

Kinder mit rheumatischen Erkrankungen

Wolfgang Emminger

Kinderrheumaambulanz

Klinische Abteilung für pädiatrische Nephrologie
und Gastroenterologie



RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN

Juvenile idiopathische Arthritis

Schmerzen

Schwellung

Bewegungseinschränkung

Überwärmung

Fast nie: Rötung

**Definition der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)
nach ILAR (Int. League of Associations for Rheumatology)**

(statt früher juvenile chronische Arthritis, juvenile rheumatoide Arthritis)

- Beginn < 16 Jahre
- **> 6 Wochen Dauer** als persistierende Arthritis nach Ausschluß anderer Ursachen
- Subtyp: Definition nach 6 Monaten Dauer
- Verlauf: was passiert nach den ersten 6 Monaten ?

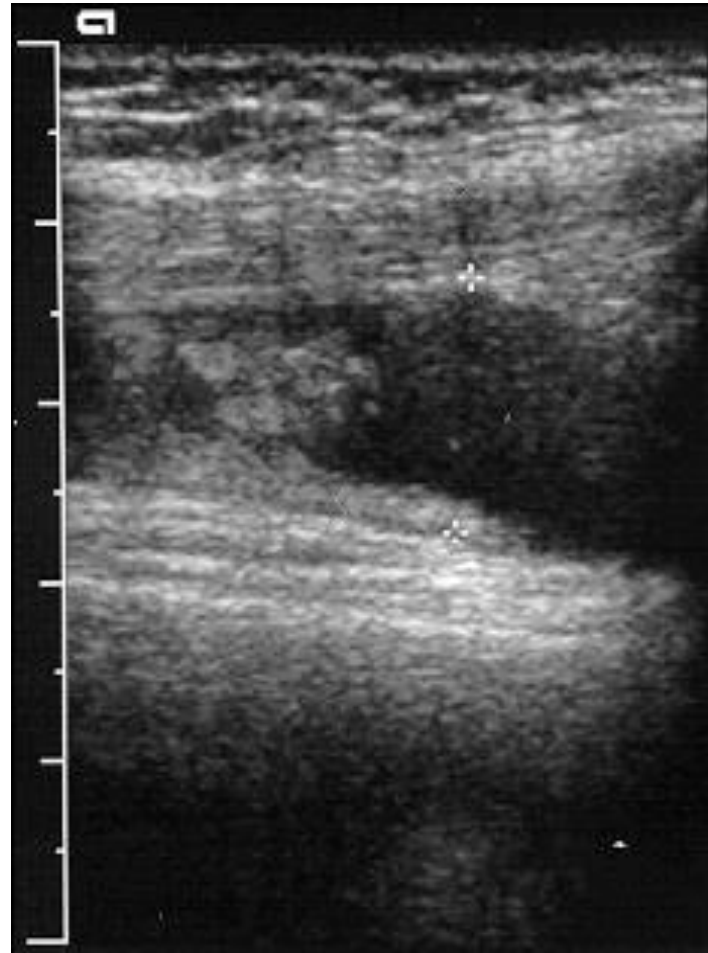
Genetische Prädisposition

Niehuis T

- **verschiedene Fehler, kein einheitliches Muster**
- z.B. Polymorphismus in der Region, die die Regulation des **interferon** regulatory factor 1 betrifft
- Polymorphismen der phosphorylierenden **Tyrosinphosphatase** PTPN22 (auch bei anderen Autoimmunerkrankungen)
- T-Zellantwort nach AG-Stimulation reduziert
- B-Zellen verringert stimulierbar
- Einstrom von Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und dendritischen Zellen in das Gelenk.
- Prägung der T-Zellen zu **autoreaktiven T-Zellen**, spezifisches Autoantigen nicht belegt.
- **Autoreaktivität unzureichend gehemmt.**

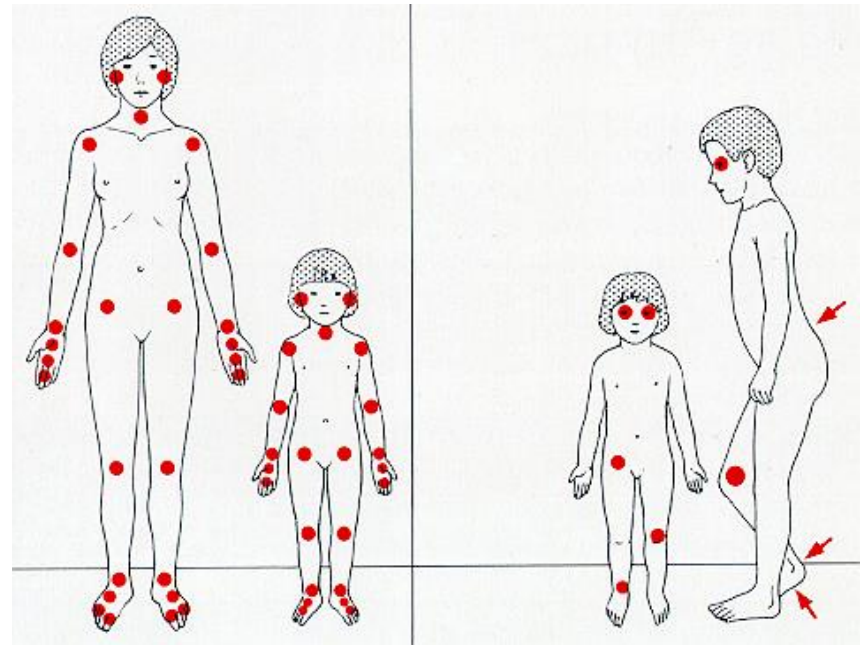
JIA

- Verbreiterung/Hyperplasie der Synovia, Erguß



JIA

- Links symmetrische Polyarthrititis
- Rechts Oligoarthrititis (cave: Uveitis)



Juvenile idiopathische Arthritis

- **Schwellung** des linken Kniegelenks, **Überwärmung**, **Bewegungseinschränkung**, **Erguß**, **keine Rötung**
- **> 6 Wochen**
- **Prävalenz: 1-2/10.000**
- *slide: Dannecker GE Horm Res 2009;72(suppl1):4-12*



Fig. 1. Oligoarthritis affecting left knee and right ankle. Note flexion of left knee due to difference in leg length.

Spaltlampenuntersuchung (ANA positive oligoarthritis type 1)

*Heiligenhaus A, DtschArzteblInt 2015;112:92-100
in den ersten zwei Jahren am besten alle 6 Wochen*

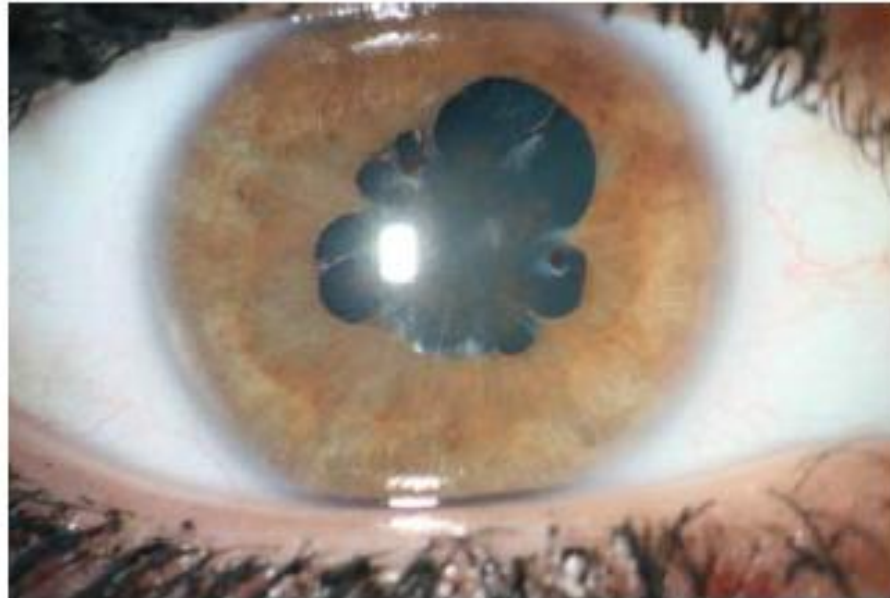
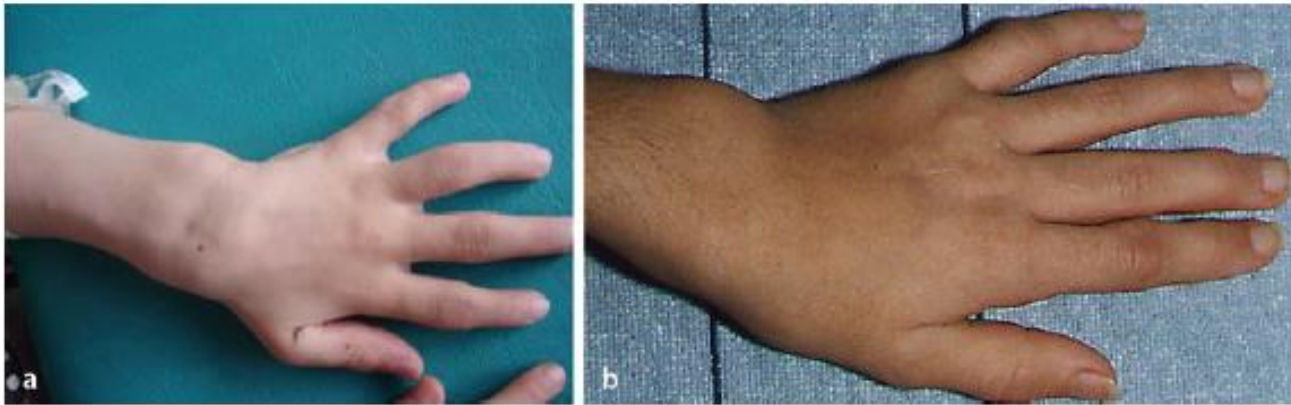


Figure 1: Split lamp finding in a 6 year old girl with JIA-associated uveitis. Posterior synechiae and cataract. Typically, no external irritation is visible

Seronegative Polyarthritis, aktiv: Handgelenke, MCP, PIP, die DIPs meist
ausgespart

Horneff G Z Rheumatol 2010;69:719-37



Destruktion der Knochen des rechten Handgelenks
Ravelli A, Martini A. Lancet 2007;369:767-78



Figure 7: Wrist radiograph of a patient with unilateral wrist synovitis showing progressive destructive changes in the right side

Dactylitis



Figure 6: Dactylitis in a girl with psoriatic arthritis

Ravelli A, Martini A. Lancet 2007;369:767-78

ILAR (Int. League of Associations for Rheumatology) Classification of JIA. Second revision, Edmonton, 2001

J Rheumatol 2004;31:2 pp390-392

Beginn	Klinik	Subtypen	Assoziiert
Systemisch	Fieber (mind. 2 Wochen), flüchtiges lachsfarbenes Exanthem , extraartikuläre Manifestationen	Keine	Organomegalie, Lymphadenopathie manchmal Serositis
Oligoartikulär	<5 Gelenke in den ersten 6 Monaten Persistierende OA Extended OA (mehr als 4 Gelenke nach den ersten 6 Monaten)	Frühkindlich	Weiblich, ANA, chronische Uveitis
Polyartikulär	>= 5 Gelenke in ersten 6 Monaten	RF negativ RF positiv (2x positiv nach mind. 3 Mon)	Späte Kindheit, ähnlich Erwachsenen, seltener

<p>Psoriasisarthritis</p>	<p>Arthritis <u>und</u> Psoriasis oder Arthritis <u>und mindestens 2 Kriterien</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Daktylitis</u> • <i>Nail pitting (Nagelgrübchen) oder Onycholyse</i> • <u>Psoriasis bei Verwandter/m 1. Grades</u>
<p>Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)</p>	<p>Arthritis <u>und</u> Enthesitis oder</p> <p>Arthritis <u>oder</u> Enthesitis <u>und mindestens 2 Kriterien</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sacroiliakalschmerz +/- Lumbosakralschmerz (entzündlicher Rückenschmerz)</u> • <u>HLA-B27</u> • <u>Männl. Arthritis > 6J</u> • <i>Akute (sympt.) ant. Uveitis</i> • <i>Verw. 1. Grades:</i> ankylos. Spondylitis, EAA, Sacroiliitis mit chron. inflamm. Darmerkrankung, Reiter Syndrom, akute anteriore Uveitis
<p>Undifferenzierte Arthritis</p>	<p>Fällt in keine erwähnte Kategorie <u>oder</u> paßt in 2 oder mehrere Kategorien</p>


Nur im Kindesalter

Frühe Oligoarthritis oder Monarthritis

- **Meist ANA positiv**
- Hohe Neigung zu **chronischer Uveitis**
- Mädchenwendig
- **Häufig Langzeitremissionen**, Beginn < 6 Jahre
- **Wiedererlangen der immunologischen Toleranz**



Clinical features of children with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis / juvenile spondyloarthritis followed in a French tertiary care pediatric rheumatology centre

Maxime Goirand^{1,2,9*} , Sylvain Breton³, Frédéric Chevallier⁴, Ngoc-Phoi Duong^{1,5}, Florence Uettwiller^{1,6}, Isabelle Melki^{1,6,7,8}, Richard Mouy^{1,6}, Carine Wouters^{1,6}, Brigitte Bader-Meunier^{1,6}, Chantal Job-Deslandre¹ and Pierre Quartier^{1,2,6}



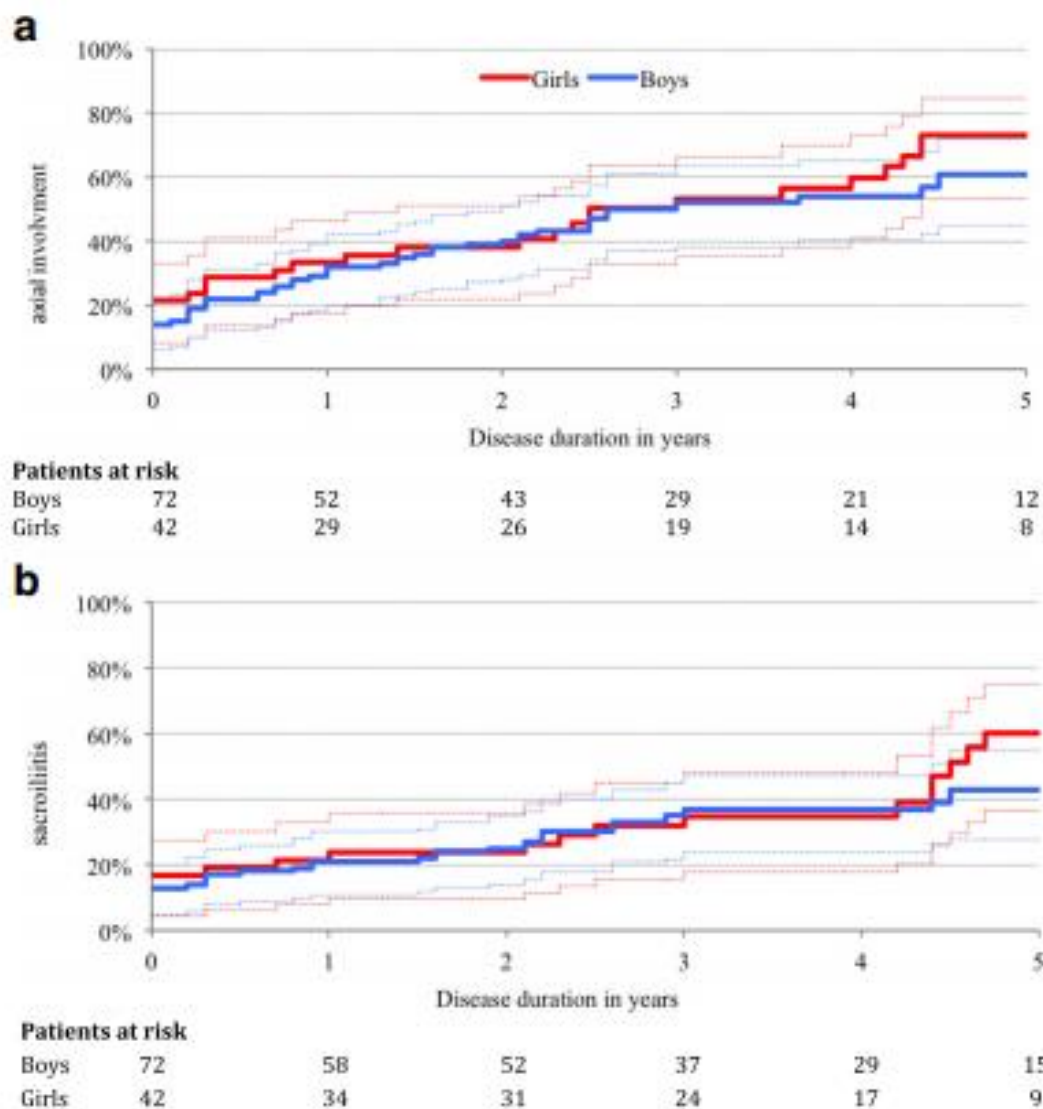


Fig. 2 Evolution of axial disease prevalence. **a** Axial involvement (defined as: 1) inflammatory low back pain or inflammatory dorsal pain lasting for more than one month; 2) limited spine mobility; 3) sacroiliac pain at examination or intermittent buttock pain; or 4) presence of axial disease by imagery.). **b** Sacroiliitis Axial involvement was rare in the first years of the disease with a progressive linear increase in its prevalence up to 60 to 70% after five years

Rezente genetische Daten, demographische und klinische Daten bedeuten eher
4 Cluster über Kinder, Jugendliche und Erwachsene verteilt

Nigrovic PA et al. Arthritis Rheumatol 2018;70(1).doi:10.1002/art.40350

- **Seronegative Formen (juvenile Oligoarthritis und PolyJIA und seronegative RA):**
- juvenile Oligoarthritis, die sich ausbreitet ähnelt RF-negativer RA der Erwachsenen (HLA-DRB1), auch andere gemeinsame HLA Assoziationen

- **Seropositive RA (= RF positiv):**
- Klinisch: Kinder und Erwachsene mit vergleichbarem Gelenkbefall, kaum medikamentenfreie Remissionen, je früher desto schwerer
- Genetisch RF pos JIA hat mehr Gemeinsamkeiten mit Erwachsenen RA als mit anderen JIA-Formen (Hinks A et al. Arthritis & Rheumatology 2018;70:957-962)

Kinder und Erwachsene

- **Spondylarthritis inclusive ankylosierender Spondylitis und Psoriasisarthritis**
- Klinisch: ältere Kinder, intermittierende Aktivitäten, **HLA-B*27**
- distale Phalangealgelenke, Daktylitis, Beingelenke, Entzündungen von Knochen, Colon, Haut
- Enthesitis, Synovitis, WS-Befalle, Sacroiliacalgelenke, Psoriasisarthritis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, ankylosierende Spondylitis

- Subklinische gastrointestinale Inflammation, Darmmikrobiom
- Darmassoziierte lymphoide Zellen an Enthesienansätzen (bilden IL-17 und IL-22)
- IL-17 erhöht (Aggarwal et al, 2008)
- yd-T Zellen mit erhöhter IL-17 und IL-23 R Expression

Subclinical gut inflammation in the pathogenesis of spondylarthritis

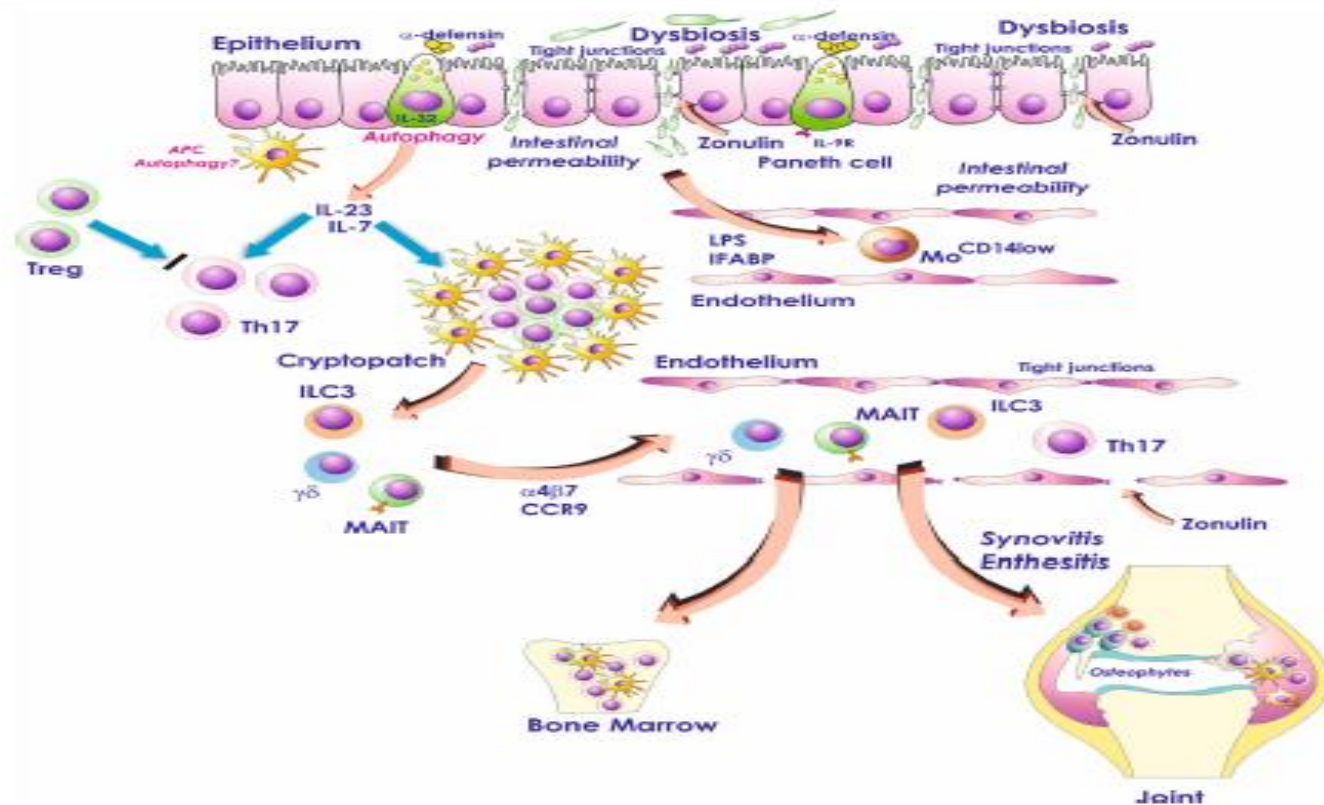


FIGURE 1 | Role of the gut inflammation in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. Dysbiosis, occurring in the gut of AS patients, activates Paneth cells to produce antimicrobial peptides and possibly modulates the production of IL-23. Dysbiosis is also associated with zonulin-dependent alteration of both gut-epithelial barrier and gut-vascular barrier. The presence of altered epithelial and endothelial permeability is followed by the translocation in the systemic circulation of bacterial products such as lipopolysaccharide (LPS) and intestinal fatty acid binding protein (IFABP). These bacterial products may downregulate the expression of CD14 on circulating monocytes leading to an "anergic" phenotype. In the gut, IL-23 may induce the expansion of innate immune cells such as mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, $\gamma\delta$ T cells, and innate lymphoid cells of group 3 (ILC3) that through the interaction with MAAdCAM1 may recirculate from the gut to the sites of AS active inflammation.

