

Aus dem Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Klinik für Kinder-Onkologie, - Hämatologie und Klinische Immunologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt

**Inflammatorische Erkrankungen des Bewegungsapparats  
bei Kindern und Jugendlichen –  
Beiträge zu Pathogenese, Therapie, Komplikationen und Prävention**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Kinder- und Jugendmedizin  
des Fachbereichs Medizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dr. med. Prasad Thomas Oommen

Düsseldorf

2024

**I. EINLEITUNG****II. PATHOGENESE**

*Results from a pilot study on the oral microbiome in children and adolescents with chronic non-bacterial osteomyelitis.*

**III. THERAPIE**

*Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German society of Pediatric and Juvenile Rheumatic diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care*

**IV. KOMPLIKATIONEN**

- a. *Osteochondritis dissecans shows a severe course and poor outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis: a matched pair study of 22 cases*
- b. *Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER registry*
- c. *Frequency of depressive and anxious symptoms in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) – data from the inception cohort of newly diagnosed patients with JIA (ICON)*

**V. PRÄVENTION**

*Sexualität bei Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen: Verhütung, HPV-Impfung und Schwangerschaft [Sexuality in adolescents with rheumatic diseases: contraception, HPV vaccination and pregnancy].*

**VI. ZUSAMMENFASSUNG****VII. LITERATURVERZEICHNIS****VIII. DANKSAGUNG****IX. ZUGRUNDE LIEGENDE ORIGINALARBEITEN**

**Abkürzungen**

|       |                                                                                  |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|
| ANA   | Antinukleäre Antikörper                                                          |
| AWMF  | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| BiKeR | Biologika in der Kinderrheumatologie                                             |
| CD    | cluster of differentiation                                                       |
| cs    | conventional synthetic                                                           |
| CNO   | Chronisch nichtbakterielle Osteomyelitis                                         |
| CRMO  | Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis                                   |
| DMARD | disease modifying antirheumatic drug                                             |
| DNA   | deoxyribonucleic acid                                                            |
| EAA   | Enthesitis-assoziierte Arthritis                                                 |
| ERK   | extracellular-signal-regulated kinases                                           |
| EULAR | European Alliance of Associations for Rheumatology                               |
| GAD   | generalised anxiety disorder                                                     |
| GKJR  | Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie                                 |
| HLA   | Humanes Leukozyten Antigen                                                       |
| HPV   | Humanes Papillomavirus                                                           |
| ICON  | Inception Cohort of Newly-diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis  |
| IL    | Interleukin                                                                      |
| ICAM  | intercellular adhesion molecule                                                  |
| HLH   | Hämophagozytische Lymphohistiozytose                                             |
| JDM   | Juvenile Dermatomyositis                                                         |
| JIA   | Juvenile idiopathische Arthritis                                                 |
| MAS   | Makrophagenaktivierungssyndrom                                                   |
| MIF   | migration inhibitory factor                                                      |
| MTX   | Methotrexat                                                                      |
| MRT   | Magnetresonanz-Tomographie                                                       |
| NLRP  | NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein                                   |
| NRAMP | natural resistance-associated macrophage protein                                 |
| NSAR  | Nichtsteroidale Antirheumatika                                                   |

|           |                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------|
| OA        | Oligoarthritis                                   |
| OCD       | Osteochondrosis dissecans                        |
| PA        | Polyarthritis                                    |
| PEDsQL    | pediatric quality of life inventory              |
| PHQ       | patient health questionnaire                     |
| SAPHO     | Synovitis-Akne-Pustolosis-Hyperostose-Osteitis   |
| sJIA      | systemische juvenile idiopathische Arthritis     |
| PTPN      | protein tyrosine phosphatase                     |
| RCT       | randomised controlled study                      |
| STAT      | signal transducer and activator of transcription |
| STIKO     | Ständige Impfkommision                           |
| SLE       | Systemischer Lupus Erythematodes                 |
| STIR/TIRM | Short-Tau-Inversion-Recovery-Sequenz             |
| TH-Zellen | T-Helfer-Zellen                                  |
| TNF       | Tumornekrosefaktor                               |
| WNT       | Wingless- Int-Gen                                |

## I EINLEITUNG

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats gehören zu den seltenen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Während die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bei einer Inzidenz von 10/100.000 Kindern unter 16 Jahren liegt, so werden die Inzidenzen weiterer bedeutsamer inflammatorischer Erkrankungen des Bewegungsapparats, z.B. der chronisch nichtbakteriellen Osteomyelitis (CNO) und der juvenilen Dermatomyositis (JDM) nur auf 0,4/100.000 bzw. auf 0,3/100.000 geschätzt.

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Aussicht auf eine rasche Remission aufgrund neuer therapeutischer Ansätze und Strategien erheblich verbessert. Dennoch führen Phasen der Krankheitsaktivität – insbesondere in den frühen Erkrankungsphasen – sowie eine mitunter erhebliche Therapielast, beispielsweise durch Glukokortikoide, zu einer komplexen und chronischen somatischen und psychischen Belastung der betroffenen Kinder und Jugendlichen.

Die **juvenile idiopathische Arthritis** ist mit einer Inzidenz von 10/100.000 Kindern unter 16 Jahren – dies entspricht 1200 Kindern und Jugendlichen, die bundesweit neu erkranken – unter den primär den Bewegungsapparat betreffenden Entitäten die häufigste (Thierry et al. 2014).

Seit ihrer Erstbeschreibung im Jahr 1894 durch den Pariser Pathologen A.V. Cornil (Ansell und Bywaters 1959) und später durch Gregor Frederic Still (Still 1897) ist es zu einer steten Weiterentwicklung des Konzepts dieser Erkrankungsentität gekommen. Während Still primär einen Phänotyp beschrieb – den später nach ihm benannten Morbus Still oder auch systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) – so ist der moderne JIA-Begriff ein Sammelbegriff, der sowohl pathophysiologisch als auch genetisch sehr unterschiedliche Erkrankungen umfasst. Nach der noch aktuell gültigen Klassifikation der ILAR (International League of Associations for Rheumatology) ist die JIA definiert als Arthritis unklarer Ätiologie in einem oder mehr Gelenken, die seit über sechs Wochen besteht und sich vor dem 16. Lebensjahr manifestiert und bei der andere Erkrankungen, die sich ähnlich präsentieren können, ausgeschlossen wurden. Es werden sechs verschiedene Untergruppen unterschieden, die sich im Hinblick auf klinische Aspekte, wie die Anzahl der in den ersten sechs Monaten betroffenen Gelenke, den Serostatus in Bezug auf den Rheumafaktor sowie assoziierte Organbeteiligungen (Psoriasis, Enthesitis) unterscheiden. Eine siebte Untergruppe,

