

Wissenschaftliche Leitung

PD Dr. Tilmann Kallinich

Rheumatologie GKJR – AID

FV 049

Fieber, schmerzhafte Arthritiden, Rückschritte in der motorischen Entwicklung – eine Interferonopathie?!

Friederike Blankenburg¹; Anita Heinkele¹; Mohammed Nashawi¹; Michael Schroth²; Claas Hinze³; Frank Rutsch⁴; Min Ae Lee⁵

¹Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Germany; ²Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Neurologie, Stuttgart, Germany; ³Universitätsklinikum Münster, Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Münster, Germany; ⁴Universitätsklinikum Münster, Centrum für seltene Erkrankungen, Münster, Germany; ⁵Universitätsklinikum Dresden, Klinische Forschergruppe- Defekte des angeborenen Immunsystems bei Autoinflammation und Autoimmunität, Dresden, Germany

Fallbericht: Ein 2-jähriger Junge mit Fieber über 3 Tage und Gehverweigerung zeigte eine schmerzhafte Arthritis in Ellenbogen- und Kniegelenken beidseits mit Morgensteifigkeit und nächtlichen Schmerzen. Im Verlauf kam es zu 8 Fieberepisoden dieser Art in 4 Monaten, z. T. begleitet von Arthritiden die jedoch spontan rückläufig waren. Ungewöhnlich waren anhaltende motorische Rückschritte beim Gehen: er zeigte einen neu aufgetretenen, unsicheren, breitbasigen Gang.

Die Entzündungszeichen im Fieber waren nur gering erhöht (CRP 3 mg/dl, BSG 30mm/h), die Serologien für reaktive Arthritiden waren negativ. Bei der Diagnostik zeigte sich im Ganzkörper-MRT eine Gonarthrit und Enthesitiszeichen (am Trochanter major bds).

Eine Knochenmarkpunktion war unauffällig. Es fanden sich keine Auffälligkeiten im EEG, NLG, Schädel MRT und CT und Liquor.

Nachdem molekulargenetisch ein familiäres Mittelmeerfieber ausgeschlossen war, veranlassten wir ein (Trio) whole exom screening. Dies zeigte einen heterozygoten Nachweis der pathogenen de novo-Variante Arg822Gln im IFIH1-Gen. Es zeigte sich eine mäßig-bis-mittelgradig erhöhte Expression Typ 1 Interferon-induzierter Gene im peripheren Blut.

Diskussion:

Verschiedene Varianten im IFIH1 Gen sind als Ursache des Aicardi-Goutières-Syndroms (AGS) Typ 7 beschrieben worden (1). Das Aicardi-Goutières-Syndrom gehört zu den Interferonopathien und geht meist mit einer ausgeprägten neurologischen Symptomatik einher. Bei der hier vorliegenden Arg822Gln Variante im IFIH1-Gen wurden jedoch andere Krankheitszeichen beschrieben: aortale Kalzifikationen, Zahnabnormalitäten und Osteopenie. Diese Konstellation wurde als Singleton-Merton-Syndrom benannt (2). Die genannten Zeichen liegen bei unserem Patienten nicht vor. Eine phänotypische Variabilität, u.a. mit systemischen Lupus erythematodes-ähnlichen Manifestationen wurde zudem beschrieben (3).

Unser Patient zeigt motorische Rückschritte, die eher zum „klassischen“ Aicardi-Goutières-Syndrom passen, sowie die Fieberepisoden und schmerzhafte Arthritiden, die bisher bei den IFIH1 Mutationen nicht beschrieben sind.





Ein weiterer Fallbericht beschreibt einen Jungen mit der gleichen Mutation. Der Patient litt ebenfalls unter motorischer Regression, Kontrakturen in Ellbogen- und Kniegelenken, sowie muskulärer Hypotonie und rekurrenten Infektionen (4).

Fazit: Die heterozygote Arg822Gln-Variante im IFIH1-Gen hat viele Gesichter: neben den Zeichen des Singleton-Merton-Syndroms können motorische Rückschritte und rezidivierendes Fieber begleitet von Arthritis und Enthesitis auftreten.

Eine weitere Beschreibung der Fälle ist wichtig, um Interferonopathien früher zu erkennen und behandeln zu können.

Literatur: (1) Rice et al, Hum Mutat. 2020 April ; 41(4): 837–849, (2)Rutsch et al, Am J Hum Genet 2015, Feb 5;96(2):275-82, 3) Petterson M et al., Am J Med Genet A, 2017 May;173(5):1396-1399 4)Buers et al, J Interferon Cytokine Res. 2017 May 1; 37(5): 214–219

Rheumatologie GKJR – AID

FV 001

PIMS (pediatric inflammatory multisystem syndrome) – 10 Fälle aus einer norddeutschen Kinderklinik

Laura Buchtala; Petra Kaiser-Labusch; Frank Weller-Heinemann; Levent Celik; Konstantin Papakostas

Klinikum Bremen-Mitte, Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess, Bremen, Germany

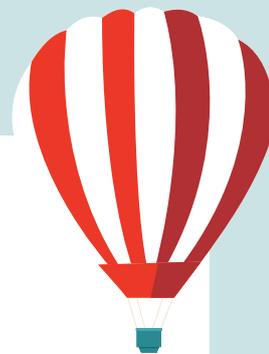
Assoziiert mit einer abgelaufenen, häufig asymptomatischen Infektion mit dem Coronavirus SARS-Cov2 treten bei Kindern und Jugendlichen vermehrt Fälle einer inflammatorischen Multi-systemerkrankung (PIMS) auf, die sich insbesondere durch kardiale und intestinale Beteiligung auszeichnet.

Wir berichten über zehn zuvor gesunde Kinder im Alter von vier bis 14 Jahren, die zwischen Oktober 2020 und März 2021 in unserer Klinik mit PIMS behandelt wurden. Initial stand meist die gastrointestinale Symptomatik im Vordergrund. Nahezu alle Patienten zeigten im Verlauf eine arterielle Hypotonie, die in zwei Fällen katecholaminpflichtig war. Bei der Hälfte der Patienten waren echokardiografische Auffälligkeiten (Karditis, Klappendysfunktion, eingeschränkte linksventrikuläre Kontraktilität) nachweisbar; Erweiterungen der Koronargefäße wurden in der Akutphase nicht gesehen. Eine respiratorische Beteiligung trat in vier Fällen auf, die Lungenfunktion zeigte teils eine restriktive Ventilationsstörung.

Die Therapie erfolgte mit Prednison, bei einem Patienten zusätzlich mit Steroidpulstherapie. Neun von zehn Patienten erhielten Immunglobuline. Eine Antikoagulation erfolgte mit niedermolekularem Heparin; auf ASS wurde bei Fehlen von Thrombozytose und Koronaraneurysmen verzichtet.

Alle Patienten waren seropositiv für SARS-Cov2, bei einem gelang initial zusätzlich ein Virusnachweis per PCR. In den Verlaufskontrollen waren die Antikörpertiter teils nach drei Monaten bereits stark rückläufig. Die nachuntersuchten Patienten waren im Follow-up symptomfrei, initiale restriktive Ventilationsstörungen waren nicht mehr nachweisbar und bei allen Kindern >8. LJ führten wir eine – unauffällige – Spiroergometrie durch. Echokardiografisch fand sich zwei Wochen nach Entlassung im Verlauf ein Koronararterienaneurysma, welches sich aber wieder zurückbildete. Es wurden keine kognitiven Beeinträchtigungen berichtet. Zusammenfassend haben alle 10 Kinder die schwere Erkrankung folgenlos überstanden.





Rheumatologie GKJR – AID

FV 026

Langzeitsicherheit von Canakinumab bei Patienten mit autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndromen – Interimsanalyse des RELIANCE-Registers

Jasmin B. Kümmerle-Deschner¹; Norbert Blank²; Jörg Henes³; Birgit Kortus-Götze⁴; Prasad T. Oommen⁵; Jürgen Rech⁶; Frank Weller-Heinemann⁷; Gerd Horneff⁸; Ales Janda⁹; Ivan Földvari¹⁰; Catharina Schütz¹¹; Frank Dressler¹²; Michael Borte¹³; Markus Hufnagel¹⁴; Axel Braner¹⁵; Florian Meier¹⁶; Michael Fiene¹⁷; Julia Weber-Arden¹⁸; Tilmann Kallinich¹⁹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie, Tübingen, Germany; ²Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Germany; ³Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, Germany; ⁴Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Nephrologie und Transplantationsmedizin, Marburg, Germany; ⁵Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie and Klinische Immunologie, Düsseldorf, Germany; ⁶Friedrich-Alexander Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Abteilung für Innere Medizin 3 - Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany; ⁷Klinikum Bremen-Mitte, Prof. Hess Kinderklinik Bremen, Pädiatrische Immunologie, Bremen, Germany; ⁸Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Sankt Augustin, Germany; ⁹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Germany; ¹⁰Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany; ¹¹Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Bereich Pädiatrische Immunologie, Dresden, Germany; ¹²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany; ¹³Klinikum Sankt Georg, ImmunoDeficiencyCenter Leipzig (IDCL), Leipzig, Germany; ¹⁴Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Freiburg, Germany; ¹⁵Universitätsklinikum Frankfurt a.M., Medizinische Klinik II/Rheumatologie, Frankfurt, Germany; ¹⁶Universitätsklinikum Frankfurt a.M., Medizinische Klinik II/Rheumatologie und Fraunhofer Institut für Molekulare Biologie und Angewandte Ökologie IME, Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie TMP, Frankfurt, Germany; ¹⁷Kreiskrankenhaus Demmin, Abteilung für Innere Medizin, Demmin, Germany; ¹⁸Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany; ¹⁹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany

Zielsetzung

Autoinflammatorische periodische Fiebersyndrome (PFS) sind durch schwere systemische und Organentzündungen gekennzeichnet. In klinischen Studien wurde eine erfolgreiche Behandlung mit dem Interleukin-1 β -Inhibitor Canakinumab (CAN) erreicht. Die vorliegende Studie untersucht die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von CAN unter klinischen Routinebedingungen bei pädiatrischen (Alter ≥ 2 Jahre) und erwachsenen Patienten mit CAPS (Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome), FMF (familiäres Mittelmeerfieber), TRAPS (Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom) und HIDS/MKD (Hyperimmunoglobulinämie-D-Syndrom/Mevalonatkinase-Mangel).

Methoden

RELIANCE ist eine prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie in Deutschland. eingeschlossen werden Patienten mit klinisch gesicherter Diagnose eines PFS, die routinemäßig mit CAN behandelt werden. Neben Wirksamkeitsparametern bezüglich Krankheitsaktivität und

Remission wurden Sicherheitsparameter zu Beginn der Studie erfasst und in 6-monatigen Abständen bewertet.

Ergebnisse

Wir stellen die Interimsdaten von 168 Patienten mit PFS vor, die zwischen Oktober 2017 und Dezember 2020 in das RELIANCE-Register aufgenommen wurden. Das mittlere Alter in dieser Kohorte betrug 24,7 Jahre (2–79 Jahre) und der Anteil der weiblichen Patienten lag bei 51%. Zur Baseline betrug die mediane Dauer der vorherigen CAN-Behandlung 3 Jahre (0–12 Jahre).

Bei insgesamt 101 Patienten (60%) traten unerwünschte Ereignisse auf und 22 Patienten waren von schwerwiegenden UE (SUE) betroffen. Von 489 SUE waren 53 schwerwiegend, wovon 13 SUE Infektionen der oberen Atemwege betrafen. 21 SUE wurden als therapiebedingt eingestuft (bei 5% (n=9) der Patienten) mit Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre (IR) zwischen 0,4 und 1,1: Alport-Syndrom, Appendizitis, Blasen, kardiovaskuläre Erkrankung, Brustschmerzen, Kreislaufkollaps, Erythem, Fieberkrämpfe, Glomerulonephritis, Hämophilus-Test positiv, Lungenentzündung, Frühgeburt, Hautverfärbung, Tonsillitis bakteriell, Tonsillitis Streptokokken (je n=1 Ereignis, IR 0,4), Tonsillektomie (n=2, IR 0,7), Pyrexie (n=3, IR 1,1), noch nicht kodiert (Krankenhausaufnahme wegen Exsikkose bei Gastroenteritis, n=1, IR 0,4).

Zusammenfassung

Die Interimsdaten der RELIANCE-Studie, der am längsten laufenden CAN-Registerstudie für autoinflammatorische periodische Fiebersyndrome, bestätigen die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit CAN in der gesamten Studienpopulation.





Rheumatologie GKJR – AID

KV 045

Integrative telemedizinische Sprechstunden zur optimierten Versorgung von Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen

Lea Oefelein¹; Jens Klotsche²; Susanne M. Benseler³; Jasmin B. Kümmerle-Deschner⁴; Tatjana Welzel⁵

¹Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie und Autoinflammations Reference Center, Tübingen, Germany; ²Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Deutsches Rheumaforschungszentrum, Berlin, Germany; ³Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Rheumatology, Department of Paediatrics, Alberta, Canada; ⁴Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie und Autoinflammations Reference Center, Tübingen, Germany; ⁵Universitäts Kinderspital beider Basel, Universität Basel/Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Pharmakologie/ Pädiatrische Rheumatologie und Autoinflammations Reference Center, Basel/ Tübingen, Switzerland

Hintergrund:

Autoinflammatorische Erkrankungen (AID) sind schwere Entzündungserkrankungen, die personalisierte Therapie und Monitoring benötigen. Dies wird nur an wenigen AID-Zentren angeboten. Lange Anreisen erschweren die gesundheitliche Chancengleichheit und eine optimale AID-Versorgung, besonders in Akutsituationen. Telemedizinische Sprechstunden (Video-SpSt) mit AID-Experten für Kinder-/Hausärzte könnten die Versorgung wohnortnah optimieren. Daten zur Akzeptanz von Video-SpSt in der AID-Versorgung gibt es kaum. Studienziel war Akzeptanz und Einflussfaktoren eines Versorgungsmodells mit integrativen telemedizinischen Sprechstunden (Video-SpSt) zu evaluieren.

Material und Methoden:

Die prospektive Studie untersucht den Einfluss von Nützlichkeit und Benutzerfreundlichkeit auf Haltung und Intention zur Verwendung von Video-SpSt bei wohnortnaher AID-Versorgung. Eingeschlossen wurden Kinder-/Hausärzte, die AID-Patienten mit ≥ 1 AID-Zentrums Visite seit 01/2019 betreuen. Neben der Befragung zur subjektiven Kompetenz und Wunsch nach Unterstützung in der AID-Versorgung, wurde die Akzeptanz von Video-SpSt basierend auf dem Technology Acceptance Model (TAM; 7-er Likert-Skala; 1=keine, 7=starke Zustimmung) untersucht. Die Einflussfaktoren wurden mittels Strukturgleichungsmodell (SEM) geprüft. Die Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 26 und MPLUS 7.

Ergebnisse:

Die Rücklaufquote betrug 54% (62/115). 87% der Teilnehmer waren Pädiater, 10% Allgemeinmediziner und 3% Internisten; 40% waren weiblich. In der AID-Behandlung fühlten sich 27,4% (sehr) unsicher, 27,4% (sehr) sicher; 45,2% neutral. Mehr Unterstützung durch AID-Experten wünschten sich 71%. Über die technische Ausrüstung für Video-SpSt verfügten 56% der Befragten. 64% gaben eine positive Haltung ($\geq 5/7$ Punkte) gegenüber Video-SpSt zur AID-Betreuung an, 60% würden Video-SpSt in der Praxis nutzen ($\geq 5/7$ Punkte). Das SEM führt zu einer akzeptablen Modellgüte (WRMR=0.81, CFI/TLI=0.98/0.98). Die Benutzerfreundlichkeit zeigte eine signifikante Assoziation mit der wahrgenommenen Nützlichkeit ($\beta=0.66$, $p < 0.001$). Die wahrgenommene Nützlichkeit war positiv mit der Haltung zur Video-SpSt assoziiert ($\beta=0.98$, $p < 0.001$). Benutzerfreundlichkeit und Nützlichkeit erklärten 94% der Varianz der Haltung zur Video-SpSt ($R^2=0.94$). Die wahrgenommene Nützlichkeit kombiniert mit der Haltung erklärten 93% der Varianz bei der Intention eine Video-SpSt zu nutzen ($R^2=0.93$).

Schlussfolgerung:

Drei von vier wohnortnahen Versorgern wünschen sich mehr Unterstützung durch Experten bei der Betreuung von AID-Patienten. Integrative telemedizinische Sprechstunden (Video-SpSt) für Kinder-/Hausärzte und Patienten mit AID-Experten können die Versorgung wohnortnah optimieren. Wahrgenommene Nützlichkeit und Benutzerfreundlichkeit sind signifikante Einflussfaktoren die bei der Konzeption von Video-SpSt und der Realisierung des Versorgungsmodells berücksichtigt werden sollten.





Rheumatologie GKJR – AID

KV 031

Neuartige Mutation in PIK3R6 als wahrscheinlicher Auslöser einer neuartigen Erkrankung mit Immundefizienz und Autoinflammation

Carl Christoph Goetzke¹; Anna Stittrich²; Horst von Bernuth¹; Mir-Farzin Mashreghi³; Tilmann Kallinich¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Germany; ³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Therapeutische Genregulation, Berlin, Germany

Hintergrund

Phosphoinositol-3-Kinasen (PI3K) sind wichtig für die Regulation des Zellzyklus, des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung. Dabei führt die Aktivierung von PI3K über Phosphorylierung von Proteinkinase B (Akt) unter anderem zur Aktivierung des mammalian-Target-Of-Rapamycin (mTOR)-Signalweges und zu einer Inhibierung der Forkhead box (FOX)-Transkriptionsfaktoren. 2013 wurde eine dominante Gain-of-function-Mutation in der katalytisch aktiven PI3K- δ als Ursache für Immundefizienz mit Autoinflammation beschrieben [1]. Hierbei kommt es zu wiederkehrenden respiratorischen Infekten mit progredienter Atemwegsschädigung, Lymphopenie und einer beeinträchtigten B-Zell-Reifung.

Fall

In unserer kinderrheumatologischen Ambulanz betreuen wir einen Patienten der mit Infektneigung, Panzytopenie, Splenomegalie und Lymphadenopathie auffiel. Eine maligne Erkrankung konnte ausgeschlossen werden. In der weiterführenden Diagnostik zeigte sich eine eingeschränkte Lungenfunktion (VC 54%, FVC 68%, FEV1 61%), ein cubblestones-Muster der Bronchialschleimhaut sowie eine stark verschobene CD4/CD8 Ratio (89/8) in der bronchoalveolären Lavage. Immunologisch ließ sich eine chronische T-Zell-Aktivierung und deutlich verzögerte B-Zell-Reifung mit einer niedrigen Impf-Antikörperantwort gegen Tetanus (0.28 IU/ml) und deutlich reduzierter T-Zellantwort gegen Tetanus nachweisen.

Methoden und Ergebnisse

In der Whole-Exome-Sequenzierung ließ sich eine neuartige Variante in der PI3K- γ -Untereinheit PIK3R6 nachweisen. Die Variante führt zu einem Frameshift und hat eine Heterozygotenfrequenz von < 0.00001 . PIK3R6 vermindert die Bindung des Aktivators PIK3R5 an die katalytisch aktive PI3K- γ -Untereinheit PIK3CG und sorgt damit für eine Hemmung des PI3K-Akt-Signalweges [2].

Mittels Sanger-Sequenzierung ließ sich die Mutation auch bei der gesunden Mutter nachweisen, ohne dass hierdurch die Expression des Wildtyp-Proteins beeinflusst wird. Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei dem Patienten eine stark reduzierte Expression des Wildtyp-Proteins im Vergleich zu den Eltern und gesunden Kontrollen. Möglicherweise ist dies durch ein Expressions-Ungleichgewicht der Allele oder eine nicht-kodierende zweite Mutation bedingt. Bei unserem Patienten geht diese Variante mit einer gesteigerten Akt-Aktivierung und Phosphorylierung von FOXO1 und FOXO3a einher. Mittels Einzelzellsequenzierung und Durchflusszytometrie im Vergleich zu den gesunden Eltern und Kontrollprobanden konnten wir eine nachfolgend derangierte Lymphozyten-differenzierung nachweisen.

Zusammenfassung

Die Untersuchungen deuten darauf hin, dass diese neuartige Variante zu einer Dysregulation der PI3Ky führen könnte und ursächlich für die Immundefizienz und Autoinflammation ist.

