

Zusammenfassung (Stand 10/08)

**Register für autoinflammatorische Erkrankungen
(autoinflammatory diseases = AID) im Kindesalter**

Registerleitung: **Dr. Elke Lainka** und **Dr. Ulrich Neudorf**, Universität Duisburg-Essen, Uniklinikum Essen, Kinderklinik, Pädiatrische Rheumatologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Tel: 0201/723-3350, FAX: 0201/723-5983, Email: ulrich.neudorf@uni-due.de oder elke.lainka@uni-due.de

Prof. Dr. Tim Niehues, HELIOS Klinikum Krefeld, Kinderklinik, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld, Tel: 02151/32-2301, FAX: 02151/32-2334, Email: tim.niehues@klinikum-krefeld.de

Hintergrund: Hereditäre periodische Fiebersyndrome (HPF) gehören zu den seltenen autoinflammatorischen Erkrankungen (autoinflammatory diseases = AID). HPF umfassen eine sowohl klinisch als auch genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch intermittierende selbstlimitierende Fieberepisoden mit allgemeinen Entzündungsreaktionen und stets negativen mikrobiologischen Befunden bei im Intervall gesunden Patienten charakterisiert ist. HPF persistieren lebenslang und können mit Komplikationen wie v.a. Amyloidosen einhergehen. Eine Zuordnung der einzelnen Patienten erfolgt im Wesentlichen durch ihre Symptomatik (Fieber, Serositis, Gelenk- und Hautbeteiligung u.a.) und molekulargenetische Analyse.

Im AID-Register werden Kinder ≤ 18 Jahre mit u.a. folgenden molekulargenetisch definierten HPF bundesweit erfasst: FMF = Familial Mediterranean fever = Familiäres Mittelmeerfieber, HIDS = Hyper-IgD and periodic fever syndrome = Hyper-IgD-Syndrom, TRAPS = Tumor necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome = Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom, MWS = Muckle-Wells syndrome = Muckle-Wells-Syndrom, FCAS = Familial cold autoinflammatory syndrome = Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom, CINCA = Chronic infantile neurological

cutaneous and articular syndrome = Chronic infantile neurological cutaneous and articular-Syndrom. Aktuelle Daten aus einer ESPED- (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) Erhebung zeigen eine Inzidenz von HPF von 0,29-0,46 pro 100.000 Kinder ≤ 16 Jahre alt in deutschen Kinderkliniken und 0,91-0,95 pro 100.000 zwischen 2003 und 2006. Dies entspricht 50-130 neu diagnostizierte Fälle pro Jahr.

Außerdem werden systemische Formen der Juvenilen idiopathischen Arthritis (SoJIA) im Register dokumentiert, für die bisher kein genetischer Hintergrund bekannt ist. Bekanntermaßen werden 70-140 SoJIA pro Jahr neu diagnostiziert.

Einschlusskriterien:

- Kinder ≤ 18 Jahre alt mit krankheitsassoziiertes Mutation für HPF oder
- klinisch definierte AID mit > 3 selbstlimitierenden Fieberepisoden > 38,5 °C und erhöhten Entzündungsparametern oder
- SoJIA mit Arthritis und Fieber (intermittierend, > 2 Wochen) und mindestens eines der folgenden Kriterien: flüchtiges Exanthem, Lymphadenopathie, Hepato- oder Splenomegalie, Serositis.
- Einverständniserklärung der Eltern

Primäre Fragestellungen: longitudinale Daten zu Therapiekonzepten bei HPF im Kindesalter, Medikamentenauswahl, -dosierung, Therapiekombination, -nebenwirkung, -komplikation

Sekundäre Fragestellungen: Genotyp-Phänotyp Korrelation, Bestimmung von Inzidenz, Ermittlung der Prävalenz, klinische Befundkonstellation, Langzeitverlauf, Häufigkeit der Amyloidose, Triggerfaktoren, prognostische Faktoren, Alters-/Geschlechts- und Herkunftsverteilung

Ziele: Das beantragte Register dient der Evaluation genetischer, epidemiologischer und klinischer Charakteristika als auch von Therapieansätzen und Verlaufsformen zur Optimierung und Ausweitung der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten von AID sowie

Ermittlung von prognostischen Faktoren. Unbekannte Genotyp-Phänotyp Korrelationen verbessern möglicherweise die Behandlung und die Prognose.

Ziel ist die Verbesserung therapeutischer Strategien, die Entwicklung von Leitlinien sowie Planung kontrollierter Therapieoptimierungsstudien zur Steigerung der Lebensqualität und Prognose sowie Reduktion von Komplikationen und Toxizität. Eine Kostenreduktion ist in Zukunft durch das Register sicherlich zu erwarten, da durch die klinische Differenzierung sowohl unnötige diagnostische Untersuchungen (z.B. invasive Maßnahmen) als auch erfolglose Therapien (z.B. Antibiotika) unterbleiben können. Das Management dieser seltenen Erkrankungsgruppe wird durch langfristig longitudinale Daten erleichtert und das Wissen darüber erweitert. Die Qualitätssicherung in der pädiatrischen Rheumatologie und die Kooperation der Kinderärzte in den einzelnen Zentren und der Labormediziner kann mit diesem Register weiter gefördert werden.