Kinder und Erwachsene EAA und Psoriasisarthritis

Wahrscheinlich weniger wichtig: Zahl der Gelenke

Wichtiger: wann Beginn?

- **Früher Beginn = mädchenwendig, ANA positiv, chronische Uveitis, HLA-DR8, asymmetrisch, extrem häufig: Dactylitis (bis 100 %)**
- **Später Beginn: öfter Psoriasis der Haut, Enthesitis, WS-Erkrankung**
- **Psoriasis der Haut kann bis zu 15 Jahre später nachkommen (oft erst im Erwachsenenalter)**

Therapiebeginn = NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)

- **FDA: Naproxen, Ibuprofen, Tometin, Cholin Magnesium Trisalicylat**
- **Naproxen (Proxen):** 15 mg/kg/die in 2 ED
- **Ibuprofen** (Nurofen, Nureflex): 30 mg/kg/d in 2-3 ED
- **Diclofenac** (Voltaren): 2-3 mg/kg/d in 2-3 ED
(Indometacin)

- Zusätzlich: **Cool Packs**

- **Bei Verdacht auf JIA:**
- Kontaktaufnahme mit Spezialambulanz für Pädiatrische Rheumatologie
- Absprache mit Kinderrheumatologen bzg. Soforttherapie
- immer sofort ophthalmologische Untersuchung mit Spaltlampe (Uveitis)

- **Allerdings: NSAR: kein Einfluß auf Knorpel- und Knochenabbau !**

Medikamentöse Therapien für alle JIA-Formen

- Bei allen Formen: **NSAR, i.a. Glucocorticoide, syst. Glucocorticoide**
- **Methotrexat** (ev. Sulfasalazin, ev. Leflunomid, letzteres nicht zugelassen)
- **Biologika**: TNF-Blockade, IL-1 – oder IL-6 Blockade, Abatacept (CTL A4-IgG)

Therapie

- **Medikamentöse Therapie:** NSAR, Basismedikamente (Methotrexat), Immunsuppressiva, Glukokortikoide
- **Physikalisch:** Krankengymnastik, Ergotherapie, phys. Maßnahmen, Orthesen, Hilfsmittel
- **Operationen:** Synovektomie, Korrektur von Deformitäten, Gelenkersatz, Arthrodesen
- **Sozialpädiatrisch:** psychologisch, sozialpädagogisch, schulische Integration, berufliche Förderung und Eingliederung, finanzieller Ausgleich, Musik-, Mal- und Lachtherapie

Intraartikuläre Corticosteroide

- Wenn Gelenke „aus der Reihe tanzen“
- Vermindert asymmetrisches Längenwachstum
- Setzt kumulative NSAR Dosen herab

- Remissionsrate: etwa 80%
- Nach 6 Monaten: > 60% der Kniegelenke in Remission
- Beugt asymmetrischem Längenwachstum vor !
- MRT nach 13 Monaten: erhaltene Knorpelintegrität

(Huppertz HI, Pfüller H: J Rheumatol 1997;24:1833-7)

Methotrexat

- Folsäureantagonist, inhibiert Dihydrofolatreduktase - **hemmt de novo Synthese von Purin und Pyrimidinvorläufern für DNA und RNA**, Methionin-Homocystein Zyklus gehemmt (Donator für Methylgruppen zur **Methylierung von DNA, RNA Proteinen** u.a.) - **Adenosinüberproduktion.**
- Polyartikuläre und systemische JIA, extended Oligoarthritis
- Refraktäre Uveitis
- **NW: Magen-Darmunverträglichkeit, Leber: milde Leberfunktionsstörungen**, keine Leberfibrose, möglich: Makrophagenaktivierungssyndrom bei systemischer Form, Lymphom ?
- **MTX (15 mg/m² vs 30 mg/m² pro Woche) s.c.**
Ruperto N et al Arthritis & Rheumatism, 2004, 50;7:2191-2201
- 595 Patienten
- ACR 30% Besserung: kein signifikanter Unterschied
- Daher: **> 15 mg/m² s.c./Woche bringt keine bessere Response.**

Methotrexate

- Most commonly used DMARD for JIA
- Binds dihydrofolate reductase (DHFR)
- Inhibits thymidylate synthase and interferes with the metabolic transfer of single carbon units in methylation reaction (especially those involved in synthesis of thymidylate and purine deoxynucleosides which are essential components of DNA)
- Interferes with de novo purine biosynthesis by inhibition of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR) transformylase, an enzyme in the purine biosynthetic pathway.
- Intracellular MTX-glu derivatives may be the true active anti-inflammatory agents
- Inhibition of thymidylate synthetase interferes with DNA synthesis in actively dividing cells
- Increase of AICAR enzyme system (key part in the purine metabolism of the cell) leads to enhanced release of adenosine into the blood – interacts with specific cell surface receptors (= antiinflammatory effect).

- *Cutolo M Ann Rheum Dis 2001;60:729-35*

TNF-Inhibitor Etanercept

- Wenn MTX nicht vertragen wird
- Wenn MTX ungenügend wirksam ist

- TNF-Inhibitor, kein Antikörper
- 2x pro Woche s.c.

Wahrscheinlichkeit für Inaktivität oder Remission unter Etanercept (Horneff et al.) bei fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit von MTX

	Inaktivität	Remission
• soJIA	35%	26% (Etanercept nicht gut wirksam, andere Biologika verabreichen)
• RF- Polyarthrit	45%	25%
• RF+ Polyarthrit	42%	19%
• Oligo, pers	53%	30%
• Oligo, ext	55%	28%
• EAA	54%	32%
• Psor.A	61%	33%
• unklass. JIA	44%	24%

10 Jahre Erfahrung im deutschen Etanercept Register

G. Horneff

- ab 2010: Etanercept bereits in den ersten beiden Jahren: 17% auf 53%
- 2007-2010: SAE 0,00 – 0,02/Patientenjahr und hier nur wenn zusätzlich Methotrexat oder Corticosteroid systemisch verabreicht wird
- schwerwiegende Infektionen: 1/100 Patientenjahre
- Lymphome:
- USA Kohortenstudie 3605 JIA Patienten ohne Biologika: gesteigertes Risiko von 4,0 (95%-KI: 2,6-6,0) für die JIA Patienten. JIA per se mit mehr Lymphomen verbunden.

Adalimumab

- humaner monoklonaler a-TNF AK
- 1. zugelassener TNF Antikörper bei Kindern
- s.c.
- alle 2 Wochen
- > 2 Jahre

Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis

Daniel J. Lovell, M.D., M.P.H., Nicolino Ruperto, M.D., M.P.H.,
Steven Goodman, M.D., Andreas Reiff, M.D., Lawrence Jung, M.D.,
Katerina Jarosova, M.U.Dr., Dana Nemcova, M.D., Richard Mouy, M.D.,
Christy Sandborg, M.D., John Bohnsack, M.D., Dirk Elewaut, M.D., Ph.D.,
Ivan Foeldvari, M.D., Valeria Gerloni, M.D., Jozef Rovensky, M.D., Ph.D.,
Kirsten Minden, M.D., Richard K. Vehe, M.D., L. Wagner Weiner, M.D.,
Gerd Horneff, M.D., Hans-Iko Huppertz, M.D., Nancy Y. Olson, M.D.,
John R. Medich, Ph.D., Roberto Carcereri-De-Prati, M.D.,
Melissa J. McIlraith, Ph.D., Edward H. Giannini, M.Sc., Dr.P.H.,
and Alberto Martini, M.D., for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study
Group and the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation

NEJM 2008;359:810-20

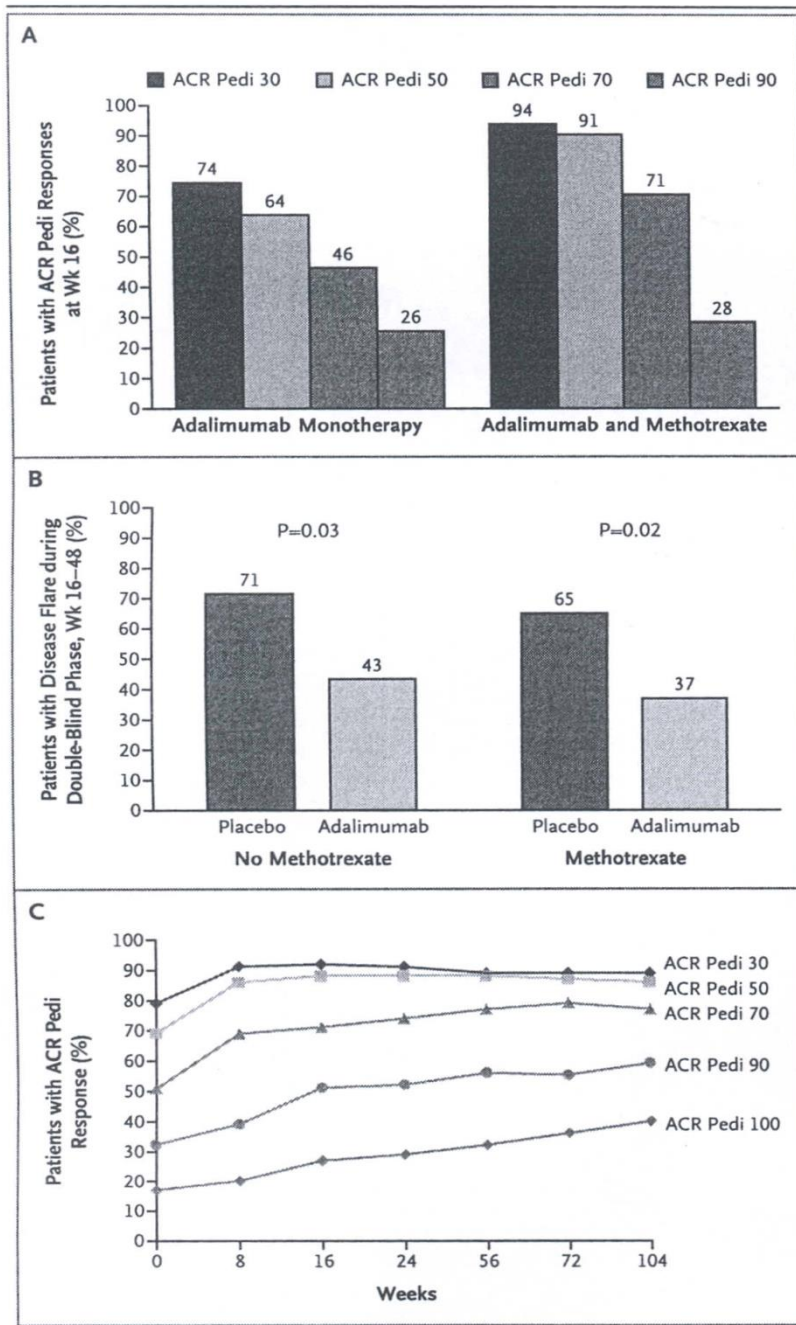


Figure 2. Response to Treatment.

Panel A shows American College of Rheumatology Pediatric (ACR Pedi) response levels among patients receiving open-label adalimumab at week 16 according to whether they were or were not receiving methotrexate. ACR Pedi 30, 50, 70, and 90 responses are defined as improvements of at least 30%, 50%, 70%, and 90%, respectively, in at least three of the six core criteria for juvenile rheumatoid arthritis, with worsening of 30% or more in no more than one criterion. Panel B shows the percentages of patients in the placebo and adalimumab groups with disease flare during the double-blind phase of the study (weeks 16 through 48). Panel C shows ACR Pedi 30, 50, 70, 90, and 100 responses during the first 104 weeks of the open-label extension phase regardless of whether adalimumab was dosed according to body-surface area or body weight. The data are from the intention-to-treat population of 128 patients who entered the open-label extension phase of the study; for missing values, the last observation was carried forward.

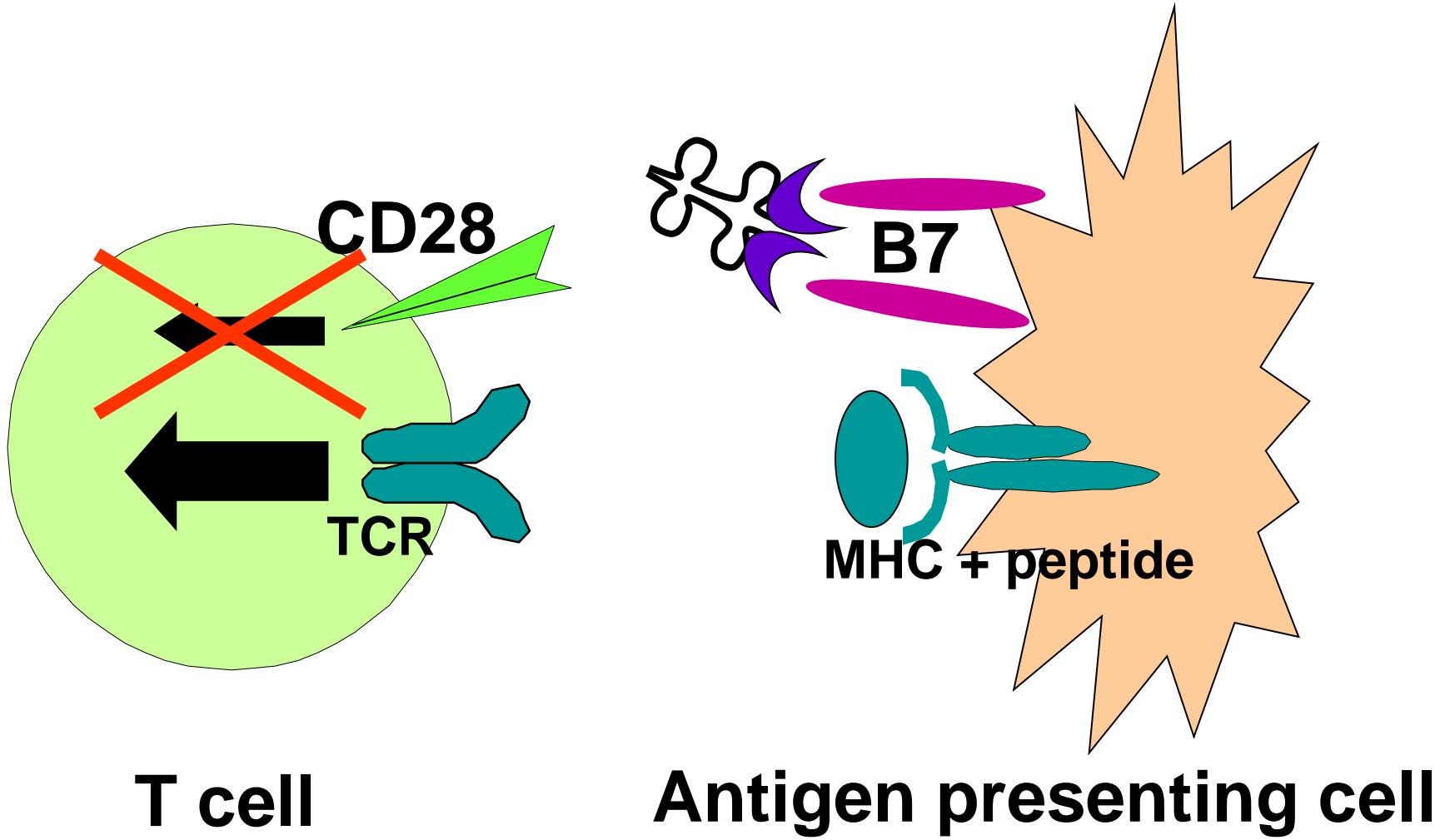
Golimumab

- TNF-AK
- ein Mal im Monat s.c.

Abatacept

- CTLA4-IgG
- zugelassen für JIA nach Versagen von einem TNF-Hemmer/-antikörper
- i.v., S.C.

CTLA4-Ig binds to B7 molecules and inhibits CD28-B7 interactions; suppresses T cell response



Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial

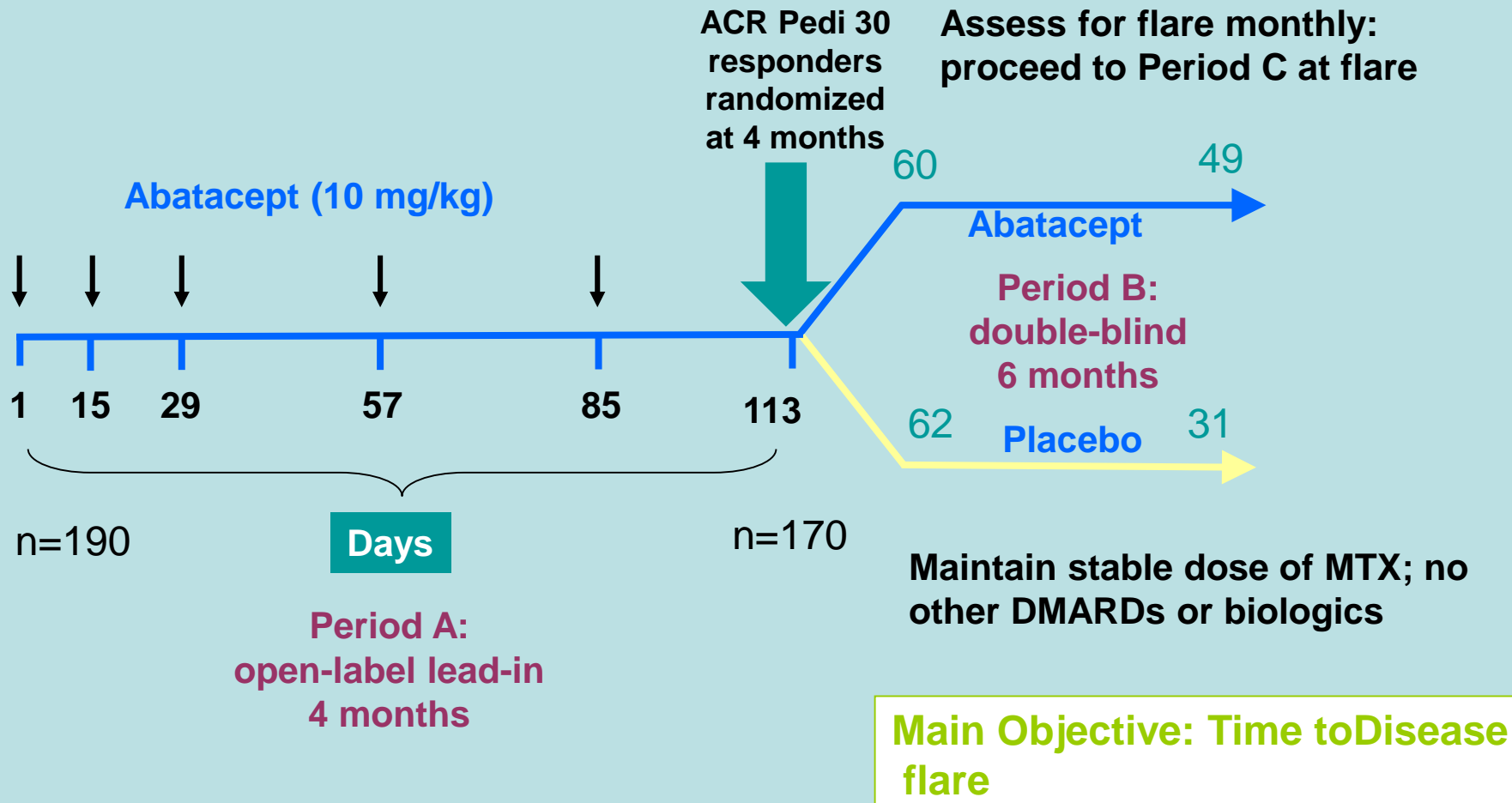


Nicolino Ruperto*, Daniel J Lovell*, Pierre Quartier, Eliana Paz, Nadina Rubio-Pérez, Clovis A Silva, Carlos Abud-Mendoza, Ruben Burgos-Vargas, Valeria Gerloni, Jose A Melo-Gomes, Claudia Saad-Magalhães, Flavio Sztajnbock, Claudia Goldenstein-Schainberg, Morton Scheinberg, Immaculada Calvo Penades, Michael Fischbach, Javier Orozco, Philip J Hashkes, Christine Hom, Lawrence Jung, Loredana Lepore, Sheila Oliveira, Carol A Wallace, Leonard H Sigal, Alan J Block, Allison Covucci, Alberto Martini, Edward H Giannini, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG)