1. *Angulo, I., et al., Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway disease. Science, 2013. 342(6160): p. 866-71.*
2. *Turvey, M.E., et al., p84 forms a negative regulatory complex with p110 γ to control PI3Ky signalling during cell migration. Immunol Cell Biol, 2015. 93(8): p. 735-43.*





Rheumatologie GKJR – AID

KV 029

CNO und Lungenherde

Friederike Blankenburg¹; Peter Müller-Abt²; Normi Brück³; Christoph Meissner⁴; Anita Heinkele¹; Mohammed Nashawi¹; Tilo Sauter⁵; Anton Hospach¹

¹Olgahospital, Zentrum für pädiatrische Rheumatologie am Klinikum Stuttgart (ZEPRAS), Stuttgart, Germany; ²Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Radiologisches Institut, Kinderradiologie, Stuttgart, Germany; ³Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Kinderreumatologie, Dresden, Germany; ⁴Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Dresden, Germany; ⁵Stuttgart, Kinder- und Jugendarztpraxis, Stuttgart, Germany

Einleitung

Die chronische nicht bakterielle Osteomyelitis (CNO) gehört zur Gruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen. Als extraossäre Assoziationen sind vor allem Hautauffälligkeiten bekannt, wie die palmare und plantare Pustulose, Akne, Psoriasis, sowie eine Assoziation zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Wir stellen 6 Patienten vor, bei denen im MRT zusätzlich zu den Knochenherden pulmonale Signalherde gefunden wurde. Dies ist in der Literatur bisher nur in Einzelfalldarstellungen berichtet (1-5).

Methoden

Die Krankenakten der betroffenen Patienten wurden retrospektiv analysiert im Hinblick auf Anamnese, klinische Untersuchung, Laborbefunde, bildgebende Verfahren.

Ergebnisse:

6 Patienten, davon 4 Mädchen (8 - 13 Jahre alt), 2 Jungen (11,15 Jahre alt). Bei 4 der Patienten zeigte sich ein pulmonaler Herd bei Erstdiagnose der CNO, bei zwei erst im Verlauf. Keiner zeigte pulmonale Symptome (Husten, Fieber, Atemnot). Bei 4 war die Blutsenkungsgeschwindigkeit erhöht, sonst keine laborchemischen Auffälligkeiten. Eine Lungenbiopsie wurde bei keinem durchgeführt. Im Verlauf zeigte sich bei 2 Patienten eine Befundstabilität, bei 3 regrediente Lungenherde, bei einer Patientin Beschwerdefreiheit nach 3 Jahren ohne bildgebende Kontrolle. 4 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum mit NSAR, eine mit MTX und Bisphosphonat behandelt; 2 zusätzlich initial mit Antibiotika. Bei einem Patienten war initial der V.a. ein Osteosarkom histologisch gestellt worden und er wurde mit Polychemotherapie nach EURAMOS/COSS behandelt. Erst die Re-Biopsie zeigte eine CNO, daraufhin Umstellung auf Naproxen.

Diskussion:

Unsere Patienten zeigten keine pulmonale Symptomatik (Husten, Fieber, Atemnot), was gegen eine bakterielle oder virale Genese spricht. Zudem zeigte sich ein spontaner Rückgang oder Befundstabilität der pulmonalen Herde unter NSAR Therapie, bzw MTX und Bisphosphonaten. Dies spricht für eine autoinflammatorische Genese der pulmonalen Herde im Rahmen der CNO.

In der Literatur wird über insgesamt 5 Patienten mit CNO und pulmonalen Herden berichtet, darunter 3 Kinder (1-3) und 2 Erwachsene (4,5). Zwei der Kinder hatten keine pulmonalen Symptome, ein Mädchen hatte eine milde Symptomatik. Bei 2 wurde eine Lungenbiopsie durchgeführt ohne Keimnachweis. Eine zeigte eine unspezifische Entzündungsreaktion (2), die andere eine granulomatöse Pneumonie mit Verdacht auf Mykobakterien. Unter antituberkulöser Therapie war keine Besserung zu sehen, im Verlauf dann spontane Regression (3). Die beiden Erwachsenen hatten deutliche pulmonale Symptome. Bei einem kam es zur spontanen Regression (5), bei der anderen kam es zu einer Besserung unter Cortison (4).

Unsere Beobachtungen werden durch die Einzelfalldarstellungen in der Literatur unterstützt. Auch hier kam es zu spontaner Regression, bzw zur Besserung unter Cortison. Antibiotische Therapie war nicht wirksam.

Fazit

Wir gehen bei den pulmonalen Herden von einer extraossären Manifestation der CNO aus.

1. Kerem, E. et al. (1989). *Pediatr Pulmonol* 7(1): 55-58., 2. Ravelli, A. et al. (1995). *Acta Paediatr* 84(2): 222-225. 3. Uhl, M. et al. (1995). *Fortschritt Röntgenstrahlen* 162(6): 527-530. 4. Winstone, T. A. et al. (2017). *Chest* 152(2): e21-e24. 5. Vaile, JH et al. (1995) *J Rheumatol*; 22 (11):2190-1





Rheumatologie GKJR – AID

PO 082

Unklares Autoinflammationssyndrom

Sophia Schröder¹; Maria Faßhauer¹; Alexander Polednia²; Annelie Taha¹; Franziska Jaenicke¹; Michael Borte³

¹Klinikum St. Georg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Germany; ²Klinikum St. Georg, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Leipzig, Germany; ³Klinikum St. Georg, ImmunDefectCentrum Leipzig, Leipzig, Germany

Einleitung: Übernahme eines 8 jährigen Jungen aus einem auswärtigen Krankenhaus bei therapieresistentem Fieber, Bauch-, Kopfschmerzen und meningitischen Zeichen. Bei adäquater Vigilanz hochpathologisches EEG im Sinne einer Enzephalitis. Sonographisch Hinweise auf eine Polyserositis (Pleura und Peritoneum).

Verlauf: Im Liquor neutrophile Pleozytose und schwere Schrankenstörung mit intrathekaler IgM-Synthese. Das initiale c-MRT blieb jedoch ohne auffälligen Befund. Laborchemisch progrediente Leukozytose und hohe Entzündungswerte. Bestätigung der multiplen Ergüsse (Pleura, Perikard, Aszites) und Hepatosplenomegalie. Unter Initialverdacht eines infektiologischen Geschehens Umstellung der begonnen antimikrobiellen Therapie (Cefuroxim) auf Cefotaxim und Aciclovir, sowie, bei ausbleibender Besserung, Eskalation der Therapie mittels Vancomycin und Clarithromycin. Darunter jedoch weiterhin keine (klinisch, paraklinisch) Besserung. Gesamte Erregerdiagnostik ohne pathologischen Befund. Unter Annahme einer multisystemischen Entzündung dann einmalige Immunglobulin-Gabe (2g/kg), danach erstmalig Entfieberung, jedoch weiterhin Kopfschmerzen. Daher erneute Liquorkontrolle mit Nachweis steriler Pleozytose sowie c-MRT mit erstmaligem Nachweis kleiner juxtakortikaler Ödeme in Hirnstamm und Basalganglien. Unter der Diagnose eines atypischen Autoinflammationssyndroms Einleitung einer Hochdosis-Methylprednisolontherapie über 5 Tage mit anschließendem Reduktionsschema. Darunter deutliche klinische und paraklinische Besserung. Nach Reduktion jedoch erneutes Aufflammen mit nun hinzukommenden Gelenkschmerzen und auffälligem MRT-Befund mit Nachweis eines Ergusses im linken Kniegelenk. Somit Erfüllung der Kriterien für einen Morbus Still und Einleitung der Biologika Therapie (IL-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab, Erstgabe 12mg/kgKG), worunter eine Remission erreicht werden konnte.

Zusammenfassung: Autoinflammationssyndrome manifestieren sich oft untypisch. Eine Therapie mit Biologika sollte frühzeitig erwogen werden.

Rheumatologie GKJR – AID

PO 076

Einfluss der Canakinumab-Dosierung auf die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit bei Patienten mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) – 30-Monatsdaten des RELIANCE-Registers

Jasmin B. Kümmerle-Deschner¹; Norbert Blank²; Birgit Kortus-Götze³; Prasad T. Oommen⁴; Ales Janda⁵; Jürgen Rech⁶; Frank Weller-Heinemann⁷; Gerd Horneff⁸; Ivan Földvari⁹; Catharina Schütz¹⁰; Michael Borte¹¹; Axel Braner¹²; Julia Weber-Arden¹³; Tilmann Kallinich¹⁴

¹Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie, Tübingen, Germany; ²Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Germany; ³Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Nephrologie und Transplantationsmedizin, Marburg, Germany; ⁴Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie and Klinische Immunologie, Düsseldorf, Germany; ⁵Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Germany; ⁶Friedrich-Alexander Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Abteilung für Innere Medizin 3 - Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany; ⁷Klinikum Bremen-Mitte, Prof. Hess Kinderklinik Bremen, Pädiatrische Immunologie, Bremen, Germany; ⁸Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Sankt Augustin, Germany; ⁹Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany; ¹⁰Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Bereich Pädiatrische Immunologie, Dresden, Germany; ¹¹Klinikum Sankt Georg, ImmunoDeficiencyCenter Leipzig (IDCL), Leipzig, Germany; ¹²Universitätsklinikum Frankfurt a.M., Medizinische Klinik II/Rheumatologie, Frankfurt a.M., Germany; ¹³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany; ¹⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany

Zielsetzung:

Der IL-1 β -Inhibitor Canakinumab (CAN) führt sowohl in klinischen Studien als auch in der praktischen Routine zu einer schnellen Remission der Symptome von CAPS (Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen), einer monogenen autoinflammatorischen Erkrankung mit schwerer systemischer Entzündung. Ziel ist die Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von CAN bei pädiatrischen (≥ 2 Jahre) und erwachsenen Patienten mit CAPS (inkl. Muckle-Wells-Syndrom [MWS], familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom [FCAS] und neonatal beginnende entzündliche Systemerkrankung [NOMID]/chronisch infantiles neurologisch-kutan-arteriell-artikuläres Syndrom [CINCA]) sowie die Gewichts-abhängige CAN-Dosierung unter Routinebedingungen der klinischen Praxis.

Methode:

Die prospektive, nicht-interventionelle Observationsstudie RELIANCE mit 3-jährigem Follow-up schließt Patienten mit klinisch bestätigter CAPS-Diagnose ein, die routinemäßig CAN erhalten. In 6-monatigen Visiten werden von der Baseline an klinische Daten, Arzterhebungen und Patientenberichtete Ergebnisse ausgewertet, mit einem aktuell letzten Update bei der 30-Monats-Visite.

Ergebnisse:

Die Interimsanalyse enthält Daten von 91 CAPS-Patienten (50% wbl.; 15% NOMID/CINCA-Subtypen), die bis Dezember 2020 eingeschlossen wurden. Zur Baseline lag das mediane Alter bei 20,5 Jahren und die mediane Dauer der vorherigen CAN-Behandlung bei 6 Jahren. 2% der Patienten erhielten zur Baseline weniger als die CAN-Standarddosis (SD; $<87,5\%$ der SD), 49%





erhielten die CAN-SD und 49% mehr als die CAN-SD (>112,5% der SD). Dagegen erhielten zur 12-Monatsvisite 71% und zur 30-Monatsvisite 82% mehr als die CAN-SD (gegenüber 19% bzw. 18% mit CAN-SD zum jeweiligen Zeitpunkt). Laut Arzterhebung erreichten 66% der Patienten eine Krankheitsremission ohne Krankheitsaktivität gemäß PGA (*physician global assessment*, 50–60%). Die Patienten zeigten ein stabiles, niedriges Niveau von Krankheitsaktivität und Fatigue. Bei 50% der Patienten war das Sozialleben beeinträchtigt und 50% berichteten über Fehltag von Schule/Arbeit. Die Laborparameter CRP und SAA blieben über die Zeit stabil. Insgesamt zeigte sich eine anhaltende Krankheitskontrolle in allen Dosierungsgruppen und unabhängig von der Schwere des Subtyps.

Bei 8 Patienten traten insgesamt 20 behandlungsbedingte SAE auf (bei 1 Patient mit weniger als SD und 7 Patienten mit mehr als SD): Alport-Syndrom, Appendizitis, Blase, Herz-Kreislauf-Erkrankung, Brustschmerzen, Kreislaufkollaps, Erythem, Fieberkrämpfe, Glomerulonephritis, Hämophilus-Test positiv, Pneumonie, Frühgeburt, Hautverfärbung, Tonsillektomie, Tonsillitis (bakteriell), Tonsillitis (Streptokokken) (je 1 Ereignis), Pyrexie (3 Ereignisse), noch nicht kodiert (Krankenhauseinweisung, 1 Ereignis).

Zusammenfassung:

Die 30-Monats-Interimanalyse der RELIANCE-Studie zeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Canakinumab bei Patienten mit CAPS sicher und wirksam ist. Es wurde ein klarer Trend zur Dosissteigerung beobachtet.

Rheumatologie GKJR – AID

PO 078

Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Canakinumab bei Patienten mit TRAPS (Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom) – Interimsanalyse des RELIANCE-Registers

Jasmin B. Kümmerle-Deschner¹; Norbert Blank²; Jörg Henes³; Prasad T. Oommen⁴; Catharina Schütz⁵; Michael Borte⁶; Julia Weber-Arden⁷; Tilmann Kallinich⁸

¹Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie, Tübingen, Germany; ²Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Germany; ³Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, Germany; ⁴Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie and Klinische Immunologie, Düsseldorf, Germany; ⁵Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Bereich Pädiatrische Immunologie, Dresden, Germany; ⁶Klinikum Sankt Georg, ImmunoDeficiencyCenter Leipzig (IDCL), Leipzig, Germany; ⁷Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany; ⁸Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany

Zielsetzung:

Das Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziierte periodische Fiebersyndrom (TRAPS) ist eine seltene autoinflammatorische Erkrankung, die durch schwerwiegende systemische und Organentzündung gekennzeichnet ist. Im Rahmen der Phase-3-Zulassungsstudie *CLUSTER* wurden TRAPS-Patienten erfolgreich mit dem Interleukin-1 β -Inhibitor Canakinumab (CAN) behandelt. 45% der Patienten erreichten nach 16 Wochen eine klinische Remission (primärer Endpunkt) [1]. CAN ist seit 2017 zugelassen und im Einsatz für die Behandlung von TRAPS-Patienten [2]. Die vorliegende Studie untersucht die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von CAN unter Routinebedingungen der klinischen Praxis bei pädiatrischen (≥ 2 Jahre) und erwachsenen TRAPS-Patienten.

Methode:

RELIANCE ist eine in Deutschland durchgeführte, prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Observationsstudie. Eingeschlossen werden Patienten mit klinisch bestätigter TRAPS-Diagnose, die routinemäßig CAN erhalten. Zur Baseline und in 6-monatigen Intervallen erfolgt die Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von CAN mittels klinischer Daten, Arzt- und Patientenberichteter Krankheitsaktivität.

Ergebnisse:

Die Interimsanalyse von 16 TRAPS-Patienten, die bis Dezember 2020 eingeschlossen wurden (ein Patient mit atypischem TRAPS), beinhaltet Baseline-Daten und vorläufige 18-Monatsdaten. 11 Patienten (69%) waren weiblich. Das mediane Alter zur Baseline lag bei 23 Jahren (3–43 Jahre), die mediane Dauer der vorherigen CAN-Therapie bei 1 Jahr (0–4 Jahre). 10 Patienten (62.5%) waren mit Anakinra vorbehandelt und ein Patient (6.3%) mit Tocilizumab. Gemäß Arzteinschätzung befanden sich 60% (Baseline) bis 80% (18-Monatsvisite) der Patienten in Remission und gemäß PGA (*physician global assessment*) 40% der Patienten zur Baseline und 80% zur 18-Monatsvisite ohne Krankheitsaktivität. Die Patientenbewertung der aktuellen Krankheitsaktivität (VAS 0–10, median) sank von 1,5 (Baseline) auf 0 (18-Monatsvisite). 50% der Patienten gaben allerdings an, in ihrem Sozialleben durch die Krankheit beeinträchtigt zu sein. Die Labor-





parameter CRP und SAA befanden sich zu jedem Zeitpunkt im Normbereich. Insgesamt traten 7 unerwünschte Ereignisse auf, von denen keines als schwerwiegend oder therapie-bedingt eingestuft wurde.

Zusammenfassung:

Die Baseline-Charakteristika und Interimsdaten der TRAPS-Patienten in der RELIANCE-Studie weisen auf einen sicheren und effektiven Einsatz von CAN bei TRAPS hin. Weitere Interims- und Studienenergebnisse werden analysiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeit-CAN-Therapie bei diesen Patienten zu evaluieren.

[1] De Benedetti F, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908–19.

[2] Ilaris, INN-canakinumab (europa.eu)

Rheumatologie GKJR – AID

PO 079

Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Canakinumab bei Patienten mit HIDS (Hyper IgD-Syndrom) – Interimsanalyse des RELIANCE-Registers

Jasmin B. Kümmerle-Deschner¹; Tilmann Kallinich²; Jürgen Rech³; Norbert Blank⁴; Julia Weber-Arden⁵; Prasad T. Oommen⁶

¹Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie, Tübingen, Germany; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany; ³Friedrich-Alexander Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Abteilung für Innere Medizin 3 - Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany; ⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Germany; ⁵Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany; ⁶Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie and Klinische Immunologie, Düsseldorf, Germany

Zielsetzung:

Periodische Fiebersyndrome wie HIDS/MKD (Hyper-IgD-Syndrom/Mevalonat-Kinase-Defizienz) sind seltene autoinflammatorische Erkrankungen, die durch schwerwiegende systemische und Organentzündungen charakterisiert sind. Eine erfolgreiche Therapie mit schneller Remission der Symptome und Normalisierung der Laborparameter konnte bei den meisten Patienten mit dem Interleukin-1 β -Inhibitor Canakinumab (CAN) sowohl in klinischen Studien [1] als auch in der klinischen Routine erzielt werden. CAN ist seit 2017 für die Behandlung von HIDS/MKD-Patienten zugelassen [2]. Die vorliegende Studie untersucht die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von CAN unter Routinebedingungen der klinischen Praxis bei pädiatrischen (≥ 2 Jahre) und erwachsenen HIDS/MKD-Patienten.

Methode:

RELIANCE ist eine in Deutschland durchgeführte, prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Observationsstudie mit einer 3-jährigen *Follow-up*-Periode. Eingeschlossen werden Patienten mit klinisch bestätigter HIDS/MKD-Diagnose, die routinemäßig CAN erhalten. Zur Baseline und in 6-monatigen Intervallen erfolgt die Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von CAN mittels klinischer Daten, Arzt- und Patienten-berichteter Krankheitsaktivität.

Ergebnisse:

Die Interimsanalyse der HIDS/MKD-Patienten, die bis Dezember 2020 eingeschlossen wurden, beinhaltet Baseline-Daten von 7 Patienten, vorläufige 6-Monatsdaten von 6 Patienten und vorläufige 12-Monatsdaten von 4 Patienten. Das mediane Alter zur Baseline lag bei 7 Jahren (2–39 Jahre), 4 Patienten (57%) waren weiblich. Die mediane Dauer der vorherigen CAN-Therapie betrug 2 Jahre (0–5 Jahre). Zur Baseline / 6-Monatsvisite / 12-Monatsvisite waren laut Arztbewertung 57/83/75 % der Patienten in Remission und 43/83/75 % der Patienten ohne nachweisbare Krankheitsaktivität. Die Patientenbewertung der aktuellen Krankheitsaktivität (median, VAS 1-10) betrug zur Baseline / 6-Monatsvisite / 12-Monatsvisite 0/1/0,5, die der Fatigue (median, VAS 1-10) 2/1,5/2,5. Der Anteil der Patienten ohne Beeinträchtigung ihres Soziallebens durch die Erkrankung stieg von 40% zur Baseline auf 100% zur 12-Monatsvisite. Die Laborparameter (c-reaktives Protein und Serum Amyloid A) befanden sich zu jedem Zeitpunkt im Normalbereich. 3 Patienten erlitten therapiebedingte unerwünschte Ereignisse auf, von denen keines als schwerwiegend eingestuft wurde.





Zusammenfassung:

Die Baseline-Charakteristika und Interimsdaten der HIDS/MKD-Patienten in der RELIANCE-Studie weisen auf eine gute Krankheitskontrolle anhand der klinischen und der Laborparameter hin. Im Rahmen der 12-Monats-Interimsanalyse traten keine unerwarteten Sicherheitsaspekte auf.