die undifferenzierte Arthritis, beschreibt Patienten, die sich keinem anderen Subtyp zuordnen lassen (Petty et al. 2004). Aktuell wird die JIA-Klassifikation überarbeitet und neue Subtypen werden validiert mit dem Ziel, Erkenntnisse hinsichtlich Ähnlichkeiten und Unterschieden zwischen pädiatrischen und rheumatischen Erkrankungen des Erwachsenenalters besser abzubilden (Martini et al. 2019). Demnach werden in der zukünftigen Klassifikation voraussichtlich drei Entitäten beschrieben, die jeweils eine Entsprechung im Erwachsenenalter finden: die systemische Arthritis, die seropositive Polyarthritis sowie die Enthesitis/Spondylitis-assoziierte JIA. Mit der „early-onset ANA-positive JIA“ wird hingegen eine distinkt pädiatrische Entität beschrieben, die die typische asymmetrische Oligoarthritis mit einem hohen Uveitis-Risiko beschreibt, die in dieser prototypischen Form im Erwachsenenalter nicht bekannt ist.

Die **chronisch nichtbakterielle Osteomyelitis (CNO)** umfasst eine weitere inflammatorische Erkrankung des Bewegungsapparats. Sie beschreibt ein heterogenes Krankheitsspektrum, in dessen Mittelpunkt die Knochenentzündung steht, die sich uni- oder multifokal manifestiert und durch das Leitsymptom des Knochenschmerzes charakterisiert wird. Erstmals beschrieben und charakterisiert wurde die Erkrankung in den 1970er Jahren von Giedion und Probst (Giedion et al. 1972; Probst et al. 1978). Klinisch liegen vor allem entzündliche Läsionen der Meta- und Epiphysen vor, die prinzipiell alle Knochen betreffen können, typischerweise aber die langen Röhrenknochen, den Schultergürtel (einschließlich Sternum und Klavikula) Wirbelkörper sowie die Mandibula betreffen. Darüber hinaus liegt bei bis zu 20 % der Patienten eine extraossäre Beteiligung assoziierter Organsysteme wie Haut (palmoplantare Pustulose, Psoriasis, Akne) oder Darm (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) vor. Die Diagnosefindung folgt einem strengen differenzialdiagnostischen Prinzip, bei dem es gilt, infektiöse, maligne und andere sich ähnlich präsentierende Erkrankungen auszuschließen. Die hierfür früher häufiger eingesetzte Knochenbiopsie mit mikrobieller und histopathologischer Aufarbeitung ist heute eher den monofokalen Läsionen oder atypischen Lokalisationen vorbehalten (GKJR 2023). Im Mittelpunkt der Diagnostik steht die MRT-Bildgebung mit dem typischen Befund der ossären Inflammation, die sich in T2-Wichtungen und dem typischen Signal in den STIR/TIRM-Sequenzen darstellt (Guérin-Pfyffer et al. 2012).

## **Pathogenese**

### **JIA**

Das Erkrankungsspektrum der juvenilen idiopathischen Arthritis ist konzeptionell heterogen, verbindet sich allerdings meist in der phänotypisch gemeinsamen Endstrecke inflammatorisch veränderter Gelenke und der sie umgebenden Strukturen. Die wachsende Kenntnis der zellulären Immunpathogenese hat die statische Dichotomie von Erkrankungen mit Störungen der adaptiven oder der erworbenen Immunität hinter sich gelassen. Heute geht man von einem komplexen Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition aus, welches schließlich zu einer Immundysregulation führt. Diese Dysregulation ist gekennzeichnet durch eine gestörte Balance zwischen regulatorischen Zellen, insbesondere regulatorischen T-Zellen und Effektorzellen wie CD4+ Helferzellen wie Th1 und Th17. In der Synovialflüssigkeit entzündeter Gelenke lassen sich aktive neutrophile Granulozyten und Makrophagen nachweisen, die durch eine eingeschränkte Fähigkeit zur effektiven Phagozytose gekennzeichnet sind (Arve-Butler et al. 2022). Die individuellen Manifestationszeitpunkte und Verläufe der JIA-Erkrankung sind dennoch so unterschiedlich, dass Umweltfaktoren auch weiterhin eine relevante Rolle spielen und das Paradigma der multifaktoriellen Genese der JIA weiterhin bestätigt.

### Genetik

Genetische Assoziationen wurden bei der Ätiologie der JIA in verschiedenen Arbeiten beschrieben. So kann man hier generell HLA- und Non-HLA-bezogene genetische Assoziationen unterscheiden. Klassische Assoziationen im HLA-System liegen für die oligoartikuläre JIA mit u.a. A2, DRB1\*11, DRB1\*08 (Hersh und Prahalad 2015) der Enthesitis-assoziierten Arthritis oder Late-onset Psoriasis-JIA mit Nachweis von HLA-B27 (Mistry et al. 2019; Stoll und Punaro 2011) vor. Bei den non-HLA-Assoziationen werden genetische Assoziationen beschrieben, die eher mit Risiko und Ausmaß der entzündlichen Response und des konsekutiven Gewebeschadens in Verbindung gebracht werden. Dementsprechend spielen hier Gene, die für Zytokine wie TNF, IL2, IL10 und IL6 kodieren, eine Rolle. Weitere Non-HLA-Gene, die bei der Entstehung verschiedener JIA-Subtypen, hier vor allem der systemischen JIA, eine Rolle spielen, umfassen MIF (migration inhibitory factor), PTPN22 (protein tyrosine phosphatase), STAT4 (signal transducer and activator of transcription-4), solute carrier family-11 proton-coupled divalent metal ion transporter, member-1 (SLC11A1),

natural resistance-associated macrophage protein-1 (NRAMP1) und WNT1-inducible signaling pathway protein 3 (WISP3) (Hersh und Prahalad 2015; De Silvestri et al. 2017).

### Umweltfaktoren

Insbesondere im Kontext der Enthesitis-/Spondylitis-assoziierten Arthritis wurde früh ein Zusammenhang zu Infektionen, vor allem zu gastrointestinalen Infektionen, als auslösendes Ereignis einer JIA diskutiert. Die reaktive Arthritis, auch als „seronegative Spondylarthritis“ bezeichnet, kann hier als Modellerkrankung dienen, da sie als klassisch postinfektiöse Erkrankung (Erreger: Chlamydia trachomatis und enteroinvasive Bakterien wie Shigella, Salmonella-, Yersinia- und Campylobacter-Spezies) eine typische rheumatische Systemerkrankung mit z.T. chronisch-destruierendem Verlauf und extraartikulären Organbeteiligungen (hier vor allen eine anteriore Uveitis) aufweisen kann. So scheinen virale oder bakterielle Erreger im Kontext einer rheumatischen Erkrankung über den gut beschriebenen Mechanismus des *molecular mimicry*, einer erhöhten postinfektiösen Immunogenität sowie einer polyklonalen Aktivierung von Lymphozyten eine Rolle zu spielen (Berkun und Padeh 2010; Kivity et al. 2009).