*Fusion von CTLA4 mit Fcy eines Ig
hemmt Verstärkersignaltransduktion, bindet an CD80/86 auf
AG präsentierenden Zellen und an CTLA4 auf T-Zellen
Lancet 2008;372:383-91*

Study design

Period B



JIA – Ziele der Therapie: Schmerzreduktion, Entzündungshemmung – Funktionserhaltung, normales Wachstum

- **Physikalische Therapie/Ergotherapie:**
- Aktive und passive Bewegungsübungen täglich
- Erhaltung der Gelenkfunktion
- Wiederherstellung des Gelenkumfangs
- Vermeidung der Osteoporose
- Vermeidung der Inaktivitätsatrophie von Muskulatur und Bandapparat
- **Schule:** Sportliche Betätigung ohne Notenstreß
- **OP:** Synovektomie als Letztmaßnahme
- **Hüftgelenkzerstörung:** künstliches Hüftgelenk
- **Mikrogenie:** Kieferorthopädie, Spange
- **Augenuntersuchungen** zum Erkennen der chronischen Uveitis



Versorgungsepidemiologie Deutschland

Minden K. Juvenile idiopathische Arthritis UNI-MED 2009

- 60 Kinderrheumaambulanzen, vorwiegend an größeren Krankenhäusern
- 75 Kinder- und Jugendrheumatologen an akademischen Lehrkrankenhäusern
- Rückgang der stationären Behandlungshäufigkeit und Verweildauer
- 4 Fachkliniken und –abteilungen unter Einschluß multidisziplinärer Betreuung, Hilfsmittelversorgung
- neue innovative Medikamente
- **im Mittel 4 Jahre kranke Kinder sind in den letzten 10 Jahren weniger schwer krank als im Jahr 1998**
- **2002: 1/3 der 20-35jährigen mit aktiver JIA krankheitsbedingt für durchschnittlich 28 Tage pro Jahr arbeitsunfähig, 5% frühberentet.**
- Kosten pro Jahr Behandlung: 3.500 Euro pro Jahr bei Erwachsenen mit JIA.
- Kindesalter: 4.500 Euro pro Patient und Jahr

Systemische Beteiligung bei juveniler idiopathischer Arthritis (soJIA, M. Still)

- Beginn < 5 Jahre
- Fieberlänge > 30 Tage
- Täglich hohes Fieber
- Exanthem, Lymphknotenvergrößerung,
Serositis Hepatosplenomegalie, Arthritis
(symmetrisch), Subsepsis allergica
Wissler
- Hohe BSG

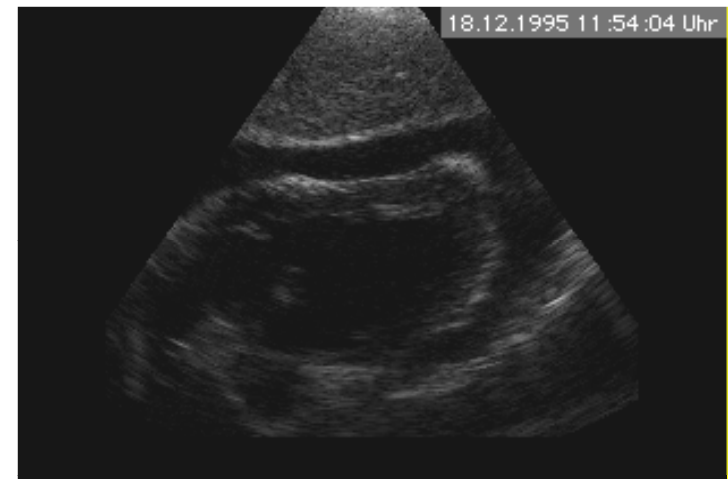
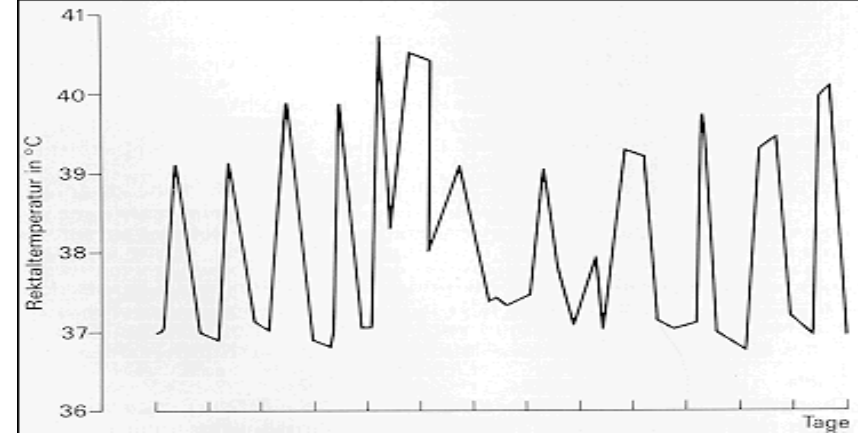
Kinder und Erwachsene (soJIA, aoSD)

- **Systemische Arthritis**
- Vergleichbares Inflammationsmuster (biphasisch: zuerst angeborene Immunität IL-6, IL-8, S100A8/A9, s100A12, IL-1 β , dann adaptatives Immunsystem- Chronizität)
- Schwere Arthritis
- Risiko eines MAS
- Hohes Ferritin und D-Dimer, Fieber, Exanthem, Ergüsse
- Hohe IL-18 Werte: >1500 μ g/ml (Spez 0,976, Sens 0,800)
- periphere Genexpressionssignaturen ähnlich
- Spricht auf dieselben Biologika an (IL-1 Rezeptorantagonist, IL-1 β Antikörper, IL-6 Rezeptorantikörper)
- **Hohe Remissionswahrscheinlichkeit**

SoJIA

- < 5 Jahre, Diagnose < 16 years
- schmerzende/geschwollene Gelenke (Arthralgie, Arthritis) und systemische Entzündung: Fieber, Exanthem, Myalgien, Lymphadenopathie, Splenomegalie, Serositis, Leukozytose, Linksverschiebung, meist extrem erhöhte SKG, und sehr hohes CRP, Ferritinerhöhung

- *CD Pädiatrie Müller Radke*



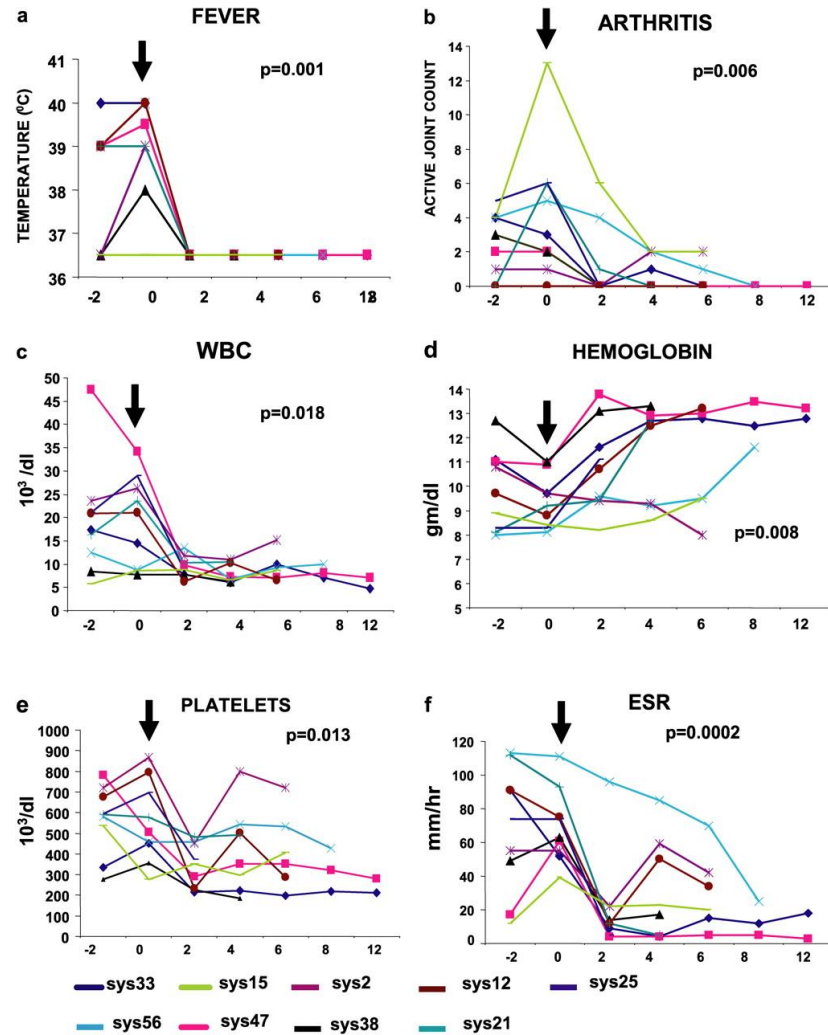
SoJIA: Therapie lang und hoch dosiert

Steroide

- Schwere Nebenwirkungen: Katarakt, Demineralisation des Knochens (Wirbelbrüche), Minderwuchs, Gewichtszunahme, Adipositas, arterielle Hypertension, Cortisonstriae u.v.m.
- SoJIA: Therapiemöglichkeiten außerhalb der Zulassung
 - NSAR, HD iv-IG
 - Basismedikamente: Methotrexat, Azathioprin
 - TNFa- Inhibitoren und -antikörper
 - Cyclosporin A, Thalidomid
 - Am besten wirksam:
 - IL1-Rezeptor Antagonist Anakinra s.c.
 - Zugelassen:
 - IL1- Antikörper Canakinumab s.c.
 - IL6-Rezeptorantikörper Tocilizumab i.v.

Wirkungsmechanismus von **Anakinra**

- Homolog des humanen IL-1 Rezeptors
- hemmt kompetitiv Bindung von IL-1 α und IL-1 β an IL-1 Rezeptor Typ 1
- Hemmung der IL-1 induzierten Entzündung
- subkutan



Pascual, V. et al. J. Exp. Med. 2005;201:1479-1486

Hautreaktion bei einem Kind mit soJIA, FMF und M. Behcet nach Anakinra



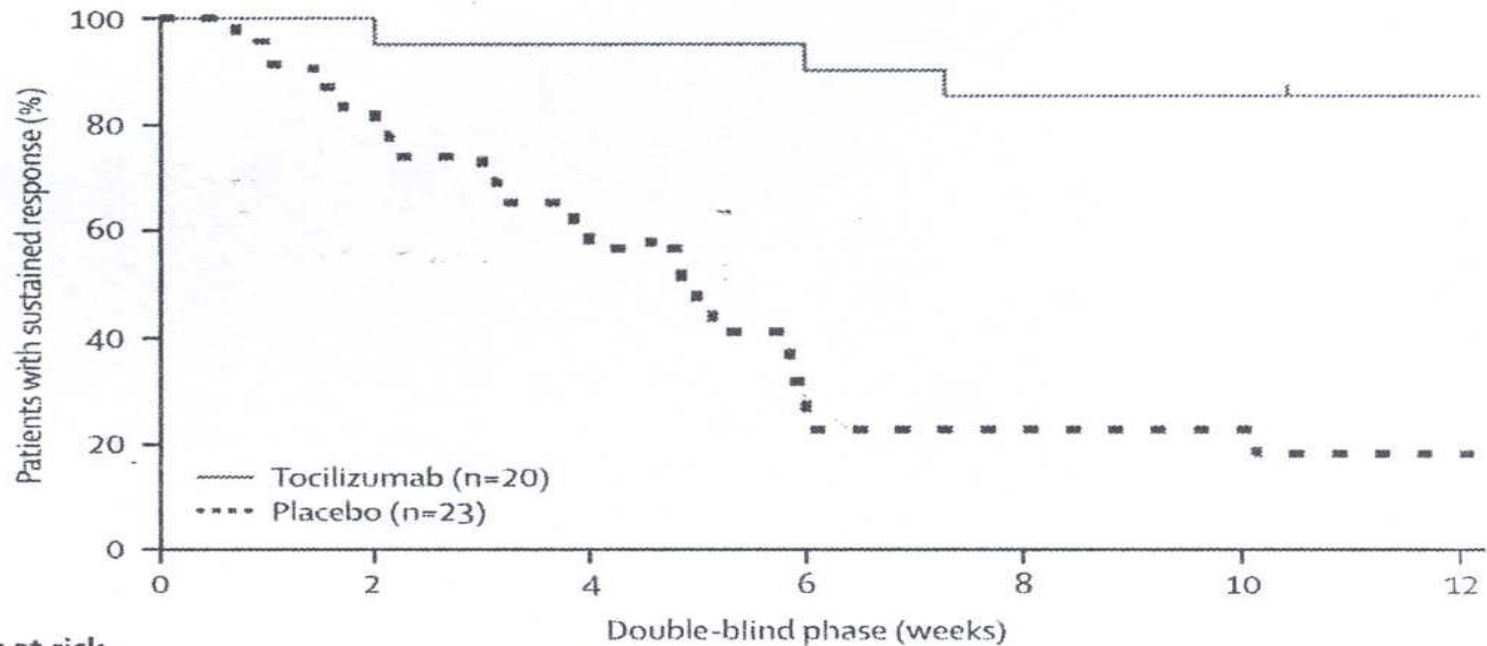
Tocilizumab (IL 6 Rezeptorantikörper)

- soJIA
- kindliche Polyarthrititis

Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial

Shumpei Yokota, Tomoyuki Imagawa, Masaaki Mori, Takako Miyamae, Yukoh Aihara, Shuji Takei, Naomi Iwata, Hiroaki Umebayashi, Takuji Murata, Mari Miyoshi, Minako Tomiita, Norihiro Nishimoto, Tadimitsu Kishimoto

- **AK gegen IL6-Rezeptor**
- **alle 2 (-4) Wochen i.v.**
- **Lancet 2008;371:998-1006**



Numbers at risk

Tocilizumab	20	20	19	19	17	17	16
Placebo	23	19	14	7	5	5	4

Figure 3: Time course of early escape for rescue medication

Bayesian comparative effectiveness study of four consensus treatment plans for initial management of systemic juvenile idiopathic arthritis: FiRst-Line Options for Systemic juvenile idiopathic arthritis Treatment (FROST)

Peter A Nigrovic^{1,2} , Timothy Beukelman³, George Tomlinson⁴, Brian M Feldman⁵, Laura E Schanberg⁶, Yukiko Kimura⁷ and the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plan Workgroup

Clinical Trials

2018, Vol. 15(3) 268–277

© The Author(s) 2018

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1740774518761367

journals.sagepub.com/home/ctj



Table 1. FROST Consensus Treatment Plans.*Consensus Treatment Plan 1: Glucocorticoid*

- Prednisone 1 mg/kg (max 60 mg) daily
- Optional IV methylprednisolone pulse 30 mg/kg (max 1 g) IV daily for 3 days

Consensus Treatment Plan 2: Methotrexate

- Methotrexate 0.5 mg/kg (max 15 mg) PO (per os (oral)) or SQ (subcutaneous) weekly
- Optional glucocorticoids: prednisone 1 mg/kg (60 mg max) +/- methylprednisolone pulse 30 mg/kg (max 1 g) IV daily for 3 days

Consensus Treatment Plan 3: IL-1 inhibitor

- Anakinra 2–5 mg/kg (max 100 mg) SQ daily, or Canakinumab 4 mg/kg (max 300 mg) every 4 weeks
- Optional glucocorticoids: prednisone 1 mg/kg (60 mg max) +/- IV methylprednisolone pulse 30 mg/kg (max 1 g) IV daily for 3 days

Consensus Treatment Plan 4: IL-6 inhibitor

- Tocilizumab 8 mg/kg (if >30 kg) or 12 mg/kg (if <30 kg) IV every 2 weeks
- Optional glucocorticoids: prednisone 1 mg/kg (60 mg max) +/- IV methylprednisolone pulse 30 mg/kg (max 1 g) IV daily for 3 days

FROST: FiRst-line Options for Systemic juvenile idiopathic arthritis Treatment; IL-1: interleukin-1; IL-6: interleukin-6.

Conclusions: JIA in the 1990s
(before the era of MTX and of biologicals):

ineffective therapy – **high rate of prosthetic joints**
Packham JC, Hall MA. Rheumatology 2002;41:1428-35

TABLE 10. Percentage of patients in each subset with prosthetic joints

JIA subset	Patients with joint replaced	Patients with hip prostheses	Revision hip prostheses	Patients with knee prostheses
Systemic	75.0 ^a	59.6	40.4	30.8
Oligoarticular	13.3 ^b	13.3 ^b	13.3	6.6
Extended oligoarticular	38.1	32.7	9.1	23.6
Polyarticular, RF ⁻	56.1	51.2	34.4	34.1
Polyarticular, RF ⁺	59.5	61.3	10.8	40.5
Enthesitis-related	34.4 ^b	28.1	3.1	9.4
Psoriatic	15.4 ^b	15.4	0.0	7.7
All subsets	49.4	43.9	15.4	27.6

^aPositive correlation, $P < 0.001$; ^bnegative correlation, $P < 0.01$.
 RF, rheumatoid factor.

RMD
OpenRheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

EXTENDED REPORT

The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort

Claudia Sengler,¹ Jens Klotsche,² Martina Niewerth,² Ina Liedmann,² Dirk Föll,³ Arnd Heiligenhaus,⁴ Gerd Ganser,⁵ Gerd Horneff,⁶ Johannes-Peter Haas,⁷ Kirsten Minden^{2,7}

Table 1 Demographic data of patients at enrolment in ICON

n	695
Female/male, n (%)	457 (66)/238 (34)
	Median; IQR
Age at diagnosis, years	6.5; 3.0–11.3
Age at study enrolment, years	6.9; 3.2–11.6
Time from symptom onset to diagnosis, months	3.0; 1.0–6.0
Time from diagnosis to enrolment, months	1.6; 0.4–4.6
JIA categories	n/%
OA	313/45.0
Polyarthritis RF negative (RF– PA)	195/28.1
Polyarthritis RF positive (RF+ PA)	10/1.4
PsA	28/4.0
ERA	74/10.7
soJIA	25/3.6
UA	50/7.2
	n/% tested
ANA positive	393/59.1
RF positive	21/3.8
HLA-B27 positive	106/20.1

ANA, antinuclear antibodies; ERA, enthesitis-related arthritis; HLA, human leucocyte antigen; JIA, juvenile idiopathic arthritis; OA, oligoarthritis; PsA, Psoriatic arthritis; RF, rheumatoid factor; soJIA, systemic-onset JIA; UA, undifferentiated arthritis.

Inaktive Erkrankung

Table 4 Percentage of patients treated with a certain substance at enrolment in ICON, at the 6-month and 12-month FU

ILAR category FU in months	NSAIDs			Systemic steroids			MTX			Biologics		
	0	6	12	0	6	12	0	6	12	0	6	12
All patients with JIA	95.2	72.0	51.3	32.7	26.7	14.2	42.1	65.4	64.7	3.5	15.2	20.6
Persistent oligoarthritis	95.1	65.9	51.0	9.9	8.8	6.1	21.3	34.5	39.2	0.4	2.7	4.6
Extended oligoarthritis	98.5	75.4	46.3	38.8	35.1	17.9	50.8	84.2	85.1	1.5	7.0	20.9
Polyarthritis RF negative	95.1	81.4	53.2	51.7	40.7	19.2	66.5	95.5	88.2	3.5	20.3	27.1
Polyarthritis RF positive	100.0	80.0	50.0	80.0	60.0	60.0	70.0	80.0	80.0	0.0	40.0	40.0
Psoriatic arthritis	94.1	72.4	55.9	41.2	27.6	20.6	47.1	79.3	82.4	2.9	20.7	32.4
Enthesitis-related arthritis	94.8	72.2	64.9	26.0	26.4	14.3	36.4	68.1	67.5	5.2	19.4	24.7
Systemic arthritis	88.9	36.0	29.6	96.3	68.0	33.3	55.6	64.0	63.0	29.6	64.0	66.7
Undifferentiated arthritis	95.5	81.1	38.6	27.3	18.9	6.8	31.8	62.2	56.8	4.6	27.0	36.4

FU, follow-up; JIA, juvenile idiopathic arthritis; ILAR, International League of Associations for Rheumatology; MTX, methotrexate; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; RF, rheumatoid factor.