[1] De Benedetti F, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908–19.

[2] Ilaris, INN-canakinumab (europa.eu)

Rheumatologie GKJR – AID

PO 080

Recurrent Fever, Aphthous Stomatitis and Chronic non-bacterial Osteomyelitis in a patient with Trisomy 8 associated autoinflammation

Jacobe Rapp¹; Clemens Benoit²; Miriam Erlacher³; Brigitte Schlegelberger⁴; Verena Wiegering⁵; Henner Morbach¹

¹University Hospital Würzburg, Department of Pediatrics, Pediatric Immunology, Würzburg, Germany; ²University Hospital Würzburg, Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Pediatric Radiology, Würzburg, Germany; ³University Medical Center Freiburg, Pediatric Hematology and Oncology, Freiburg, Germany; ⁴Hannover Medical School, Department of Human Genetics, Hannover, Germany; ⁵University Hospital Würzburg, Pediatric Hematology and Oncology, Würzburg, Germany

Systemic autoinflammatory diseases (SAIDs) are characterized by episodes of systemic inflammation, caused by dysregulation of the innate immune system. Mendelian-inherited pathogenic variants in distinct genes may account for these diseases in a significant proportion of patients, however, disease-causing variants may present with variable expressivity. Furthermore, pathogenic germline variants that may explain the disease phenotype cannot be detected in the majority of patients, particularly in those suffering from “complex” SAIDs, e.g. PFAPA-syndrome or chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO), as the most common SAIDs in children. Interestingly, non-Mendelian inheritance of somatic variants has increasingly been described to account for or modify the clinical phenotype of SAIDs.

A 13-year-old girl was presented to our pediatric department with a history of recurrent fever and oral ulcers and pain in the legs. Recurrent episodes with fever, aphthous stomatitis and pharyngitis, that responded well to corticosteroids, started at the age of 18 months and the diagnosis of PFAPA-syndrome was made. At the age of 5 years, the fever episodes suspended, while aphthous stomatitis continuously persisted since then. Additionally, the patient reported severe pain in the legs since the age of 11 years.

Whole-Body MRI displayed multifocal lesions with bone edema and contrast-enhancement in the right proximal femur metaphysis, both tibial metaphyses as well as right talus/calcanus compatible with CNO. Her differential blood count showed mild neutropenia (1300/ μ l) and macrocytosis (MCV 101 fl). Vitamin B12-deficiency was ruled out. Bone marrow aspirates did not show significant dysplastic alterations. However, cytogenetic analysis revealed a 47, XX+8 karyotype in 68% of the analyzed interphase nuclei. These genetic alterations remained unchanged in a 6-months follow-up analysis without significant signs of dysplastic alterations and could also be detected in 64% of peripheral blood mononuclear cells suggesting either constitutional or acquired mosaicism.

Whereas short-term treatment of corticosteroids alleviated skeletal pain, long-term treatment with colchicine had no impact on the oral ulcerations. Hence, TNF- α inhibition (adalimumab) was initiated and the patient is in clinical remission since then.

Acquired Trisomy 8 is a common finding in myelodysplastic syndrome (MDS) and in conjunction with MDS associated with inflammatory disorders, e.g. Behcet-spectrum like symptoms. Additionally, increased prevalence of periodic fevers and/or aphthous stomatitis has been reported in rare patients with constitutional trisomy 8 mosaicism. We herein present a patient with complex autoinflammatory symptoms most likely associated to an acquired or constitutional trisomy 8 mosaicism. Current experiments are ongoing to dissect the distribution of aneuploid cells within distinct cell lineages and correlate this to potential aberrant gene expression and function.





Rheumatologie GKJR – AID

PO 081

Osteoödem und Osteolyse eines sakralen Wirbelkörpers - wichtige Differenzialdiagnosen bei einem 4-jährigen Mädchen mit Beinschmerzen

Benedikt Bötticher¹; Stavrieta Soura¹; Dirk Klee²; Maximilian Seidl³; Prasad Thomas Oommen¹

¹Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, - Hämatologie und Klin. Immunologie, Pädiatrische Rheumatologie, Düsseldorf, Germany; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Düsseldorf, Germany; ³Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Pathologie, Düsseldorf, Germany

Vorgestellt wird der Fall eines 4-jährigen, vormals gesunden Mädchens, nicht-konsanguiner kaukasischer Eltern, das klinisch auffiel mit seit drei Monaten vor allem linksseitig bestehenden Beinschmerzen, welche eine gute Responsivität auf nicht-steroidale Antiphlogistika zeigten. In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten sich Auffälligkeiten im Sinne einer Muskelhypotonie und einer schnellen Ermüdbarkeit bei normal erhaltenem Reflexmuster.

In der MRT der betroffenen Region stellte sich ein Osteoödem in der Massa lateralis des Os sacrum links sowie im ersten Sakralwirbel dar. In der CT zeigte sich ein osteolytischer Prozess ohne Hinweis für einen Nidus. Es erfolgte eine CT-gesteuerte Punktion des Befunds mit anschließender histologischer sowie mikrobiologischer Aufarbeitung. In der histologischen Aufarbeitung präsentierte sich ein gemischt lymphoplasmazelluläres, gering neutrophil-granulozytäres und histiozytäres Entzündungsinfiltrat. Eine mögliche Langerhanszellhistiozytose konnte histologisch und immunhistochemisch ausgeschlossen werden. Ebenso ergab sich kein Anhalt für eine Infektion oder säurefeste Stäbchen.

Anhand des vorliegenden Falls konnte das differenzialdiagnostische Spektrum lokalisierter Raumforderungen im Bereich des Bewegungsapparats gezeigt werden. Die bei der Patientin schließlich diagnostizierte und erfolgreich behandelte nicht-bakterielle Osteomyelitis (NBO) hat wesentliche Differenzialdiagnosen wie benigne oder maligne Tumoren und die Langerhanszellhistiozytose, die sich hier anfangs weder klinisch noch bildmorphologisch eindeutig ausschließen ließen. Bei diagnostischen Unklarheiten sollte daher, wie am vorliegenden Fall dargestellt, stets eine sorgfältige histologische und mikrobiologische Diagnostik erfolgen.

Der diagnostische Goldstandard der NBO, auch zur Detektion sienter Herde, ist darüber hinaus die Bildgebung mittels Ganzkörper-MRT. Die NBO stellt demnach weiterhin eine Ausschlussdiagnose dar, die einer sorgfältigen differentialdiagnostischen Abklärung bedarf.

Rheumatologie GKJR – AID

FV 019

Juvenile Idiopathische Arthritis im Säuglingsalter

*Timmy Strauß¹; Kirsten Mönkemöller²; Martina Niewerth³; Anja Schnabel¹; Gabriele Hahn⁴;
Reinhard Berner¹; Normi Brück¹; Kirsten Minden⁵; Catharina Schütz¹*

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Germany; ²Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Köln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Germany; ³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany; ⁴Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Dresden, Germany; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany

Hintergrund:

Die juvenile idiopathische Arthritis gehört zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen im Kindesalter. Nach Angaben der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) erkranken jährlich etwa 1500 Kinder in Deutschland unter 16 Jahren an einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), europaweit beträgt die Inzidenz 8.2/100.000 (1). In der Kerndokumentation am Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin werden jährlich gut die Hälfte aller bundesweit erwarteten JIA-Fälle erfasst, im Jahr 2019 waren das über 7.700 Fälle. Hierbei sind Erstmanifestationen im Säuglingsalter die absolute Ausnahme.

Methodik:

Alle in der Kinder-Kerndokumentation im Jahr 2019 erfassten Patient*innen mit einer JIA und einem Erkrankungsbeginn vor dem vollendeten ersten Lebensjahr wurden ermittelt. Die Charakteristika der Patient*innen mit oligo- und polyartikulärer JIA werden detaillierter beschrieben. Kinder mit persistierender Monarthritis wurden ausgeschlossen. Exemplarisch zeigen wir die Krankheitsgeschichte dreier Säuglinge verschiedener Zentren.

Ergebnisse:

Von den 7.739 in der Kerndokumentation im Jahr 2019 erfassten JIA-Fällen waren 40 (0,5%) im ersten Lebensjahr erkrankt. Die Mehrzahl dieser Patient*innen hatte eine Oligoarthritis, 28% wiesen eine Polyarthritis auf. 2/3 der Betroffenen waren weiblich und vornehmlich ANA-positiv (58%). Zum Dokumentationszeitpunkt betrug die mittlere Krankheitsdauer 8,2 Jahre. Die Behandlung erfolgte in 17% mit NSAR, in 32% mit MTX und in 38% mit Biologika. 15% hatten bereits eine Uveitis durchgemacht. 53% der Betroffenen befanden sich zum Erhebungszeitraum in Remission (JADAS10≤1). Die exemplarisch dargestellten Patient*innen waren zu Symptombeginn 5, 9 und 10 Monate alt und zeigten im Verlauf einen polyartikulären Gelenkbefall. Die Remission konnte durch Methotrexat bzw. Etanercept erreicht werden.

Zusammenfassung und Ausblick:

Die JIA im Säuglingsalter bleibt eine seltene Entität, insbesondere mit einer polyartikulären Manifestation. Diese seltene Differentialdiagnose muss bedacht werden, wenn Säuglinge durch Bewegungsarmut auffallen und keine generalisierten Zeichen einer Inflammation (Fieber, Exanthem, etc.) aufweisen. Die JIA im Säuglingsalter spricht in der Regel gut auf herkömmliche antientzündliche Therapien an. Wir planen, alle Zentren, welche Säuglinge in der Kerndokumentation gemeldet haben, zu kontaktieren, um die JIA mit Beginn im Säuglingsalter detaillierter zu charakterisieren.

(1) Thierry, S., Fautrel, B., Lemelle, I., & Guillemin, F. (2014). Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*, 81(2), 112-117.





Rheumatologie GKJR – JIA

FV 020

Sport und körperliche Aktivität bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA): Ein Vergleich mit Heranwachsenden aus der Allgemeinbevölkerung

Florian Milatz¹; Martina Niewerth¹; Jens Klotsche¹; Jana Hörstermann¹; Daniel Windschall²; Johannes-Peter Haas³; Hermann Girschick⁴; Tilmann Kallinich⁵; Sandra Hansmann⁶; Ralf Trauzeddel⁷; Gerd Horneff⁸; Kirsten Minden⁹

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany; ²St. Josef-Stift Sendenhorst, Nordwestdeutsches Rheumazentrum, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Germany; ³Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen, Germany; ⁴Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Germany; ⁵Charité - Universitätsmedizin Berlin und Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Sektion Rheumatologie sowie Pathophysiologie rheumatischer Entzündungen, Berlin, Germany; ⁶Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie, Autoinflammation Reference Center Tübingen (arcT), Tübingen, Germany; ⁷Helios Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Germany; ⁸Asklepios Klinik Sankt Augustin, Kinderklinik, Sankt Augustin, Germany; ⁹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin und Charité - Universitätsmedizin Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung sowie Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

Zielsetzung: Bewegungsreiche Alltags- und Freizeitaktivitäten induzieren eine Vielzahl physiologischer und psychosozialer Adaptationen, reduzieren das Risiko für die Entwicklung nicht-übertragbarer Erkrankungen und werden bei Rheumatikern mit einer positiven Wirkung auf das Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Reaktionen in Verbindung gebracht [1]. Ziel dieser Studie war daher, a) den Anteil an Heranwachsenden mit JIA zu schätzen, die das empfohlene Mindestmaß an körperlicher Aktivität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erfüllen, b) die Teilnahme am (organisiertem) Sport zu quantifizieren und selbstberichtete Gründe für die Nichtausübung zu ermitteln, c) klinische Parameter zu identifizieren, die mit einem Sportverzicht assoziiert sind.

Materialien und Methoden: Berücksichtigung fanden Daten von Heranwachsenden mit JIA, die im Jahr 2019 in der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher (Kinder-KD) erfasst wurden. In methodischer Anlehnung an die repräsentative Bevölkerungsbefragung KIGGS [2] wurden das Erreichen der WHO-Bewegungsempfehlung von mindestens 60 Minuten am Tag sowie die sportbezogenen Daten auf Basis von Selbstangaben der 3- bis 17-Jährigen ermittelt. Für den Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung wurde eine geschlechts- und altersgematchte Stichprobe gezogen. Die Analyse der Assoziation zwischen Nichtteilnahme am Sport und klinischen Outcomes erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells.

Ergebnisse/Zusammenfassung: Auf Basis von 5.333 gematchten Paaren (mittleres Alter $11,0 \pm 4,3$ Jahre, weiblich 67%, Krankheitsdauer der Patienten $4,8 \pm 3,8$ Jahre, persistierende Oligoarthritis 43%) erreichten 38% der Patienten (76%: 3 bis 6 Jahre; 48%: 7 bis 10 Jahre; 30%: 11 bis 13 Jahre; 15%: 14 bis 17 Jahre) und 21% der Kontrollen (41%: 3 bis 6 Jahre; 23%: 7 bis 10 Jahre; 17%: 11 bis 13 Jahre; 10%: 14 bis 17 Jahre) das Bewegungs-Mindestmaß der WHO. Die größten Unterschiede zwischen den JIA-Kategorien wurden zwischen persistierender Oligoarthritis (43 %) und Enthesitis-assoziiierter Arthritis (22 %) registriert. 64% (vs. 74%) der Patienten gaben an, Sport zu treiben, davon 72% (vs. 58%) formal organisiert (Jungen häufiger als Mädchen). Häufigste Gründe für fehlende sportliche Aktivitäten waren „kein Interesse“ (27%), „kein geeignetes Angebot in der Nähe“ (25%), „gesundheitliche Einschränkungen“ (22%) und „keine Zeit“ (15%) (Mehrfachnennungen möglich). CJADAS-10 (OR = 1,02, 95% CI = 1,00-1,04), CHAQ (OR = 1,79, 95% CI = 1,50- 2,14), DMARD-Therapie (OR = 1,32, 95% CI = 1,15-1,53) sowie Krankheitsdauer (OR = 0,97, 95% CI = 0,95-0,99) waren signifikant mit der Nichtteilnahme am Sport assoziiert. Um durch freudvolle, interessante Bewegungsangebote bisher körperlich inaktiv gebliebene Patienten zu erreichen, sollten unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität sowie Funktionseinschränkung weitere nicht-klinische Barrieren identifiziert und positiv aufklärende Informationen fortdauernd gestreut werden.

[1] Rochette E et al. JIA and physical activity possible inflammatory and immune modulation and tracks for interventions in young populations. *Autoimmun Rev* 2015;14:726-734

[2] Finger JD et al. Körperliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018;3:24-31





Rheumatologie GKJR – JIA

FV 022

Stellenwert von Bewegung und Sport bei neuerkrankten Kindern und Jugendlichen mit Rheuma

Josephine Gizik¹; Matthias Hartmann²; Mareike Kühne³; Daniel Sahn⁴; Ansgar Schwirtz³; Johannes-Peter Haas⁴

¹Technische Universität München, Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften, Professur für Biomechanik im Sport, München, Germany; ²Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR), Bewegungsanalyse, Garmisch-Partenkirchen, Germany; ³Technischen Universität München, Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften, Professur für Biomechanik im Sport, München, Germany; ⁴Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR), Ärztlicher Dienst, Garmisch-Partenkirchen, Germany

Zielsetzung

Chronische Gelenkerkrankungen, wie die juvenile idiopathische Arthritis (JIA), haben einen negativen Einfluss auf das körperliche und sportliche Aktivitätsverhalten [1]. In einer Studie mit neuerkrankten JIA-Patienten werden motorische Fähigkeiten und die Lebensqualität im aktiven Erkrankungsstadium erfasst [2]. Nach Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität soll durch eine individuelle Bewegungs- und Sportempfehlung (Intervention) basierend auf biomechanischen und sportmotorischen Analysen ein Ausgleich der Funktionsdefizite erfolgen [2]. Das Ziel der ersten Zwischenanalyse zum Zeitpunkt einer aktiven Erkrankung (vor Intervention) ist es, den Stellenwert von Bewegung und Sport dieser JIA-Gruppe zu prüfen.

Materialien und Methoden

Eingeschlossen wurden neuerkrankte JIA-Patienten (≤ 12 Monate) mit einer aktiven Erkrankung im Alter von 6-16 Jahren. Mittels Sportarztanamnese und einer Fragebogen-App wurden die Patienten zu Beginn des Klinikaufenthalts u.a. zum Stellenwert von Bewegung und Sport befragt. Es werden erste deskriptive Zwischenergebnisse präsentiert.

Ergebnisse

Analysiert wurden 51 Patienten ($\text{♀}=34$; ø Alter: $10,9 \pm 3,1$ Jahre), deren Krankheitsaktivität mit dem cJADAS-10 auf 13 ± 5 eingeschätzt wurde. 10 von 50 Patienten (20%) gaben an, in den letzten 7 Tagen vor dem Klinikaufenthalt mindestens 60 Minuten am Tag körperlich aktiv zu sein (WHO-Vorgabe) (ø $3,3 \pm 2,5$ Tage). 82% trieben Sport und 62% ($n=50$) sind zu diesem Zeitpunkt aktives Sport-Vereinsmitglied. Die Hälfte der Patienten schätzt die eigene körperliche Leistungsfähigkeit als sehr gut bis gut ein (44% mittel, 4% nicht besonders, 2% gar nicht gut; $n=50$). Der Stellenwert von Sport in der Familie ist bei 72% der Patienten sehr hoch bis eher hoch (28% eher niedrig, 0% gar keinen; $n=50$). 35 von 50 Patienten (70%) haben ein sehr großes bis großes Interesse an Sport (18% mittel, 10% gering, 2% sehr gering). Spaß wird als häufigstes Motiv zum Sporttreiben genannt (96%, $n=49$). 82% haben das Ziel sich mehr zu bewegen ($n=28$) und 69% möchten gezielter Sporttreiben ($n=32$). Die Sorge, dass das Sporttreiben aktuell Schaden könnte, wurde auf der NRS-Skala (0-10) mit ø $3,2 \pm 3,1$ ($n=50$) eingeschätzt.

Zusammenfassung

Trotz einer hohen Krankheitsaktivität ist die Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit, das sportliche Interesse und der Stellenwert von Bewegung und Sport bei der Mehrzahl der Befragten hoch. Allerdings können nur wenige Patienten die Mindestempfehlung der WHO für körperlich-sportliche Aktivität im Kindes- und Jugendalter erfüllen. Um eine altersentsprechende motorische Leistungsfähigkeit und Lebensqualität wiederzuerlangen sollte im inaktiven Erkrankungsstatus eine Beratung zur gezielten und angepassten Bewegungsförderung erfolgen, sodass die Patienten möglichst schnell angstfrei sicher sporttreiben können. Die positive Einstellung zur körperlichen Aktivität kann dabei unterstützen.

Studie gefördert durch: Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss.

[1] Bos, G.J.F.J., Lelieveld, O.T.H.M., Armbrust, W., Sauer, P.J.J., Geertzen, J.H.B., Dijkstra, P.U. (2016). Physical activity in children with Juvenile Idiopathic Arthritis compared to controls. *Pediatric Rheumatology*, 14(42).

[2] Merker, J., Hartmann, M., Sahm, D., Haas, J.-P., Schwirtz, A. (2019). Entwicklung von Kriterien für den Einsatz funktioneller Diagnostik und Bewegungs- / Sportberatung bei Kinderrheuma – BEWARE-Studienkonzept. 47. Kongress der DGRh und 29. Jahrestagung der GKJR, Dresden (Abstractband & Poster). doi: 10.3205/19dgrh181





Rheumatologie GKJR – JIA

FV 023

Vergleichende Analyse der Verwendung von Etanercept-Biosimilar und Originalpräparat in der klinischen Praxis: Daten aus dem Deutschen Biker-Register

Gerd Horneff¹; Daniel Windschall²; Anton Hospach³; Sonja Mrusek⁴; Michael Rühlmann⁵; Ariane Klein⁶

¹Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Direktor, Sankt Augustin, Germany; ²St. Josef Stift Sendenhorst, Kinderrheumatologie, Sendenhorst, Germany; ³Olga Hospital, Pädiatrie, Stuttgart, Germany; ⁴Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Praxis, Baden-Baden, Germany; ⁵Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Praxis, Göttingen, Germany; ⁶Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Pädiatrie, Sankt Augustin, Germany

Hintergrund:

Seit 2017 wurden Etanercept (ETA)-Biosimilars nach Studien bei Pat. mit rheumatoider Arthritis, Spondylitis ankylosans oder Psoriasis durch Extrapolation auch für die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) zugelassen. Bislang gibt es nur begrenzte Erfahrungen mit ETA-Biosimilars bei JIA: Das BIKER-Register wurde genutzt, um den Einsatz von ETA-Biosimilars in der klinischen Praxis zu beschreiben.