Vorgehen: Im ersten Schritt werden alle HPF-Fälle sowohl von den Laboratorien als auch von den Kinderkliniken an die Studienleitung nach Einverständnis der Eltern bzw. Sorgeberechtigten per Dokumentationsbogen online gemeldet. Die kombinierte Erfassung der Fälle auf Klinik- und Laborebene ermöglicht eine annähernd vollständige Erfassung der Datensätze und eine gute statistische Einschätzung. Im zweiten Schritt werden die bekannten Fälle mittels o.g. Online-Fragebogen jeweils nach einer ambulanten oder stationären Wiedervorstellung im Verlauf dokumentiert.

System: Als Online-Register steht uns ein EDC (electronical data collection) System von der ProMise (Project Manager Internet Server) Software zur Verfügung.

Der Patient bzw. die Eltern werden über die pseudonymisierte Meldung ausführlich informiert. Den datenschutzrechtlichen Anforderungen ist mit der Speicherung und Weiterverarbeitung der personenbezogenen Daten in pseudonymisierter Form Genüge getan. Die Pseudonymisierung erfolgt über den PID (personal identifier)-Generator. Datenschutzrechtlich ist der PID-Code sicher. Zur Erkennung von Verlaufsmeldungen des

einzelnen Patienten bzw. von Doppelmeldungen ist der PID-Code ausreichend. Die Ergebnisse werden zu Forschungszwecken ausschließlich in anonymisierter Form verarbeitet und in Form zusammenfassender Statistiken dargestellt, die keinerlei Rückschlüsse auf Einzelpersonen zulassen.

Netzwerk: AID-Register ist Teil eines AID-Netzwerks, welches genetische Aspekte, Erkrankungsmechanismen, diagnostische Marker und therapeutische Schemata untersucht. Das AID-Netzwerk besteht aus 8 Teilprojekten, die an den Universitätsstandorten Münster, Düsseldorf, München, Heidelberg, Duisburg-Essen und Greifswald bearbeitet werden. Ab März 09 wird das AID-Netzwerk vom BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) für mindestens 3 Jahr finanziell unterstützt. Das Register als Teilprojekt 6 rekrutiert die Patienten, von denen für die DNA- und Serum-Bank Blutmaterial in den anderen Teilprojekten gesammelt wird. Alle Mitglieder der GKJR (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie) nehmen an diesem Projekt teil.

Fragebogendaten: Allgemeine Daten: Vorstellung: ambulant/stationär, akut/nicht akut, Erst-/Wiedervorstellung, Größe in cm, Gewicht in kg, Diagnose

Symptomatik: Allgemeinbefinden, Fieber, Haut- und Schleimhautbeteiligung, Gelenkmanifestation, Serositis, Abdominalprobleme, Lymphadenopathie, Amyloidose, Neurologische Veränderungen, Gedeihstörung, Skelettanomalien, Dysmorphiezeichen, Begleitbeschwerden, Triggerfaktoren, Seltenheiten

Genetik: Mutation in Exon, hetero-/homozygot, Patient/Mutationsträger (einmalige Eingabe)

Diagnostik: Leukozyten, Hämoglobin, C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Kreatinin, Serum-Amyloid A, Immunglobulin D, Urinsticks

Therapie: Antiphlogistika/Analgetika, Steroide, Colchizin, Monoklonale Antikörper, Immunsuppressiva, Immunglobuline, Anakinra, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Thalidomid, Leukotrieninhibitoren, Antibiotika, Knochenmarkstransplantation, Interferon alpha

Therapieebenenwirkungen/Komplikationen: WHO-Toxizitätskriterien Grad 1-4

Ärztliche Gesamtbeurteilung: keine Krankheitsaktivität, leichte/mäßige/schwere Aktivität

Vorteile der Online-Registrierung

Auf Papier kann verzichtet werden.

Internet ist heutzutage leicht zugänglich und überall vorhanden.

Das Programm ProMise ist datenschutzrechtlich hinreichend gesichert.

Es liegen durch die schnelle statistische Aufarbeitung und Erstellung von Graphiken für jeden Dokumentierenden sofort Ergebnisse aus der Registrierung der eigenen Patienten vor.

Nur die Studienleitung in Essen kann alle Patienten einsehen und auswerten. Die Analyse der gewonnenen Daten erfolgt in Zusammenarbeit mit Prof. v Kriess (Abteilung für Epidemiologie im Kindes- und Jugendalter, Gesundheitsforschung, Heiglhofstr. 63, LMU-München).

Ein Link zum Bogen der Kerndokumentation für das Deutsche Rheumaforschungszentrum (DRFZ) kann ergänzt werden. Beide Dokumentationen zusammen leisten einen großen Beitrag zur Qualitätssicherung in der pädiatrischen Rheumatologie. Eine weitere Ausweitung und Ergänzung auf europäische Ebene ist jederzeit möglich.