Inaktive Erkrankung

Table 6 Patients reaching an ID during the first 12 months of observation in ICON

	Ever ID n (%)	p Value	Percentage of time with ID during the first 12 months, mean % of subgroup (SD)	p Value	Duration from symptom onset to ID in months, median, IQR	Duration from diagnosis to ID in months, median, IQR
All patients with JIA	510 (73.4)		40 (35)		11.0, 7.0–15.1	7.9, 3.9–10.9
Persistent oligoarthritis	200 (79.7)	0.062	46 (36)	0.021	10.0, 6.0–13.0	6.0, 3.0–10.0
Extended oligoarthritis	42 (67.7)	0.323	37 (38)	0.592	14.0, 10.9–18.5	9.0, 6.0–13.0
Polyarthritis RF negative	144 (73.9)	0.852	38 (34)	0.583	11.0, 7.8–14.2	8.0, 4.0–11.0
Polyarthritis RF positive	9 (90.0)	0.168	43 (42)	0.769	17.0, 9.9–18.0	7.0, 6.0–12.0
Psoriatic arthritis	19 (55.9)	0.014	25 (29)	0.011	13.0, 5.9–17.0	7.0, 5.0–11.0
Enthesitis-related arthritis	41 (55.4)	0.001	27 (32)	0.002	15.9, 11.8–20.0	9.0, 3.7–12.0
Systemic arthritis	22 (88.0)	0.078	57 (35)	0.008	7.0, 4.0–10.0	5.1, 3.0–9.0
Undifferentiated arthritis	33 (75.0)	0.767	44 (35)	0.426	13.0, 7.0–20.0	7.2, 3.9–12.0

Significant p values (<0.05) are shown in bold, comparing the means of all patients with JIA within a category using regression analysis. ID, inactive disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; RF, rheumatoid factor.

Therapieziele

- Komplette Remission innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Symptome
- Wenn lang und schwer zu behandeln: minimale Entzündungsaktivität
- Reduktion der Krankheitsaktivität um 50% inn. 3 Monaten, Zielerreichung inn. 6 Monaten
- Bei soJIA: Entfiebern innerhalb von 1 Woche

Kinder mit JIA

- **früher**: komplette off label-Therapie
- **heute**: Erfolge durch Methotrexat +/- Biologika bei allen JIA-Formen
- Corticosteroidreduktion bei soJIA durch IL1- oder IL6-Hemmung

JIA—assoziierte Uveitis (Iridozyklitis)

JIA-assozierte Uveitis (Iridozyklitis)

2018 ACR Arthritis Care Res 2019

- **Bei Oligoarthritis, RF neg Polyarthritis, Psoriasisarthritis und undiff. Arthritis:**
- **ANA pos**, <7 Jahre, Krankheitsdauer < 4 Jahre:
Spaltlampe alle 3 Monate
- **ANA neg**, Alter zu Beginn der JIA \geq 7 Jahre,
Krankheitsdauer > 4 Jahre:
Spaltlampe alle 6-12 Monate
- **Bei systemischer JIA, RF pos Polyarthritis, EAA:**
Spaltlampe alle 6-12 Monate

Systemische Therapiemöglichkeiten

- Corticosteroide
- DMARDs: **Methotrexat**, Leflunomid, **Mycophenolat-Mofetil**, (Cyclosporin)
- Biologika: **Adalimumab**, Infliximab i.v., Etanercept (?), Abatacept, Tocilizumab

Systemischer Lupus erythematodes

- Lat. Lupus: Wolf, griechisch erythema: Röte.
- Entzündung der Blutgefäße und des Bindegewebes
- Definition: in Schüben auftretende Entzündungsreaktion **in mehreren Organen** und Bildung von Autoantikörpern
- Zirkulierende Immunkomplexe in den Glomerula abgelagert
- Sy: Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, **Fieber, Hepatosplenomegalie, gen. Lymphknotenvergrößerung, Exantheme, Arthralgien/Arthritis**

Systemischer Lupus erythematodes



- **Systemischer Lupus erythematoses (SLE)**
- Multisystemische entzündliche Erkrankung, charakterisiert durch **autoantikörper- und immunkomplexvermittelte Entzündung** von Blutgefäßen und Bindegeweben
- **15-20% aller SLE-Fälle werden vor dem 16. Lebensjahr diagnostiziert.**
- **Frauenwendigkeit**, v.a. bei Jugendlichen und Erwachsenen
- Ethisch erhöhtes Risiko bei Schwarzen, Hispanics und Asiaten
- Positive Familienanamnese für SLE

A RESIDENT'S GUIDE TO PEDIATRIC RHEUMATOLOGY - deutsch

© Copyright of The Hospital for Sick Children

- **Autoantikörper**
- **Antinukleäre Antikörper (ANA)**
- Autoantikörper, die gegen nukleäre, nukleoläre oder perinukleäre Antigene gerichtet sind
- Niedrige Titer von ANA finden sich in bis zu 30% der normalen, gesunden Bevölkerung
- ANA werden ebenfalls in nicht-rheumatologischen Erkrankungen gefunden (z.B. Infektionen, Malignome, Medikamente)
- Niedrige Titer nicht-spezifischer ANA finden sich bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) (z.B. ANA \leq 1:160)
- o Positive ANA bei JIA sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Uveitis, asymmetrische Arthritis und frühem Erkrankungsbeginn
- **Persistierend erhöhte Titer von ANA zeigen sich bei Bindegewebserkrankungen wie SLE**
- o Negative ANA machen die Diagnose eines SLE unwahrscheinlich
- **Spezifische Antikörper (z.B. gegen doppelsträngige DNA) sollten nur angefordert werden, falls ANA höhertitrig positiv sind (\geq 1:160) und eine andere Erkrankung als JIA vermutet wird.**

- **Klassifikationskriterien für SLE, American College of Rheumatology (ACR) 1997**
- **Benötigt werden $\geq 4/11$ der folgenden Kriterien:**
- **Schmetterlingserythem** (Ausschlag über Nasen und Wangen mit Aussparung der Nasolabialfalten)
- Diskoider Lupusausschlag*
- **Photosensitivität**
- Orale oder nasale mukokutane Ulzera (üblicherweise schmerzlos)
- **Nicht-erosive Arthritis**
- **Nephritis** (charakterisiert durch Proteinurie und/oder Zellzylinder)
- **Enzephalopathie** (charakterisiert durch Krampfanfälle und/oder Psychose)
- Serositis: Pleuritis oder Perikarditis
- **Zytopenie** (Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, (Coombs-positive hämolytische) Anämie)
- **Positive ANA**
- Positive Immunserologie (anti-dsDNA, anti-Sm, Antiphospholipidantikörper)

- Die **1997 ACR-Klassifikationskriterien** wurden entwickelt, um eine homogene Population von SLE-Patienten für wissenschaftliche Studien zu identifizieren; die **Anwesenheit von ≥ 4 Kriterien ist jedoch hochsensitiv und –spezifisch für SLE (>95%)**. Daher ist die Verwendung der Kriterien für die Diagnose von SLE weit verbreitet.

- Andere häufige klinische SLE-Symptome, die nicht in die o.g. Klassifikationskriterien eingeschlossen wurden:
 - o Allgemeinsymptome – Fieber, Fatigue, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit
 - o Andere Formen von Ausschlag (z.B. makulopapulöser Ausschlag als Folge von Vaskulitis oder Perivaskulitis an sonnenexponierten Stellen, Fingern, Zehen und Ohrmuscheln)
 - o Polyarthralgie
 - o Raynaud-Phänomen (siehe Abschnitt 5A)
 - o Lymphadenopathie
 - o Hepatomegalie, Splenomegalie
 - o Bluthochdruck
 - Andere häufige Laborveränderungen bei SLE:
 - o Erhöhte BSG bei normalem CRP
 - o Niedrige Komplementspiegel (C3, C4)
 - o Erhöhte IgG-Spiegel
 - o Andere Antikörper: anti-Ro, anti-La, anti-RNP, Rheumafaktor

- **Die Präsentation des SLE ist nicht immer ‚klassisch‘**
- Die Diagnose muss erwogen werden bei
- weiblichen Jugendlichen mit Polyarthritits
- Fieber, Ausschlag und Allgemeinsymptomen
- ITP mit positiven ANA
- unüblicher arterieller oder venöser Thrombose; oder Chorea

- SLE mit Beginn in der Kindheit im Gegensatz zu Beginn im Erwachsenenalter
- o Kinder haben **aktivere Erkrankung** bei Beginn und im Verlauf
- o Kinder haben ein höheres Risiko für aktive Nierenerkrankung
- o Kinder erhalten intensivere medikamentöse Therapie und erleiden mehr Schädigung durch SLE

frühkindlicher SLE (< 5 Jahre)

- meist schwer
- schwere Organkomplikationen
- > 90% Nierenbeteiligung
- > 1/3 ZNS Beteiligung mit Kalzifikationen, Krampfanfällen, Blutungen

- *Hedrich C.M. et al. 2013*

SLE nach Pubertätsbeginn

- zu Beginn **gefährlicher** und im weiteren Verlauf **schwerer** als bei Erwachsenen
- **höhere chronische Krankheitsaktivität**
- **höhere Mortalität**

Komplementdefekte und SLE

- C1 Defizienz: 90% SLE
- C2 Defizienz: 30% SLE
- C4 Defizienz: 60% SLE

- **Akkumulation von nekrotischem und apoptotischem Material**
- vermehrt zirkulierende und gewebsständige **Immunkomplexe**

- konsekutiv: **Entzündungsreaktion und Gewebszerstörung**
- unzureichend abgeräumtes Material: wie „fremd“ erkannt - **Autoantigen**

SLE und Verwandte

- Verwandte ersten Grades: 30fach erhöhtes Risiko für SLE
- Konkordanzrate bei heterozygoten Zwillingen: 5%
- **homozygoten** **55%**

- TREX1 kodiert für die 3´-5´Exonuklease TREX1 (wichtige Rolle bei Beseitigung zytoplasmatischer DNA). Korrelation mit **ZNS-Beteiligung**. **TREX1-defiziente Zellen** relativ resistent gegen die Einleitung der Apoptose – **längeres Überleben autoreaktiver Lymphozyten**

- SLAMFs (signaling lymphocyte activation molecules) vermitteln kostimulatorische Signale für CD3/TCR-Komplex – **schwere NK-, B- und T-Lymphozytenfunktionsstörungen, gestörte AK-Produktion**. Risikoalles auf Ch1q23

- Varianten in Immunglobulinrezeptorgenen – **reduzierte IC-Beseitigung**

- **Behandlung basiert auf der Organbeteiligung**
-
- Es sollte die minimale Behandlung eingesetzt werden, um klinische und laborchemische Symptombefreiheit zu erreichen
- o Aggressivere Therapie wird für schwerere Organbeteiligung verwendet
- o **Hydroxychloroquin:**
- Standardtherapie für SLE
- Nachgewiesene Wirkung in der Reduktion von Häufigkeit und Schwere der Krankheitsschübe
- Verbessert das Serumlipidprofil
- o **Kortikosteroide**
- Oft bei der anfänglichen Behandlung des SLE verwendet; die Dosis hängt von Schwere und Organbeteiligung ab
- Pulstherapie für schwere Lupusnephritis, hämatologische Krise oder ZNS-Erkrankung
- o **Azathioprin**
- Typischerweise verwendet für hämatologische und renale Manifestationen
- o **Mycophenolatmofetil**
- Verwendet für hämatologische, renale und ZNS-Manifestationen
- o **Cyclophosphamid**
- Verwendet für schwere renale und ZNS-Manifestationen
- o **Rituximab**
- Verwendet für therapieresistente Thrombozytopenie

- **Verlauf und Prognose**
- o Schubweise Erkrankung mit symptomfreien Intervallen
- o 10-Jahre-Überlebensrate > 90%
- o Die meisten Todesfälle entstehen durch **Infektion, renale, ZNS-, kardiale und pulmonale Erkrankung**

- o Zusätzliche Morbidität durch Erkrankung und/oder Behandlung:
 - Frühzeitige koronare Herzkrankheit
 - Knochenerkrankungen
 - Osteopenie, avaskuläre Nekrose
 - Malignome

- **Literatur:**
- 1. Bensen SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(3):471-98.
- 1. Hiraki LT, Bensen SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: A longitudinal study. *J Pediatr* 2008; 152:550-6.
- 2. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2):556-62.

Rullo O.J.

Table 1 Pathway-associated SLE candidate genes

Pathway	Gene
DNA degradation, apoptosis and clearance of cellular debris	<i>FCGR2B, ACP5, TREX1, DNASE1, DNASE1L3, ATG5</i>
TLR and type I IFN signalling	<i>TLR7, IRF5, IRF7/PHRF1, IRF8, IRAK1, IFIH1, TYK2, PRDM1, STAT4, TREX1, ACP5</i>
NFκB signalling	<i>IRAK1, TNFAIP3, TNIP1, UBE2L3, SLC15A4, PRKCB</i>
Immune complex processing and phagocytosis	<i>C1Q, C1R/C1S, C2, C4A/B, FCGR2A/B, FCGR3A/B</i>
B-cell function and signalling	<i>FCGR2B, BLK, LYN, BANK1, PRDM1, ETS1, IKZF1, AFF1, RASGRP3, IL10, IL21, NCF2, PRKCB, HLA-DR2 & DR3, MSH5, IRF8</i>
T-cell function and signalling	<i>PTPN22, TNFSF4, CD44, ETS1, IL10, IL21, TYK2, STAT4, PRDM1, AFF1, IKZF1, HLA-DR2 & DR3</i>
Neutrophil and monocyte function and signalling	<i>ITGAM, ICAMs, FCGR2B, FCGR3A/B, IL10, IRF8</i>

IFN, interferon; NFκB, nuclear factor κB; SLE, systemic lupus erythematosus; TLR, Toll-like receptor. See text for complete gene names.

Table 2 SLE disease phenotypes and associated candidate genes**Disease Phenotype**

Anti-nuclear antibodies	<i>RASGRP3; ACP5; TREX1</i> ^{9–11}
Anti-dsDNA antibodies	<i>STAT4; HLA-DR2&DR3; IRF5; BLK; PDHF1/IRF7; ITGAM; ACP5; UBE2L3; IFIH1</i> ^{9 12–16}
Anti-RBP antibodies	<i>IL10; HLA-DR2&DR3; IRF5; PDHF1/IRF7; TLR7</i> ^{12 13 16–18}
Immunological disorder	<i>IL10; DNASE1L3; PDHF1/IRF7; ITGAM</i> ^{12 13 19 20}
Anti-phospholipid syndrome	<i>STAT4; BLK</i> ²¹
Malar rash	<i>FCGR2A; RASGRP3; IKZF1</i> ^{10 22}
Discoid rash	<i>IL10; RASGRP3; LYN; SLC15A4; ITGAM</i> ^{10 22}
Oral ulcers	<i>STAT4</i> ^{*22}
Neurological disorder	<i>IL10; TREX1</i> ^{11 23}
Renal disorder	<i>C1Q*; FCGR2A; FCGR3B; TNFSF4; IL10; STAT4; DNASE1L3; C4A&B; C2; TNFAIP3; IKZF1; C1R/C1S; ITGAM; ACP5</i> ^{9 10 19 22 24–28}
Haematological disorder	<i>IL21; TNFAIP3; LYN*; PDHX/CD44; ITGAM; ACP5</i> ^{9 22 26 29 30}
Vasculitis	<i>TNIP1</i> ¹⁰
Arthritis	<i>C4A&B; ACP5</i> ^{9 24}
Early age at disease onset	<i>STAT4; ETS1</i> ^{10 25}

*These genes confer protection from associated clinical phenotypes.

RBP, ribosomal binding protein (included: Sm/RNP, SSA/SSB); SLE, systemic lupus erythematosus; TLR, Toll-like receptor.

Difference in Disease Features Between Childhood-Onset and Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus

Hermine I. Brunner,¹ Dafna D. Gladman,² Dominique Ibañez,² Murray D. Urowitz,²
and Earl D. Silverman³

Arthritis & Rheumatism 2008;58:556-62

Table 2. Differences in medication requirements between the SLE cohorts*

	Childhood-onset SLE (n = 67)	Adult-onset SLE (n = 131)	<i>P</i>
Oral corticosteroids	65 (97)	92 (70)	<0.0001
Pulse methylprednisolone	20 (30)	15 (11)	0.001
Antimalarial agents	54 (81)	95 (73)	0.21
Immunosuppressive medications	44 (66)	48 (37)	0.0001
Azathioprine	28 (64)	36 (75)	0.24
Cyclophosphamide	11 (25)	10 (21)	0.63
Methotrexate	4 (9)	15 (31)	0.009
Cyclosporine	1 (2)	0	0.48
Mycophenolate mofetil	0	1 (2)	1.00

* Values are the number (%) of patients. *P* values were determined by chi-square or Fisher's exact test. SLE = systemic lupus erythematosus.

Kinder

- Aktiver als Erwachsene
- Höheres Risiko für aktive Nierenerkrankung
- Therapie intensiver
- Mehr Langzeitschädigung

- Zusätzliche Morbidität: Osteopenie, Malignome

Schweregrad des SLE

Brunner HI et al.

Arthritis & Rheumatism 2008;58:556-62

Kinder mit SLE sind meist
schwerer krank als
Erwachsene mit SLE

Table 4. Differences in disease damage between the SLE cohorts, as measured by the SDI*

	Childhood-onset SLE (n = 66)	Adult-onset SLE (n = 131)	P
Ocular damage			
SDI score, mean \pm SD (range)	0.48 \pm 0.61 (0–2)	0.14 \pm 0.37 (0–2)	<0.0001†
No. (%) with SDI score >0	28 (42.4)	17 (13.0)	<0.0001
Neuropsychiatric damage			
SDI score, mean \pm SD (range)	0.30 \pm 0.96 (0–5)	0.11 \pm 0.33 (0–2)	0.11
No. (%) with SDI score >0	8 (12.1)	13 (9.9)	0.64
Renal damage			
SDI score, mean \pm SD (range)	0.17 \pm 0.60 (0–3)	0.08 \pm 0.34 (0–3)	0.26
No. (%) with SDI score >0	6 (9.1)	8 (6.1)	0.56
Pulmonary damage			
SDI score, mean \pm SD (range)	0.03 \pm 0.17 (0–1)	0.02 \pm 0.15 (0–1)	0.76
No. (%) with SDI score >0	2 (3.0)	3 (2.3)	1.00
Cardiovascular damage			
SDI score, mean \pm SD (range)	0.02 \pm 0.12 (0–1)	0.05 \pm 0.26 (0–2)	0.16
No. (%) with SDI score >0	1 (1.5)	6 (4.6)	0.43
Peripheral vascular damage			
SDI score, mean \pm SD (range)	0.05 \pm 0.27 (0–2)	0.02 \pm 0.19 (0–2)	0.55
No. (%) with SDI score >0	2 (3.0)	2 (1.5)	0.60
Gastrointestinal damage			
SDI score, mean \pm SD (range)	0.06 \pm 0.35 (0–2)	0.02 \pm 0.15 (0–1)	0.40
No. (%) with SDI score >0	2 (3.0)	3 (2.3)	1.00
Musculoskeletal score			
SDI score, mean \pm SD (range)	0.48 \pm 0.93 (0–4)	0.13 \pm 0.42 (0–2)	0.004
No. (%) with SDI score >0	16 (24.2)	13 (9.9)	0.007
Skin damage			
SDI score, mean \pm SD (range)	0.08 \pm 0.27 (0–1)	0.08 \pm 0.33 (0–2)	0.86
No. (%) with SDI score >0	5 (7.6)	9 (6.9)	1.00
Premature gonadal failure damage			
SDI score, mean \pm SD (range)	0 \pm 0	0.02 \pm 0.12 (0–1)	0.16
No. (%) with SDI score >0	0 (0)	2 (1.5)	0.55
Diabetes damage			
SDI score, mean \pm SD (range)	0.03 \pm 0.17 (0–1)	0.05 \pm 0.21 (0–1)	0.61
No. (%) with SDI score >0	2 (3.0)	6 (4.6)	0.72
Malignancy score			
SDI score, mean \pm SD (range)	0 \pm 0	0.04 \pm 0.19 (0–1)	0.02
No. (%) with SDI score >0	0 (0)	5 (3.8)	0.17
Mean SDI score at the end of followup			
SDI score, mean \pm SD (range)	1.70 \pm 2.67 (0–12)	0.76 \pm 1.16 (0–7)	0.008
No. (%) with SDI score >0	37 (56.1)	57 (43.5)	0.10

* Except where indicated otherwise, P values were determined by chi-square or Fisher's exact test. SLE = systemic lupus erythematosus; SDI = SLE International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

† Calculated by t-test.