Methoden:

In dieser retrospektiven Analyse wurden ETA-exponierte Pat. in Kohorten nach Behandlungsbeginn nach 2017, Verwendung des Originators/Biosimilars gruppiert. Demographische, klinische Daten, Medikamentenexposition, Krankheitsaktivitätsparameter CHAQ-DI, unerwünschte Ereignisse (AEs) und Ereignisse von besonderem Interesse (ESI) wurden deskriptiv analysiert.

Ergebnisse:

Bis zum 31.10.2020 wurde berichtet, dass 2917 JIA-Pat. ETA erhalten haben. Seit dem 1.1.2017 wurde in 39 Zentren die Behandlung mit ETA bei 439 Pat. begonnen. 377 (85,9 %) begannen mit dem Originator und 62 (14,1 %) mit einem Biosimilar. In nur 17 Zentren (44%) wurden Biosimilars verschrieben. In 12 Zentren (31%) wurden ETA Biosimilars bei 62 Pat. first line eingesetzt. In 17 Zentren (44%) wechselten 63 Pat. vom Originalpräparat auf ein Biosimilar. 3 Patienten wechselten vom Biosimilar zurück zum Originalpräparat. 4 Patienten wechselten von einem primären Biosimilar zum Originalpräparat. 22 Zentren (56%) hatten bisher kein Biosimilar verordnet. In keinem einzigen Zentrum war die Initiierung eines Biosimilars häufiger als die des Originators.

Die Patientencharakteristika und Krankheitsaktivitätsparameter waren weitgehend vergleichbar. Pat., die ein Biosimilar first line erhielten, waren bei Krankheitsbeginn etwas älter und hatten eine längere Krankheitsdauer.

Es wurde kein Unterschied in den Krankheitsaktivitätsparametern festgestellt, weder bei Therapiebeginn, im Verlauf, noch bei der letzten Beobachtung. Ein Rückgang des JADAS10 zeigt eine Verbesserung in beiden Gruppen an (Abbildung 1). Zum Zeitpunkt des Wechsels hatten 68 % eine minimale Krankheitsaktivität (MDA) nach JADAS und 43 % befanden sich in JASDAS-Remission. Nach Monat 6 und 12 stiegen diese Zahlen auf 74%/65% und 62%/50%.

66 unerwünschte Ereignisse (AE) bei 45 Pat. wurden unter Biosimilars gemeldet. Ereignisse von besonderem Interesse waren Überempfindlichkeit n=1, Lokalreaktion n=1, Neuauftreten von Psoriasis n=1, Zöliakie n=1, Morbus Crohn n=1, erhöhte Transaminasen n=2, Depression n=1 und Krankheitsverschlechterung (Arthritis-Schub) bei n=21.

Schlussfolgerung:

Biosimilars wurden bei einer Minderheit der Patienten und der Zentren verwendet, obwohl unsere Analyse keinen Unterschied in Wirksamkeit oder Sicherheit ergab. Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Anwendern von Biosimilars in der Erstlinie und Anwendern des Originators konnten nicht beobachtet werden. Auch nach einem Wechsel wurde kein Verlust der Wirksamkeit beobachtet.





Rheumatologie GKJR – JIA

FV 021

Risiko für eine Uveitis nach Absetzen einer DMARD Therapie bei der Behandlung von Patienten mit erweiterter Oligoarthritis oder Rheumafaktor-negativer Polyarthritis

Jens Klotsche¹; Ariane Klein²; Martina Niewerth³; Tilmann Kallinich⁴; Daniel Windschall⁵; Johannes-Peter Haas⁶; Kirsten Minden⁷; Gerd Horneff⁸

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), Kinder- und Jugendrheumatologie, Berlin, Germany; ²Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sankt Augustin, Germany; ³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), Kinder und Jugendrheumatologie, Berlin, Germany; ⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin und Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Germany; ⁵St. Josef-Stift Sendenhorst, Kinder und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Germany; ⁶Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinder und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Germany; ⁷Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin und Charité - Universitätsmedizin Berlin, Kinder und Jugendrheumatologie, Berlin, Germany; ⁸Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sankt Augustin, Germany

Zielsetzung: Die Uveitis ist eine extraartikuläre Manifestation der JIA (juvenile idiopathische Arthritis), die zu Folgekomplikationen am Auge führen kann. Die Mehrzahl der Patienten entwickelt eine Uveitis innerhalb der ersten zwei Jahre nach Auftreten erster JIA Symptome. Das Ziel dieser Analyse war, das Risiko für Uveitis-Ereignisse nach Absetzen einer Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) bei Patienten mit erweiterter Oligoarthritis oder Rheumafaktor (RF)-negativer Polyarthritis zu analysieren.

Materialien und Methoden: Daten der beiden laufenden multizentrischen Biologika-Register BiKeR (Biologika in der Kinderrheumatologie) und JuMBO (Juvenile arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation) wurden genutzt, um die Uveitis Ereignisse aus den Berichten zu unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) während der Behandlung und nach Absetzen einer DMARD Therapie zu analysieren. Die Krankheitscharakteristika, Therapiedaten und UAW wurden vom Kinder- bzw. Erwachsenenrheumatologen berichtet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 2.041 Patienten mit RF-negativer Polyarthritis oder erweiterter Oligoarthritis in die Analysen eingeschlossen. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 7,6 Jahren (SD 5,3). Etwa die Hälfte der Patienten wurde mit einer Etanercept-Therapie in BiKeR eingeschlossen (n=1.137, 55,7%), gefolgt von 635 (31,1%) Patienten mit Methotrexat (MTX) Monotherapie oder Adalimumab (n=198, 9,7%). Bei 12% der Patienten war bereits vor BiKeR Einschluss eine Uveitis diagnostiziert worden. Das mittlere Alter bei JIA Beginn lag bei Patienten mit Uveitis bei 3,6 Jahren (SD 3,0; versus 7,0 Jahre (SD 4,5) ohne Uveitis). Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 169 Uveitisereignisse gemeldet, 142 Rezidive bei 93 Patienten und 27 inzidente Ereignisse. Neunzehn Uveitis-Ereignisse (11,2 % von 169) wurden für Patienten nach dem 18. Lebensjahr gemeldet. Uveitis-Ereignisse wurden signifikant häufiger in den ersten 24 Monaten nach Absetzen von MTX berichtet (< 6 Monate: OR=3,19, 95%CI: 1,70 bis 5,96; 6 bis < 12 Monate: OR=2,06, 95%CI: 1,01 bis 4,66; 12 bis < 24 Monate: OR=2,20, 95%CI: 1,14 bis 4,25) und in den ersten drei Monaten nach Absetzen eines biologischen DMARD (OR=5,4, 95%CI: 1,56 bis 18,33). Je länger die Zeit seit Absetzen des DMARD war, desto weniger Uveitis-Ereignisse traten auf. Patienten mit einer MTX-Dosis von ≤ 10 mg/m² bei der letzten MTX-Einnahme vor Absetzen zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit für Uveitis-Ereignisse (OR=1,40, 95%CI: 1,02 bis 1,92).

Zusammenfassung: Dies ist die erste prospektive Untersuchung, die das Uveitis-Risiko nach Absetzen eines DMARDs analysierte. Uveitis-Rezidive treten häufig auf. Patienten, die eine DMARD-Therapie absetzten, hatten ein hohes Risiko für eine Uveitis innerhalb der ersten 3 bis 24 Monate nach Absetzen der Therapie. Rheumatologen und Ophthalmologen sollten sich dieses Risikos bewusst sein, was zu einem regelmäßigen Uveitis-Screening nach DMARD Absetzen führen sollte.

Rheumatologie GKJR – JIA

KV 038

Beeinflusst die Kombination mit Methotrexat das Drug Survival von Biologika bei der polyartikulären JIA

Gerd Horneff¹; Daniel Windschall²; Kirsten Minden³; Anton Hospach⁴; Frank Dressler⁵; Frank Weller-Heinmann⁶; Boris Hügler⁷; Ivan Földvari⁸; Ariane Klein⁹

¹Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Direktor, Sankt Augustin, Germany; ²St. Josef Stift Sendenhorst, Kinderrheumatologie, Sendenhorst, Germany; ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Epidemiologie, Berlin, Germany; ⁴Olga Hospital, Kinderheilkunde, Stuttgart, Germany; ⁵MHH, Kinderklinik, Hannover, Germany; ⁶Prof Hess Kinderklinik Bremen, Kinderheilkunde, Bremen, Germany; ⁷Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR), Kinderrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Germany; ⁸Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Praxis, Hamburg, Germany; ⁹Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Kinderheilkunde, Sankt Augustin, Germany

Hintergrund:

Bei der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) werden Biologika häufig mit Methotrexat (MTX) kombiniert. Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigte hierdurch eine erhöhte Wirksamkeit. MTX kann zudem protektive auf die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern wirken und so Wirksamkeit verlängern.

Ziele: Vergleich des Effekts einer Kombinationsbehandlung mit MTX auf das Absetzen aufgrund von Unwirksamkeit und auf das Drug Survival von für first line zugelassene Biologika.

Methoden:

Es wurden Patienten aus dem BIKER-Register ausgewählt, die ihren ersten Behandlungskurs mit Adalimumab, Etanercept, Golimumab oder Tocilizumab hatten. Die Raten der unwirksamen Abbrüche wurden mittels chi²-Test, Wald-Test und Kaplan-Meier-Analyse von Patienten analysiert. Fälle wurden zensiert, wenn MTX vor dem Biologikum abgesetzt wurde.

Ergebnisse:

Es wurden 2173 pJIA-Patienten identifiziert, die zum ersten Mal ein Biologikum erhielten. Etanercept (ETA) wurde am häufigsten eingesetzt (77%), gefolgt von Adalimumab (ADA, 16%). ETA/ADA/GOL/TOC wurde als Monotherapie in 500(30%)/89(26%)/5(13,5%)/46(47%) und in Kombination mit MTX in 1179 (70%)/259(74%)/32(86,5%)/51(53%) Fällen gegeben. Mehr Patienten mit Rheumafaktor-negativer (54 vs 50%; p=0,04) und Rheumafaktor-positiver pJIA (13 vs 10%, p=0,04) erhielten die Kombination mit MTX. In der Monotherapie-Kohorte war eine extended Oligoarthritis häufiger (40 vs 32%, p < 0,001). Patienten mit MTX hatten eine kürzere Krankheitsdauer (4 vs. 5,5 Jahre, p < 0,001) und erhielten häufiger begleitend Steroide (34 vs. 24%), p < 0,001). Es gab keinen statistischen Unterschied hinsichtlich der Krankheitsaktivitätsparameter. Ein Abbruch aufgrund von Unwirksamkeit wurde für ETA/ADA/GOL/TOC bei 20%/18%/14%/28% der Patienten bzw. bei 3,7/4,9/6/10,5 Patienten/100 Behandlungsjahre berichtet. Ein solcher Abbruch war unter ETA im Vergleich zu ADA (p=0,046) und TOC (p < 0,001) und unter ADA im Vergleich zu TOC (p < 0,001) weniger häufig.

Patienten unter ETA und ADA hatten bei Kombination mit Methotrexat eine geringfügig, aber nicht statistisch signifikant niedrigere Abbruchrate wegen Unwirksamkeit. Die Kombination mit MTX führte bei GOL und TOC zu signifikant niedrigeren Abbruchraten aufgrund von Unwirksamkeit (p < 0,05).





Schlussfolgerung:

Patienten mit pJIA wurden meist mit einer Kombination aus dem Biologikum und MTX behandelt und nicht mit einer Biologikum-Monotherapie. Die Behandlung wurde wegen mangelnder Wirksamkeit in 14% bis 28% abgebrochen. Es konnte kein statistisch signifikanter Effekt der Kombinationsbehandlung mit MTX gegenüber der Monotherapie in Bezug auf die Rate der Behandlungsabbrüche bei den mit ETA oder ADA behandelten Patienten festgestellt werden. Allerdings verlängerte die Kombinationsbehandlung mit MTX das Überleben von GOL und TOC bei Patienten mit polyartikulärer JIA signifikant.

Rheumatologie GKJR – JIA

KV 034

Monitoring kindlicher Rheumapatienten unter Therapie mit Tocilizumab - „real-life“ Daten

Manuela Krumrey-Langkammerer; Stefanie Dollinger; Boris Hügler; Johannes-Peter Haas

Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH, Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR), Garmisch-Partenkirchen, Germany

Einleitung:

Tocilizumab (TCZ) als humanisierter Interleukin-6 (IL 6)-Rezeptorantagonist ist ein wichtiges Medikament zur Behandlung aktiver Verläufe der systemischen juvenilen Arthritis, der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und anderer „off-label“ Indikationen (z.B systemischer Sklerose).

Die vielfältigen physiologischen Funktionen von IL-6 erklären die unerwünschten Arzneiwirkungen (UAW) von TCZ. So wurden schwere Infektionen, Neutropenien, Leberwerterhöhungen und in seltenen Fällen schwere Nebenwirkungen (SAE) wie das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) beschrieben. Wir haben retrospektive „real-life“ Daten zur Therapie mit TCZ erhoben.

Methoden:

In einer retrospektiven single-center Studie wurden Kinder-, und Jugendliche unter Therapie mit TCZ, die sich zwischen Januar 2019 und März 2021 vorstellten, hinsichtlich UAW und SAE ausgewertet.

Ergebnisse:

Es konnten 88 Patienten (w=63, m=25) mit einem Durchschnittsalter von 14,06 Jahren (min 3,21, max 19,2) eingeschlossen werden. Davon litten 19 an einer SJIA, 8 Patienten an RF pos. Polyarthritits, 18 an RF negativen Polyarthritits, 26 an Extended Oligoarthritits und 17 an einer anderen Diagnose (z.B. systemische Sklerose, Fasciitis, Uveitis, AID).

Die Therapiedauer mit TCZ betrug sich im Durchschnitt 19,6 Monate. 64 Patienten erhielten TCZ sc und 24 iv mit einer mittleren Dosis von 0,35mg/kg/d (min 0,07, max 0,88). Eine Kombination mit MTX erfolgte bei n=39, bei 22 Patienten zusätzlich eine low-dose Steroidtherapie. 4 Patienten erhielten ein anderes cDMARD in Kombination (HCQ, MMF, CSA). Im Beobachtungszeitraum wurde bei 22 Patienten (25%) die TCZ Therapie abgesetzt, hiervon n=6 bei SAE, n=13 wegen ungenügender Wirksamkeit und n=5 in Remission. Ein Kind erlitt ein MAS. Auffällig waren 26 Patienten (29,5%) mit einer Leukopenie unter 4000/ml, wobei n= 14 dieser 26 Kinder (54%) zeitgleich eine Komedikation mit MTX oder Prednisolon hatten. Ein erniedrigtes C3-Komplement fand sich bei 39 von 50 und ein niedriges C4 bei 25 von 50 Patienten. Bei 12 Patienten bestand eine Leukopenie und eine Erniedrigung der C3 und /oder C4-Level. 10 Kinder wiesen eine Erhöhung der Nüchtern-Triglyceridwerte über 150 ng/ml auf und 7 GOT Werte oberhalb der Norm (min 42, max 726).

Diskussion:

Es fanden sich keine Abhängigkeiten der Komplementerniedrigung bzgl. Geschlecht, Alter, Diagnose, Dauer der Therapie oder Applikationsform. Ein Zusammenhang bzgl. der Indikation zur Therapie und Eintritt unerwünschter UAW fand sich nicht.





Schlussfolgerung:

Wie erwachsene Rheumapatienten, zeigt auch eine kinderrheumatologische Kohorte das gehäufte Auftreten (fast 30%) von Leukopenien unter TCZ Therapie. Diese korreliert nicht mit der Dauer der Therapie oder dem Auftreten schwerer Infektionen.

Die konsequente Überwachung der Laborparameter, auch im Hinblick auf die Erhöhung der Nüchtern -TG sowie einer Komplementerniedrigung wird unter Therapie mit TCZ auch für kindliche und jugendliche Patienten empfohlen.

Rheumatologie GKJR – JIA

KV 032

Erfahrungen mit COVID-19 Infektionen in deutschen Kinderrheumatologie- Zentren

Ariane Klein; Kirsten Minden²; Daniel Windschall³; Jasmin Kümmerle-Deschner⁴; Ralf Trauzeddel⁵; Anton Hospach⁶; Markus Hufnagel⁷; Gerd Horneff⁸

¹Sankt Augustin, Germany; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, DRFZ, Berlin, Germany; ³St. Josef-Stift Sendenhorst, Kinderrheumatologie, Sendenhorst, Germany; ⁴Universitätsklinik Tübingen, Kinderrheumatologie, Tübingen, Germany; ⁵Helios Klinikum Berlin-Buch, Pädiatrie, Berlin, Germany; ⁶Olgahospital Stuttgart, Kinderrheumatologie, Stuttgart, Germany; ⁷Univeritätlinikum Freiburg, Immunologie, Kinderreumatologie, Freiburg, Germany; ⁸Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Kinderrheumatologie, Sankt Augustin, Germany

Einleitung

Obwohl das Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf bei Kindern gering ist, könnte dies durch die Grunderkrankung und/oder immunsuppressive Medikamente aggraviert werden. Wir analysierten klinische Daten von COVID-19-Fällen unter Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) in Deutschland, die an das BIKER-Register gemeldet wurden.

Analyse klinischer Daten von 72 COVID-19-Fällen, die dem BIKER-Register von 32 deutschen kinderrheumatologischen Einrichtungen zwischen Februar 2020 und April 2021 gemeldet wurden

Methoden

Die Hauptaufgabe des deutschen BIKER-Registers (Biologika in der Kinderrheumatologie) ist die Sicherheitsüberwachung von Biologikatherapien bei der JIA. Nach Beginn der COVID-19-Pandemie wurde die Erhebung mit einem standardisiertes Formular erweitert, um alle teilnehmenden Zentren proaktiv zu Auftreten, Präsentation und Outcome von SARS-CoV-2- Infektionen bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen zu befragen. Die Interviews wurden mit 68 Zentren zunächst wöchentlich, später zweiwöchentlich durchgeführt.

Ergebnisse

Von den 72 JIA Patienten mit SARS-CoV2-Infektion waren 72% mindestens zwölf Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Infektion erhielten 47 % der Patienten konventionelle DMARD, 53 % erhielten Biologika (Tab.1). Sechzig Patienten (83 %) erhielten entweder ein konventionelles DMARD oder ein Biologikum. 54 % der Patienten hatten eine polyartikuläre JIA.

In 81% der Fälle wurde COVID-19 durch PCR (n=58), in 7% nur durch Antigentest (n=1) oder eine nicht näher bezeichnete Methode (n= 4) nachgewiesen. Acht Patienten (11%) hatten nachweisbare SARS-CoV2-Antikörper und hatten typische Symptome. Ein Patient hatte aber typische Symptome zeitgleich mit der positiven SARS-CoV-2Testung eines Familienmitgliedes.

Symptome wurden bei 54 der 72 Patienten (75%) berichtet: Fieber n=18, Rhinitis n=20, Husten n=16, Kopfschmerzen n=14, Verlust des Geschmacks-/Geruchssinns n=14, Pharyngitis n=9, Müdigkeit n=8, muskuloskelettale Schmerzen n=6, GI-Symptome n=2, Schwindel n=3, Enzephalitis/Krampfanfälle/Atemstillstand/Tod n=1. Achtzehn Patienten (25 %) waren asymptomatisch.

Eine 3½-jährige Patientin, bei der zunächst eine systemische JIA diagnostiziert wurde, entwickelte eine fatale Erkrankung mit intrakraniellm Ödem und Atemstillstand, sowie typischen Veränderungen der Lungentextur. Vor ihrer SARS-CoV-2-Infektion wurde die Patientin mit MTX und niedrig dosierten Steroiden behandelt. Genetische Tests ergaben einen angeborenen Immundefekt.