Das *Mikrobiom*, als Repräsentanz der physiologischen Kommensalen, also ein quasi „endogener Umweltfaktor“, zeichnet sich bei JIA-Patienten durch eine im Vergleich zu Gesunden geringeren Diversität (Dijkhuizen et al. 2019) oder ein Überwiegen spezieller Bakterien-Stämme aus (Verwoerd et al. 2016; Tejesvi et al. 2022, Frid et al. 2020). Erste Untersuchungen bei Kindern mit JIA weisen auf diätetische Interventionsmöglichkeiten des fäkalen Mikrobioms hin, ohne dass bisher ein klarer Einfluss auf die Krankheitsaktivität gezeigt werden konnte (Berntson et al. 2022).

Der Zustand der geringeren Diversität des Mikrobioms mit Überwiegen bestimmter Spezies, auch als Dysbiose bezeichnet, wurde im Zuge des in den vergangenen Jahren zunehmend diskutierten Stellenwerts des Mikrobioms auch bei anderen Autoimmunerkrankungen als ätiologisch bedeutsam erachtet (Giongo et al. 2011; Missaghi et al. 2014).

### **CNO**

Die chronisch nichtbakterielle Osteomyelitis (CNO) wird ätiopathogenetisch – bei Abwesenheit autoreaktiver Lymphozyten und Fehlen hochtitriger Autoantikörper – den

autoinflammatorischen Erkrankungen zugeordnet. Diesem Konzept zufolge liegt eine prädominante Störung der angeborenen Immunität vor (McDermott et al. 1999). Konkret kommt es durch eine Blockade von Signaltransduktionswegen (ERK1 und ERK 2) zu einer Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms, bei der proinflammatorische Zytokine wie IL-1- $\beta$ , IL-6 und TNF-alpha im Verhältnis zu immunregulierenden Zytokinen wie IL-10 und IL-19 überexprimiert werden (Scianaro et al. 2014; Hofmann et al. 2016). Aus der hieraus resultierenden Zytokin-Dysbalance entwickeln sich eine chronische, z.T. Mastzell-vermittelte sterile Gewebeentzündung, Osteoklasten-Aktivierung, Knochenzerstörung und manchmal konsekutiv eine lokale Hyperostose und/oder eine Sklerose des Knochens (Hedrich et al. 2013). Genetische Faktoren wie der potentielle Risiko-Lokus für CRMO auf Chromosom 8 (Golla et al. 2002) oder ein „low IL10 expression promotor haplotype“ wurden diskutiert (Hamel et al. 2012).

Die Frage der infektiösen Genese wurde insbesondere in den ersten Jahren nach Erstbeschreibung intensiv diskutiert und hier mit verschiedenen, vereinzelt isolierten Erregern wie *Propionibacterium acnes* oder *Bartonella henselae* in Verbindung gebracht (Kotilainen et al. 1996), konnte letztlich jedoch in größeren Kohorten nicht reproduziert werden, so dass weiterhin eine sterile Entzündung konstatiert wird.

Die Idee einer mikrobiellen Beteiligung bei der Entstehung einer CNO wurde im Zuge der Untersuchungen des humanen Mikrobioms dennoch erneut aufgegriffen - ersten Beschreibungen zum Stellenwert des Mikrobioms bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis folgend (Zhang et al. 2015), wurde auch hier in einem etablierten CNO-Mausmodell (Ferguson et al. 2006) eine Alteration des Mikrobioms bei der Entstehung und Behandlung einer sterilen Knochenentzündung diskutiert. Im Speziellen konnte in der vorliegenden Arbeit bei den Knock-out Mäusen mit CNO (Pstpip2<sup>CNO</sup>) das Überwiegen intestinaler *Prevotella*-Spezies gezeigt werden. Durch eine gezielte diätetische Modulation konnten die *Prevotella*-Spezies reduziert und ein Schutz vor Knochenentzündung und -erosionen erreicht werden (Lukens et al. 2014). Neuere, in kleinen Gruppen durchgeführte Untersuchungen sowohl der fäkalen als auch der oralen Mikrobiota weisen auf spezifische bakterielle Gemeinschaften hin, die eine Rolle bei oder nach Entstehung einer chronischen nichtbakteriellen Knochenentzündung spielen können (Rausch et al. 2022).

## Therapie

### JIA

Die Therapie der JIA umfasst medikamentöse und nicht-medikamentöse Strategien. In den letzten 30 Jahren hat sich durch den Einsatz von Methotrexat einerseits und durch die Therapie mit Biologika andererseits, die medikamentöse Therapie der JIA fundamental weiterentwickelt, so dass neue Therapieziele formuliert werden konnten (Halle und Prieur 1991; Woo et al. 2000; Lovell et al. 2000; Lovell et al. 2008). Zuvor, also bis in die 1990er Jahre, standen neben Glukokortikoiden und nichtsteroidalen Antirheumatika wie ASS (Acetylsalicylsäure) oder Ibuprofen nur die sog. konventionellen synthetischen (conventional synthetic: cs) DMARDs (Hydroxychloroquin, Sulfasalazin) oder Substanzen wie Penicillamin oder Gold zur Verfügung. Diese Substanzen zeichneten sich jedoch durch eine begrenzte Wirksamkeit aus und waren insbesondere in der Langzeittherapie mit nicht akzeptablen Nebenwirkungen (hier v.a. die Glukokortikoide) verbunden. War man früher bei der JIA von einem Erkrankungsspektrum ausgegangen, das mit einer hohen Morbidität einherging (Behinderung, fehlende Teilhabe), kann heute eine steroidarme/steroidfreie Remission mit normaler Teilhabe als realistisches Ziel avisiert werden. Dies führte zu einer ehrgeizigen Anpassung der Therapieziele hin zu einer raschen und effektiven Entzündungskontrolle mit Induktion einer anhaltenden Remission (1), der Vermeidung von Krankheits- und/oder therapiebedingten Folgeschäden (2), dem Erreichen einer störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung (3) sowie einer optimalen Lebensqualität und Teilhabe für die betroffenen Kinder und Jugendlichen (4).

