



REGISTER FÜR AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN (AID)

Informationsschreiben für die Eltern

Liebe Eltern,

Hereditäre periodische Fiebersyndrome (HPF) gehören zu einer seltenen Subgruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen (**autoinflammatory diseases = AID**) im Kindesalter. Diese sind charakterisiert durch rekurrende selbstlimitierende Fieberepisoden und zunehmend durch molekulargenetische Untersuchungsmethoden erleichtert. HPF erfasst z.B. Familiäres Mittelmeerfieber (FMF), Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS), Muckle-Wells-Syndrom (MWS), Familiäres Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS) und Chronic infantile neurological, cutaneous, and articular (CINCA)-Syndrom. Aktuelle Daten über HPF zeigen, dass ca. 50 bis 130 Kinder im Alter von bis zu 16 Jahren pro Jahr in Deutschland zwischen 2003 und 2006 neu diagnostiziert wurden.

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (SoJIA) ist eine AID ohne genetischen Hintergrund. SoJIA ist charakterisiert durch Gelenkentzündung, Fieber und mindestens ein Kriterium von speziell definierten Kriterien. Auch gibt es andere autoinflammatorische Erkrankungen wie das PFAPA-Syndrom, welches mit Fieber, Mund-/Halsentzündung sowie Lymphknotenentzündung einhergeht, und bisher nicht näher charakterisierte Erkrankungen, die in dem AID-Register systematisch erfasst werden.

Eine wichtige Aufgabe ist die Erforschung dieser unbekannteren Krankheitsgruppe, um langfristig die Patientenbetreuung und die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern und die medizinische Qualität zu sichern. Über die Häufigkeit, Diagnosesicherung und Therapie der AID in Deutschland ist leider wenig bekannt. Wie neueste Daten zeigen, ist das familiäre Mittelmeerfieber deutschlandweit wie auch weltweit das häufigste HPF.

Unser **Ziel** ist es, unser Wissen über AID zu erweitern: Wie häufig treten HPF im Kindesalter auf? Welche Beschwerden bestehen bei Erkrankungsbeginn? Welche Genmutation führt zu welchen Symptomen? Welche Behandlung ist hilfreich? Welche Therapienebenwirkungen und -komplikationen treten auf? Können neuere Medikamente auch im Kindesalter unbedenklich eingesetzt werden? Dringend benötigen wir Langzeiterfahrungen bzgl. der Behandlung. Auch soll das Bewusstsein für AID in der Bevölkerung gestärkt werden, u.a. mit dem Ziel, dass der Erkrankungsbeginn früher erkannt wird und Betroffene schneller in adäquate Behandlung gelangen.

Wer sind wir? Wir sind zwei wissenschaftliche Mitarbeiter der Unikinderklinik Essen (Dr. E. Lainka, Dr. U. Neudorf, Uniklinikum Essen, Pädiatrische Rheumatologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Tel: 0201/723-3350) und der Chefarzt der Kinderklinik Krefeld (Prof. Dr. T. Niehues, HELIOS Klinikum Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld, Tel: 02151/322301).

Unsere Arbeitsgruppe HPF, die der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) angehört, beschäftigt sich mit verschiedenen Fragestellungen zum Thema HPF im Kindesalter.

Was tun wir? Im ersten Schritt werden alle Kinder mit AID über ein Online-AID-Register bundesweit bei Diagnosestellung dokumentiert. Wichtig zur Beurteilung der Vorgeschichte ist



die Familienanamnese, da die betroffenen Erkrankungen in der Familie weitervererbt werden können. Dafür ist im Diagnoseformular ein Stammbaum (Eltern, Geschwister und Patient) hinterlegt, in dem positive molekulargenetische Befunde und erkrankte Familienangehörige ohne personenbezogene Daten eingetragen werden können. Alle deutschen Kinderkliniken sowie alle spezialisierten Ambulanzen und Laboratorien beteiligen sich an diesem Forschungsprojekt.