Zusammenfassung

Abgesehen von einer Patientin mit angeborenem Immundefekt, die an ihrer COVID-19-Infektion verstarb, wurde in unserer Kohorte kein Fall von schwerem COVID-19 berichtet. Zum Zeitpunkt der Infektion waren über 80 % der Patienten in unserer Kohorte mit konventionellen DMARD und/oder Biologika behandelt worden. Dies schien keinen negativen Einfluss auf den Schweregrad oder den Ausgang der SARS-CoV2-Infektion zu haben. Interessanterweise wurde bei keinem Patienten ein MISC beobachtet.

Rheumatologie GKJR – JIA

KV 033

Outcome von Kindern mit oligoartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Vergleich zu Polyarthritis unter Methotrexattherapie: Daten des BIKER Registers

Anna Raab¹; Tilmann Kallinich²; Dörte Huscher³; Ivan Foeldvari⁴; Frank Weller-Heinemann⁵; Jasmin B. Kümmerle-Deschner⁶; Frank Dressler⁷; Ariane Klein⁸; Gerd Horneff⁸

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum; Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Sektion Rheumatologie mit Bereich Rheumatologie im Sozialpädiatrischem Zentrum, Berlin, Germany;

²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Sektion Rheumatologie mit Bereich Rheumatologie im Sozialpädiatrischem Zentrum, Berlin, Germany;

³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Beobachtungsstudien & Registerdaten, Berlin, Germany; ⁴Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kompetenz-Zentrum für Uveitis und Sklerodermie im Kindes- und Jugendalter, Hamburg, Germany; ⁵Prof Hess Kinderklinik Bremen, Kinder Rheumatologie, Bremen, Germany; ⁶Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie und des arcT (autoinflammation refernce center Tübingen), Tübingen, Germany; ⁷Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik, Kinder Rheumatologie, Hannover, Germany; ⁸Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Kinder Rheumatologie, Sankt Augustin, Germany

Einleitung: Die oligoartikuläre Juvenile idiopathische Arthritis (oligoJIA) ist die häufigste Verlaufsform der juvenilen idiopathischen Arthritis. Trotzdem gibt es für diese keine evidenzbasierte Therapieleitlinie, insbesondere nicht zum Einsatz von Methotrexat. Im Hinblick auf die kommenden neuen Klassifikationskriterien für die JIA, verglichen wir die Daten zu Patienten mit erweiterter oligoJIA und mit Rheumafaktor (RF) negativer Polyarthritis (PA).

Methoden: In die Analyse eingeschlossen wurden alle im BIKER (Biologika in der Kinderrheumatologie) Register erfassten Patienten mit persistierender und erweiterter oligoJIA oder RF-negativer PA mit erstmaliger Methotrexattherapie. Die Effektivität wurde mittels des Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10 (JADAS 10) ermittelt. Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt auf Basis von Meldungen unerwünschter Ereignisse (Adverse Events, AE) und ernsthaften AE (serious AE, SAE).

Ergebnisse: Patientencharakteristika: Von 2005 bis 2011 wurden 1056 Patienten eingeschlossen: 370 Patienten mit persistierender oligoJIA, 221 Patienten mit erweiterter oligoJIA und 467 Patienten mit RF-negativer PA. Ab Therapiebeginn mit Methotrexat wurde die Effizienz nachverfolgt.

Patienten mit erweiterter oligoJIA waren signifikant häufiger ANA positiv. Die HLA-B27 Positivität unterschied sich nicht zwischen den drei Kohorten. Eine Uveitis trat signifikant häufiger bei Patienten mit persistierender oder erweiterter oligoJIA auf.

Effektivität: Über einen Zeitraum von zwei Jahren erreichten 44 % der Patienten mit persistierender oligoJIA, 38 % mit erweiterter oligoJIA und 46% der Patienten mit RF-negativer PA eine JADAS-minimale Krankheitsaktivität (JADAS ≤ 2). JADAS-Remission (JADAS ≤ 1) erreichten 33 % der Patienten mit persistierender oligoJIA, 29 % mit erweiterter oligoJIA und 35 % der Patienten mit RF-negativer PA.

Unsere Analysen ergaben keinen Hinweis, dass ANA-Positivität einen Einfluss hat auf das Ansprechen einer Methotrexattherapie hat.

Patienten mit erweiterter oligoJIA erreichten die JADAS-Remission signifikant später und erhielten zusätzlich signifikant mehr biologische DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) als die Patienten mit persistierender oligoJIA oder RF-negativer Polyarthritis ($p < 0,001$). Erstmani-





festation einer Uveitis trat in 0,3 bis 2,2 pro 100 Patientenjahre auf.

Während 2621 Patientenjahre unter Therapie mit MTX wurden 982 unerwünschte Ereignisse (AE) und 29 ernsthafte AE dokumentiert. Die Anzahl der AE war signifikant niedriger bei Patienten mit persistierender oligoJIA im Vergleich zu den beiden anderen Kohorten. Die am häufigsten dokumentierten AE waren Infektionen, gefolgt von Transaminasenerhöhung und JIA-Reaktivierung. Makrophagenaktivierungssyndrom, Überempfindlichkeitsreaktionen oder Thrombozytopenie wurden nicht berichtet. Raten und Gründe für einen Abbruch der MTX-Therapie werden in Tabelle 2 aufgeführt.

Schlussfolgerung: Patienten mit persistierender Oligoarthritis kommen unter

Raab et. al: Outcome of children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis compared to polyarthritis on methotrexate-data of the German BIKER registry, 2021 Mar 22;19(1):41

Rheumatologie GKJR – JIA

PO 093

Gewichtstatus bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) im Krankheitsverlauf: Ergebnisse der Inzeptionskohorte ICON

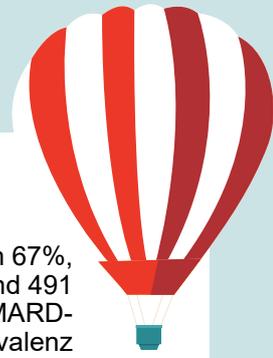
Florian Milatz¹; Ina Liedmann¹; Martina Niewerth¹; Jens Klotsche¹; Tilmann Kallinich²; Gerd Horneff³; Frank Weller-Heinemann⁴; Ivan Foeldvari⁵; Anton Hospach⁶; Johannes-Peter Haas⁷; Kirsten Mönkemöller⁸; Jasmin Kümmerle-Deschner⁹; Dirk Föll¹⁰; Daniel Windschall¹¹; Frank Dressler¹²; Kirsten Minden¹³

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin und Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Sektion Rheumatologie sowie Pathophysiologie rheumatischer Entzündungen, Berlin, Germany; ³Asklepios Klinik Sankt Augustin, Kinderklinik, Sankt Augustin, Germany; ⁴Klinikum Bremen-Mitte, Prof. Hess Kinderklinik Bremen, Kinder und Jugendrheumatologie, Bremen, Germany; ⁵Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kompetenz-Zentrum für Uveitis und Sklerodermie im Kindes- und Jugendalter, Hamburg, Germany; ⁶Klinikum Stuttgart, Zentrum für pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Germany; ⁷Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen, Germany; ⁸Kliniken der Stadt Köln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Germany; ⁹Uniklinikum Tübingen, Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie und Autoinflammation reference center Tübingen (arcT), Tübingen, Germany; ¹⁰Universitätsklinikum Münster, Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Münster, Germany; ¹¹St. Josef-Stift Sendenhorst, Nordwestdeutsches Rheumazentrum, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Germany; ¹²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany; ¹³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin und Charité - Universitätsmedizin Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung sowie Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

Zielsetzung: Bei Patienten mit JIA sind Wachstumsbeeinträchtigungen und Normabweichungen in der Körperzusammensetzung bekannte Langzeitkomplikationen. Da Übergewicht einen möglichen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen besitzt [1], war Ziel dieser Studie, a) die Prävalenz von Untergewicht und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen mit JIA im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu schätzen, b) den Gewichtstatus im Krankheitsverlauf zu beobachten und c) das Outcome nach 2-jähriger Beobachtungsdauer zu bewerten.

Materialien und Methoden: Im Rahmen der JIA-Inzeptionskohorte ICON wurden die Körpergewichts- und Körpergrößenangaben von Patienten und gesunden Altersgenossen analysiert. Untergewicht (BMI < 10.), Normalgewicht (BMI 10.-90.) und Übergewicht (BMI > 90.) wurden entsprechend des deutschen Referenzsystems nach alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen definiert [2]. Die Analyse berücksichtigte drei Messzeitpunkte (t0: Einschluss in ICON; t1: 12-Monats-Follow-up; t2: 24-Monats-Follow-up). Der Fokus der Auswertung lag auf der Einschätzung der Funktionsfähigkeit im Alltag (CHAQ, Score von 0-3, bester Wert=0) und der Krankheitsaktivität (globales Arzturteil sowie cJADAS-10) zum Follow-up.





Ergebnisse/Zusammenfassung: Daten von 953 Kindern und Jugendlichen mit JIA (weiblich 67%, mittleres Alter bei Einschluss $7,9 \pm 4,8$ Jahre, mittlere Diagnosedauer $2,8 \pm 3,1$ Monate) und 491 gesunden Altersgenossen wurden berücksichtigt. 75% der Patienten galten zu t0 als DMARD-naiv. Für Patienten ließ sich im Vergleich zur Kontrollgruppe für t0 eine Untergewichtsprävalenz von 11% (vs. 13%) registrieren, die im Verlauf leicht rückläufig war. Die Übergewichtsrate lag bei 12% vs. 8% (t0), 12% vs. 8% (t1) und 11% vs. 6% (t2). Die Körperlänge von Patienten lag zu t0 (8% vs. 4%), t1 (7% vs. 3%) und t2 (6% vs. 3%) häufiger unter der 3. Perzentile der Normalbevölkerung als die der Kontrollen. 90% der zu t0 normalgewichtig klassifizierten Patienten behielten im Krankheitsverlauf ihren Gewichtsstatus bei. Zu t1 gehörten 30% und zu t2 40% der zum Einschluss übergewichtigen Patienten nun den Normalgewichtigen an. Im Zwei-Jahres-Verlauf wiesen 51% der bei Einschluss im Längenwachstum verzögerten Patienten keine Auffälligkeiten mehr auf (Δ SDS t0-t2 = +0,07, p=0,03). Unter DMARD-naiven Patienten (ohne sJIA) zeigte sich bei 42% der Normalgewichtigen und 50% der Übergewichtigen eine erhöhte BSG (> 20mm/h). Der Nachweis eines erhöhten CRP-Wertes (> 10mg/l) ließ sich bei Übergewichtigen am häufigsten erbringen. Beide Entzündungsparameter waren auch in der Gruppe klinisch inaktiver Patienten (t1) bei Übergewichtigen häufiger erhöht als bei Normal- und Untergewichtigen. Zu t0 übergewichtige Patienten erreichten verglichen zu unter- und normalgewichtigen im Krankheitsverlauf weniger häufig Beschwerdefreiheit (CHAQ=0) und den Status einer inaktiven Erkrankung (cJADAS-10 ≤ 1 sowie PGA < 1), insbesondere Übergewichtige mit polyartikulärem Verlauf.

[1] Giani T, De Masi S, Maccora I et al. The influence of overweight and obesity on treatment response in juvenile idiopathic arthritis. *Front Pharmacol* 2019;10:637.

[2] Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. (2001) Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149: 807–818

Rheumatologie GKJR –Versorgung

FV 051

Amyopathische Dermatomyositis im Kindesalter als seltene Subgruppe der juvenilen Dermatomyositis - „watch and wait“ oder „hit hard and early“ ?

Nezihe Morali-Karzei; Stavrieta Soura; Benedikt Böttcher; Prasad Thomas Oommen

Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klin. Immunologie, Bereich Pädiatrische Rheumatologie, Düsseldorf, Germany

Die juvenile amyopathische Dermatomyositis (JADM), auch als juvenile Dermatomyositis sine Myositis bekannt, ist eine seltener Subtyp der klassischen juvenilen Dermatomyositis (JDM) bei der typische Hautmanifestationen vorliegen, während klinische und laborchemische Zeichen der Muskelentzündung definitionsgemäß fehlen.

Wir stellen einen sieben Jahre alten Jungen vor, bei dem seit einem Jahr rezidivierend auftretende periorbitale Erytheme sowie Hautveränderungen über den Streckseiten beider Hände aufgefallen waren. Der im Alltag aktive Junge beklagte keine Muskelschwäche oder Muskelschmerzen.

Die ausführliche klinische, bildgebende und laborchemische Diagnostik ergab neben charakteristischen periorbitalen Ödemen, klassische Gottron Papeln an den Streckseiten der Finger. Die Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) war mit 48 von 52 Punkten unauffällig. Im Labor zeigten sich die Muskelenzyme normwertig, bei jedoch positivem Nachweis Myositis-spezifischer Jo-1-Antikörper. In der Sonographie präsentierte sich die Muskulatur der oberen sowie unteren Extremität unauffällig, vor allem ließen sich keine Myositis-spezifischen Veränderungen nachweisen. In Zusammenschau der erhobenen Befunde konnte anhand des typischen Hautphänotyps und der Jo-1-Positivität die Diagnose einer JADM gestellt werden.

Bei der JADM handelt es sich um einen seltenen, bisher wenig untersuchten Subtyp der JDM. In der Literatur liegen demnach keine standardisierten diagnostischen oder therapeutischen Strategien vor. Trotz klinischen und bildmorphologischen Ausschlusses einer klassischen Myositis kann jedoch bei Vorliegen klassischer Hautmanifestationen in Kombination mit anderen Kriterien (hier: Myositis-assoziierte Antikörper) die Diagnose gestellt werden. Therapeutisch wurden im vorliegenden Fall lediglich topische Steroide zur lokalen Inflammationskontrolle eingesetzt. Für eine intensive Standardtherapie mit systemischen Steroiden, intravenösen Immunglobulinen und einer DMARD-Therapie finden sich auf der Basis der aktuellen Literatur keine Hinweise. Da bis zu 25% der JADM auch in klassische JDM übergehen können, sollte ein regelmäßiges Monitoring mittels üblicher klinischer Scores als auch Organ-spezifische Kontrolluntersuchungen (Gelenk, gastrointestinale -, Lungen- und kardiovaskuläre Beteiligung) erfolgen. Ein regelmäßiges Screening in einer Spezialambulanz sollte in jedem Fall erfolgen.





Rheumatologie GKJR –Versorgung

KV 040

Tübinger Transitionsprogramm (TTP) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HR-QoL), Behandlungskontinuität, Patientenzufriedenheit und körperliche Aktivität bei rheumatischen Erkrankungen

Luca Böker¹; Jasmin B. Kümmerle-Deschner¹; Jens Klotsche²; Sandra Hansmann¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, *Autoinflammation Reference Center Tübingen, Tübingen, Germany*; ²Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, *Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany*

Zielsetzung

Rheumatische Erkrankungen stellen mit ihrer Heterogenität und den unterschiedlichen Krankheitsverläufen eine Herausforderung für einen gelungenen Transfer von der Kinder- in die Erwachsenenmedizin dar. Ziel dieser Studie ist die HR-QoL und die körperliche Aktivität im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung (1, 2), sowie die Behandlungskontinuität und -zufriedenheit ehemaliger Patienten des TTP zu untersuchen.

Methodik

Das TTP stellt ein etabliertes ganzheitliches, interdisziplinäres Konzept dar, das pädiatrische und internistische Rheumatologie, Pflege, Physiotherapie und Psychosozialen Dienst umfasst. Ehemalige Patienten des TTP (2000-2020) wurden in einer monozentrischen Querschnittstudie mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens zu HR-QoL (EQ-5D-5L),

Zufriedenheit mit der Versorgung (10 cm VAS), Behandlungskontinuität nach dem Transfer, Transitionskompetenz, körperlichen Aktivität und Krankheitsaktivität befragt. Die Auswertung umfasste absolute und relative Häufigkeiten, sowie logistische Regressionsanalysen.

Ergebnisse

Der Rücklauf lag bei 85 von 295 (28,8%), 70,6% waren weiblich, medianes Alter war 24,1 Jahre (19,1-40,5). Die häufigste Diagnose war die Juvenile Idiopathische Arthritis (65; 76,5%). Alle fünfstufigen Kategorien (1: keine Probleme, 5: große Probleme) des EQ-5D-5L lagen im Mittel unter 1,8. Schmerzen/körperliche Beschwerden wurden am häufigsten genannt (52,9%), Selbstversorgung am seltensten (8,2%). Probleme mit alltäglichen Tätigkeiten (35,7%) und Angst/Niedergeschlagenheit (42,2%) bestanden häufiger als in der Allgemeinbevölkerung (18,3%; 22,6%). Eine niedrige Krankheitsaktivität bei Transfer korrelierte mit hoher HR-QoL. Eine rheumatologische Weiterbetreuung erfolgte bei 78,3% (65/83), 14 der 18 Befragten begründeten die fehlende Weiterbetreuung mit Beschwerdefreiheit. Die Zufriedenheit mit der pädiatrischen (8,4; SD 1,4) war höher als die mit der internistischen Versorgung (7,7; SD 2,2). Im Mittel waren die Befragten für 3,4 h/Woche körperlich aktiv, 61,0% dabei mindestens 2,5 h/Woche. Erhöhte körperliche Aktivität korrelierte mit besserer HR-QoL und weniger Problemen mit Mobilität, alltäglichen Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit.

Zusammenfassung

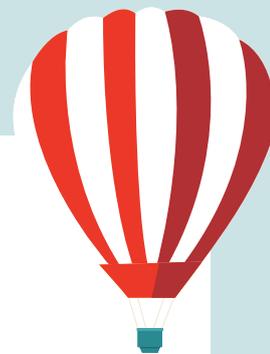
Patienten mit rheumatischen Erkrankungen fühlen sich nach dem Transfer in ihrer HR-QoL im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beeinträchtigt. Die Behandlungskontinuität unserer Kohorte war besser als in vergleichbaren Studien (74,0%) (3), die Zufriedenheit mit der Vorbereitung auf den Transfer war hoch. Unsere Kohorte gab eine überdurchschnittliche körperliche Aktivität an (2), damit zeigt sich hier der Trend zu mehr körperlicher Aktivität bei rheumatischen Erkrankungen. Chronisch-rheumatische Erkrankungen stellen eine Belastung dar, wobei ein strukturierter, interdisziplinärer Transfer in die Erwachsenenmedizin die Behandlungskontinuität und die Zufriedenheit verbessern kann.

1.Hinz A, Kohlmann T, Stöbel-Richter Y, Zenger M, Brähler E. The quality of life questionnaire EQ-5D-5L: psychometric properties and normative values for the general German population. *Quality of Life Research*. 2014;23(2):443-7.

2.Krug S, Jordan S, Mensink G, Müters S, Finger J, Lampert T. Körperliche Aktivität. Robert Koch-Institut, *Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung*; 2013.

3.Stringer E, Scott R, Mosher D, MacNeill I, Huber AM, Ramsey S, et al. Evaluation of a Rheumatology Transition Clinic. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:22.