Wie (schnell) man das Ziel der Remission erreicht, war lange Gegenstand intensiver Diskussionen. Wallace et al. führten bereits kurz nach Zulassung der TNF-blockierenden Biologika Anfang der 2000er Jahre eine Studie durch, in der eine frühe „aggressive“ Therapie mit Methotrexat, Etanercept und Prednisolon mit einer alleinigen Methotrexat-Therapie verglichen wurde. Obwohl der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde, konnten erste Hinweise dafür gewonnen werden, dass eine frühe, intensive Therapie eine wichtige Strategie im Hinblick auf eine bessere Prognose für Kinder mit JIA bedeuten könnte (Wallace et al. 2012; Wallace et al. 2014). Im Weiteren wurde diese Strategie weiter präzisiert und schließlich mit den Konzepten des „treat-to-target“ und „tight-control“ verknüpft (Swart et al. 2018; Ravelli et al. 2018; Rosina et al. 2023). So wurde sowohl eine frühe (Minden et al. 2019) als auch eine eng geführte Therapie mit sog. „Step-up“-Strategie, die eine Intensivierung der Therapie bei

Nicht-Erreichen festgelegter Therapieziele umfasste, vorgeschlagen (Klein et al. 2020). Im Gegensatz zu einer spezifischen Substanz zur Erreichung einer Remission scheint das Konzept einer „treat-to-target“-Therapie mit festgelegten, auch Patienten-, bzw. Familien-bezogenen Zielen (bspw. Minderung von Schmerz und Fatigue) zentral zu sein, um so die somatische und psychosoziale Langzeitprognose der betroffenen Kinder und Jugendlichen zu verbessern.

Im Hinblick auf die Therapien mit Biologika sind nach Zulassung und Einführung der TNF-blockierenden Substanzen Etanercept und Adalimumab weitere Antikörper gegen TNF, Interleukin-6, Interleukin-1, Kostimulation-blockierende Substanzen sowie gegen Interleukin-17A gerichtete Substanzen ins therapeutische Repertoire aufgenommen und zugelassen worden (Brunner et al. 2018; Yokota et al. 2008; Brunner et al. 2015; Vastert et al. 2014; Ruperto et al. 2008; Ruperto et al. 2012; Brunner et al. 2023) . Zudem liegen mit Tofacitinib und Baricitinib die ersten zielgerichteten synthetischen DMARD (tsDMARD) vor, die über die Blockade verschiedener Januskinasen einen völlig neuen Zugang zur Blockade der inflammatorischen Antwort bei der juvenilen idiopathischen Arthritis bieten (Ruperto et al. 2021; Ramanan et al. 2023).

Im Lichte dieser stetig wachsenden neuen therapeutischen Möglichkeiten und Zulassungen, für die noch keine Langzeitdaten für Kinder und Jugendliche existieren, liegt in der Therapieauswahl eine besondere Verantwortung für diese vulnerable pädiatrische Patientenkohorte.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Besonderheiten der pädiatrischen Kohorte wurde bei den Zulassungsstudien in der pädiatrischen Rheumatologie vom Goldstandard, der randomisiert kontrollierten Studie (RCT), abgewichen und auf das Design der sog. Placebo-kontrollierten „Withdrawal“-Studie ausgewichen. Der Grund für den Einsatz dieses methodisch umstrittenen Ansatzes liegt in der Annahme, dass man Kindern aus ethischen Gründen eine zur Verfügung stehende und bei vergleichbaren Erkrankungen bei Erwachsenen als wirksam eingestufte Therapie nicht vorenthalten könne (Ruperto et al. 2017). Um der besonderen Verantwortung in der modernen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit JIA gerecht zu werden, ermöglicht das evidenzbasierte Instrument der Leitlinie die Bewertung klinisch vorliegender Evidenz zu Medikamenten sowie die Entwicklung systematischer Aussagen zu therapeutischen Handlungs- und Entscheidungskorridoren. Seit 2008 wurde die deutschsprachige Leitlinie zur Behandlung der JIA nun schon in dritter Auflage aktualisiert und gibt - insbesondere in der letzten Aktualisierung - auch Hinweise zum Stellenwert der nicht-

medikamentösen Therapie der JIA (Guellac und Niehues 2008; Dueckers et al. 2012; Oommen et al. 2022). Aus verschiedenen nationalen Kohorten liegen ebenfalls Therapieempfehlungen vor (Ringold et al 2019; Onel et al. 2022).

Zu den nicht-medikamentösen Therapien zählen eine strukturierte Physio- und Ergotherapie sowie die physikalische Therapie (Kuntze et al. 2018). Über die strukturierten Therapien hinaus, liegen schon lange Hinweise dafür vor, dass Kinder und Jugendliche mit rheumatischen Erkrankungen trotz möglicherweise vorhandener Einschränkungen körperlich aktiv sein sollen (Lelieveld et al. 2010). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Kindern und Jugendlichen mit JIA im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen in körperlichen, sozialen wie psychischen Domänen deutlich alteriert (Bos et al. 2016; Smith et al. 2023). So sind neben somatischen Einschränkungen auch psychiatrische Symptome wie Depressionen und Angststörungen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Gesunden häufiger (Hanns et al. 2018; Fair et al. 2019). Vor diesem Hintergrund konnte gezeigt werden, dass ein multiprofessionelles Team, das neben dem ärztlichen Team auch Mitarbeitende aus den Bereichen Psychologie, Sozialarbeit und Pädagogik umfasst, fest in die Betreuung der Kinder und Jugendlichen mit JIA integriert sein sollte (Oommen et al. 2022).

## **CNO**

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen für die CNO keine verbindlichen Therapiestrategien vor. Bisherige Therapieempfehlungen basieren auf Fallberichten, Fallserien und Expertenmeinungen (Beck et al. 2010; Schwarz et al. 2018; Girschick et al. 2018; Schnabel et al. 2022). Um eine bessere Vereinheitlichung zu schaffen, wurden national und international konsentiert Therapiebehandlungspläne publiziert, um hier zukünftig auch prospektive Daten zur therapeutischen Strategie der CNO zu generieren (Zhao und Ferguson 2020; Schwarz et al. 2018). Die Ziele der Therapie sind zum einen das Erreichen einer klinisch-subjektiven Remission (Schmerzfreiheit, normale Teilhabe). Zum anderen ist eine bildmorphologische Remission, d.h. die vollständige Regredienz der MRT-Läsionen, ein weiteres Ziel. Diese beiden Ziele werden unterschieden, da es nach Therapiebeginn zu einer Verbesserung der klinisch-subjektiven Remission bei gleichzeitig persistierenden MR-Läsionen kommen kann. Der Umgang mit diesem Phänomen und die hiermit verbundenen klinisch-therapeutischen Konsequenzen werden kontrovers diskutiert. Die Therapieziele werden in Analogie zur Behandlung der JIA gemeinsam mit den Patienten und ihren Eltern im Zuge einer

partizipativen Entscheidungsfindung definiert. Die Intensität und Dauer der Therapie orientieren sich auch bei der Behandlung der CNO im Idealfall an den gemeinsam festgelegten Therapietargets („treat-to-target“).