EULAR/ACR Klassifikationskriterien für systemischen Lupus Erythematoses

- *Aringer M et al. Arthritis Rheumatol 2019*

ACR/EULAR Kriterien 2019

- ANA positiv
- + 7 klinische (konstitutionelle, hämatologische, neuropsychiatrische, mucocutane, seröse, musculoskeletale, renale) und 3 immunologische Domänen (Antiphospholipid-AK, Komplementfaktoren, SLE-spezifische AK), jeweils mit 2-10 Punkten.
- Notwendig ≥ 10 Punkte
- Sensitivität 96,1%
- Spezifität 93,4%

ANA \geq 80
 + \geq 10 Punkte
 + ein klinisches Kriterium

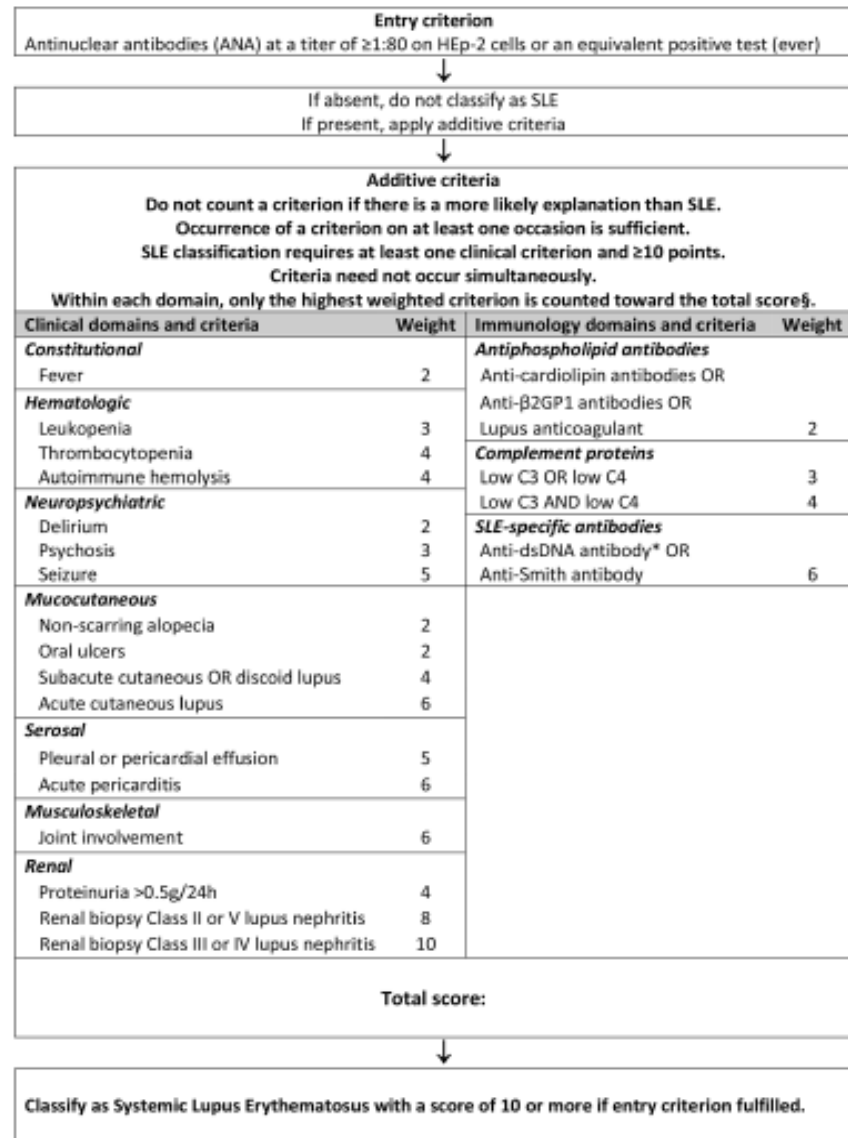


Figure 2.

Classification criteria for systemic lupus erythematosus

Note: * In an assay with \geq 90% specificity against relevant disease controls § Additional criteria items within the same domain will not be counted.

- Polyklonale B-Zell-Stimulation, Bildung von Autoantikörpern – Bildung von Immunkomplexen – Ablagerung – Organschaden.
- 0,3-0,9/100.000 Kinder/Jahr
- 5-10/100.000 Kinder (= 150 Patienten in Österreich)
- <12 Jahre: **Junge zu Mädchen 1:5**
- **JG: 1:4-1:10**
- 15-20% der Fälle vor dem 16. Lebensjahr diagnostiziert
- Positive Familienanamnese für SLE 10%

Korrelation mit Klinik

- Komplementaktivität
- Anti-ds-DNA Titer
- IF: Nachweis von IgM und C3b (Lupus Band), subepidermal (apoptotische Keratinozyten)
- Immunkomplexablagerung in Gefäßen, Lunge, Herz (Libman-Sacks-Endokarditis)
- ZNS: thrombotische Veränderungen kleiner Gefäße, endotheliale Proliferation, perivaskuläre Entzündung

Therapie

- **Steroide** 2 mg/kg/24h in verteilten Dosen
- **Hydroxychloroquin (Blockade der TLR 7 und 9)**
- **Pulssteroide und Azathioprin** (2 mg/kg/die) oder Mycophenolat-Mofetil
- **Methotrexat**
- **Cyclophosphamid Stoßtherapie monatlich**
- **AK gegen CD20 (Rituximab)**
- **B-Lyss Antikörper (Belimumab)**
- **Prognose:** 10 Jahre > 90% in größeren Zentren
- **Langzeitprognose:** unsicher, bestimmt durch Befall von Niere, Herz und ZNS
- **Kinder haben deutlich aktiveren Lupus als Erwachsene**

Organmanifestationen/Systemzeichen

- **Haut und Schleimhaut:** schmetterlingförmiges Erythem, Photosensitivität, Ulzera, Raynaud-Phänomen, diskoider Lupus
- **Gelenke:** nichterosive Arthritis
- **Serosa:** Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis
- **Herz:** Endo-, Myokarditis
- **Niere:** Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom, Urämie, arterielle Hypertension
- **ZNS:** Enzephalopathie (Anfälle, organisches Psychosyndrom)
- **Auge:** Retinopathie, Papillenödem
- **Blutbildendes System:** **Zytopenie** (Anämie, Thrombopenie, Leukopenie), Gerinnungsstörungen
- Allgemeines: **Fieber, Gewichtsabnahme, Organomegalie**
- **Immunserologie:** hochtitrige antinukleäre Antikörper (homogen), AK gegen Doppelstrang-DNA oder sm-Kernantigen, Histone

Nieren

- Zirk. Immunkomplexe lagern sich ab
- Bindung der Autoantikörper an endogene renale Zelloberflächen und Basalmembranen oder an zirkulierende Antigene innerhalb der Glomerula
- Apoptose – intrazell. Bestandteile wirken als Autoantigene.
- Erhöht: TNFa, IL6
- Auch IL1, IL18, IL4 (stimuliert IL6 – mesangiale Fibrose, aber auch antiinflammatorisch)

SLE Serologie

	R E S U L T A T	REFERENZBEREICH	EINHEIT
Immunologie			
C3c	23.9	- 90-180	mg/dl
C4	<6.7	- 10-40	mg/dl
CH 50-Komplementanalyse quant.	<12.5	- 70-140	%
Auto-Antikörper			
ANA/ANF HEP-2	1:1280	+	
	negativ		
ANA/ANF HEP-2 Muster	.		
	homogen		
ANA/ANF HEP-2 Muster	.		
	speckled		
AK g. dsDNA (RIA)	2339.2	+ 0-7	IU/ml
ENA Subsets	pos.		
(SSA 52, SSA 60, SSB, SM, SM/RNP, SCL 70, Jo-1, Centromer B, rRNA)			
AK g. SSA 52	427	+	A.U./ml
	< 30 A.U./ml	negativ	
	30 - 40 A.U./ml	grenzwertig	
	> 40 A.U./ml	positiv	
AK g. SSA 60	230	+	A.U./ml
	< 30 A.U./ml	negativ	
	30 - 40 A.U./ml	grenzwertig	
	> 40 A.U./ml	positiv	
AK g. SSB	97	+	A.U./ml
	< 30 A.U./ml	negativ	
	30 - 40 A.U./ml	grenzwertig	
	> 40 A.U./ml	positiv	
AK g. Cardiolipin IgG	12.6	+	U/ml
	< 10 U/ml	negativ	
	>= 10 U/ml	positiv	
AK g. Cardiolipin IgM	1.6		U/ml
	< 7 U/ml	negativ	
	>= 7 U/ml	positiv	

Neonataler Lupus erythematodes (NLE)

- Mutter: a-Ro und a-La Antikörper
- 1-2% von Kindern dieser Mütter entwickeln neonatalen LE
- **Kompletter AV-Block** (Gefahr von Herzversagen, Hydrops, Spätabort)
- **NLE-Ausschlag** v.a. Gesicht, Kopf. Abheilen ohne Narben
- Zytopenien (v.a. Thrombozytopenie)
- Asymptomatische cholestatische Hepatitis (reversibel)
- ZNS Manifestationen

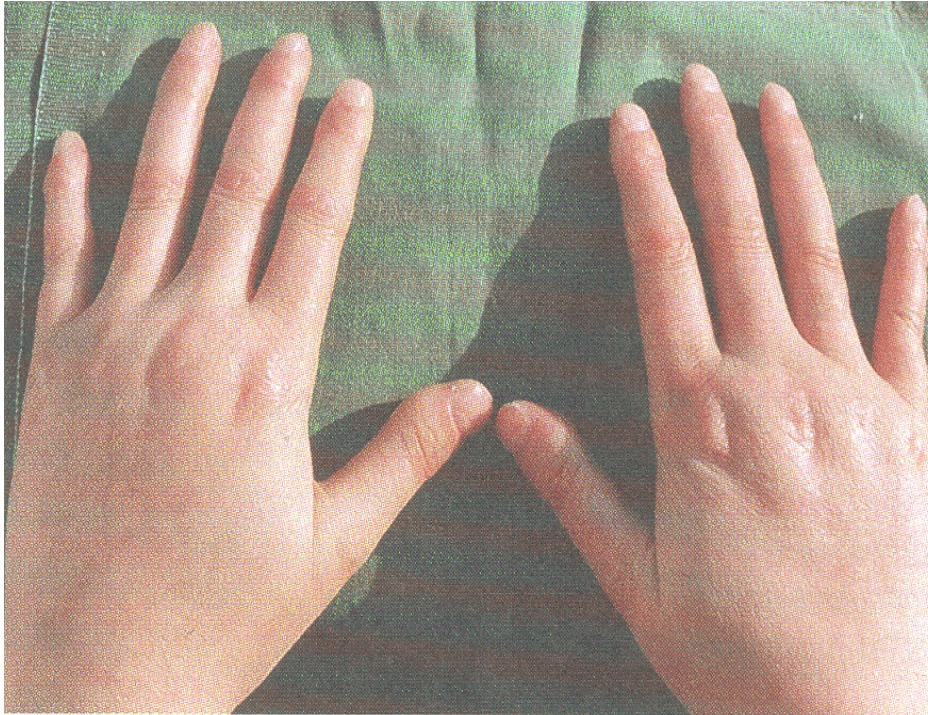
Therapie

- Ev. Betamethason +/- Sympathomimetika, ev. Schrittmacher
- NLE-Ausschlag: keine Therapie
- Zytopenien: Immunglobuline
- Zukünftige Schwangerschaften: fetale Herzfrequenz, ev. Hydroxychloroquin

Juvenile Dermatomyositis

- Ursache: unbekannt
- Entzündung von Muskeln und Haut, selten weiterer Organe
- **Symmetrische Muskelschwäche, CK-Erhöhung (Myoglobin!)**
- Klinik: schleichend oder akut, Krankheitsgefühl, Fieber, Ermüdbarkeit, proximale Muskelschwäche
- **Oberlider: bläulich livide Verfärbungen**
- **Gesicht: Erytheme, ödematöse Schwellungen**
- **Haut: erythematöse** schuppige Hautveränderungen **über Ellenbogen, Knien und Malleoli, Metakarpophalangeal- und proximalen Interphalangealgelenken**
- **Nagelfalzkapillarveränderungen**
- Dysphagie?
- Resorptionsstörung?
- Interstit. Lungenerkrankung
- Kardiomyopathie (selten)
- später: subkutane und intramuskuläre **Verkalkungen** (v.a. bei inadäquater Initialtherapie)
- Nekrosen über subkutanen Kalkplatten, Kalk absondernde Hautulzera

Handrückenödem, Rötung über
Fingergelenken



Lidödeme
Erytheme, Teleangiektasien



Gottron'sche Papeln



MUW/AKH Wien



Diagnostik

- **Charakteristische Hautveränderungen und Muskelschwäche**
- Erhöhte **Muskelenzyme** im Serum (CK, GOT, LDH, Myoglobin, Aldolase), können auch normal sein (langer Verlauf)
- **EMG**: Myositiszeichen, abnorme Spontanaktivität, Fibrillationen, bizarre Hochfrequenzveränderungen, Faszikulationspotentiale), kann bei langem Verlauf negativ sein
- **MRT**: T2- Entzündung der Muskulatur = **Ödem** mit vermehrtem Signal, T1 unauffällig
- **US**: erhöhte Echogenität der Muskulatur
- **Muskelbiopsie (im Zweifelsfall)**: in 10% normal, allerdings ungleichmäßiger Befall, vaskuläre Veränderungen, perivaskuläre Infiltration von MNC, Kapillaren und Arteriolen, Thrombosen. An Muskelfasern in Peripherie der Faszikel: Strukturveränderungen mit Nekrosen (ischämiebedingt)
- **Labor**: BSG beschleunigt, CRP erhöht – korrelieren mit Schwere
- **ANA** bei 20-30% (PM-1, Jo-1, Mi-1 eher bei Erwachsenen, keine prognostische Bedeutung)
- Gel. IgM-Rheumafaktoren
- EEG: bei ZNS-Beteiligung path. Befunde möglich

Diagnose

Muskelkraft herabgesetzt

Myositis: CK, GOT, Aldolase

MRT (T2 gewichtet)

Muskelbiopsie oft nicht notwendig

EMG

ANA oft positiv

DD: virale Myositiden,
neuromuskuläre Erkrankungen

Therapie

- Hautpflege,
Mobilisierung,
Krankengymnastik
- **Kortikosteroide**
- **Methotrexat**
- HD-Immunglobuline
- Ev. Cyclophosphamid
- Ev. B-Zellantikörper

MRT

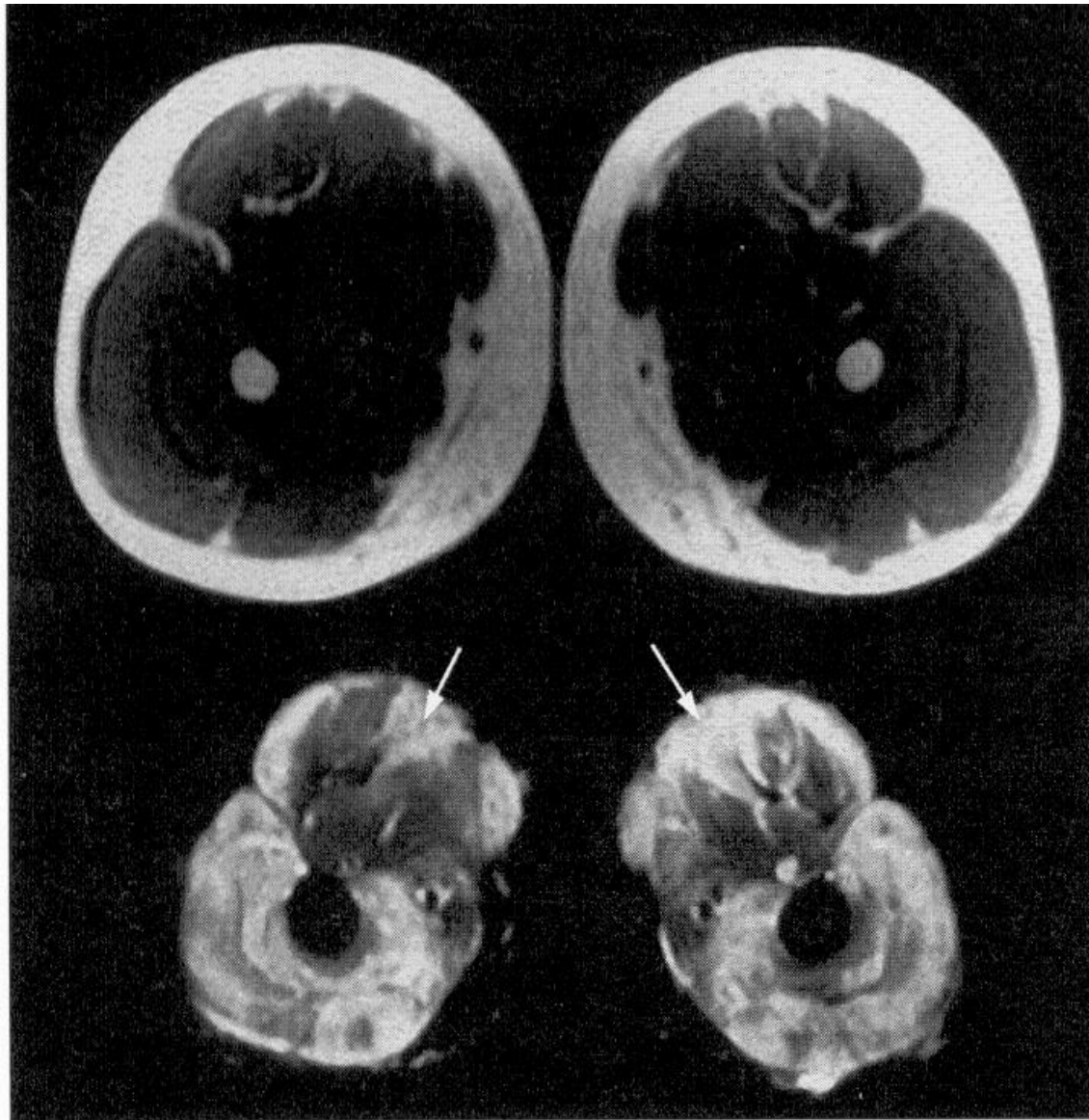


Abb. 187

Kernspintomographie beider Oberschenkel eines 10 Jahre alten Mädchens mit juveniler Dermatomyositis. Die T₁-gewichtete Untersuchung zeigt ein unauffälliges Signal. In den T₂-gewichteten Bildern findet sich im Bereich der Quadrizepsmuskulatur (Pfeile) ein erhöhtes Signal als Ausdruck des entzündlichen Ödems, während das subkutane Fett unauffällig erscheint

- Prognose
- Unbehandelt schlecht
- Cave Beteiligung der Schlund- und Atemmuskulatur, gastrointestinale Perforation

- Ausheilen nach jahrelangem Verlauf

Prognose

- Normal bis funktionell gut 65-80%
- Minimale Atrophie oder Kontrakturen 25-30%
- Kalzinose 12-40%
- Rollstuhlabhängig 5%
- Tod 1-2%

- *Rider LG, Lindsley CB, Cassidy T, Ch24 in Textbook of Pediatric Rheumatology 6th ed.*

Therapie

- **Glukokortikoide:** Prednisolon 2 mg/kg/d in 3 Dosen, bei intest. Manifestation initial i.v. – Dosisreduktion nach 4 Wochen auf 1 mg/kg/d, im Verlauf <0,2 mg/kg/d anstreben, oft viele Monate/Jahre erforderlich
- Cave Kortikosteroid-Myopathie

- **Immunsuppressive Therapie: Cortisoneinspareffekt**
- Azathioprin: 2-4 mg/kg/d
- Methotrexat: 10-15 mg/m²/Woche, ev. zunächst i.v.
- Cyclosporin A 2-3 mg/kg bzw. 75-100 mg/m²/d in Kombination mit MTX

- Ev. **Immunglobuline** (Hautveränderungen besonders pos. beeinflusst), ev. Hydroxychloroquin (6 mg/kg/d)

- **Lebensbedrohlich: Cyclophosphamid** 1-2 mg/kg/d
- **Krankengymnastik** zur Vermeidung von Kontrakturen

- Schwere Kontrakturen: orthopädische Korrektur
- Soziale Betreuung von Kindern und Eltern
- Hautschutz, hoher Lichtschutzfaktor

SKLERODERMIE

- **Lokale Sklerodermie (Morphea)**
- Überschießende Kollagenansammlung, Sklerose von Haut und subkutanem Gewebe
- 1854, asymmetrisch
- Subtypen:
 - **Morphea**
 - **lineare Sklerodermie**
generalisierte Morphea
- Prävalenz: 0,2-0,4/100.000
- **Systemische Sklerodermie**
- bei Kindern selten, symmetrische Hautverdickung und Fibrose innerer Organe
- 90% diffus
- 10% limitiert (CREST Syndrom: im Kindesalter nur 1 von 135 syst. Sklerodermien)
- Viel seltener
- Progressiv, langfristig tödlich
- 2-10/1 Mio/Jahr
- 1,5% vor dem 10. Lebensjahr
- 10% vor dem 18. Lebensjahr

Lokalisierte Sklerodermie Morphea

- **Ätiologie:**
- Autoantikörper
- Vaskulopathie – Neuropeptide, sek. Entzündungsprozess
- Infektion (ähnelt stark einer späten Borreliose)
- **Klinik der Morphea:** Plaque Typ
- Spontanes Auftreten
- Eine oder mehrere ovale oder runde, scharf abgegrenzte, asymm. umschriebene Indurationen der Haut, im Zentrum geschmeidig und weißlich
- Lila Rand = aktive Entzündung
- Haut um 13-310% verdickt
- Häufigste Lokalisation: Rumpf

Labor - Histologie

- Labor
- Meist unauffällig,
- 31% **Eosinophilie**
- 25-40% **RF pos**
- 23-67% **ANA pos**
(bes. bei linearer Beteiligung)
- **Histologie**
- Bis tief zur Faszie.
- **früh inflammatorisch**
(Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten, eosinophile Granulozyten)
- **spät fibrotisch**,
avaskulär, Kollagenfasern ersetzen Fettzellen

Localized scleroderma Kreuter A.