Im zweiten Schritt werden die bekannten Fälle nach einer ambulanten oder stationären Wiedervorstellung vom Kinderarzt im Verlauf (mindestens viermal im Jahr) online dokumentiert. Die Verlaufsbeobachtung ermöglicht es, therapeutische Erfolge und Misserfolge festzustellen und daraus für die Behandlung Rückschlüsse zu ziehen. Die Daten werden in einem statistischen Programm weiterbearbeitet. Durch die schnelle statistische Aufarbeitung liegen sofort Ergebnisse aus der jeweiligen Patientenmeldung vor, und es können schnell Konsequenzen daraus gezogen werden.

Was wird dokumentiert? Die Formulare (Stammdaten, Diagnose, Wiedervorstellung und Therapie) können über die Homepage des AID-Registers heruntergeladen werden. In diesen Formularen können die Daten eingesehen werden, die aktuell im Register erfragt werden:

Stammdaten: Geburtsmonat/-jahr, Geschlecht, verschlüsselter Patientencode (PID)

Diagnose: Diagnose und genetischer Befund, Familienanamnese, Konsanguinität, ethnische Zugehörigkeit, Symptome und Laborparameter vor Diagnosesicherung

Wiedervorstellung: Art der Wiedervorstellung, Größe und Gewicht, Symptome, Laborparameter, Therapie plus Nebenwirkungen

Therapie: Medikamentenauswahl und -dosierungen

Nationale Zusammenarbeit: Es besteht eine Kooperation mit dem Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) in Berlin, welches ebenfalls Daten (Kerndokumentation im Kindesalter) zur Krankengeschichte einmal im Jahr erhebt. Damit Ihr betreuender Arzt nicht doppelt dokumentieren muss (Eingaben ins AID-Register und in die Kerndokumentation) oder Doppelerfassungen bzw. Verwechslungen auftreten, bitten wir Sie um Ihr Einverständnis, dass die Kerndoku-Daten Ihres Kindes aus dem Online-Register an das DRFZ mit dessen eigenen Identifikationsnummer weitergeleitet werden. Die Identifikationsnummer der Kerndokumentation kann vom betreuenden Arzt ins AID-Register im Stammdatenformular eingetragen werden. Daten, die das DRFZ erhebt, können in dem Formular Kerndokumentation HPF unter der Homepage des AID-Registers eingesehen werden (Geburtsjahr, Geschlecht, Erkrankungsbeginn, Körpergröße, Gewicht, Herkunftsland der Eltern, Betreuung, Diagnose, Symptome, Krankheitsaktivität, Fieberepisoden, Laborparameter, Familienanamnese, Therapie).

Internationale Zusammenarbeit: Auch international beschäftigen sich viele Forscher mit Thema AID. Wir kooperieren mit der europäischen Organisation PRINTO (Paediatric Rheumatology InterNational Trials Organisation), die rheumatologische Studien im Kindesalter weltweit plant, betreut und auswertet. Das macht insbesondere dann Sinn, wenn es sich um seltene Erkrankungen wie z.B. AID handelt. Daher hat PRINTO das Projekt Eurofever entwickelt, zu dem eine Online-Datenbank gehört, in der Patientendaten mit AID gesammelt aber kein Patientenmaterial benötigt wird. Über die Webseite <http://www.printo.it/eurofever> können Einzelheiten in Erfahrung gebracht werden. Wir leiten Basisdaten unserer Patienten nach Ihrem Einverständnis weiter, um über eine internationale Zusammenarbeit die Patientenzahlen zu erhöhen und so mehr über AID zu erfahren. Folgende Daten erheben wir für Eurofever: Herkunftsland, Datum der ersten und letzten Vorstellung, Erkrankungsbeginn, Diagnose, Mutationsanalyse, Familienanamnese.



Voraussetzung ist Ihr schriftliches Einverständnis. Hiermit bitten wir Sie um Ihre Teilnahme an dem AID-Register. Die Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die medizinische Versorgung Ihres Kindes widerrufen werden. Im Falle eines Widerrufs werden die bereits erhobenen Daten Ihres Kindes gelöscht.