Grundsätzlich wird zwischen uni- und multifokalen und vor allem solchen CNO-Manifestationen ohne und mit strukturellem Wirbelkörperbefall unterschieden. Insbesondere das Vorhandensein eines strukturellen Wirbelkörperbefalls ist therapeutisch bedeutsam.

Mittel der ersten Wahl sind bei allen CNO-Verlaufsformen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), hier vor allem der Wirkstoff Naproxen. Neben der für NSAR bekannten Hemmung der Cyclooxygenase-Enzyme und einer konsekutiv reduzierten Prostaglandin-Produktion, die mit Reduktion der Schmerzen verbunden ist, kommt es zu einer gezielten Herunterregulierung des NLRP3-Inflammasoms (Hofmann et al. 2016). Dieser Effekt ist pathophysiologisch gesehen wesentlich und erklärt den guten Effekt der Substanz bei einem Großteil der Patienten (Beck et al. 2010; Girschick et al. 2005).

Neben dem nur kurzzeitigen Einsatz von Kortikosteroiden (Schwarz et al. 2018) folgen im Falle der nicht die Wirbelkörper betreffenden Formen entweder steroidsparende Basismedikamente wie Methotrexat oder Sulfasalazin (Girschick et al. 2018, Reiser et al. 2021) oder alternativ bzw. additiv TNF-blockierende Substanzen wie Etanercept oder Adalimumab. In Analogie zum Einsatz der TNF-blockierenden Substanzen bei der JIA kommt es zu einer effektiven Modulation des Ungleichgewichts zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen. Insbesondere bei Vorhandensein assoziierter Erkrankungen wie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen oder Psoriasis sowie bei Patienten, bei denen eine laborchemisch messbare hohe inflammatorische Aktivität besteht, können diese Substanzen einen sehr guten Einfluss auf die Reduktion der Krankheitsaktivität haben (Wipff et al. 2016; Schnabel et al. 2017; Schnabel et al. 2022).

Im Falle von Wirbelkörperbeteiligungen (Sinterungen, Frakturen, Flachwirbelbildung) liegen gute Hinweise für den erfolgreichen Einsatz von Bisphosphonaten, hier vor allem Pamidronat, vor (Andreasen et al. 2020; Hospach et al. 2010; Girschick et al. 2018; Gleeson et al. 2008; Miettinen et al. 2009). Der Wirkmechanismus der Bisphosphonate, die im Kindesalter bereits seit vielen Jahren für die Behandlung der Osteogenesis imperfecta etabliert sind (Glorieux et al. 1998), umfasst eine Hemmung sowohl der Osteoklastentätigkeit als auch der proinflammatorischen Zytokine und gewährleistet so einen raschen Rückgang der Schmerzen (Hedrich et al. 2013).

Vergleichbar mit der Behandlung der JIA spielen auch bei der CNO nicht-medikamentöse Strategien wie eine konsequente Physiotherapie/physikalische Therapie eine wesentliche Rolle. Aufgrund der ossären Inflammation teilweise unter Beteiligung von peripheren Gelenken und des Achsenskeletts, geht es um den Erhalt der Bewegungsfähigkeit auch im Hinblick auf muskuläre Beeinträchtigungen, die infolge schmerzbedingter Schonungen auftreten. Die für Außenstehende häufig kaum nachvollziehbaren Schmerzen und Beeinträchtigungen können bei betroffenen Kindern und Jugendlichen auch zu erheblichen psychischen Belastungen führen, die ebenfalls niedrigschwellig, frühzeitig und multiprofessionell adressiert werden sollten.

## **Komplikationen**

### **JIA**

#### *Uveitis*

Bei der Uveitis handelt es sich um die häufigste extraartikuläre Komplikation der JIA. Sie findet sich bei 9-13 % aller Patienten, wobei mit frühem Erkrankungsbeginn, oligoartikulärer Manifestation und ANA-Positivität spezielle Risikokonstellationen bekannt sind (Carvounis et al. 2006; Heiligenhaus et al. 2007). Diese Komplikation kann im äußersten Fall zu einem irreversiblen Visusverlust führen und somit die Krankheitslast der JIA substantiell verschlechtern. Die Ätiopathogenese der Uveitis ist unklar; lediglich die phänotypisch bekannte Assoziation der Risikofaktoren ANA-Positivität und weibliches Geschlecht sowie verschiedentlich diskutierte Biomarker weisen auf eine immunpathogenetische oder genetische Ursache hin (Haasnot et al. 2019). Die Tatsache, dass bei der okulären Inflammation ein vom Bewegungsapparat unabhängig zu betrachtendes Organsystem betroffen ist, verdeutlicht den systemischen Charakter der Erkrankung. Zu Screening-Intervallen, die das individuelle Risiko beachten, sowie zum therapeutischen Vorgehen sind in den letzten Jahren umfangreiche Empfehlungen publiziert worden. Diese haben Eingang in die tägliche Praxis im Umgang mit dieser häufigsten Komplikation der JIA gefunden (Heiligenhaus et al. 2012; Heiligenhaus et al. 2019).

#### *Knochengesundheit*

Störungen des Knochenstoffwechsels können zu Wachstumsstörungen, Gelenkdeformitäten und Knochendichtestörungen führen. Spezielle ossäre Befunde, die bei Kindern und

Jugendlichen mit JIA auftreten können, umfassen Erosionen und die Osteochondrosis dissecans (OCD). Die - unabhängig von der JIA auftretende - juvenile OCD (JOCD) betrifft hauptsächlich Jungen und findet sich typischerweise im Bereich des distalen Femurs. Durch unklare fokale Störungen der subchondralen Knochenstruktur, die zu einer Erweichung des Knorpels führen - diskutiert werden repetitive Mikrotraumata oder regionale Minderperfusionen - kann es zur Abspaltung eines subchondralen Knochensegments und somit zu mechanischen Beeinträchtigungen des Gelenks kommen. Bei Kindern und Jugendlichen mit JIA ist eine Osteochondrosis dissecans deutlich häufiger, wobei die Gründe hierfür unklar sind und von genetischen und mechanischen Ursachen, persistierender entzündlicher Aktivität der JIA, bis hin zu iatrogenen Mechanismen wie intraartikulären Gelenkinjektionen oder hohen systemischen Steroiddosen reichen (Heidt et al. 2021; Hinkle et al. 2021; Jackson et al. 2020; Kubo, Oommen et al. 2018).