Rheumatologie GKJR –Versorgung

KV 039

Transitional care in rheumatology: current practice in Switzerland

Lut Berben¹; Mary-Loiuse Daly¹; Stefan Bachmann²; Walter Baer²; Gérald Berthet³; Isabel Bolt⁴; Diana Dan⁵; Susanna Enderlin Steiger⁶; Johannes Fröhlich⁷; Paul Hasler⁸; Michaël Hofer⁹; Christian Huemer¹⁰; Daniela Kaiser¹¹; Natalie Marcolli¹²; Seraina Palmer¹³; Yella Rottländer¹⁴; Nora Sigg¹⁵; Gernot Schmid¹⁶; Christa Soennichsen¹⁷; Laura Strahm Furler⁷; Federica Vanoni¹⁸; Lukas Wildi¹⁹; Thomas Daikeler²⁰; Andreas Wörner²¹

¹University Children's Hospital Basel, Department of Nursing Development, Basel, Switzerland; ²Cantonal Hospital Graubünden, Department of Pediatric Rheumatology, Chur, Switzerland; ³Cantonal Hospital Aarau, Department of Pediatric Rheumatology, Aarau, Switzerland; ⁴University Children's Hospital Bern, Department of Pediatric Rheumatology, Bern, Switzerland; ⁵Lausanne University Hospital, Department of Rheumatology, Lausanne, Switzerland; ⁶University Hospital Zürich, Department of Rheumatology, Zürich, Switzerland; ⁷University Hospital Bern, Department of Rheumatology, Bern, Switzerland; ⁸Cantonal Hospital Aarau, Department of Rheumatology, Aarau, Switzerland; ⁹Lausanne University Hospital, Department of Pediatric Rheumatology, Lausanne, Switzerland; ¹⁰Children's Hospital of Eastern Switzerland, Department of Pediatric Rheumatology, St. Gallen, Switzerland; ¹¹Cantonal Hospital Luzern, Department of Pediatric Rheumatology, Luzern, Switzerland; ¹²Regional Hospital Lugano, Department of Rheumatology, Lugano, Switzerland; ¹³University Children's Hospital Zürich, Department of Pediatric Rheumatology, Zürich, Switzerland; ¹⁴Cantonal Hospital St. Gallen, Department of Rheumatology, St. Gallen, Switzerland; ¹⁵Unversitäts Kinderspital beider Basel, Department of Pediatric Rheumatology, Basel, Switzerland; ¹⁶Cantonal Hospital Luzern, Department of Rheumatology, Luzern, Switzerland; ¹⁷Cantonal Hospital Winterthur, Department of Pediatric Rheumatology, Winterthur, Switzerland; ¹⁸Instituto Pediatrico della Svizzera Italiana, Servizio di reumatologia pediatrica, Bellinzona, Switzerland; ¹⁹Cantonal Hospital Winterthur, Department of Rheumatology, Winterthur, Switzerland; ²⁰University Hospital Basel, Department of Rheumatology, Basel, Switzerland; ²¹Children's Hospital Basel, Department of Pediatric Rheumatology, Basel, Switzerland

Background: About half of all children with rheumatic diseases need continuous medical care during adolescence and adulthood. A good transition into adult rheumatology is essential. A structured transition process has therefore been recommended by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the Pediatric Rheumatology European Society (PReS). However, these recommendations are not widely implemented.

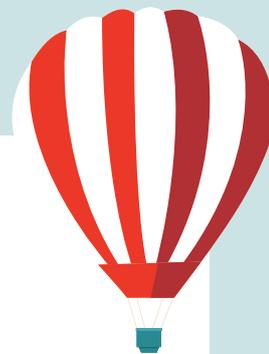
Aims: To assess the current practice of transitional care (TC) in Switzerland in relation to EULAR/PReS recommendations and to describe gaps and challenges in following the recommendations.

Methods: All ten pediatric Swiss rheumatology centers and their collaborating adult centers offering transition service to adult care were invited to participate. The responsible pediatric (n= 10) and adult (n= 10) rheumatologist of each center was interviewed separately using a structured manual addressing the EULAR/PReS transitional care recommendations.

Results: All centers implemented parts of the recommendations, however none of the centers implemented all recommendations. Whereas some recommendations were given in all centers: e.g. continuity in healthcare team, consultations focused on adolescents and young adults, and joint consultations between pediatric and adult rheumatologists, other were only implemented in some: e.g. multi-disciplinary approach, the transfer to other disciplines at the same time, defined age for initiating transition and the existence of a transition plan. Despite this, most centers rated the performance of their TC as very good. The participants reported that they do not face major barriers that hinder the implementation of the recommendations.

Conclusion: This survey provides evidence on the current structure of TC in Swiss rheumatology centers. The impact of this heterogeneity of TC in Switzerland on young adults' clinical outcomes across centers can be essential. Next, we will study long-term disease outcome of young adults together with the evaluation of patient reported outcomes (e.g. quality-of-life, satisfaction with care) in relationship to the implementation of the EULAR/PReS recommendations.





Rheumatologie GKJR –Versorgung

KV 041

Standardisierte Bewertung von Behandlung und Outcome bei neu diagnostizierten Patient:innen mit JIA, jSLE und jDM – erste Daten aus ProKind

Sascha Eulert¹; Martina Niewerth¹; Nadine Grösch¹; Jana Hörstermann¹; Jens Klotsche¹; Klaus Tenbrock²; Gerd Horneff³; Dirk Föll⁴; Johannes-Peter Haas⁵; Frank Weller-Heinemann⁶; Sonja Mrusek⁷; Prasad Oommen⁸; Daniel Windschall⁹; Moritz Klaas¹⁰; Michael Rühlmann¹¹; Ralf Trauzeddel¹²; Kirsten Minden¹³

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), Epidemiologie, Berlin, Germany; ²Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Aachen, Germany; ³Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Sankt Augustin, Germany; ⁴Universitätsklinik Münster, Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Münster, Germany; ⁵Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR), Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen, Germany; ⁶Klinikum Bremen-Mitte, Prof-Hess-Kinderklinik, Bremen, Germany; ⁷Kinder- und Jugendarzt, Kinderarztpraxis, Baden-Baden, Germany; ⁸Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, - Hämatologie und Klin. Immunologie, Bereich Päd. Rheumatologie, Düsseldorf, Germany; ⁹St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Germany; ¹⁰Vivantes Klinikum Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Germany; ¹¹Kinder- und Jugendarzt, Kinderarztpraxis, Göttingen, Germany; ¹²Helios Klinikum Berlin-Buch, Fachambulanz Kinderreumatologie, Berlin, Germany; ¹³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Sozialpädiatrisches Zentrum – Rheumaambulanz, Berlin, Germany

Zielsetzung:

Die Kommission ProKind der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) hat evidenz- und konsensbasierte Protokolle für die Diagnostik und Therapie von Kindern und Jugendlichen mit definierten rheumatischen Erkrankungen entwickelt [1, 2, 3, 4, 5]. Diese sollen der Harmonisierung der Behandlung rheumakrankter Kinder und Jugendlicher dienen und durch eine begleitende Evaluation Erkenntnisse zur Effektivität bestimmter Therapiestrategien liefern. In ProKind-Rheuma wird untersucht, ob die Handlungsprotokolle im klinischen Alltag Einsatz finden und wie deren Ergebnisqualität aussieht.

Methoden:

ProKind-Rheuma ist eine multizentrische prospektive nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Eingeschlossen werden DMARD-naive, innerhalb der letzten 6 Monate diagnostizierte Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), juvenile systemischen Lupus erythematodes (jSLE) oder juveniler Dermatomyositis (jDM). Innerhalb von bis zu 15 Monaten werden die Patienten bis zu 5mal standardisiert untersucht und befragt. Die ärztlichen Befunddokumentationen sowie patienten- und elternberichteten Angaben umfassen krankheitsspezifische validierte Instrumente zur Bewertung von Krankheitsaktivität (z.B. cJADAS10, SLEDAI2k, DAS) und Damage sowie generische zur Erfassung der individuellen Krankheitslast.

Ergebnisse:

Bisher nehmen 12 kinderrheumatologische Einrichtungen an ProKind-Rheuma teil und rekrutierten 122 Patienten. Daten von 73 Patienten mit bis zum 11.5.2021 vorliegender ärztlicher Baseline-Untersuchung (Alter: Mdn 9 Jahre, IQR 3–13, 68% weiblich) wurden für diese erste Kohortenbeschreibung berücksichtigt. Davon hatten 60 eine JIA (Alter: Mdn 7.5 Jahre, IQR 3–13), davon jeweils: 42% Oligoarthritis, 38% Polyarthritis, 5% EAA, 3% Psoriasisarthritis und 12% systemische JIA. Außerdem wurden 8 Patienten mit jSLE (Alter: Mdn 13.5 Jahre, IQR 10–15.5) und 5 Patienten mit jDM (Alter: Mdn 11 Jahre, IQR 8–16) eingeschlossen. Patienten mit JIA hatten

bei Erstdokumentation eine mittlere Krankheitsaktivität (cJADAS10, 0-30) von 13.4 ± 8.3 , 76% berichteten über funktionale Einschränkungen (CHAQ > 0). Die Krankheitsaktivität bei den jSLE-Fällen (SLEDAI2k, 0-105) betrug im Mittel 6.6 ± 4.8 , 50% wiesen CHAQ > 0 auf. Die mittlere Krankheitsaktivität der jDM Patienten (DAS, 0-20) betrug 13 ± 1.4 , 75% berichteten CHAQ > 0. Über alle Diagnosegruppen hinweg war das mittlere ärztliche Globalurteil (NRS 0-10) vergleichbar bei rund 4, die mediane Zeit von Diagnose bis Einschluss betrug jeweils 0 Monate. Zu Baseline begannen insgesamt 49% eine DMARD Therapie (JIA-Gruppe: 43%, davon 77% MTX; jSLE: 88%, davon 100% HCQ; jDM: 60%, davon 100% MTX). Glukokortikoide wurden am häufigsten in der jSLE-Gruppe (50%) eingesetzt, zu 40% bei jDM und zu 13% bei der JIA. Erste Follow-up-Daten werden aktuell erfasst. Diese werden Aussagen zu den in Anspruch genommenen Therapiefaden erlauben.

ProKind wird gefördert vom Innovationsfond „Gemeinsamer Bundesausschuss“,

FKZ: 01VSF18031

[1] Horneff G., Kommission PRO-KIND [online], Homepage: GKJR, URL: <https://www.gkjr.de/die-gkjr/struktur/kommissionen/pro-kind> [Stand 6.6.2021]

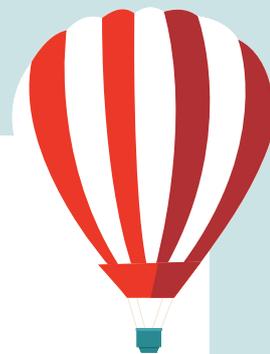
[2] Weller-Heinemann, F., Ganser, G., Sailer-Höck, M., Günther, A., Foeldvari, Ivan, Horneff, Gerd. (2017). Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderreumatologie (PRO-KIND): Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Ergebnisse der Arbeitsgruppe Polyarthritits in der GKJR-Kommission PRO-KIND. *Arthritis und Rheuma*. 37. 136-141. 10.1055/s-0037-1618416.

[3] Hinze, Claas, Holzinger, Dirk, Lainka, Elke, Haas, Johannes-Peter, Speth, F., Kallinich, Tilmann, Rieber, Nikolaus, Hufnagel, Markus, Jansson, A., Hedrich, Christian, Winowski, H., Horneff, Gerd, Föll, D. (2017). Harmonisierung der Diagnostik und Therapie der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis in Deutschland: Prozessbeschreibung und Kernaussagen. *Arthritis und Rheuma*. 37. 250-259. 10.1055/s-0037-1618435.

[4] Hospach, A., Trauzeddel, R., Windschall, Daniel, Kekow, M., Hardt, S., Küster, R.-M, Haas, Johannes-Peter, Foeldvari, Ivan, Bismarck, P., Horneff, Gerd, Minden, K.. (2018). Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderreumatologie (PRO-KIND): Enthesitis-assoziierte Arthritis: Ergebnisse der Arbeitsgruppe Enthesitis-assoziierte Arthritis in der GKJR-Kommission PRO-KIND. *Arthritis und Rheuma*. 38. 132-140. 10.1055/s-0038-1649293.

[5] Hinze CH, Oommen PT, Dressler F, Urban A, Weller-Heinemann F, Speth F, Lainka E, Brunner J, Fesq H, Foell D, Müller-Felber W, Neudorf U, Rietschel C, Schwarz T, Schara U, Haas JP. Development of practice and consensus-based strategies including a treat-to-target approach for the management of moderate and severe juvenile dermatomyositis in Germany and Austria. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Jun 25;16(1):40. doi: 10.1186/s12969-018-0257-6. PMID: 29940960; PMCID: PMC6019723.





Rheumatologie GKJR –Versorgung

KV 042

Prävalenz von psychischen Erkrankungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) in der rheumatologischen Routineversorgung – Erste Ergebnisse aus dem Verbundprojekt COACH

Martina Niewerth¹; Sascha Eulert²; Jana Hörstermann³; Daniel Windschall⁴; Tilmann Kallinich⁵; Jürgen Grulich-Henn⁶; Frank Weller-Heinemann⁷; Ivan Foeldvari⁸; Sandra Hansmann⁹; Harald Baumeister¹⁰; Reinhard W. Holl¹¹; Doris Staab¹²; Kirsten Minden¹³

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie, Berlin, Germany; ²Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), Programmbereich Epidemiologie, Berlin, Germany; ³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie, Berlin, Germany; ⁴St. Josef-Stift Sendenhorst, Abt. für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, Germany; ⁵Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Germany; ⁶Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, Germany; ⁷Klinikum Bremen-Mitte, Prof.-Hess-Kinderklinik, Bremen, Germany; ⁸Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, An der Schönklinik, Hamburg, Germany; ⁹Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für pädiatrische Rheumatologie, Tübingen, Germany; ¹⁰Universitätsklinikum Ulm, Institut für Psychologie und Pädagogik, Ulm, Germany; ¹¹Universitätsklinikum Ulm, ZIBMT, Institut für Epidemiologie und med. Biometrie, Ulm, Germany; ¹²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Germany; ¹³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Germany

Hintergrund

Psychische Störungen beginnen oft in der vulnerablen Phase der Adoleszenz. Junge Menschen mit chronischen Erkrankungen sind besonders gefährdet. Das frühzeitige Erkennen psychischer Probleme ist notwendig, um die Betroffenen rechtzeitig und adäquat zu unterstützen. Dieses Ziel verfolgt das Verbundprojekt COACH bei Jugendlichen mit Diabetes Typ 1, Mukoviszidose und JIA. Durch die Implementierung eines generischen Screening-Tools auf psychische Gesundheit in bestehende Krankheitsregister sollen Patient:innen mit psychischen Belastungen identifiziert und deren Behandlung optimiert werden.

Methode

Die Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher (Kinder-KD) wurde zum Erkennen einer Depression (Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Score 0-27) und Angststörung (Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7, Score 0-21)) um ein Zusatzmodul für Patient:innen ab 12 Jahren erweitert. Beide Instrumente erfassen die Symptomschwere mittels Summenscore. Der Cut-off für einen auffälligen Wert wurde im PHQ-9 und auch im GAD-7 bei einem Scorewert ≥ 7 festgelegt. Krankheitsparameter, wie z.B. die Krankheitsaktivität (cJADAS10, Score 0-30) und patientenberichtete Outcomes zu Funktionseinschränkungen (CHAQ, Score 0-3), zum Gesundheitszustand, zu Schmerzen und zu Erschöpfung/Müdigkeit (alle NRS, 0-10), werden in der Kinder-KD routinemäßig erfasst.

Ergebnisse

Die Analyse umfasste 276 Patient:innen (74,6% weiblich) mit einem mittleren Alter von 16,3 Jahren und einer mittleren Krankheitsdauer von 8,7 Jahren. Knapp 40% der Patienten wiesen eine Oligoarthritis (11,3% persistierende OA, 27,4% erweiterte OA), 29,0% eine RF-negative Polyarthritis und 14,4% eine Enthesitis-assoziierte Arthritis auf.

Insgesamt wurde bei einem Drittel der Patient:innen (34,1 %) ein auffälliger Screening-Wert im GAD-7 oder PHD-9 festgestellt. Der Anteil der auffällig gescreenten Mädchen war signifikant höher als der Anteil auffälliger Jungen (40,3% vs. 15,7%). Jugendliche mit auffälligen Werten zeigten im Vergleich zu allen Kinder-KD Teilnehmenden dieser Altersgruppe mit JIA eine höhere Krankheitsaktivität (cJADAS10: 8,0 (Mittelwert) vs. 4,9) und häufiger funktionelle Einschränkungen (CHAQ: 0,5 vs. 0,2). Dies traf auch für die Einschätzung des Gesundheitszustandes (NRS-Wert: 3,9 vs. 2,1), der Schmerzen (NRS-Wert: 4,1 vs. 2,2) und der Erschöpfung/Müdigkeit (NRS-Wert: 4,9 vs. 1,8) zu.

Nur knapp ein Drittel der Patient:innen mit einem auffälligen Screeningwert wurde bereits aufgrund ihrer psychischen Probleme behandelt (23,8% in Form einer Psychotherapie/14,8% durch eine medikamentöse Therapie).

Schlussfolgerung

Jeder 3. Heranwachsende mit JIA berichtet über psychische Probleme, jedoch nicht einmal jeder 2. erhält psychologische Unterstützung. Ein Screening auf psychische Belastungen in der rheumatologischen Routineversorgung ist notwendig, um jungen Rheumatiker:innen mit einer hohen Krankheitslast angemessene und gezielte Unterstützung anzubieten.

Das Verbundvorhaben COACH wird vom BMBF unterstützt.





Rheumatologie GKJR –Versorgung

PO 087

Neue Informationsplattform für Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis

Christiane Reiser; Christian Huemer

Landeskrankenhaus Bregenz, Abteilung für Kinderrheumatologie, Bregenz, Austria

Zielsetzung

Digitales Angebot an Kinder und Jugendliche sich mittels einfach verständlicher Grafiken und begleitenden Texten in Leichter Sprache über die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) zu informieren.

Zusammenfassung

Unter dem link www.kinder-rheuma-info.com entstand eine website für Kinder und Jugendliche, die zum einen kindliches Rheuma erklärt, zum anderen auch viele weitere Aspekte um die Erkrankung herum beleuchtet. Von Alltagstipps bis zum Formular für den Zoll finden Betroffene und Interessierte hier Anregungen und Hilfestellungen rund ums Thema JIA.

Die Grafiken wurden bereits im Rahmen einer Studie mit knapp 100 Teilnehmern evaluiert. Hier hatte sich ein deutlicher Wissenszuwachs gezeigt in Kombination mit einer Verbesserung der Selbstwirksamkeit.

Mit Hilfe der Grafiken können Patienten und Eltern sowohl im Rahmen der Sprechstunde geschult werden, als auch sich selbständig von zuhause aus über die Erkrankung informieren. Auch auf das Thema Transition und die Bedürfnisse der Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde speziell eingegangen.

Schlussfolgerung

Mit der Website konnten wir eine Informationsplattform gestalten, die Betroffenen ein leicht zugänglich und verständliches Medium bietet, um sich über die Erkrankung „Kindliches Rheuma“ zu informieren.

Rheumatologie GKJR –Versorgung

PO 086

Erfahrungen mit Adalimumab-Biosimilars in der klinischen Praxis: Daten aus dem Deutschen Biker-Register

Gerd Horneff¹; Frank Dressler²; Michael Rühlmann³; Tilmann Geikowski⁴; Sonja Mrusek⁵; Ariane Klein⁶

¹Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Direktor, Sankt Augustin, Germany; ²Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Kinderheilkunde, Hannover, Germany; ³Kinderarztpraxis, Kinderarztpraxis, Göttingen, Germany; ⁴Kinderarztpraxis, Kinderarztpraxis, Bad Honnef, Germany; ⁵Kinder- und Jugendarzt, Kinderarztpraxis, Baden-Baden, Germany; ⁶Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Kinderheilkunde, Sankt Augustin, Germany

Hintergrund:

Bislang gibt es nur begrenzte Erfahrungen mit Biosimilars bei JIA: Die Datenbasis des BIKER-Registers wurde genutzt, um die Erfahrungen mit Adalimumab-Biosimilars in der klinischen Praxis zu beschreiben

Methoden:

In der Datenbank des BIKER-Registers wurden mit Adalimumab behandelte Patienten identifiziert und Subkohorten mit Behandlungsbeginn nach 2017 mit Verwendung des Originators und des Biosimilars gebildet. Deskriptive Statistik wurde für demographische, klinische Daten, Medikamentenexposition, unerwünschte Ereignisse (AEs) und Ereignisse von besonderem Interesse (ESI) verwendet.

Ergebnisse:

Bis zum 31.10.2020 1173 JIA-Patienten mit Adalimumab dokumentiert, 352 Behandlungen wurden nach dem 1.1.2017 begonnen. Biosimilars wurde bei 44 Pat. first line eingesetzt. Weitere 55 Pat. wechselten vom Originator zum Biosimilar. 2 Pat. wechselten vom Biosimilar zum Originator. 3 Pat. wechselten auf ein zweites Biosimilar, während 5 zum Originalpräparat zurückwechselten. Von 33 Einrichtungen mit Adalimumabbehandlungen setzten 17 überhaupt Biosimilar ein, in 15 wurden Pat. auf ein Biosimilar umgestellt, 14 haben Biosimilar first line eingesetzt

Die JIA-Kategorie Rheumafaktor (RF)-negative Polyarthrit war in der Biosimilar-Erstkohorte seltener, während RF-positive Polyarthrit und Psoriasisarthrit häufiger auftraten. Bei Patienten mit idiopathischer Uveitis wurde häufiger der Originator verwendet. In der Wechselkohorte hatten mehr Patienten eine RF-negative Polyarthrit und eine persistierende Oligoarthrit, aber weniger eine Psoriasis-Arthrit und keine eine RF-positive Polyarthrit.