Datenschutz ! Zur Registrierung der Patienten vergibt der betreuende Arzt Ihres Kindes per Zufallsgenerator auf einen Server eine Codenummer (PID). Nur der Arzt kann der PID-Nummer einer Person zuordnen. Daher wurde dieses Schreiben freundlicherweise von Ihrer Kinderklinik oder Ihrem Labor an Sie weitergeleitet. Im Online-Register selbst werden keine personenbezogenen Daten bis auf das Geburtsdatum (Monat/Jahr) und das Geschlecht Ihres Kindes eingegeben, und die Daten werden unter der PID-Nummer sorgfältig aufbewahrt und vor fremden Zugriffen geschützt. Es werden keine Namen und Anschriften etc. Ihres Kindes gespeichert. Wie beschrieben werden die Daten in pseudonymisierter Form erhoben und zu Forschungszwecken in anonymisierter Form verarbeitet. Alle Angaben werden in jedem Fall vertraulich behandelt. Die Resultate der Untersuchung werden ausschließlich in Form zusammenfassender Statistiken anonymisiert dargestellt, die keinerlei Rückschlüsse auf konkrete Einzelpersonen zulassen. Jeder Zentrumsarzt hat Einsicht auf die eigenen eingegebenen Daten. Die Essener Mitarbeiter haben in der PC-Zentrale Zugriff auf die Daten aller Zentrum (Labor und Kinderklinik) und werten diese aus.

Eine Weitergabe anonymisierter Teildaten zur Krankengeschichte an ein teilnehmendes Zentrum (s. Homepage) durch die Studienleitung des AID-Registers erfolgt nur auf Antrag mit einer explizierten Studienfragestellung. In diesem Fall wird eine separate Einwilligungserklärung Ihnen zur Verfügung gestellt. Sobald der AID-Studienleitung in Zusammenarbeit mit den teilnehmenden Zentren auffällt, dass bestimmte Fragen zur Verbesserung der Therapie wissenschaftlich geklärt werden müssen, wird ein Forschungsprojekt veranlasst. Der zuständige Projektleiter erhält auf Antrag das Recht, die Daten aus dem AID-Register zur Lösung seiner konkreten Fragestellung einzusehen und die notwendigen Maßnahmen zur Klärung seiner Aufgabe in die Wege zu leiten, sofern die Studienleiter des AID-Netzwerkes ihrerseits das Projekt positiv bewerten.

Da die Datensätze nicht immer vollständig sind, bitten wir Sie, dass wir als Studienleiter (s.o.) Rückfragen an den betreuenden Arzt Ihres Kindes stellen dürfen, um fehlende Angaben zu vervollständigen und ggf. nach Literatur- oder Registerergebnissen Verbesserungsvorschläge zu Therapiekonzepten zu übermitteln.

Falls Sie weitere Fragen haben, können Sie sich natürlich gerne direkt an uns wenden (Adresse s.o.). Weiterführende Informationen sind ebenfalls im Internet auf der Webseite www.AID-register.uk-essen.de zu entnehmen. Diesen Informationstext können Sie bei Ihren persönlichen Unterlagen aufbewahren.

Für Ihre Mitarbeit und Ihr Vertrauen bedanke ich mich im Voraus bei Ihnen und verbleibe mit freundlichen Grüßen

Dr. med. E. Lainka
Studienleiterin



BIOBANKEN FÜR AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN (AID)

Informationsschreiben für die Eltern

Liebe Eltern,

zunächst möchten wir uns noch einmal für Ihre Bereitschaft bedanken, sich an dem Register für autoinflammatorische Erkrankungen zu beteiligen. Nach heutigem Stand ist es schwer, die Therapie an der Krankheitsaktivität auszurichten. Neben sichtbaren Zeichen von Erkrankung kann es auch Messwerte in Laboruntersuchungen geben, die Entzündungsaktivität anzeigen. Bisher kennen wir keine sicheren Risikofaktoren, die einen komplizierten Verlauf wahrscheinlich machen. Allerdings wurde in neueren Studien festgestellt, dass durch die Messung der Entzündungseiweiße MRP8/14 und S100A12 Entzündungen aufgespürt werden können. In den letzten Jahren haben wir viel über Veränderungen im Erbgut gelernt, die zu einer autoinflammatorischen Erkrankung führen können. Dennoch kann bislang bei jedem zweiten Patienten keine der bekannten genetischen Ursachen nachgewiesen werden. Daher ist es wichtig nach bislang unbekanntem genetischen Veränderungen zu suchen. Dies kann in der Zukunft helfen den Verlauf bestimmter Erkrankungen besser vorher sagen zu können und neue Therapien zu entwickeln.