Bei der JIA waren vor der Einführung der Biologika aufgrund des häufigen Einsatzes von Kortikosteroiden diese Komplikationen vergleichsweise häufig. Auch heute muss auf den Erhalt der Knochenhomöostase geachtet werden. Dies gilt insbesondere in therapierefraktären Situationen mit hoher inflammatorischer Aktivität, in denen es zum intensivierten Einsatz von Kortikosteroiden kommt. Neben der genannten Minimierung von Inflammation und Steroiden hat sich zudem die Supplementation von Vitamin D bei der Behandlung von Kindern mit JIA etabliert. Hierbei scheinen neben den bekannten endokrinen Effekten im Hinblick auf die Kalzium-Homöostase auch immunmodulatorische Effekte des Vitamin D auf Monozyten und Makrophagen eine Rolle zu spielen (Calton et al. 2015).

### *Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)*

Eine lebensbedrohliche Komplikation der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) ist das Makrophagenaktivierungssyndrom (Hadchouel et al. 1985; Bracaglia et al. 2017). Es ist gekennzeichnet durch Fieber, Koagulopathie, Leberfunktionsstörung, Zytopenie sowie einer ZNS-Funktionsstörung. Dieser Symptomkomplex findet sich bei ca. 10 % der Kinder mit sJIA und kann sowohl im Zuge einer aktiven Erkrankung als auch Infekt-getriggert auftreten und beschreibt eine Form der sekundären hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH), die in ihrer primären Form als familiäre HLH genetisch gut beschrieben ist (Minoia et al. 2014; Sawhney et al. 2001; Stepp et al. 1999). Charakteristisch und zugleich bedrohlich ist ein potenziell fataler Zytokinsturm auf dem Boden einer in einigen Fällen genetisch

prädisponierten, in anderen Fällen durch eine primär inflammationsbedingt gestörte Zytotoxizität. Pathophysiologisch scheint eine IL-6-vermittelte Verminderung der Perforin und Granzyme Expression zugrunde zu liegen, wodurch die gestörte Zytotoxizität mit der Folge des Zytokinsturms begünstigt wird. Bedeutsame Zytokine sind hier IL-1, IL-6, IL-18, Interferon-Gamma und Tumornekrosefaktor-alpha. Die Kenntnis dieser wesentlichen Zytokine sowie die klinische „gemeinsame Endstrecke“ von familiärer und sekundärer HLH ermöglichen heute eine bessere Behandlung dieser Komplikation von einer vormals allgemeinen Immunsuppression hin zu einer gezielten Blockade einzelner Zytokine oder Hemmung von Signalkaskaden wie Typ-1-Interferonen über Interferon-Gamma bis hin zu Januskinasen (Shimizu et al. 2020; Prencipe et al. 2019; Zandvakili et al. 2018).

### Lungenbeteiligung

Neben den oben beschriebenen extraartikulären Organen und Systemen, die beim JIA-Spektrum betroffen sein können, wurde in den letzten Jahren eine seltene, aber mitunter schwerwiegende Lungenbeteiligung, ebenfalls bei der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) beschrieben. Hierbei liegt bei einer speziell jungen und schwerer betroffenen Patientengruppe, die IL-1 oder IL-6-blockierenden Therapien exponiert war und zudem gekennzeichnet ist durch Eosinophilie, Tocilizumab-induzierte Anaphylaxie und Trommelschlegelfinger, eine parenchymatöse Affektion der Lunge vor. Diese zeichnet sich durch spezifische radiologische Muster (z.B. Septumverdickungen, Milchglastrübungen) und histopathologische Charakteristika (Pulmonale Alveolarproteinose) aus (Saper et al. 2019; Schulert et al. 2019). Biomarker und Chemokine wie IL-18 und ICAM5 ermöglichen, zukünftig Patienten mit sJIA-assoziiierter Lungenerkrankung frühzeitig zu identifizieren und zielgerichteter zu behandeln (Chen et al. 2022).

### Psychische Komplikationen

Chronische Erkrankungen wie Rheuma beeinträchtigen nicht nur die körperliche Integrität eines jungen Menschen, sondern haben nach heutigem Verständnis erhebliche Konsequenzen auf die psychische Gesundheit betroffener Kinder und Jugendlicher (Bomba et al. 2013; Krause et al. 2017). So liegen zunehmend Daten zu einer höheren Prävalenz psychischer Symptome wie Depression, Panikattacken, sozialer Phobie oder generalisierter Angst bei Kindern und Jugendlichen mit JIA oder anderen chronischen Erkrankungen vor (Hanns et al. 2018; Fair et

al. 2019; Li et al. 2023). Die Gründe hierfür sind vielfältig und reichen von der naheliegenden Tatsache, der eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die generelle Krankheitslast („disease burden“), die die Betroffenen empfinden, bis hin zum Coping-Verhalten der Eltern (Tarakci et al. 2011; Mulligan et al, 2013; Haverman et al. 2014). Ebenso liegen wenige und nicht weiter reproduzierte Hinweise vor, dass bei Kindern und Jugendlichen mit aktiver JIA erhöhte Dopamin- und Serotonin-Enzymaktivitäten vorliegen. Diese Neurotransmitter-Untersuchungen sollten als Hinweis dienen, dass Depression, Angst und kognitive Einschränkungen auch Folge von messbaren inflammatorischen ZNS-Veränderungen sein könnten (Korte-Bouws et al., 2019). Unabhängig von Erklärungsmodellen ist jedoch eine frühzeitige, niedrigschwellige Antizipation dieser mitunter auch langfristig schwerwiegenden Komplikation mittlerweile Bestandteil verschiedener Leitlinien und Therapieempfehlungen (Oommen et al. 2022).

## **CNO**

Komplikationen der CNO beziehen sich sowohl auf die ossären als auch auf die extraossären Manifestationen. Insbesondere bei Befall des Achsenskeletts drohen bei anhaltender Inflammation des Knochens Sinterungsfrakturen von Wirbelkörpern, die bis zum Querschnitt führen können (Hospach et al. 2010; Girschick et al. 2018). Bei insuffizienter Therapie oder schwer zu kontrollierender Inflammation kann es bei 20-26% der Patienten zu strukturellen Komplikationen an Knochen und Gelenken kommen (Wipff et al. 2015; Catalono-Pons et al. 2008). Insbesondere bei Beteiligung der Epiphysenfugen kann es zu lokalisierten und generalisierten Wachstumsstörungen kommen, die bspw. zu Beinlängendifferenzen führen können. Die Beteiligung des Achsenskeletts kann zu Skoliosen, Vertebra plana und pathologischen Frakturen mit teils erheblichen Konsequenzen für die Körperstatik führen und in seltenen Fällen auch orthopädischen Operationsbedarf zur Folge haben (Zhao et al. 2020). Extraossäre Komplikationen umfassen vor allem die Gelenkbeteiligung, die den Gastrointestinaltrakt sowie die die Haut betreffenden Manifestationen. Diese sind zwar - insbesondere mit TNF-blockierenden Substanzen - gut zu behandeln. Dennoch kommen insbesondere bei schwerer Akne fulminans, wie sie beim SAPHO-Syndrom auftreten kann, manchmal entstellende Narben auch in exponierten Regionen wie dem Gesicht vor. Diese und auch die mit der Erkrankung einhergehenden Immobilisationen und Belastungen führen zu einer reduzierten Teilhabe der Kinder und Jugendlichen, was wiederum - ähnlich wie bei der

JIA - zu psychischen Folgeerkrankungen mit einer deutlich reduzierten Lebensqualität führen kann (Nentwich et al. 2019; Tekin et al. 2022).