Es wurden keine Unterschiede bei der Krankheitsaktivität Originator- und Biosimilargruppe festgestellt, weder zu Beginn noch während der Behandlung. Der mittlere JADAS10 verbesserte sich in der Originatorgruppe von 10,2 auf 3,1 bei letzter Beobachtung und in der Biosimilargruppe von 10,3 auf 3,1. Zum Zeitpunkt des Wechsels hatten 46 (92 %) eine minimale Krankheitsaktivität (MDA) nach JADAS und 30 (69 %) eine Remission. Nach Switching waren diese Raten vergleichbar mit 42 (86%) mit JADAS MDA und 28 (57%) mit JADAS Remission.

45 unerwünschte Ereignisse (UE) bei 45 Patienten wurden unter Biosimilar gemeldet. UE von besonderem Interesse waren infektionsassoziierte Leukopenie (n=1), COVID 19-Infektion (n=1), Uveitis-Schub (n=8), andere Krankheitsverschlechterung (Arthrit-Schub) (n=20), Reaktion an der Injektionsstelle n=2. Es wurde eine einzige schwerwiegende SAR gemeldet. Eine 16-jährige weibliche Jugendliche wurde wegen einer unerwarteten CK-Erhöhung aufgenommen. Bei 10 Patienten wurde Adalimumab abgesetzt, bei 2 wurde es vorübergehend pausiert.





Schlussfolgerung:

Seit Zulassung von Adalimumab-Biosimilars liegen nur begrenzte Erfahrungen aus der klinischen Praxis vor. Biosimilars werden bei einer Minderheit von Patienten und von einer Minderheit von Zentren eingesetzt, obwohl unsere Analyse keinen Unterschied in der Wirksamkeit oder Sicherheit ergab.

Rheumatologie GKJR –Grundlagenforschung

KV 043

Synovial inflammation in children with Antibiotic-refractory Lyme Arthritis is characterized by clonal expansion of peripheral T helper cells with distinct TCR V β repertoire

Johannes Dirks¹; Julia Klausner¹; Abdullah Almamy¹; Jonas Fischer¹; Gabriele Haase¹; Ursula Fischer¹; Annette Holl-Wieden²; Christine Hofmann²; Hermann Girschick³; Henner Morbach¹

¹Universitätsklinikum Würzburg Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Immunologie, Würzburg, Germany; ²Universitätsklinikum Würzburg Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie, Würzburg, Germany; ³Vivantes Klinikum im Friedrichshain Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie, Berlin, Germany

Introduction

Antibiotic-refractory Lyme arthritis (ARLA) is defined by persistent arthritis after sufficient antibiotic treatment of acute Lyme arthritis and is seen in approximately 10 % of patients with Lyme arthritis. Although some clinical and genetic risk markers for ARLA have been elucidated, the disease pathogenesis is still inadequately understood. In detail, whether chronic inflammation is sustained by persistent borrelial antigens or triggered by autoantigens is not elucidated yet.

Objectives

Identifying the cellular correlate of ongoing immune responses in the inflamed joints of children with ARLA to elucidate antigen targets and disease specific pathomechanisms.

Methods

Flow cytometric analysis of T and B cell populations in synovial fluid (SF) samples of children with ARLA and juvenile idiopathic arthritis (JIA). High-throughput sequencing of the T cell receptor β (TCR V β) repertoire of SF T cells and single cell immunoglobulin expression cloning of SF B cells in children with ARLA and JIA.

Results

Multidimensional flow-cytometric analysis revealed a striking expansion of an IL-21 and IFN- γ co-expressing PD-1hiCXCR5-HLA-DR+ CD4+ T cell population resembling peripheral T helper (TPH) cells in the joints of pediatric ARLA patients compared to JIA patients. Indeed, ARLA patients display the highest frequencies of TPH cells, which could separate this group of patients from JIA. Accumulating TPH cells exhibited signs of clonal expansion with restricted TCR clonotypes. Those clonotypes showed an overlap between different ARLA patients but not to JIA patients. Furthermore, distinct molecular patterns within the TCR V β repertoires diverged in ARLA and JIA patients. Paralleling the observations made in the T cell compartment, accumulating SF B cells showed oligoclonal expansion and almost exclusively displayed the phenotype of CD-21lo/-CD11c+ double-negative (DN) B cells.

Conclusion

The inflamed joints of children with ARLA are characterized by a striking expansion of oligoclonal TPH cells and DN B cells. The distinct features of the TCR V β repertoire of TPH from ARLA patients suggest that disease specific immune response may sustain chronic inflammation in ARLA. Having defined the cellular subsets of an ongoing immune response in the joints of children with ARLA, current experiments are ongoing to dissect whether this maladaptive immune response targets persisting Borrelial antigens or rather autoantigens.





Rheumatologie GKJR - Autoimmunität / Kollagenosen

FV 025

Male juvenile systemic sclerosis patients have more severe disease: results from the international juvenile scleroderma inception cohort. www.juvenile-scleroderma.com

Ivan Foeldvari¹; Jens Klotsche²; Ozgur Kasapcopur³; Amra Adrovic³; Kathryn Torok³; Maria Teresa Terrier³; Ana Paula Sakamoto³; Flavio Sztajnbock³; Brian Feldman³; Valda Stanevicha³; Jordi Anton³; Raju Khubchandani³; Ekaterina Alexeeva³; Sindhu Johnson³; Maria Katsicas³; Sujata Sawhney³; Vanessa Smith³; Simone Appenzeller³; Tadey Avcin³; Mikhail Kostik³; Thomas Lehman³; Edoardo Marrani³; Dieneke Schonenberg-Meinema³; W.-Alberto Sifuentes-Giraldo³; Natalia Vasquez-Canizares³; Mahesh Janarthan³; Hana Malcova³; Monika Moll³; Dana Nemcova³; Anjali Patwardhan³; Maria Jose Santos³; Christina Battagliotti³; Lillemor Berntson³; Bianca Bica³; Jürgen Brunner³; Rolando Cimaz³; Patricia Costa Reis³; Despina Eleftheriou³; Liora Harel³; Gerd Horneff³; Daniela Kaiser³; Tilmann Kallinich³; Dragana Lazarevic³; Kirsten Minden²; Susan Nielsen³; Farzana Nuruzzaman³; Siri Opsahl Hetlevik³; Yosef Uziel³; Nicola Helmus¹

¹Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany; ²German Rheumatism Research Center, Epidemiology, Berlin, Germany; ³jSSc collaborative group, jSSc collaborative group, Hamburg, Germany

Background

Juvenile systemic sclerosis (jSSc) is a rare disease with a prevalence of around 3 in 1,000,000 children. To better capture the clinical manifestations of jSSc the juvenile systemic sclerosis inception cohort (jSScC) has been prospectively enrolling patients with predetermined clinical variables over the past 12 years. One of the goals is to study the demographic, clinical features, and physician and patient reported outcome differences between male and female patients, to determine if characteristics are similar or different.

Objective

To compare organ involvement and disease severity between male and female patients with juvenile onset systemic sclerosis (jSSc).

Methods

Demographics, organ involvement, laboratory evaluation, patient reported outcomes and physician assessment variables were compared between male and female jSSc patients enrolled in the prospective international juvenile systemic sclerosis cohort (jSScC) at their baseline visit.

Results

175 jSSc patients were evaluated, 142 female and 33 male. Race, age of onset, disease duration, and disease subtypes (70% diffuse cutaneous) were similar between males and females. Active digital ulceration, very low body mass index, and tendon friction rubs were significantly more frequent in males. Physician global assessment of disease severity and digital ulcer activity was significantly higher in males. The composite pulmonary involvement was also more frequent in males, though not statistically significantly.

Conclusion

In this cohort, jSSc had a more severe course in males. This reflects the adult-onset SSc cohort data and parallels it in regards to increased digital ulcers, interstitial lung disease, and global severity. Differences from adult findings include no increased signal of pulmonary arterial hypertension or heart failure in male pediatric patients. While monitoring protocols of organ involvement in jSSc need to be identical for males and females, our findings suggest a higher index of suspicion of certain organ involvement in males.

Supported by the "Joachim Herz Stiftung"

Rheumatologie GKJR - Autoimmunität / Kollagenosen

PO 089

Patients with juvenile systemic sclerosis have a distinct pattern of organ involvement. Results from the juvenile systemic sclerosis inception cohort.

Ivan Foeldvari¹; Jens Klotsche²; Ozgur Kasapcopur³; Amra Adrovic³; Kathryn Torok³; Maria Teresa Terreri³; Ana Paula Sakamoto³; Flavio Sztajnbock³; Briam Feldman³; Valda Stanevicha³; Jordi Anton³; Raju Khubchandani³; Ekaterina Alexeeva³; Sindhu Johnson³; Maria Katsicas³; Sujata Sawhney³; Vanessa Smith³; Simone Appenzeller³; Tadey Avcin³; Mikhail Kostik³; Thomas Lehman³; Edoardo Marrani³; Dieneke Schonenberg-Meinema³; W.-Alberto Sifuentes-Giraldo³; Natalia Vasquez-Canizares³; Mahesh Janarthanan³; Hana Malcova³; Monika Moll³; Dana Nemcova³; Anjali Patwardhan³; Maria Jose Santos³; Cristina Battagliotti³; Lillemor Berntson³; Blanca Bica³; Jürgen Brunner³; Rolando Cimaz³; Patricia Costa Reis³; Despina Eleftheriou³; Liora Harel³; Liora Harel³; Gerd Horneff³; Daniela Kaiser³; Tilmann Kallinich³; Dragana Lazarevic³; Kirsten Minden²; Susan Nielsen³; Farzana Nuruzzaman³; Siri Opsahl Hetlevik³; Yosef Uziel³; Nicola Helmus¹

¹Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany; ²German Rheumatism Research Center, Epidemiology, Berlin, Germany; ³jSSc collaborative group, jSSc collaborative group, Hamburg, Germany

Background

Juvenile systemic sclerosis (jSSc) is a rare disease with a prevalence of around 3 in 1,000,000 children. To better capture the clinical manifestations of jSSc the juvenile systemic sclerosis inception cohort (jSScC) has been prospectively enrolling patients with predetermined clinical variables over the past 12 years. One of the goals is to study the demographic, clinical features, and physician and patient reported outcome differences between those with juvenile limited cutaneous (lc) compared to diffuse cutaneous (dc) disease subtypes, to determine if characteristics are similar or different between dc and lc jSSc.

Objectives

Evaluation of the baseline clinical characteristics of jSSc patients in the jSScC. Compare clinical phenotype between diffuse (dcjSSc) and limited cutaneous (lcjSSc) subtypes.

Methods

Demographic, physical examination, organ system evaluation, autoantibody profile, treatment, and patient and physician reported outcome variables were evaluated from the jSSc Inception cohort and summary statistics applied using chi-square test and Mann Whitney U-test comparing lcjSSc and dcjSSc subtypes.





Results:

At the time of data extraction, 187 jSSc patients were enrolled in the cohort, 80% were Caucasian and 80% female. Diffuse cutaneous jSSc subtype predominated (72%). Median Disease duration was 2.5 years (1 – 4.4). Median age at Raynaud's was 10.4 years (7.2 – 13.1) and median age of first non-Raynaud's was 10.9 (7.4 – 13.5). Significant differences were found between dcjSSc versus lcjSSc, regarding several clinical characteristics. Patients with diffuse cutaneous subtype had significantly higher modified Rodnan skin score ($p < 0.001$), presence of sclerodactyly ($p=0.003$), presence of Gottron's papules ($p=0.008$), presence of telangiectasia ($p=0.005$), history of digital tip ulceration ($p=0.001$). Cardiac involvement was significantly higher in limited cutaneous jSSc subtype ($p=0.001$). Diffuse cutaneous jSSc patients had significantly worse scores for Physician Global Assessment of disease activity (35 vs 20; $p < 0.001$) and disease damage (30 vs 15; $p < 0.001$).

Conclusion:

Results from this large international cohort of jSSc patients demonstrate significant differences between dcjSSc and lcjSSc patients. According to the general organ involvement and physician global scores, the dcjSSc patients had significantly more severe disease. These observations strengthen our previous findings of the unique organ pattern of pediatric patients.

Supported by the "Joachim Herz Stiftung"

Rheumatologie GKJR - Autoimmunität / Kollagenosen

PO 090

**How is pulmonary function assessed in juvenile systemic scleroderma patient? Do we have a good clinical standard? Results from the juvenile scleroderma inception cohort-
www.juvenile-scleroderma.com**

Bernd Hinrichs¹; Ivan Foeldvari²; Ekaterina Alexeeva³; Jordi Anton³; Simone Appenzeller³; Lillemor Berntson³; Jürgen Brunner³; Patricia Costa Reis³; Brian Feldman³; Gerd Horneff³; Mahesh Janarthanan³; Tilmann Kallinich³; Ozgur Kasapcopur³; Raju Khubchandani³; Mikhail Kostik³; Thomas Lehman³; Edoardo Marrani³; Susan Nielsen³; Farzana Nuruzzaman³; Anjali Patwardhan³; Maria Jose Santos³; Dieneke Schonenberg-Meinema³; Vanessa Smith³; Valda Stanevich³; Flavio Sztajnbok³; Maria Teresa Terreri³; Kathryn Torok³; Yosef Uziel³; Nicola Helmus²

¹Asklepios Klinik Nord – Heidberg, Children's pulmonology, Hamburg, Germany; ²Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany; ³jSSc collaborative group, jSSc collaborative group, Hamburg, Germany

Juvenile systemic scleroderma (jSSc) is a rare, but potentially life-threatening disease. Around 45% of the patients develop interstitial lung disease and this can lead to relevant mortality. Pulmonary function tests (PFT). Including forced vital capacity (FVC) and lung carbon monoxide diffusion (DLCO), are key for the screening of interstitial lung disease. PFT require an optimal patient cooperation and coordination. For example, the patient has to hold the breath for 10 seconds. Additionally, the graph of the breath holding maneuver has to be carefully observed, if there is a premature expiration, numbers have to be judged with suspicion. We were interested how in the real world these problems are addressed in children.

Objective

to assess how PFT is assessed in the participating pediatric rheumatologic centers in the juvenile scleroderma inception cohort

Methods

We conducted a survey among the pediatric rheumatologists and associated pediatric pulmonologists, who are participating in the prospective juvenile scleroderma inception cohort (jSScC). We asked them some simple questions about the standard of care regarding assessment of the PFT.

Results

65% (26/40) of the surveyed participants of jSScC responded. From the participating centers 96% (25/26) assess the pulmonary function test in a specific pediatric setting. 65% (17/26) regularly assess DLCO. In 77% (20/26) of the centers the respiratory technician that conducts the PFT judges the level of cooperation of the child and the pediatric pulmonologist, who evaluates the results, also makes a judgement on the reliability of the test. We asked a specific question regarding the duration of the breath holding time setting in the lung function system. 32% (8/25) set the breath holding time under 7 seconds and 8% (2/26) at 7 seconds and 20% (5/25) between 7 and 10 seconds and 28% (7/25) exactly 10 seconds.

Discussion:

We could demonstrate that in 96% of the responding centers PFT are carried out in specialized pediatric pulmonology departments, which are aware of the methodological problems and change their breath holding time to an appropriate time to gain as many reliable tests as possible. There is still a wide range of the applied breath holding time and even in centers carrying for jSSc patients, 23% do not assess DLCO.





Rheumatologie GKJR - Autoimmunität / Kollagenosen

PO 091

Chronische Polyarthritis mit Beginn im 4. Lebensmonat

Anita Heinkele¹; Mohammed Nashawi¹; Friederike Blankenburg¹; Carsten Speckmann²; Stephan Ehl²; Anton Hospach¹

¹Klinikum Stuttgart, Rheumatologie, Stuttgart, Germany; ²Universitätsklinikum Freiburg, Pädiatrische Immunologie, Freiburg, Germany

Fallvorstellung: Wir berichten über eine 1 jährige Patientin, bei der es bereits im Alter von 4 Monaten zu einer ausgeprägten Polyarthritis gekommen ist. Stationäre Vorstellung extern. Nach ausführlicher Diagnostik (GK-MRT, Sonographie, Röntgen, KMP) und nachweislicher Polyarthritis erste Methylprednisolongabe über 3 Tage bei Verdacht auf juvenile idiopathische seronegative Polyarthritis. Daraufhin kurzzeitige Besserung. Im weiteren Verlauf entwickelte das Mädchen ein Exanthem im Gesicht und an der Brust. Keine rezidivierenden Infekte. Familienanamnese: Die Mutter leidet unter einer Alopezia totalis und einer Autoimmunthyreoiditis.

Labor: HLA B 27 negativ, ANA negativ, RF negativ. sIL2 Rezeptor 1928kU/L (Referenzbereich 158-623).

Bildgebung Sonographie / MRT: Polyarthritis mit Tendovaginitis, paraartikuläre Weichteilschwellung. Prominente Lymphknoten inguinal, axillär, iliakal, poplital.

Verlauf: Aufgrund der ungewöhnlich frühen Manifestation einer schweren therapierefraktären Polyarthritis wurde eine molekulargenetische Untersuchung veranlasst (whole-exom screening). Hierbei wurde eine Variante im CTLA4 Gen (CTLA4 c.416A>G; p.Tyr139Cys heterozygot) beschrieben, welche als pathogenetisch relevant eingestuft wurde. Die Mutter ist ebenfalls Trägerin der gleichen Mutation.

Die CTLA4 Defizienz ist eine seltene Erkrankung. Sie tritt bei ungefähr 1 von 10.000 Geburten auf. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant. Das klinische Bild der symptomatischen Mutationsträger ist sehr variabel.

Das CTLA4 Protein verhindert, dass überschießende aktivierende Signale an die T-Zelle gegeben werden (1,3). Bei einer CTLA-4 Defizienz (Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4 Defizienz) kann es zu einer überschießenden und fehlgeleiteten Immunreaktionen, die neben Infektionsanfälligkeit zu Entzündungen und Autoimmunität führen kann (1). Das Risiko für Autoimmunerkrankungen, wie Autoimmunzytopenien (ITP, AIHA), -thyreoiditis und -arthritis ist erhöht. Zur Inhibition der CD28-abhängigen T-Zell-Antwort wurde in Im CCI in Freiburg die Therapie mit Abatacept eingeleitet. Mit diesem Medikament wird das fehlende körpereigene CTLA4 als Medikament zugeführt, womit der Mangel teilweise kompensiert, werden kann. Unter Abatacept Progredienz der Symptomatik. Umstellung auf eine intravenöse Therapie mit einem Antikörper gegen CD20 Zellen (Rituximab). Darunter rückläufige Arthritiszeichen. Aus Sorge vor dem weiteren Verlauf, bei extrem frühen Krankheitsbeginn Planung einer Stammzelltransplantation.

Fazit: Bei ausgeprägter Arthritis im frühen Säuglingsalter bzw. bei Immundefizienz unklarer Ursache sollten monogenetische Erkrankungen wie eine CTLA-4 Defizienz in Betracht gezogen werden.

(1) Oven M. et al., *Frontiers in immunology, Case Report. Preponderance of CTLA4 Variation Associated with autosomal Dominant Immune Dysregulation in the MYPPPY Motif. Published: 23.July 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.01544*

(2) Qi Jiang et al., *Fontiers in Immunology, Review. Doi: 10.3389/fimmu.2021.626193. Funktion and Role of regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis*

(3) B. Grimbacher *Allergy Clin Immunol. 2018 December ; 142(6): 1932–1946. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.055.*

Rheumatologie Investigator Meeting 06.09.21

FV 002

Genetic forms of juvenile-onset SLE in the UK

Amandine Charras¹; Sam Haldenby²; Eve Smith¹; Michael Beresford¹; Christian Hedrich³

¹Institute of Life Course and Medical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK., Department of Women's & Children's Health, Liverpool, United Kingdom; ²Institute of Infection, Veterinary & Ecological Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK., Centre for Genomic Research, Liverpool, United Kingdom; ³University of Liverpool & Department of Rheumatology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Department of Women's and Children's Health, Institute of Life Course and Medical Sciences, Liverpool, United Kingdom

Objectives: Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) affects 15-20% of lupus patients. When compared to adult-onset SLE, it is characterized by increased organ involvement and damage, and higher need for immunosuppressive treatment. Clinical heterogeneity between ethnicities, age groups and individual patients suggest variable pathophysiology. This study aimed at the definition of patient sub-cohorts with "genetic" vs. "classical" SLE to allow individualized care.