Dermatologic Therapy 2012;25:135-47



FIG. 1. (A, B) Morphea (plaque type of localized scleroderma).



FIG. 3. Atrophoderma idiopathica of Pierini and Pasini (superficial morphea).



FIG. 5. Disabling pansclerotic morphea.



FIG. 4. Generalized localized scleroderma.



FIG. 6. Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome).

Verlauf der lokalisierten Sklerodermie

- nicht vorhersehbar
- Persistenz 5-6 Jahre, Reaktivierungen möglich
- **25% extrakutane Beteiligung:** Gelenke 47,2%, Neurologie 17,1%, Gefäße 0,3%, Augen 8,3%, Magen-Darmtrakt 6,2%, Atemwege 2,6%, Herz 1%, Nieren 1%
- **Therapie:**
 - orales Prednisolon 0,6 mg/kg +/- 0,34 mg/kg über 13 +/- 5 Monate
 - niedrig dosiertes Methotrexat
 - bei Schub: i.v. Methylprednisolon
 - ev. Cyclosporin A, Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil (inhibiert Proliferation der Lymphozyten, Muskelzellen, Fibroblasten)
 - Topisch Corticosteroide, 0,1% Tacrolimus 2x tgl (doppel-blind placebo-kontrolliert), Imiquimod (induziert IFN- γ , inhibiert TGF β , antifibrotisch)
 - Psoralen-UV A (induziert Metalloproteinasen)

THERAPIE/PROGNOSE

- Therapie
- Methotrexat p.o., i.m.,s.c.
- Methyprednisolon i.v.
- 1,25-Di-Hydroxyvitamin D3 (Calcitriol)
- Lokal Steroide
- Gelenke:
Krankengymnastik
- Prognose
- Normale Lebenserwartung
- Stillstand nach 3-5 Jahren
- 15%: „en coup de sabre“
- 1-5%: Übergang in systemische Form

- **Pansklerotische Morphea**
- **Seltenster Subtyp, aber mit größter Behinderung**
- **Komplett umfassende** Veränderungen (oft eine Gliedmaße betreffend), die sich in die Gewebe unterhalb der Dermis erstreckt, einschließlich Muskeln, Sehnen und Knochen
- Größte Behinderung
- Spart häufig Finger und Zehen aus
- **Gemischte Morphea**
- Morphea mit ≥ 2 Subtypen in einem bestimmten Patienten
- **Behandlungsoptionen:**
- **Topisch:** weichmachende Salben, Kortikosteroide, Calcipotrien (Vitamin D)
- **Systemisch:** Kortikosteroide, Methotreat, Mycophenolatmofetil, Cyclosporin
- **Andere: Psoralen mit UV-A-Bestrahlungsbehandlung**

- **Literatur:**
- 1. Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(1):239-55.

• Mischkollagenose

- **mehr als eine Bindegewebserkrankung, ANA speckled, hohe AK gegen RNP**
- Autoimmunkrankheit, gekennzeichnet durch mehrere klinische und laborchemische Elgenschaften:
 - o Hochtitrige anti-U1 RNP-Antikörper
 - o Geschwollene Hände
 - o Raynaud-Phänomen
 - o Arthritis
 - o Myositis
 - o Hautausschlag (incl. Schmetterlingserythem, Gottron'sche Papeln und Sklerose)
- Kinder können im Verlauf der Zeit auch gastrointestinale Manifestationen (ähnlich SSc) entwickeln, interstitielle Lungenerkrankungen und Nierenerkrankungen
- Es bestehen mehrere verschiedene Sätze diagnostischer Kriterien für MCTD (z.B. Sharp, Alarcon-Segovia, Kasukawa und Kahn), aber kein Satz wurde bisher bei Kindern validiert
- Diagnostische Untersuchungen sollten auf das Ausmaß der Multiorganbeteiligung abzielen
- Die Behandlung hängt von der Schwere der klinischen Manifestationen und der Organbeteiligung ab
- **Literatur:**
 - 1. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(3):483-96.

- HLA DR4, DR2
- Autoantikörper hochtitrig gegen Autoantigen: 70-kD Peptid des U1-RNP (Ribonucleoprotein) + Klinik
- v.a. strukturelle Modifikationen des U1 70-kD und RNP während der Apoptose wirken als Antigen
- Autoantikörper
- RNP-reaktive CD4 Zellen (helfen B Zellen in vitro zur Bildung von a-RNP Autoantikörpern)

Kriterien für Mischkollagenose nach Alarcón-Segovia

- serologisch a-RNP >1:1600
- klinisch: Schwellung der Hände, Synovitis, Myositis, Raynaud, Akrosklerose +/- proximale systemische Sklerose
- Serologie + 3 klinische Kriterien (wenn Serologie, Myositis und Raynaud, dann auch Schwellung der Hände oder Synovitis erforderlich)

- Sensitivität 62,5%, Spezifität 86,2%

Therapie

- keine kausale Therapie etabliert
- niedrig dosierte Glukokortikoide, NSAR, Hydroxychloroquin
- Behandlung des Raynaud´s Syndroms
- Bei Lungenhochdruck oder schwerer Myositis, Nieren- oder Organerkrankung hochdosiert Glukokortikoide und Cyclophosphamid
- Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Etanercept, Azathioprin, Cyclosporin, Infliximab
- Imatinib, Immunadsorption
- Ro und La Antikörper – kindlicher Herzblock

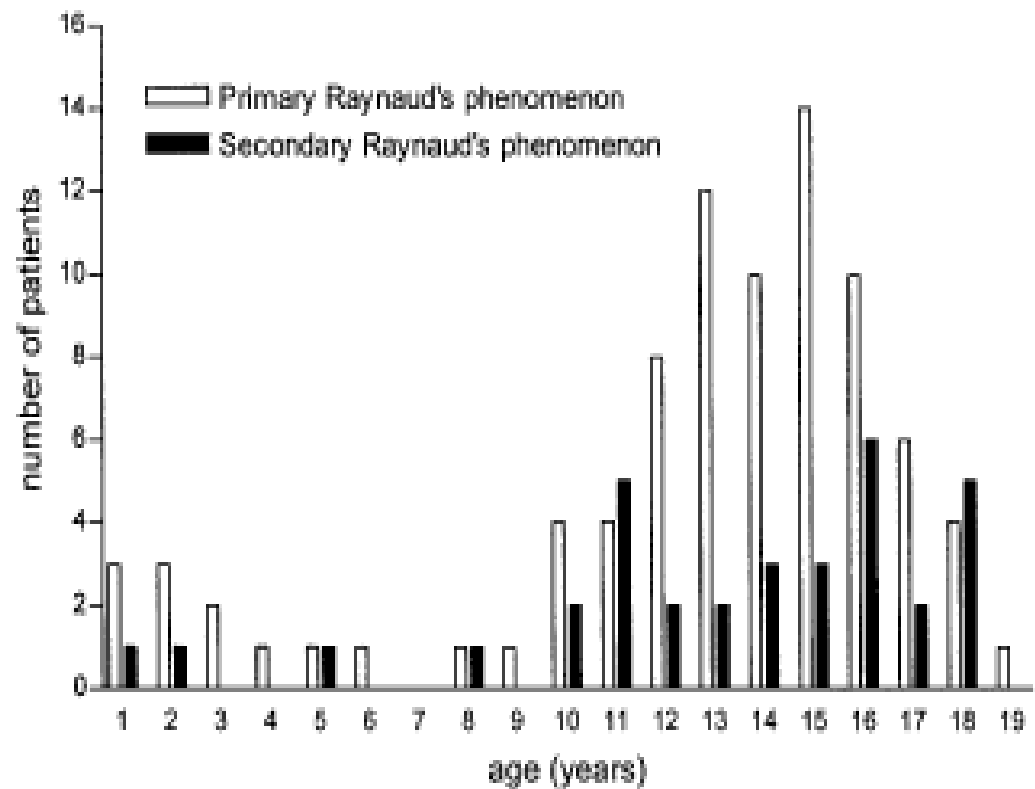
Verlauf

- SLE- und juv. Dermatomyositiszeichen ebben ab
- die der Sklerodermie, Raynaud's Syndrom und JIA persistieren
- Anti-U1RNA korrelieren mit Aktivität

hohe Rate an primärem Raynaud's Phänomen

Nigrovic P.A., Fuhlbrigge RC, Sundel RP Pediatrics 2003;111:715-21

Fig 1. Age of onset of primary and secondary RP (n = 119).



Therapie des Raynaud's Syndroms

- Vermeiden von Auslösern (Kälte, Stress, Rauchen)
- Nifedipin
- Iloprost i.v., oral (?)
- Diltiazem HCl Gel
- Isosorbiddinitrat Salbe
- Glyceroltrinitrat Salbe

- Bei Fingerulzera: i.v. Iloprost (0,5-2 μ g/kg/min für 3-5 Tage)
- Bosentan

ANA

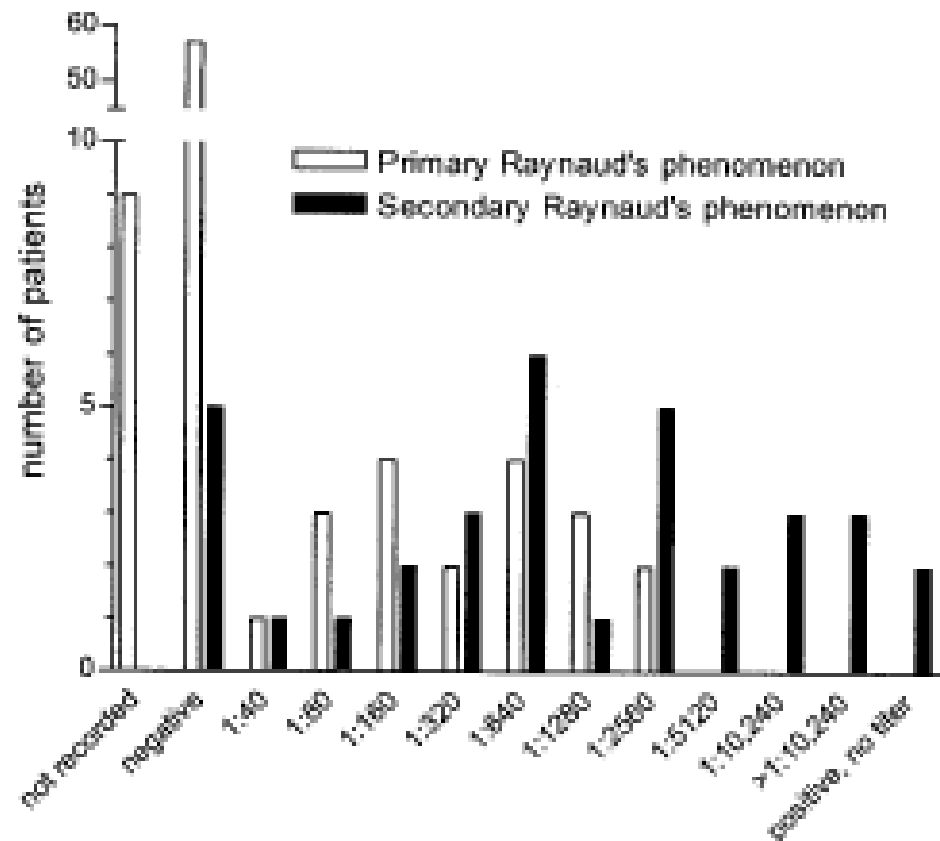


Fig 2. Distribution of ANA titers in patients with primary and secondary RP.

Sjögren Syndrom (Exokrinopathie)

nach Tucker LB, Ch. 28 in Textbook of Pediatric Rheumatology 6th ed.

- Symptome
- **Mundtrockenheit**, rekurrente **Konjunktivitis (sicca)**, Schleimhauttrockenheit (Vaginitis)
- Systemisch: Fieber, Arthralgien, hypokalämische Paralyse, Bauchschmerzen
- **a-SSA, a-SSB**, hohe ANA, RF
- Amylase erhöht, Leukopenie, hohe BSG, hohe IgG, renale tubuläre Azidose, Lymphozyten in Speicheldrüsen, Organen, Augentrockenheit, **Mundspeicheldrüsen** (Sialographie)
- Ausschluß anderer Autoimmunerkrankungen
- 4 oder mehr Kriterien *Bartunkova J et al. Clin Exp Rheumatol 1999;17:381-6*

- Ev. auch betroffen: Haut, Atemwege (lymphocytäre interstitielle Pneumonie, Obstruktion der kleinen Atemwege, hyperreagible Atemwege)
- Urogenitaltrakt: Nieren interstitielle Nephritis, GN
- Neurologisch: verschieden

Pathologie

- Bei Infektion (virale Trigger) autoimmune Reaktion in den Epithelzellen der exokrinen Drüsen
- Risikoallele STAT 4, IRF 5
- Autoantikörper gegen Ro/SSA und La/SSB u.a.
- CD4+ T-Zellen
- Interferon α , plasmacytoide DC
- B-Zell aktivierender Faktor
- Kryoglobuline bei ERW: höhere Organbeteiligung, höhere Lymphomrate

Diagnostik

- **Sialographie:** verengte Gänge, zerstörtes Gewebe
- **Szintigraphie:** verzögerte Aufnahme des ^{99}Tc Isotops
- Ultraschall: noninvasiv, pathologische Anatomie
- Schirmer Test (<5mm in 5 Min auffällig)
- Biopsie: lymphozytäre Infiltration

- Intimaproliferation
- Mediahypertrophie
- Nephritis
- Pathologie der glomerulären Basalmembran, Gefäßsklerosen der Nieren
- Lungenhochdruck
- restriktive Lungenerkrankung, Lungenfibrose, Pleuraergüsse
- Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
- Hypergammaglobulinämie
- ev. Hypokomplementämie

Therapie

- **Symptomatisch:** saures, Zahnhygiene, Augentropfen
- **Hydroxychloroquin:** Arthralgien, Müdigkeit
- **Immunsuppression: Cortison** reduziert Rate der Parotisschwellungen, Müdigkeit, Arthralgien
- **Methotrexat ?**
- **TNF-Hemmer ?**
- **Rituximab:** kein Effekt auf Trockenheit, bei systemischen Zeichen (Müdigkeit, Arthralgien, Arthritis, Kryoglobulinbedingte Vaskulitis): 7/12 Vollremission

Prognose

- Erhöhtes **B-Zell-Lymphomrisiko**
- Serologisches Profil ändert sich nicht
- Bei Erwachsenen gutes Langzeitüberleben
- Lymphome: NHL, MALT Lymphome
- V.a. der Speicheldrüsen

Fieber

**Rheumatisches Fieber = reaktive Entzündung
nach Streptokokkeninfekt**

**Fieber/Arthralgien/Arthritis 2-3 Wochen nach
Infekt des Rachens / der oberen Atemwege
und oft hohe SKG**

- **Rheumatisches Fieber ?**

Shet A, Kaplan EL. *Pediatr Infect Dis J*, 2002;21:420-30
Gruppe A Streptokokken Antikörper Tests

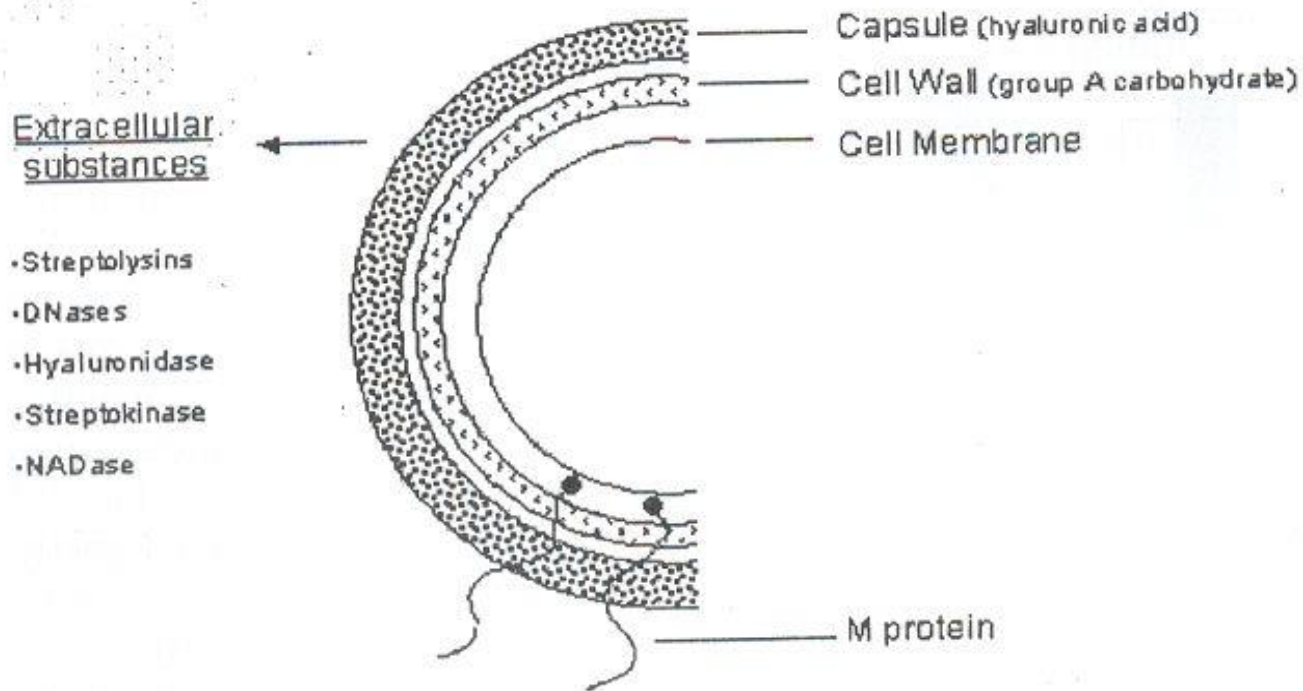
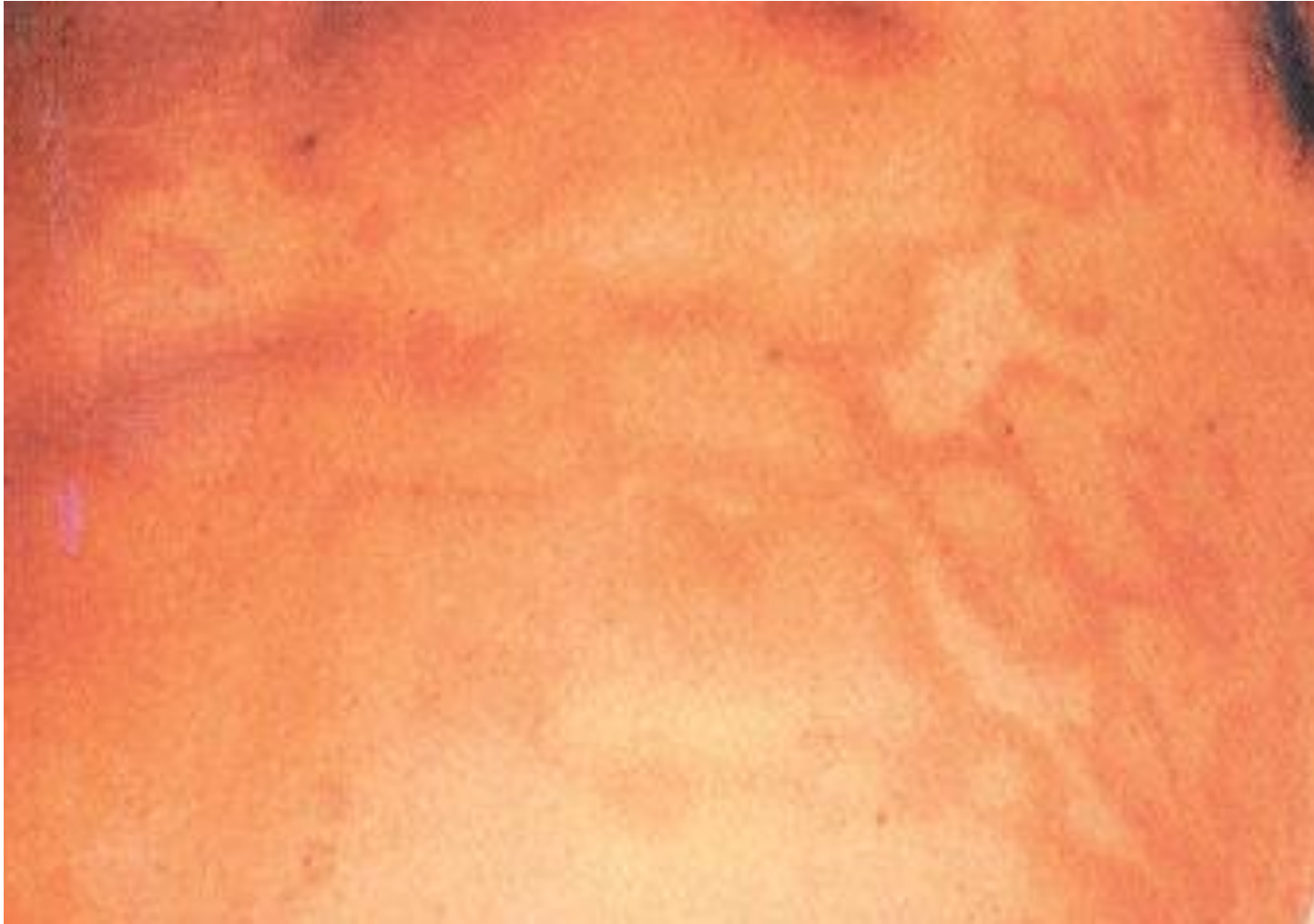


FIG. 1. Cellular and extracellular antigens of group A streptococci.