## **Prävention**

Die Frage zu Indikation und Sicherheit von Impfungen bei Immunsupprimierten wird nicht nur seit der COVID-19-Pandemie kontrovers diskutiert. Die Diskussion spielt sich an drei Argumentationslinien ab: Zum einen besteht die Sorge, dass durch krankheits- und therapiebedingte Immunsuppression ein höheres Risiko für Impfkomplicationen besteht. Andererseits ist der Schutz vor Infektionen gerade bei Immunsupprimierten besonders wichtig (Doran MF et al., 2002; Furer V et al., 2020). Und schließlich stellt sich die Frage, ob eine Impfung bei Immunsupprimierten zur gewünschten Immunogenität führt, d.h. ob bei diesen Patienten überhaupt schützende Impfantworten zu verzeichnen sind. 2011 hat die EULAR erstmalig Empfehlungen zu Impfungen bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen publiziert und zuletzt im Jahr 2023 aktualisiert (Heijstek et al. 2011, Jansen et al. 2023). Auch nationale Empfehlungen wurden für diese besondere Patientengruppe publiziert (Wagner et al. 2019). Demnach soll gerade bei dieser infektgefährdeten Kohorte ein sehr stringentes Impfregime verfolgt werden. Eine klare Empfehlung wird in nationalen wie internationalen Expertengremien für sog. Totimpfstoffe gegen Diphtherie/Tetanus/Pertussis und saisonale Impfungen gegen Influenza ausgesprochen. Zu beachten bleibt weiterhin das Problem der eingeschränkten Impfantwort unter hohen Steroiddosen ( $\geq 2 \text{ mg/kg/d}$  oder  $\geq 20 \text{ mg/d}$  für  $\geq 2$  Wochen) oder B-Zell-depletierenden Therapien wie Rituximab. Die ursprünglichen Empfehlungen, sog. Lebendimpfungen (Mumps, Masern, Röteln, Varizellen, Gelbfieber) bei Immunsupprimierten nicht durchzuführen bestehen weiterhin; andererseits wird in den neueren Empfehlungen hier auch unter einer DMARD-Therapie zu einem individuellen Vorgehen geraten. Dies kann in Einzelfällen beinhalten, diese Impfungen unter immunsuppressiven Therapien doch durchzuführen, da die Sicherheitsbedenken auf der Basis neuerer Daten eher gering (Ausnahme: Gelbfieber), die Sorgen vor Wildvirusinfektionen bspw. von Varizellen auch unter neueren Therapien hingegen eher hoch sind (Adas et al. 2022).

## II PATHOGENESE

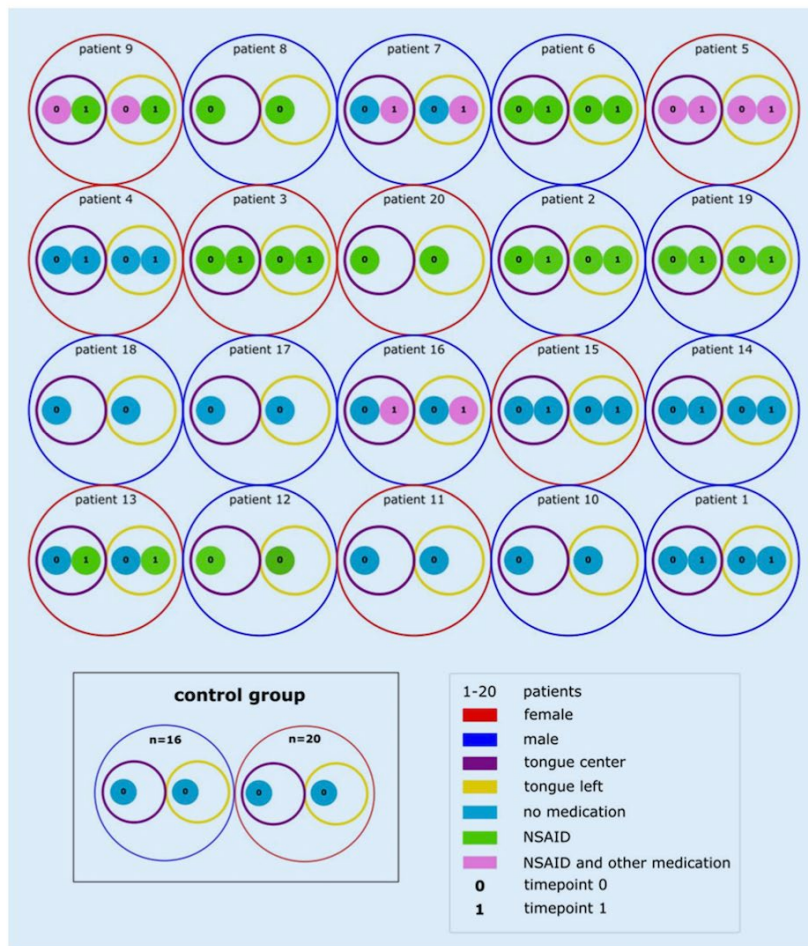
Zeus M, Janssen S, Laws HJ, Fischer U, Borkhardt A, Oommen PT (2023) **Results from a Pilot Study on the Oral Microbiome in Children and Adolescents with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis.** Z Rheumatol. 82(2):123-133

Diese Arbeit war zum Zeitpunkt ihrer Publikation die erste Arbeit, in der das Mikrobiom bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch nichtbakterieller Osteomyelitis untersucht wurde.

Im Jahr 2014 konnten Lukens et al. einen Zusammenhang zwischen Mikrobiom und Knochenerosionen im CNO-Mausmodell nachweisen: Diätetische Maßnahmen („high-fat diet“) veränderten das Maus-Mikrobiom und führten im Weiteren zur positiven Beeinflussung der ossären Inflammation (Lukens et al. 2014).

In unserer Arbeit wurde das orale Mikrobiom von 20 Patienten (12 männlich, 8 weiblich) mit einem Altersmedian von 10,3 Jahren mit verschiedenen CNO-Subtypen (monofokal, multifokal) untersucht. Die Entnahme der oralen Proben erfolgte durch ein standardisiertes Protokoll, umfasste zwei Untersuchungszeitpunkte und erfolgte an zwei Lokalisationen (Zunge zentral, Zunge links), um ein möglichst umfassendes Bild des individuellen Mikrobioms ohne zu große externe Einflussfaktoren (Nahrung, Mundhygiene etc.) zu gewinnen.

