanamnese für Psoriasis gestrichen wurden.

EULAR und ACR haben zum 31. Mai 2015 um Vorlage von Projektvorschlägen gebeten – unter anderem zur Revision bestehender Klassifikationskriterien, die sich in der klinischen Praxis als wenig praktikabel erwiesen haben. Voraussetzung ist die Teilnahme von je einem Principal Investigator aus Europa und Nordamerika und fünf weiteren Mitarbeitern aus Europa und Nordamerika. Der jetzt am 22.06.2015 für die engere Wahl anerkannte Projektentwurf von **R. M. Küster**, Hamburg und **H. Brunner**, Cincinnati, als Principal In-

vestigators, sowie **H. Schmeling**, Alberta, **G. Horneff**, Sankt Augustin, **T. R. Southwood**, Birmingham, und **C. Huemer**, Bregenz, als weiteren Mitarbeitern, hat das Hauptanliegen, die veralteten ILAR-Kriterien der JIA (2001) mithilfe der CASPAR-Kriterien aus der Erwachsenenrheumatologie (2006) an die aktuellen Erkenntnisse hinsichtlich der jPsA/jPsSA anzupassen und damit künftig den zum Teil nur unzulänglich behandelbaren Patienten eine gezieltere Behandlung zukommen zu lassen.

Projekthintergrund

Jahrzehntlang wurde die Notwendigkeit einer Unterscheidung zwischen JIA und jPsA negiert mit dem Argument der fehlenden differenzialtherapeutischen Bedeutung. In der zurzeit geltenden ILAR-Klassifikation ist die jPsA einer Untergruppe der JIA zugeordnet. Infolge von Überlappung mit anderen Kategorien sowie fehlerhaften Ein- und Ausschlusskriterien müssen jedoch zahlreiche Krankheitsbilder als unklassifizierbare Arthritis eingeordnet werden. So wird zum Beispiel die positive Familienanamnese für Psoriasis bei Großeltern aus der Liste der diagnostischen Kriterien der jPsA gelöscht

und der Nachweis von Rheumafaktoren, HLA-B 27, Uveitis, Enthesitis und Sakroiliitis mit und ohne chronisch entzündliche Darmerkrankung als Ausschlusskriterium für eine jPsA gewertet. Bekanntlich entwickelt ein beachtlicher Teil von Patienten mit jPsA im weiteren Verlauf eine Sakroiliitis oder sogar Spondylarthritis. Somit kann eine Psoriasis kein Ausschlusskriterium für eine Enthesitis-assoziierte Arthritis sein. In den CASPAR-Kriterien der Psoriasis-Arthritis des Erwachsenen wurde dieses 2006 bereits weitgehend korrigiert.

In der bundesweit geführten Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) wurden 2013 von 6896 Patienten mit JIA insgesamt 7% als jPsA dokumentiert. Dabei konnten Prävalenzschwankungen in den einzelnen Einrichtungen zwischen 2 und 63% beobachtet werden. Die starken regionalen Unterschiede beruhen möglicherweise auf zunehmend schwindender Akzeptanz der ILAR-Kriterien oder fehlendem Interesse an einer korrekten Diagnose, da dadurch „off label“-Therapien einzelner Biologika provoziert würden, die für die jPsA noch nicht zugelassen, bei der JIA jedoch erlaubt sind.

Projektbeschreibung

Geplant sind ein internationaler Aufruf zur Ergänzung der Ein- und Ausschlusskriterien der jPsA/jPsSA und deren Prüfung im klinischen Alltag. Dazu sollen – analog der historischen Kohorte aus 1984 – Fragebögen zur Dokumentation der Anamnese und der aktuellen klinischen Befunde aller Erstvorstellungen (für einen Zeitraum von drei Monaten) versandt werden. Es sollten insgesamt mindestens 300 Patienten eingeschlossen werden.

Die für Kinder und Jugendliche (hier fett gedruckten) modifizierten CASPAR-Kriterien der jPsA/jPsSA sollten künftig wie folgt lauten:

Vorhandensein von:

- Schmerz, Schwellung oder Steifigkeit in einem oder mehr Gelenken,
- entzündlichen Veränderungen im Bereich von Gelenken, Wirbelsäule oder Sehnen bzw. Sehnenansätzen.

Zusätzlich müssen mindestens drei der folgenden Kriterien vorliegen:

- Psoriasis der Haut aktuell,
- Psoriasis der Haut in der Eigenanamnese,
- Psoriasis in der Familie (bei Verwandten ersten oder zweiten Grades),
- psoriatische Nagelveränderungen,
- Daktylitis mit Schwellung des gesamten Fingers/Zehs,
- Daktylitis in der Vergangenheit (von einem Rheumatologen diagnostiziert),
- **Befall von Finger-/Zehenendgelenk, Daumensattelgelenk, Intertarsalgelenken,**

- Nachweis von typischen gelenknahen osteoproliferativen Veränderungen (Protuberanzen = Knochenneubildungen) im Bereich von Händen oder Füßen **ein-schließlich enthesitischer periostaler Ossifikationen.**

Die ILAR-Ausschlusskriterien der jPsA von 2001 sind allesamt zu löschen, denn: Ein systemischer Beginn einer Psoriasis-Arthritis ist durchaus möglich. Der Nachweis von Rheumafaktor oder CCP-AK im Serum ist kein Ausschlusskriterium mehr, da es sich hier um ein prognostisches und nicht um ein diagnostisches Kriterium handelt. Eine Psoriasisarthritis/-spondarthritis kann durchaus mit positivem HLA-B27, akuter und chronischer Uveitis, Enthesitis, Reitersyndrom oder chronisch entzündlicher Darmerkrankung vergesellschaftet sein.

Therapeutische Konsequenzen?

Angesichts der zunehmenden Anzahl sogenannter Psoriasisarthritis-spezifischer Biologika ist es wichtig zu wissen, welche der Patienten mit dem Syndrom der JIA in Wahrheit eine jPsA/jPsSA haben oder auch in Zukunft noch entwickeln könnten (extrakutane Symptome wie Nagelveränderungen und Gelenkbefallmuster oder familienanamnestische und molekular-genetische Hinweise wurden bisher nicht ausreichend berücksichtigt).

Die sogenannte Enthesitis-assoziierte Arthritis (jEAA), bisher eine Kategorie der JIA, kann nicht als Krankheitsentität angesehen werden. Sie entspricht der undifferenzierten Spondarthritis des Erwachsenen

und dürfte früher oder später in eine Psoriasis-Spondarthritis mit oder ohne CED übergehen, auch wenn HLA-B27 nicht nachweisbar sein sollte.

Dass unter den JIA-Patienten nicht alle Merkmalsträger eines HLA-B27 einen Morbus Bechterew entwickeln, ist bekannt. Bei zusätzlichem Nachweis von ANA oder p-ANCA sowie erhöhtem Calprotectin im Stuhl ist er eher unwahrscheinlich; stattdessen ist mit einer Spondarthritis bei Psoriasis und/oder CED zu rechnen, die bekanntlich ebenfalls mit der Psoriasis genetisch verknüpft ist.

Rolf-Michael Küster, Hamburg

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: berg@gkjr.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