Kreuzreagierende AK + unspezifische Stimulierung der zellulären Immunität im Gewebe verschiedene HLA Klasse II Antigene beteiligt

- **M-Protein der Gruppe A Streptokokken** – an Oberfläche als Fimbrien sichtbar, dient der Lancefield Einteilung von >100 Gruppe A Streptokokkenserotypen. **Antiphagocytisch** (vermindert Komplementaktivierung des alternativen Wegs und vermindert damit die Anlagerung von C3b und iC3b an die Bakterien).
- **Spez. AK gegen N-terminale Region des M Proteins** (hohe Variabilität des AG, daher nicht ausreichender Schutz gegen andere M Serotypen).
- AK opsonisieren A Streptokokken
- IgA spezifisch gegen die surface-exposed centrally positioned C repeat region (**CCR**) opsonisieren ebenfalls Streptokokken A = mukosale Immunität.
- **Gebildete AK reagieren auch mit Gewebeantigenen:**
 - Myosin (**Herz**), Vimentin, Tropomyosin, Keratin
 - Kollagen I (fibrilläres Kollagen, **Herzklappen**) und IV (nicht fibrillär, in **Basalmembranen**)
 - Ganglioside (der Basalganglien (AK gegen 40-,45- und 60 kDa Basalganglienproteine) = saure Glykosphingolipide im **Gehirngewebe**, den **Myelinscheiden des PN** und den Dendrozyten des ZNS.
- AK gegen Gruppe A Carbohydrat: Opsonophagozytose verschiedener M Typen von Gruppe A Streptokokken.

Erythema marginatum



Rheumatisches Fieber

Jones-Kriterien für Erstmanifestation

AHA Writing Group, 1992

Hauptkriterien

- Karditis, Arthritis (wandernd, oft große Gelenke, gut auf NSAR ansprechend, heilt nach Tagen bis wenigen Wochen folgenlos ab), Chorea minor, Erythema marginatum, subkutane Knötchen

Nebenkriterien

- Fieber, Arthralgien, verlängertes PR-Intervall im EKG, BSG und CRP erhöht
- **Nachweis einer recenten Streptokokkeninfektion:** erhöhte oder ansteigende Titer gegen Streptokokkenantikörper, pos. Rachenabstrich (Kultur oder Antigentest) früher vorausgegangenes rheumatisches Fieber

2 Hauptkriterien oder

1 Haupt- und 2 Nebenkriterien

Table 7. Revised Jones Criteria

A. For all patient populations with evidence of preceding GAS infection	
Diagnosis: initial ARF	2 Major manifestations or 1 major plus 2 minor manifestations
Diagnosis: recurrent ARF	2 Major or 1 major and 2 minor or 3 minor
B. Major criteria	
Low-risk populations*	Moderate- and high-risk populations
Carditis†	Carditis
• Clinical and/or subclinical	• Clinical and/or subclinical
Arthritis	Arthritis
• Polyarthritis only	• Monoarthritis or polyarthritis
	• Polyarthralgia‡
Chorea	Chorea
Erythema marginatum	Erythema marginatum
Subcutaneous nodules	Subcutaneous nodules
C. Minor criteria	
Low-risk populations*	Moderate- and high-risk populations
Polyarthralgia	Monoarthralgia
Fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	Fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
ESR ≥ 60 mm in the first hour and/or CRP ≥ 3.0 mg/dL§	ESR ≥ 30 mm/h and/or CRP ≥ 3.0 mg/dL§
Prolonged PR interval, after accounting for age variability (unless carditis is a major criterion)	Prolonged PR interval, after accounting for age variability (unless carditis is a major criterion)

ARF indicates acute rheumatic fever; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; and GAS, group A streptococcal infection.

*Low-risk populations are those with ARF incidence ≤ 2 per 100 000 school-aged children or all-age rheumatic heart disease prevalence of ≤ 1 per 1000 population per year.

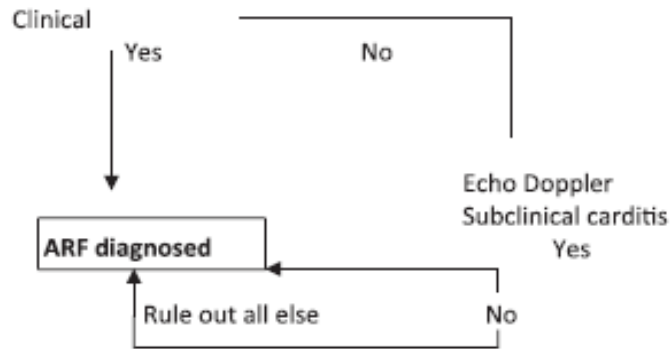
†Subclinical carditis indicates echocardiographic valvulitis as defined in Table 3.

‡See section on polyarthralgia, which should only be considered as a major manifestation in moderate- to high-risk populations after exclusion of other causes. As in past versions of the criteria, erythema marginatum and subcutaneous nodules are rarely "stand-alone" major criteria. Additionally, joint manifestations can only be considered in either the major or minor categories but not both in the same patient.

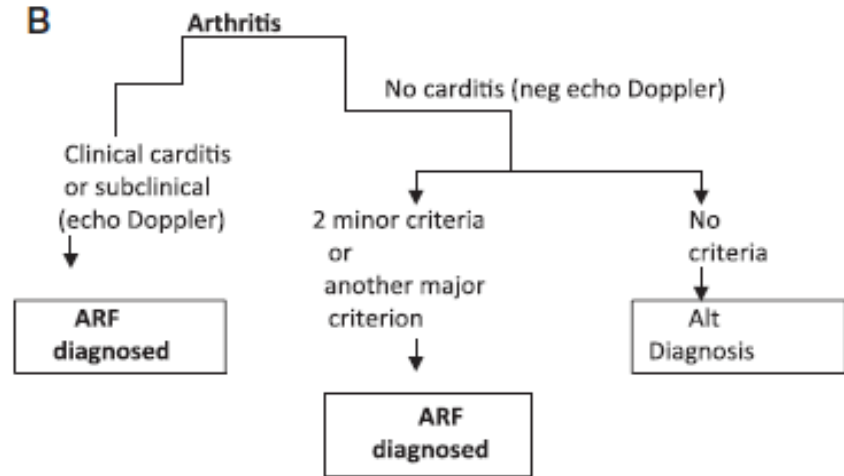
§CRP value must be greater than upper limit of normal for laboratory. Also, because ESR may evolve during the course of ARF, peak ESR values should be used.

Gewitz MH et al. Circulation, 2015,131:1806-1818

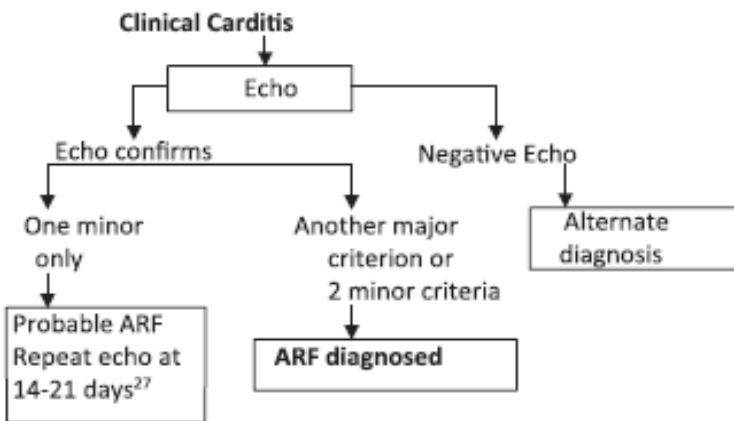
A Chorea



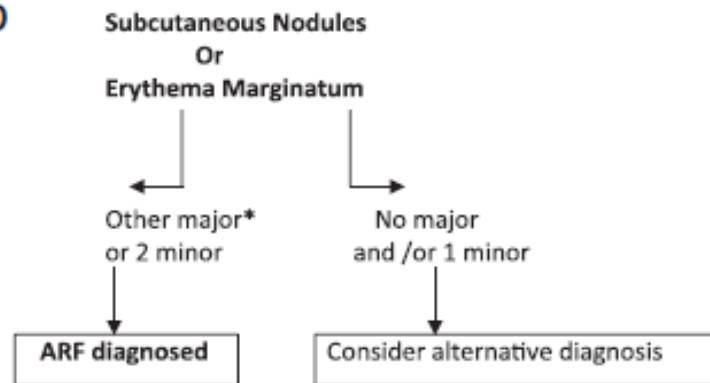
B



C



D



B, C, and D require evidence of GAS infection.

Figure. Diagnosis strategy for acute rheumatic fever. *Subclinical carditis can be considered. Alt indicates alternative; ARF, acute rheumatic fever; echo, echocardiography; GAS, group A streptococcal; and neg, negative.

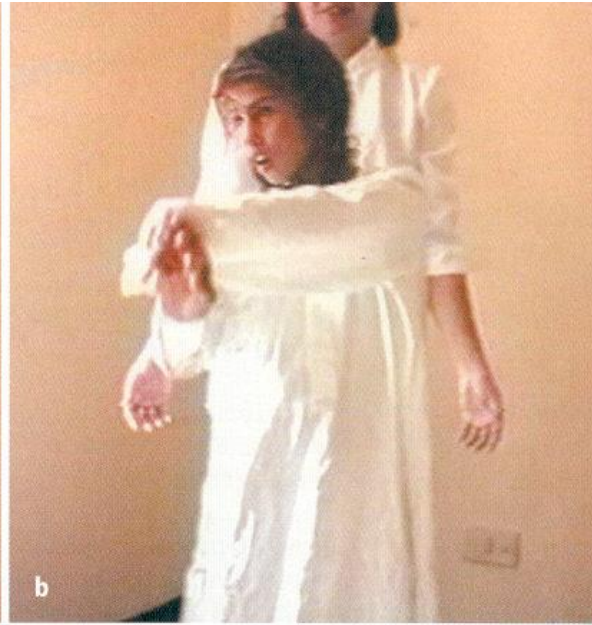
Altersabhängige Normwerte
(Pediatr Infect Dis J, 2002;21:420-30)

TABLE 3. Age-stratified values of ASO and anti-DNase B in children between ages 2 and 12 yr*

Age (yr)	Geometric Mean Titer ASO	ULN ASO	Geometric Mean Anti-DNase B	ULN Anti-DNase B
2	52	160	46	240
3	52	120	30	60
4	52	120	49	240
5	56	160	58	320
6	72	240	76	480
7	87	240	126	640
8	110	240	166	640
9	117	240	186	640
10	126	320	166	640
11	129	320	204	800
12	141	320	219	480

* Modified with permission from Reference 11.

Chorea minor



b



d

Rheumatisches Fieber

Therapie

- Bettruhe, zwingend bei Herzbeteiligung
- **Eradikation**::; Penicillin 100.000 IE/kg/die i.m. oder oral in 3 ED oder Clarithromycin oder Cephalosporine jeweils 10 Tage
- Acetylsalicylat 60-90 mg/kg/die in 4 ED für ca. 6-12 Wochen (oder andere NSAR wie z.B. Ibuprofen 30 mg/kg/Tag in 3 ED (lt. DGPK))
- Myo- oder Endokarditis: Glukokortikoide 1,5-2 mg/kg morgens für 2 Wochen, dann ausschleichen.
- Chorea minor: Penicillin, ruhiges Einzelzimmer, Luminal, Diazepam
- Rezidivprophylaxe
- Fokalsanierung (Tonsillektomie, Zahnextraktion unter Penicillinschutz)

Rheumatisches Fieber

Prognose

- Letalität durch Myokarditis in Frühphase 1%
- Spätfolgen: Herzklappenfehler, kombinierte Mitral- und Aortenvitien
- Bei frühzeitiger Behandlung: Abklingen des Fiebers innerhalb einer Woche
- Abklingen der Arthritis und Karditis innerhalb von 4-8 Wochen
- Arthritis heilt ohne morphologische Schäden und Funktionseinbußen
- Ohne Penicillinprophylaxe: Rezidivquote >50% (zunehmende Karditisrate)

Rheumatisches Fieber

Streptokokkenprophylaxe

- Rheum. Fieber ohne Karditis:
5 Jahre oder bis 21 Jahre (längere Dauer)
- Rheum. Fieber mit Karditis (kein Klappenschaden):
10 Jahre oder bis 21 Jahre (längere Dauer)
- Rheum. Fieber mit Karditis und persistierender Klappenerkrankung: mindestens 10 Jahre seit der letzten Episode und mindestens bis 40. Lebensjahr, manchmal lebenslang

The American Heart Association.
Pediatrics.1995;96:758-64

Rheumatisches Fieber

Prophylaxe

- Benzathinpenicillin
- 600.000 IE <27 kg oder 1,2 Mio IE >27 kg
alle 4 Wochen i.m., alle 3 Wochen bei
Rezidiv
- Penicillin V 2x 200.000 IE/ Tag oral
Erythromycin 250 mg 2x tgl. oral

Umgebungsprophylaxe

?

- immer wieder Fieber, hohe Entzündungsfaktoren (SKG, CRP, IL6, SAA, Leukozytose, Neutrophilie)
- Dauer **2-3 Tage**
- **keine Rhythmik** der Fieberschübe
- ev. Aphthen
- oft mit **Bauchschmerzen**
- Serositishinweise
- ev. Arthralgien

- Untersuchungen?

- Diagnose?

Familiäres Mittelmeerfieber

(Heller 1955)

- **selbstlimitierte wiederholte Fieberschübe und Serositis, weniger Exanthem, Arthralgien, Aphthose, Lymphadenopathie**
- **autosomal rezessiv**
- gel. autosomal dominant
- jüdische Bevölkerung, Türken, Araber, Armenier
- Mutationen im MEFV (MEditerranean FeVer) Locus, kodiert für **Pyrin** (Marenostrin, 781 AS), entdeckt 1997
- **carrier bis zu 1:3 – 1:5** in manchen Populationen
- auf **myeloiden/monozytären Zellen und Fibroblasten der Serosa und Synovia**
- N-terminale Domäne von Pyrin definiert Pyrimdomäne (PYD), ähnelt death domain DD, death effector domains (DEDs) und caspase recruitment domains (CARDs).
- homotypical domain interactions – Pyrin bindet apoptosis-associated speck-like protein mit einem CARD – 3 zelluläre Prozesse: Apoptose, recruitment, Aktivierung von procaspase-1 (=IL1 β converting enzyme – processing und Sekretion von IL-1 und IL-18, Aktivierung von NF-kB transcription factor.
- **Net-effect of pyrin: loss of function in an antiinflammatory molecule**
- **IL1 β** – NF-kB Aktivierung – Apoptose
- 60% in den ersten 10 Lebensjahren
- Fieber 12-72 Stunden, **erysipeloides Exanthem** unterhalb der Kniegelenke
- Beginn: Kindheit - < 20 Jahre
- **Pleuritis, Perikarditis, Bauchschmerzen (sterile Peritonitis), Splenomegalie**
- hohe Entzündungsfaktoren (BSG, CRP, Fibrinogen, Leukozytose)
- möglich: Serumamyloid auch zwischen den Schüben hoch
- Schönlein Henoch Purpura, Panarteriitis nodosa

- **Gefahr: Amyloidose** > 50% bei unbehandelten Patienten – chronisches Nierenversagen
- Risiko: Exon 10: M694V, M680I, V726A
männliches Geschlecht, a7a Phänotyp von Serum Amyloid A1 Gen
- Exon 2 (E148Q), Exon 3 (Doppelmutation P369S/R408Q)
- Kranke meist homozygot oder compound-heterozygot
- **Colchicin (0,5-2 mg), Interleukin 1-Blockade**
(Ozen F, *Rheumatol Int* 2006;26:489-96)

- auch Patienten mit einem einzigen mutierten MEFV Allel können therapiebedürftig sein wie homozygote PatientInnen
- Mittlerer Osten: stärker ausgeprägte Symptome
- bei Umzug nach Europa: milderer Verlauf (Einfluß der Umwelt auf Expression der Erkrankung)
 - *Ozen S et al, Ann Rheum Dis 2014*
- einige können auch zusätzliche Mutationen für inflammatorische Erkrankungen aufweisen
- MEFV heterozygote PatientInnen mit assoziiertem PFAPA sprechen auf Colchicin an
 - *Koné-Paut I et al. Rheumatology 2009;48:840-2*
- **Verlaufskontrollen: Serum Amyloid A, Harn auf Eiweiß, S100A12**

Was, wenn Colchicin nicht ausreicht?

- **Anakinra for colchicine-resistant FMF: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Ben-Zvi I et al. Arthritis Rheumatol 2017;69:854-62: 25 pts, 12 anakinra, 13 placebo.
- Attacken/Monat: 1,7+/-1,7 mit Anakinra vs 3,5+/-1.9 mit Placebo
- < 1 Attacke pro Monat: 6 mit Anakinra, 0 mit Placebo

- **Treatment of FMF with anakinra in patients unresponsive to colchicine.** Pecher A-C et al. Scand J Rheumatol 2017:1-3. CRP und SAA reduziert und Attacken reduziert. 12 Attacken pro Jahr reduziert auf 2 Attacken pro Jahr

- **Anakinra treatment in patients with FMF: a single-center experience (case series).** Ergezen B. EULAR abstract Fri0596: 43 Patienten: Ergebnis bei Anakinra: 29 frei von Attacken, 9 mehr als 50% Reduktion, 3 weniger als 50% Reduktion, 2 ohne Änderung.

Pecher A-C et al. Scand J Rheumatol 2017;1-3

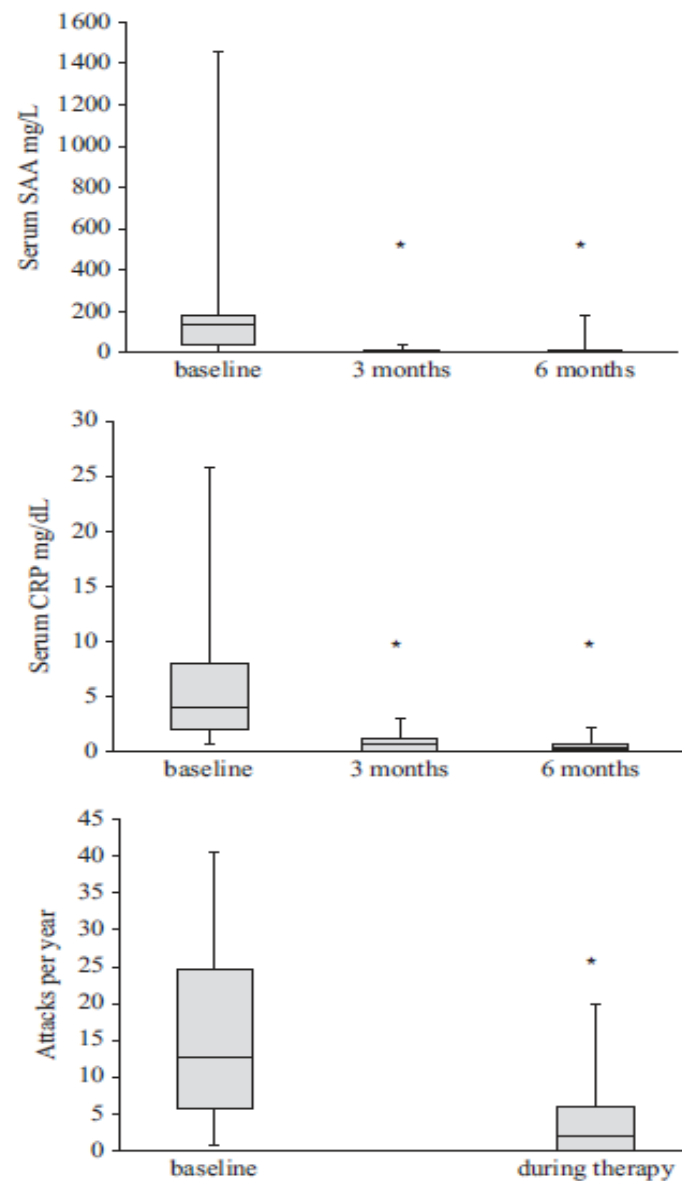


Figure 1. Development of inflammatory markers and attack rate before and during treatment with anakinra in familial Mediterranean fever. Serum amyloid A (SAA) and C-reactive protein (CRP) significantly decreased at 3 months and 6 months. The registered attacks per year also declined during treatment with anakinra. * $p < 0.05$.