Methods: Applying target enrichment and new generation sequencing, jSLE patients (N=348) from the UK JSLE Cohort Study were screened for disease-causing mutations. Findings were integrated with demographic and clinical data, including SLEDAI, pBILAG organ domain and SLICC damage scores.

Results: Approximately 5.5% of jSLE patients carried disease-causing mutations, primarily affecting nucleic acid sensing and metabolism (68%), immune complex clearance (11%), their combination (11%), immune cell (5%) and NFκB signalling (5%). When compared to "classical" SLE, "genetic SLE" patients were younger, and exhibited less organ involvement and damage (neuropsychiatric, haematological, gastrointestinal). Notably, neuropsychiatric involvement developed over time. When compared to the remaining cohort, "genetic SLE" associated with anti-dsDNA antibody positivity at diagnosis, and reduced ANA, anti-LA and anti-Sm antibody positivity at last visit.

Conclusions: Genetic disease accounts for ≥5.5% of jSLE cases and associates with young age at onset, and distinct clinical features. As less commonly present after treatment induction, in "genetic SLE", autoantibody positivity may be a secondary result of tissue damage and explain reduced immune complex-mediated renal and haematological involvement. Routine sequencing will allow for patient stratification, risk assessment, and target-directed treatment with reduced toxicity and increased efficacy.





Rheumatologie Investigator Meeting 06.09.21

FV 003

Bisphosphonate oder TNF-Inhibitoren zur Therapie der Chronisch Nicht-bakteriellen Osteomyelitis (CNO)? – Ergebnisse einer internationalen retrospektiven multizentrischen Studie

Anja Schnabel¹; Mohammed Nashawi²; Catriona Anderson³; Emma Lindell⁴; Peter Fowle⁵; Jo Walsh³; Annika Goldspink⁶; Neil Martin³; Joyce Davidson³; Kamran Mahmood⁷; Anton Hospach²; Liza McCann⁷; Christian Michael Hedrich⁸

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany; ²Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Germany; ³Royal Hospital for Children, Pediatric Rheumatology, Glasgow, United Kingdom; ⁴Crosshouse Hospital, Children's Hospital, Ayrshire, United Kingdom; ⁵Ninewells Hospital, Children's Hospital, Dundee, United Kingdom; ⁶Raigmore Hospital, Children's Hospital, Inverness, United Kingdom; ⁷University of Liverpool & Department of Rheumatology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Department of Rheumatology, Liverpool, United Kingdom; ⁸University of Liverpool & Department of Rheumatology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Department of Women's and Children's Health, Institute of Life Course and Medical Sciences, Liverpool, United Kingdom

Hintergrund.

Die chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO) umfasst ein breites klinisches Spektrum, das von unifokalen zu rekurrenden multifokalen Knochenentzündungen reicht. Die Therapie ist empirisch und umfasst NSAR, Kortikosteroide, klassische Basismedikamente (DMARDs), TNF-Inhibitoren und Bisphosphonate.

Studiendesign.

Anhand einer internationalen, multizentrischen Datenerhebung in Liverpool, Glasgow, Edinburgh, Ayrshire, Dundee (Großbritannien), Dresden und Stuttgart (Deutschland) wurde retrospektiv die Krankheitsaktivität unter Therapie mit Bisphosphonaten und TNF-Inhibitoren (TNFi) zu Beginn und nach 3, 6, 12 und 24 Monaten evaluiert.

Ergebnisse.

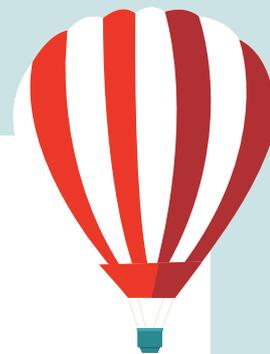
91 Kinder und Jugendliche mit CNO und fehlendem Therapieansprechen auf NSAR erhielten TNFi (n=25; Etanercept/Adalimumab/Infliximab) oder Bisphosphonaten (n=66; Pamidronat). Die Nachbeobachtungszeit betrug 4.6±3.8 Jahre. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei 10.8±2.7 Jahren und unterschied sich nicht zwischen der TNFi- und Bisphosphonatgruppe. Die Mehrzahl der Patienten erhielt zur Diagnosesicherung eine Knochenbiopsie [55/91(60%)] und eine Ganzkörper-Bildgebung (MRT oder Szintigraphie) [76/91(84%)]. Die Kinder der Pamidronatgruppe hatten, im Vergleich zu Patienten in der TNFi Gruppe, häufiger lokale Entzündungszeichen [29(62%) vs 10(45%), p=0.049], Wirbelkörperfrakturen [6(13%) vs 0(0%), p=0.079] und seltener eine begleitende Arthritis [7(17%) vs 11(50%), p=0.002] bzw. chronisch entzündliche Darmerkrankungen [4(18%) vs 2(4%), p=0.056]. Unter Pamidronattherapie wurde ein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen mit kompletter/partieller Remission nach 6 Monaten (n=61, 53%/32%) und 12 Monaten (n=51, 35%/9%) beobachtet.

Aus der Pamidronatgruppe wechselten 19 (29%) Kinder wegen Therapieversagens zu TNFi, wovon 10 Kinder (n=17, 59%) nach 6 Monaten und 8 Kinder (n=12, 67%) nach 12 Monaten in klinischer Remission waren. Umgekehrt wurden nur 3 Patienten der TNFi Gruppe (12%) später mit Bisphosphonaten behandelt.

Schlussfolgerung.

Bei CNO Patienten mit fehlendem Therapieansprechen auf NSAR stellt die immun-modulatorische Therapie mit TNFi oder Bisphosphonaten eine effektive Therapieoption dar. Ein Wechsel von Bisphosphonaten zu TNFi scheint häufiger als umgekehrt. Ein relativ kleiner Teil der Patienten bleibt therapierefraktär, auch nach Versuch beider Optionen. Prospektive Verlaufsbeobachtungen und randomisierte klinische Studien sind notwendig, um evidenzbasierte Therapieempfehlungen aussprechen zu können und Risikofaktoren für Therapie-schwierige Verläufe zu definieren.





Rheumatologie GKJR - Vaskulitis

FV 005

Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): clinical and immunological characteristics of the Berlin cohort

Lisa Ehlers¹; Madeleine Jennings²; Nadine Unterwalder³; Anne Sae Lim von Stuckrad¹; Mike Grünwedel⁴; Karl Skriner²; Tilmann Kallinich¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, Department of Paediatric Pulmonology, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Germany; ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany; ³Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Berlin, Germany, Immunology Department, Berlin, Germany; ⁴DRK Klinikum Westend, Berlin, Germany, Department of Paediatrics, Berlin, Germany

Introduction

The paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) was first described in April 2020 following the first wave of the COVID-19 pandemic as a hyperinflammatory clinical syndrome in children previously infected with SARS-CoV-2. Although the clinical phenotype resembles that of Kawasaki disease, the two syndromes have been shown to be immunologically distinct and the pathogenesis of PIMS-TS is incompletely understood.

Here, we describe the Berlin cohort and provide evidence of the predominance of SARS-CoV-2-specific IgA in patients with PIMS-TS.

Methods

Patients presenting with PIMS-TS between November 2020 and May 2021 were included in the study. The clinical data were analysed retrospectively in comparison with a cohort of previously healthy children presenting with a CRP >130 mg/L due to different diagnoses. We collected serum samples from patients with PIMS-TS and patients previously infected with SARS-CoV-2 who did not develop PIMS-TS. Levels of IgG, IgM and IgA against SARS-CoV-2 spike protein and nucleocapsid protein were measured by ELISA. Additionally, the patients' sera were tested for reactivity with myocardial tissue by indirect immunofluorescence microscopy detecting human IgG.

Results

We identified 16 confirmed cases of PIMS-TS (6F; 10M) of median age 9.5 years (range: 1-19). The cohort presented with the following symptoms: fever (100%), myocardial involvement (100%), rash (76%), conjunctivitis (71%), abdominal pain (59%), mucositis (53%), diarrhoea (47%), cervical lymphadenopathy (41%), and arterial hypotension (35%). Laboratory findings included markedly elevated inflammatory and endothelial parameters as well as an increase in cardiac and liver markers. One patient showed mildly elevated monocytic CD169 expression. All patients were treated with intravenous immunoglobulins and acetylsalicylic acid ± glucocorticoids. One patient was refractory to this regimen and subsequently improved with IL-1 blockade. Another patient with a similar clinical phenotype was SARS-CoV-2-seronegative.

Simultaneously, we identified 41 children who were hospitalised with a CRP >130 mg/L over the same time period. In comparison with this cohort, patients with PIMS-TS showed higher levels of factor VIII (p=0.03), NT-pro BNP (p=0.08) and gamma-GT (p=0.005).

After a median follow-up of 47 days (range: 26-98), many patients showed persistently elevated levels of factor VIII several weeks after resolution of clinical symptoms and normalisation of inflammatory markers.

ELISA analyses revealed significantly elevated levels of SARS-CoV-2-specific IgA in the blood of patients with PIMS-TS in comparison with the SARS-CoV-2 seropositive control group. The serum of one patient showed mild reactivity to myocardial tissue.

Conclusion

In summary, we provide evidence of an immune response to SARS-CoV-2 characterised by elevated IgA levels as well as persistent endothelial activation in patients with PIMS-TS.





Rheumatologie GKJR - Vaskulitis

FV 047

Klinische Präsentation von Patienten mit einem Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 Infection (PIMS): Ergebnisse der Kerndokumentation

Lisa Ehlers¹; Sascha Eulert²; Ralf Trauzeddel³; Kirsten Mönkemöller⁴; Carl Goetzke⁵; Jasmin Kuemmerle-Deschner⁶; Georg Heubner⁷; Jürgen Brunner⁸; Normi Bruck⁹; Kirsten Minden²; Helmut Wittkowski¹⁰; Anton Hospach¹¹; Tilmann Kallinich¹²

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany; ²Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), Epidemiologie, Berlin, Germany; ³Helios Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Germany; ⁴Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Station für chronisch kranke Kinder, Köln, Germany; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany; ⁶Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Tübingen, Germany; ⁷Städtisches Klinikum Dresden, Kinderrheumatologie, Dresden, Germany; ⁸JSSc collaborative group, JSSc collaborative group, Hamburg, Germany; ⁹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Kinderrheumatologie, Dresden, Germany; ¹⁰Universitätsklinikum Münster, Klinik für pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Münster, Germany; ¹¹Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Stuttgart, Germany; ¹²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Germany

Zielsetzung:

Im Mai 2020 wurden erstmalig eine Entität beschrieben, die u.a. als Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 Infection (PIMS) bezeichnet wird.

Im Rahmen der Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher (Kinder-KD) wurden ab Mai 2020 Fälle mit PIMS über ein Zusatzmodul erfasst. Ziel dieser Analyse ist die Beschreibung (i) der klinischen Präsentation, (ii) der eingesetzten Therapeutika und (iii) des Outcomes bei Kindern, die an einem PIMS erkrankt sind.

Methodik:

Berücksichtigt wurden alle Kinder und Jugendlichen, die von kinderrheumatologischen Einrichtungen mit dem Zusatzmodul PIMS der Kinder-KD erfasst wurden.

Ergebnisse/Zusammenfassung:

Bis 18.05.21 wurden 46 Fälle eines PIMS gemeldet (18 w / 28 m). Das mediane Alter bei Symptombeginn lag bei 7 Jahren [1 – 20 J]. Alle Patienten wurden stationär mit einer mittleren Dauer von 10 Tagen [4 – 19] behandelt. In 59% wurde ein positives Testergebnis für eine SARS-CoV-2-Infektion gemeldet.

Die führende klinische Präsentation wurde in 53% als atypisches oder inkomplettes Kawasaki-Syndrom (62% der Pat. 0 – 4 J.), in 30% als klassisches Kawasaki-Syndrom (64% der Pat 5 – 8 J.) und in 16% als toxisches Schock (ähnliches)-Syndrom (44% der Pat. ≥ 14 J.) eingestuft. Die fünf führenden klinischen Symptome bei Vorstellung waren: Fieber (98%), Konjunktivitis (63%), Abgeschlagenheit (61%), polymorphes Exanthem (52%) und Palmar-/Plantarexanthem (48%). Eine arterielle Hypotonie sowie eine Atemnot/Tachypnoe wurde bei jeweils 21% der Patienten beschrieben. Im Mittel hatten die Patienten 7 [3 – 14] Symptome.

In der Diagnostik zeigte sich bei 80% der Pat. eine kardiale (32% Perikarditis/-erguß, 22% Myokarditis, 22% Dilatation der Koronararien), bei 52% eine gastrointestinale (15% Hepatomegalie,

11% mesenteriale Lymphadenopathie, 11% Aszites) und bei 39% eine pulmonale Beteiligung (24% Pleuraerguss, 7% Pneumonie). 2 Patienten entwickelten eine Nierenfunktionsstörung, 1 Patient zeigte Zeichen einer Enzephalitis.

Die Patienten zeigten deutlich erhöhte Werte für Entzündungsmarker (mittleres CRP 152 mg/l [7.5 – 349], Procalcitonin 5.5 µg/l [0.16 – 28.1]), D-Dimere (4.0 mg/l [0.8 – 16]) und NT-pro BNP (5909 ng/l [3 – 49838]). Patienten, die auf einer Normalstation behandelt wurden, wiesen niedrigere Entzündungsmarker auf als auf einer Intensivstation versorgte (mittleres CRP 119 mg/l vs. 198 mg/l; NT-pro-BNP 3406 vs. 11273). Auffallend war eine Zunahme der mittleren CRP-Konzentration mit dem Alter (One-way ANOVA $p < .002$). Dies ist im Einklang mit der Beobachtung, dass ältere Kinder häufiger auf Intensivstationen betreut wurden (Intensivstation: 0 – 4 Jahre: 15%; 5 - 8 Jahre: 21%; 9 – 13 Jahre: 70%, ≥ 14 J. 55%).

97% der Pat. wurden mit IVIG, 74% mit Steroiden, 72% mit ASS und 7% mit Anakinra therapiert.

Bei 86% der Fälle wurde eine komplette Wiederherstellung des Gesundheitszustandes angegeben, 9% waren zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt.





Rheumatologie GKJR - Vaskulitis

FV 053

Rezidivierender pädiatrischer Stroke bei therapieschwieriger, progressiver zerebraler Vaskulitis (cPACNS)

Lissy Tille¹; Normi Brück¹; Maja von der Hagen²; Ralf Knöfler³; Ronald Sträter⁴; Gabriele Hahn⁵; Martin Smitka⁶; Anja Schnabel¹

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Pädiatrische Rheumatologie, Dresden, Germany; ²Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Abteilung für Neuropädiatrie, Dresden, Germany; ³Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Pädiatrische Hämostaseologie, Dresden, Germany; ⁴Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster, Germany; ⁵Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Abteilung für Kinderradiologie, Dresden, Germany; ⁶Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland, Abteilung für Neuropädiatrie, Dresden, Germany

Hintergrund

Die primäre zerebrale Vaskulitis (cPACNS) ist eine seltene Differentialdiagnose des pädiatrischen ischämischen Schlaganfalls. Die Pathogenese ist nicht abschließend verstanden. Die Kombinationstherapie besteht aus Immunsuppression und Antikoagulation bzw. Thrombozytenfunktionshemmung. Bei fehlenden Behandlungsleitlinien sind therapierefraktäre Verläufe eine Herausforderung.

Verlauf

Wir berichten den Verlauf einer cPACNS über 24 Monate. Der Indexpatient erlitt einen ersten symptomatischen zerebralen Infarkt im Alter von 8 Jahren. Initial imponierten eine Hemiparese links mit Parästhesien der unteren Extremität. Die MRT ergab ein mehrzeitiges infra- und supratentorielles Multiinfarktgeschehen im vertebro-basilär-posterioren Stromgebiet. MR-angiographische Kaliberschwankungen der Art. cerebri posterior und der Art. vertebralis rechts ließen eine ursächliche Vaskulitis vermuten. Infektiöse, metabolische, autoinflammatorische/autoimmune, hämostaseologische und genetische (CADASIL, DADA2) Ursachen konnten ausgeschlossen werden.

Es wurde die Therapie mit Methylprednisolon (MPS), Mycophenolat-Mofetil (MMF), oralem Prednisolon sowie eine duale Plättchenaggregationshemmung (ASS, Clopidogrel) eingeleitet. Unter Prednisolonreduktion kam es nach 4 Monaten zu einem erneuten Insult (Hemiparese rechts, Aphasie) mit Infarktarealen der Pons bds. und cerebellär rechts bei Stenosierung der Art. basilaris. Entsprechend des BrainWorks CNS Vasculitis Protocol 2015 wurde bei progressivem Verlauf auf Cyclophosphamid (Cyc) und hochdosierte Steroide umgestellt. Bei Nachweis eines erworbenen inkompletten Fanconi-Syndroms (a.e. Cyc-assoziiert) musste nach 1. Cyc-Gabe auf Infliximab, Methotrexat und Prednisolon umgestellt werden. Darunter zeigte sich der Junge abgesehen von einer beinbetonten spastischen Hemiparese rechts neurologisch rehabilitiert und ohne neue Infarktareale im MRT-Verlauf.

16 Monate nach erstem Infarkt fiel im MRT eine progrediente Stenosierung der zuvor

stabilisierten Art. basilaris auf. Es erfolgte die Therapieintensivierung mit 6 Zyklen Cyc und MPS unter nephroprotektiven Maßnahmen. Darunter konnte eine Zunahme der Kaliberweite bei bestehender irregulärer Gefäßwandung der Art. basilaris erzielt und auf eine Remissionserhaltende Therapie (MMF) umgestellt werden. Die klinischen und bildgebenden Befunde blieben bis 24 Monate nach Erstinfarkt stabil.

Die weitere genetische Aufarbeitung ergab Befunde mit Heterozygotie im NF1-Gen, im PROS1-Gen (Protein S-Defizienz) und RNF213-Gen (Moya-Moya-Assoziation), deren Bedeutung für die Genese unklar ist.

Schlussfolgerung

Dieser Fall einer therapieschwierigen cPACNS demonstriert, in Anbetracht fehlender Evidenz-basierter Diagnostik- und Therapieempfehlungen, die Notwendigkeit des individuell angepassten und interdisziplinär abgestimmten Vorgehens. Entscheidungen zum Therapiemanagement, Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen und die breite Differentialdiagnostik stellen eine große Herausforderung dar.





Rheumatologie GKJR - Vaskulitis

PO 092

Cardiac pathology and outcomes vary between Kawasaki Disease and PIMS-TS

Susanna Felsenstein¹; Phuoc Duong²; Clare Pain³; Christian Hedrich⁴

¹Alder Hey Children's NHS Foundation Trust Hospital, Liverpool L14 5AB, UK, Department of Infectious Diseases, Liverpool, United Kingdom; ²Alder Hey Children's NHS Foundation Trust Hospital, Liverpool L14 5AB, UK, Cardiology, Liverpool, United Kingdom; ³Alder Hey Children's NHS Foundation Trust Hospital, Liverpool L14 5AB, UK, Rheumatology, Liverpool, United Kingdom; ⁴University of Liverpool & Department of Rheumatology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Department of Women's and Children's Health, Institute of Life Course and Medical Sciences, Liverpool, United Kingdom

Overlapping clinical features promoted the discussion of whether Kawasaki disease (KD) and PIMS-TS share pathophysiological features and disease outcomes.

Medical records from English patients with KD (2015-02/20, N=27) and PIMS-TS (02/2020-21, N=34) were accessed to extract information. Children with PIMS-TS were older and more frequently of minority ethnicity background. PIMS-TS patients more commonly exhibited cytopenias and hyperferritinemia, which associated with diffuse cardiac involvement and functional impairment. In some PIMS-TS cases, cardiac pathology developed late, but outcomes were more favorable. In both, KD and PIMS-TS, baseline coronary diameter was a predictor of outcomes. PIMS-TS treatment more frequently included respiratory and cardiovascular support, and corticosteroids with IVIG.

Cardiac involvement in PIMS-TS may be the result of a cytokine storm. Though more severe and diffuse when compared to KD, cardiac involvement of PIMS-TS has a more favorable prognosis, which may, after recovery, mitigate the need for long-term follow up.