Was tun wir?

Im Netzwerk für autoinflammatorische Erkrankungen (AID-Net) ist es deshalb geplant, auch Laboruntersuchungen durchzuführen. Zusätzlich zur ohnehin bereits erfolgten Dokumentation und standardmäßig durchgeführten Laboruntersuchungen sollen auch neue Biomarker untersucht werden. Hierzu soll im Rahmen einer medizinisch indizierten Blutabnahme Serum (2 ml) und einmalig eine EDTA-Probe (5 ml zur Gewinnung der DNA – Informationsträger der Erbsubstanz) gewonnen werden, um die Entzündungsmarker MRP8/14, S100A12 und neue mit der Erkrankung vergesellschaftete Gene zu analysieren. Bei jeder Blutuntersuchung soll Serum an eine zentrale Probenbank am Universitätsklinikum Münster verschickt werden. Die EDTA-Probe für die DNA wird nur einmalig entnommen und in der zentralen genetischen Biobank am Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie gelagert.

Die von Ihrem Kind zur Verfügung gestellten Blutproben werden ausschließlich zu Forschungszwecken verwendet.

Wer sind wir?

Prof. Dr. med. Dirk Föll arbeitet an der Universitätskinderklinik in Münster und ist Sprecher der Kommission „Klinische Studien“ der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. Er betreut bereits die zentrale Probenbank für Kinder und Jugendliche mit Kinderrheuma und arbeitet seit langem an der Erforschung von Laboruntersuchungen für entzündliche Erkrankungen. Dr. med. Helmut Wittkowski arbeitet an der Universitätskinderklinik in Münster und wird die Probenbank für das Register für autoinflammatorische Erkrankungen betreuen. Er arbeitet seit langem an der Erforschung von Laboruntersuchungen für entzündliche Erkrankungen, insbesondere bei autoinflammatorischen Erkrankungen. Adresse: UKM Kinderklinik, Albert-Schweitzer-Str. 33,



48149 Münster, Telefon: 0251-83 56578, Fax: 0251-83 56549, E-Mail: h_wittkowski@yahoo.de.

Voraussetzung ist Ihr schriftliches Einverständnis!

Hiermit bitten wir Sie zusätzlich zur Teilnahme an dem AID-Register um Ihre Zustimmung zu den Laboruntersuchungen. Die Proben werden für wissenschaftliche Zwecke gelagert, um zukünftig hoffnungsvolle Laboruntersuchungen an diesen Blutproben durchführen zu können. Ihre Bereitschaft hierzu ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die medizinische Versorgung Ihres Kindes widerrufen werden. Im Falle eines Widerrufs werden die bereits erhobenen Daten Ihres Kindes gelöscht und die Proben verworfen.

Datenschutz

Es werden keine Angaben übermittelt, die eine Zuordnung zu einer konkreten Person ermöglichen. Daher wurde dieses Schreiben freundlicherweise von Ihrer Kinderklinik oder Ihrem Labor an Sie weitergeleitet. Alle Daten werden sorgfältig aufbewahrt und vor fremden Zugriffen geschützt. Die Daten werden in pseudonymisierter Form erhoben und zu Forschungszwecken ausschließlich in anonymisierter Form verarbeitet. Alle Angaben werden in jedem Fall vertraulich behandelt und nur für den Zweck dieser Studie verwendet. Die Resultate der Untersuchung werden in Form zusammenfassender Statistiken dargestellt, die keinerlei Rückschlüsse auf Einzelpersonen zulassen.

Falls Sie weitere Fragen haben, können Sie sich natürlich gerne direkt an uns wenden (Adresse s.o.). Weiterführende Informationen sind ebenfalls im Internet der Homepage des HPF-Therapieregisters (www.AID-register.uk-essen.de) zu entnehmen. Diesen Informationstext können Sie bei Ihren persönlichen Unterlagen aufbewahren.

Für Ihre Mitarbeit und Ihr Vertrauen bedanken wir uns im Voraus bei Ihnen und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. D. Föll
Dr. H. Wittkowski
- Studienleiter -