OBSERVATIONAL RESEARCH



Canakinumab treatment in children with familial Mediterranean fever: report from a single center

Fatma Yazılıtaş¹ · Özlem Aydoğ² · Sare Gülfem Özlü³ · Evrim Kargın Çakıcı¹ · Tülin Güngör⁴ · Fehime Kara Eroğlu⁴ · Gökçe Gür⁴ · Mehmet Bülbül⁴

Received: 20 November 2017 / Accepted: 5 February 2018 / Published online: 15 February 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Familial Mediterranean fever (FMF), the most common hereditary autoinflammatory disorder is characterized by recurrent episodes of fever, serositis, arthritis. The major long-term result is amyloidosis. Colchicine remains the principle of the treatment; it not only prevents the acute attacks but also prevents the long-term complications such as amyloidosis; 5–10% of the patients are unresponsive to treatment. Recently new therapeutic options as anti-interleukin 1 agents are successfully used for the patients who do not respond to colchicine treatment. In this study, we retrospectively evaluated 11 pediatric colchicine-resistant FMF patients who were treated with canakinumab. Three of the patients had amyloidosis and two had uveitis. Based on our results, we suggest that canakinumab may be a safe and effective therapy in patients who are resistant to colchicine and even in the patients with amyloidosis. We also suggest that canakinumab might be a safe option for the patients with uveitis.

Keywords Amyloidosis · Canakinumab · Childhood · Familial Mediterranean fever · Uveitis

Therapie

- Colchicin 1x tgl. p.o.
- Dosis:
 - < 5 a: 0,5 mg
 - 5-10 a: 1 mg
 - > 10 a: 1,5 mg
 - **Maximaldosis für Kinder: 2 mg, Erwachsene: 3 mg**
- Regelmäßige Laborkontrollen (BB + Transaminasen)
- Häufigste Nebenwirkungen: Bauschmerzen + Diarrhoe (→ Aufteilen auf 2 Einzeldosen)
- Metabolisierung durch CYP3A4



Quelle: *Wikimedia Commons*
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Colchicum_autumnale_050505.jpg

Colchicin

- Akkumuliert in Leukozyten stärker als im Plasma
- Maximaler antiinflammatorischer Effekt nach 24-48 Stunden
- Gichtanfall, Anfallsprophylaxe, FMF

- Perikarditis
- Morbus Behcet
- CYP3A4 Interaktion – cave Makrolide, Cimetidin, Azole, Cyclosporin A
- Höhere Plasmaspiegel bei älteren Menschen

- Bindet 3 Proteine: Tubulin, Cytochrom P3A4 (CAP3A4) und P-Glykoprotein
- Dissoziiert zur Hälfte in 20-40 Stunden – daher wirkt es klinisch lange
- Verhütet die Fusion autophagischer Vakuolen in neuronalen Zellen, Blutzellen und Muskelzellen (daher die entsprechenden Nebenwirkungen)

Abwehrzellen

- Neutrophile: interagiert mit Signaltransduktionen (Tyrosinkinasen, Phospholipasen)
- Inhibiert Chemotaxis
- Behindert die Freisetzung von lysosomalen Enzymen
- Supprimiert Funktion der Neutrophilen
- Behindert Bindung von Neutrophilen an Endothelzellen
- Supprimiert die Aktivierung von Caspase 1
- Behindert Bildung von IL-1 β und reduziert die Aktivierung von TNF-a und IL-6
- Moduliert Pyrinexpression (bei FMF)

Was macht Colchicin bei familiärem Mittelmeerfieber?

- **Verhindert AA-Amyloidose**
- Kontrolliert Fieber und Serositis:
 - 60 % beschwerdefrei
 - 20-30 % signifikante Reduktion der Attacken
 - 5-10 %: kein klinisches Ansprechen, **verhindert mit hoher Wahrscheinlichkeit trotzdem Amyloidose**
- Weniger wirksam bei Gelenksbeteiligung (→ NSAR)

Nebenwirkungen

- Gastrointestinal
- Diarrhö
- $>0,8$ mg/kg letal (Multiorganversagen, Rhabdomyolyse)

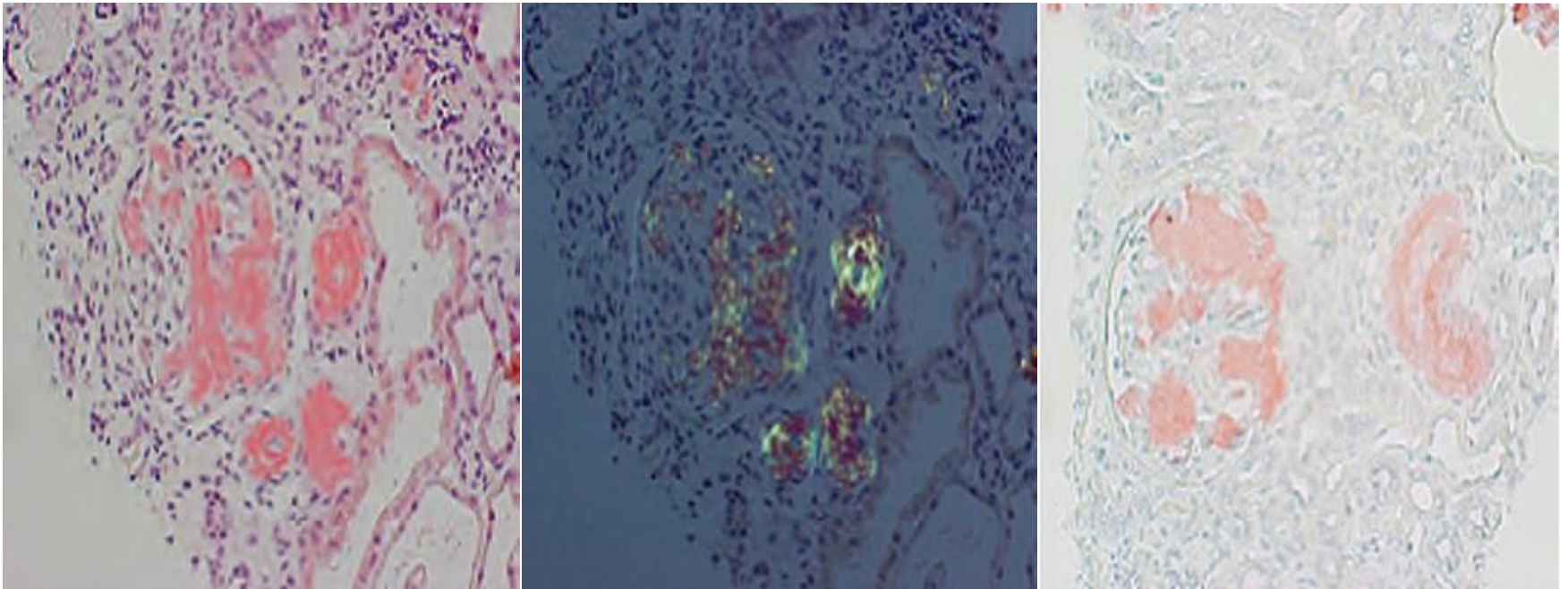
Einsatz bei Kindern

- **FMF:** Reduktion der Fieberattacken und vermindert Risiko der Nierenamyloidose (randomisierte Studien)
Zemer D et al. NEJM 1972;291:932-4, Ben-Chetrit et al. Semin Arthritis Rheum 1991;20:241-6
- **M. Behcet:** Reduktion der Zahl der Aphten, genitaler Aphten, Hautläsionen bei Frauen, Gelenkmanifestationen bei Männern (aber auch gegensätzliche Studien) *Yurdakul S Arthritis Rheum 2001;11:2686-92*
- **Perikarditis:** Reduktion der Rezidive und der Symptome der Perikarditis innerhalb von 72 Stunden verglichen mit Acetylsalicylat

Familiäres Mittelmeerfieber - Colchicinresistenz (crFMF)

- Wann ist mein Patient colchicinresistent?
 - Colchicin-compliant (Incompliance häufigster Grund für „Colchicinresistenz“)
 - > 6 typische FMF-Attacken pro Jahr oder > 3 Attacken innerhalb 4-6 Monate
 - Bei inkompletten Attacken Erhöhung von zumindest 2 von 3 Akut-Phase-Parameter (CRP, BSG oder SAA) zwischen den Attacken

AA-Amyloidose



Quelle: Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier LTD, Oxford; 2015.

Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)

- Mädchen mit soJIA
- 2x Makrophagenaktivierungssyndrom – reversibel jeweils unter Cortisonstoß und verkürztem Intervall von **Canakinumab**, weiter laufende Therapie mit Canakinumab, Cortison konnte ausgeschlichen werden.

Makrophagenaktivierungssyndrom

- 12 Jahre altes Mädchen, Fieber, Splenomegalie, Zytopenie, Hypofibrinogenämie, Transaminasenerhöhung, massiv erhöhte Entzündungsbefunde, Hyperferritinämie, **Kreislaufversagen, mechanische Beatmung** – reversibel unter Cortisonstoß, Cyclosporin A und **Anakinra**
- nun mehr als 2 Jahre in Remission und ohne Therapie

Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) bei soJIA

Definition:

Fieber, Ferritin > 684 ng/ml

UND zwei der folgenden Parameter:

Thrombozyten $\leq 181 \times 10^9/L$

GOT > 48 U/L

TGC > 156 mg/dL

Fibrinogen ≤ 360 mg/dL

- reversibel unter Methylprednisolonstoß, 1 Gabe von Etoposid, Cyclosporin A und Anakinra
- NLRC4 Gen normal
- Ausschleichen von Cyclosporin A über 5 Monate unter Anakinra
- Anakinra ausschleichen über 15 Monate
- nun 3 Jahre und 1 Monat in Remission und ohne Therapie

- Mutationen von FHL-Genen
- Herabgesetzte NK-Funktion
- SNPs IL-1 ligand- und receptor cluster regions
- IL-6 Gen
- TNFa Gen
- IL-10 promotor polymorphisms
- Macrophage migration inhibitory factor (MIF) genes
- MEFV genes
- HLA-DRB1*11 und MHC class II variants als Risikofaktoren

- Therapien:
- Mild: Anakinra, IvIG, Methylprednisolon, Cyclosporin A, Tacrolimus

Table 2. Benefit of IL-1 blockade in treating MAS as part of sJIA

Patient no.	Age (yr) ^a	Sex	Dx	Immuno-suppression	Anakinra dose (mg kg ⁻¹ per d)	Ferritin (ng ml ⁻¹) ^b	Outcome of MAS	First Author	Reference no.
1	13	F	sJIA	St, CsA, IVIg	1	132 206	Resolved	Kelly	117
2	17	M	sJIA	St, CsA, IVIg	2	4787	Resolved	Miettunen	86
3	9	F	sJIA	St, CsA, IVIg	2	2279	Resolved	Miettunen	86
4	12	M	sJIA	St, CsA, IVIg	2	3141	Resolved	Miettunen	86
5	8	F	sJIA	St, CsA, IVIg	2	423	Resolved	Miettunen	86
6	1	F	sJIA	St, CsA, IVIg	2	438	Resolved	Miettunen	86
7	15	M	sJIA	St, CsA, IVIg	2	1055	Resolved	Miettunen	86
8	13	M	sJIA	St, CsA, IVIg	2	1285	Resolved	Miettunen	86
9	8	F	sJIA	St, CsA, Et	2	> 10 000	Resolved	Miettunen	86
10	4	F	sJIA	St, CsA, MTX, Ab	11	869	Resolved	Record	118
11	10	F	sJIA	St, CsA, MTX, Ab, Cyc, IVIg	9	15 693	Resolved	Record	118
12	8	M	sJIA	St	2	19 674	Resolved	Bruck	116
13	12	F	sJIA	St	2	28 000	Resolved	Bruck	116

Abbreviations: Ab, abatacept; CsA, cyclosporine A; Cyc, cyclophosphamide; Dx, diagnosis; Et, etoposide; F, female; IVIg, intravenous immunoglobulin; M, male; MAS, macrophage activation syndrome; MTX, methotrexate; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis; St, steroids. ^aAge when MAS treated with anakinra.

^bLevel before anakinra treatment.

Vaskulitiden

?

Hohes Fieber, pathologischer Mundhöhlenbefund (Rötung der gesamten Mundhöhle)

kein Ansprechen auf bakterizide Antibiotika nach vier Tagen

- **Fieber bis 40°C**
- **SKG 80/**
- Leukozyten 35 G/l
- **Thrombozyten steigend –**
600 – 1000 G/l

- ev. zervikale
Lymphadenopathie
- unklares **Exanthem**

trockene Konjunktivitis



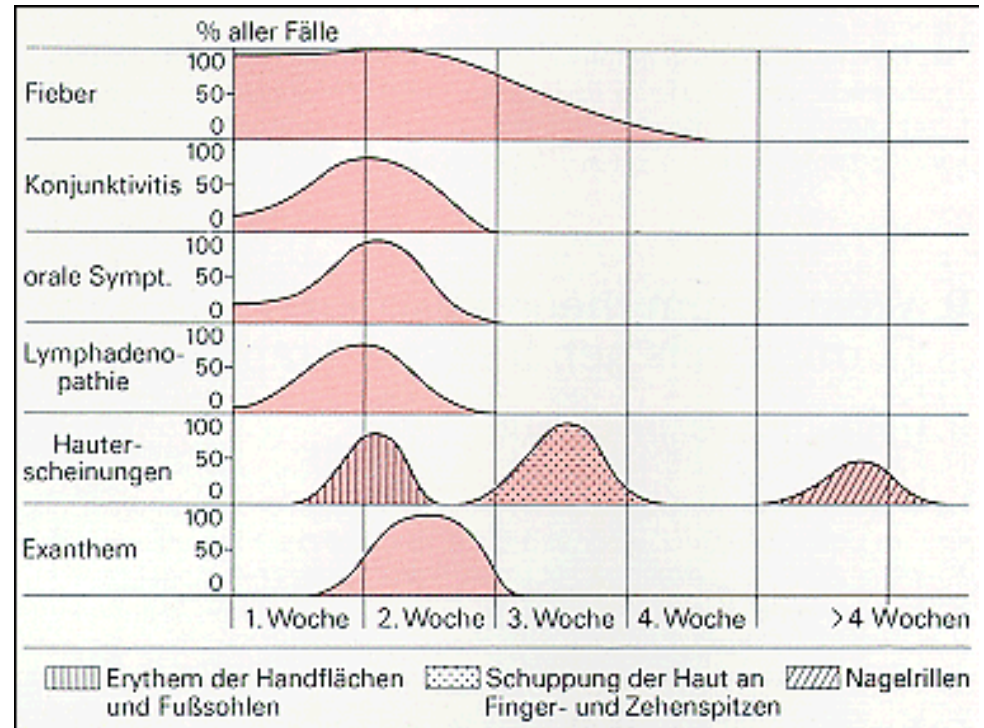
rote Lacklippen



rote Lackzunge



sich entwickelnde Symptome



Mucocutanes Lymphknotensyndrom M. Kawasaki

Wichtig: Verhinderung der Koronararterienaneurysmen
mit Möglichkeit des Myokardinfarkts

Aufnahme in Kinderkrankenhaus

hochdosiert **Acetylsalicylat**

nach Entfiebern niedrig dosiert ASS

hochdosiert **Immunglobuline (2g/kg)** ev. 2x

Neu: bei Risikogruppen auch Corticosteroide oder bei IgG-
Resistenz

Diagnostische Kriterien

- **Fieber** ≥ 5 Tage
- **Plus** $\geq 4/5$:
- Ödem, Erythem, Schuppung Extremitäten/perineal
- Polymorphes Exanthem
- Bilaterale bulbär konjunktivale, nicht exsudative Injektionen
- Lippen und Mundhöhle erythematös, rissig, Erdbeerzunge
- Zervikale Lymphadenopathie
- Palmar- und Plantarexanthem

- Bei Fieber und Koronararterienveränderungen $< 4/5$ ausreichend

- **Vakulitis mittelgroßer Gefäße**, v.a. zw. 1 und 5 Jahren

Pathogenese

- Dramatische Unterschiede zwischen Menschen unterschiedlicher Herkunft
- **T-Zellaktivierung**
- Japan: Polymorphismus im ITPKC Gen, enkodiert 1,4,5-triphosphat 3-kinase C, diese reguliert T- Zellaktivierung, assoziiert mit Häufigkeit und Schwere der Erkrankung
- (*Yeung Rae SM, Curr Opin Rheumatol 2010;22(5):51-560*)
- Infektiologischer Trigger (Viren, Bakterien)

- Superantigen – T-Zellaktivierung (bis 30% des T-Zellrepertoirs durch Binden an TCRV β mit MHC II Molekülen).
- Massive Immunaktivierung + TNFa Produktion + Leukozytenattraktion – Proteolyse, Elastindegradierung, Gefäßwandschädigung – Koronararterienläsion.

- Genetische Varianten der Caspase 3 (*Onouchy et al.*): Muskelzellen der Gefäße, elastolytisch, Elastin zerstört.
- Genetische Varianten für CD40L, für programmierten Zelltod (PD-1)

- Probleme: exakte Definition für high-risk Gruppe für Koronarschäden
- Biomarker? Zielgerichtete individuelle Anfangstherapie nicht gegeben.

Nach Entfiebern

- ASS 5 mg/kg über 6-8 Wochen
- Beenden wenn keine Koronararterienerweiterung und BSG normal

Risikokriterien und initiale Therapie

- Kobayashi Score
- AST ≥ 100 IU/l 2
- Na < 133 mmol/l 2
- Therapiebeginn ≤ 4 Tage 2
- $>80\%$ Neutrophile 2
- CRP ≥ 10 mg/dl 1
- ≤ 1 Jahr 1
- Plättchen < 300.000 1

- Wenn Score ≥ 5 :
- 2g/kg IgG/12 h + (30)-50-(80) mg/kg Acetylsalicylat/Tag + bei Risikopatienten 2 mg/kg/Tag Prednisolon (max. 60 mg) bis CRP-Normalisierung in Fünftageschritten halbierend ausschleichen

- Wenn nicht fieberfrei: 2. Gabe von HD-IgG + ASS + 2 mg/kg/Tag Prednisolon, wenn nicht fieberfrei: MPP 20 mg/kg/Tag über 3 Tage oder Infliximab oder IL-1 Blockade

?





Kleine Gefäße

IgA Vaskulitis (Purpura Schoenlein-Henoch, HSP)

EULAR/PRINTO/PRES 2008

Ozen S et al Ann Rheum Dis 2010;69:798-806

- **Purpura**
- **Plus $\geq 1/4$** der folgenden Kriterien
- Abdominelle, kolikartige Schmerzen
- Hautbiopsie mit leukozytoklastischer Vaskulitis + IgA oder Nierenbiopsie mit proliferativer GN + IgA
- Arthritis/Arthralgien
- Nierenbeteiligung (Proteinurie $>0,3\text{g}/24$ Stunden, Hämaturie oder Erythrozytenzylinder, Einschränkung der Nierenfunktion)

- Oft nach Atemwegsinfektion (Streptokokken Gruppe A)
- **Kleine Gefäße**
- Ev. Orchitis, IgA im Serum bei 50% erhöht

- Therapie: NSAR, Prednison zur Reduktion der Dauer und Schwere der GI-Beteiligung
- Methylprednisolon bei schwerer Nephritis

Purpura Schönlein Henoch

- Häufigste Vaskulitis
- 10-25/100.000 Kinder, JG
- Häufung 6./7. Lj
- Vaskulitis der **kleinen** Gefäße in Haut (Kapillaren, Venolen, nicht muskuläre Arteriolen)
- Granulozyten, IgA, C3
- Antigen – Zytokinproduktion – Proliferation und Differenzierung von LY – IgA sez. B-Zellen-
- **IgA IC** – Niederschlag – Komplementaktivierung
- Granulozyten – Schädigung der Gefäßbahn in Haut, Darm, Glomerulum
- 50%: davor Streptokokkeninfektion

- Serum: TNF γ , IL1 β , IL8 erhöht
- Proinflammatorische Mediatoren
- Endothelzellaktivierung MHC, Adhäsionsmoleküle, prokoagulatorische Aktivität

Klinik

- **Haut: palpable Purpura.** Einblutung auf einer Quaddel, hydrostatisch bedingt an abhängigen Partien
- Magen-Darm: Koliken, Blut im Stuhl, Ulcus, Invagination, Ileus, Ischämie, Perforation
- Gelenke: meist flüchtig, Sprung- und Kniegelenke, häufig auch Vorfüße geschwollen
- Niere: Makro- oder Mikrohämaturie bis Proteinurie bis nephrotischem Syndrom bis Nierenversagen möglich
- Hoden
- ZNS: selten, meist 2 Wochen nach Beginn
- Dauer im Mittel 12 Tage (3-60)
- Rückfälle möglich

- Bei zusätzlich Proteinurie: Kontaktaufnahme mit kindernephrologischem Zentrum
- Nierenbiopsie: wenn zunehmende Proteinurie (>100 mg/m²)
- Therapie:
 - Arthritis: NSAR
 - Bei Bauchschmerzen:
 - 1-2 mg/kg Prednison oder Pulstherapie
 - Bei Proteinurie/Bauchschmerzen: ACE Hemmer
 - Bei großer Proteinurie Methylprednisolonstoßtherapie

Quellen

In Text und bei Bildern/Tabellen angegebene Zitate

A resident´s guide to pediatric rheumatology, 2019

Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, Mosby Verlag

Monatsschrift Kinderheilkunde, Springer Verlag

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Springer Verlag

Pädiatrische Allergologie und Immunologie, Urban &
Fischer Verlag

Medical Microbiology, Mosby Verlag

Pathophysiology, Mosby

Speer, Gahr Pädiatrie, Springer Verlag

Spektrum der Wissenschaft spezial: das Immunsystem