Nach der Entnahme wurde DNA isoliert und mithilfe des „Earth Microbiome Project Protocol“ durch Amplifikation der V4 Region des 16S Gens sequenziert. Anschließend erfolgte die bioinformatische Analyse der V4 Sequence Reads mit anschließender Zuordnung und Auswertung der Taxonomie mithilfe des Programms Qiime 2 (Version 2019.1), einer open-source next-generation Mikrobiom Bioinformatik Plattform. Hier konnte die *Alpha-Diversität* als Maß der verschiedenen Arten von Mikroorganismen, die in einem Individuum gemessen werden, und die *Beta-Diversität* als Marker der interindividuellen mikrobiellen Unterschiede mit verschiedenen Metriken berechnet werden, um so den tatsächlichen Stellenwert eines bedeutsamen mikrobiellen Shifts bewerten zu können.



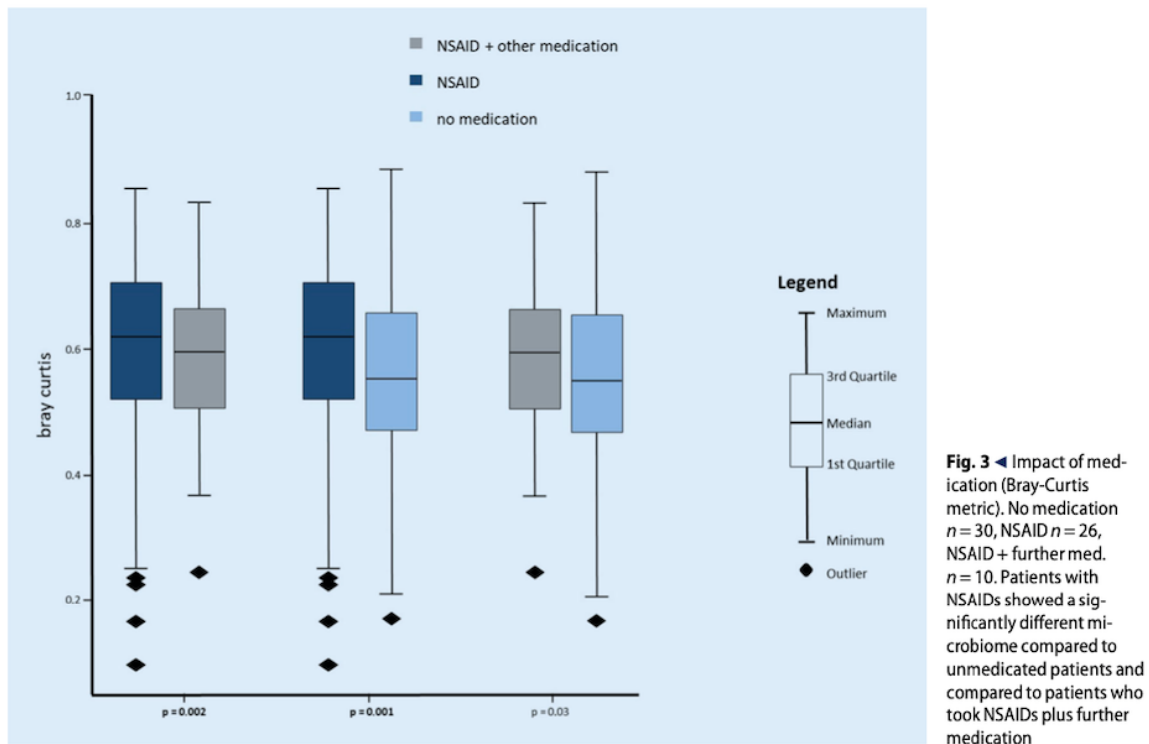
**Fig. 1 ▲** Study design. Oral swabs of 20 patients were taken at time point 0 from the center and the left side of the tongue. Thereof, in 13 patients a second swab was taken from the center and the left side of the tongue at time point 1 (3–6 months after time point 0) and 7 patients did not have a second swab due to loss of follow-up. Furthermore, 36 healthy adults subjects (16 male and 20 female) formed a control group from which oral swabs of the center and the left side of the tongue were obtained at time point 0. At time point 0, 11 patients received no medication, 7 NSAIDs and 2 NSAIDs and other immunomodulatory therapies, such as bisphosphonates or methotrexate. At time point 1, 4 patients received no medication, 6 NSAIDs and 3 NSAIDs and other medication

Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags

Trotz der kleinen Kohorte und dem Querschnitts-Design der Studie konnten einige wichtige Aspekte im Feld der Mikrobiom-Forschung gezeigt werden:

- **Der Einsatz von antiinflammatorischer Medikation führt zu signifikanten Veränderungen des oralen Mikrobioms bei Patienten mit chronisch nichtbakterieller Osteomyelitis (CNO).**

Hier fand sich ein erster Hinweis darauf, dass ein pathogenetischer Aspekt inflammatorischer Erkrankungen auch mit mikrobiellen Dispositionen zusammenhängen kann, die entsprechend therapeutisch adressiert werden können.



Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags

- **Jüngere Kinder (3-8 Jahre) mit CNO weisen ein distinkt unterschiedliches Mikrobiom auf im Vergleich zu Kindern im typischen CNO-Alter (9-14 Jahre).** So finden sich in der Gruppe der jüngeren Kinder taxonomisch mehr gram-negative und fakultativ anaerobe Bakterien, während bei den älteren Kindern mehr gram-positive Bakterien vorlagen. Aufgrund der erwachsenen Kontrollgruppe stellt sich bei diesem Befund die Frage, ob das Mikrobiom sich auch unter physiologischen Bedingungen im Kindesalter wandelt; dennoch wies dieser Befund auf mögliche biologische Unterschiede der CNO in diesen verschiedenen Altersgruppen hin, die bei Betrachtung verschiedener Phänotypen der Erkrankung möglicherweise auch therapeutische Konsequenzen haben könnten.

- **Die unterschiedlichen Lokalisationen auf der Zunge (Mitte vs. linke Seite) weisen signifikant unterschiedliche Mikrobiota auf.** Dieser Aspekt war möglicherweise nicht krankheitsspezifisch. Die Kenntnis könnte bei der Konzeption oraler Mikrobiom-Studien allerdings von besonderer Bedeutung sein und eine weitere Standardisierung der Untersuchungsbedingungen erfordern.

Die eigentliche Hypothese - eine erhöhte Krankheitsaktivität lässt sich vom Remissionszustand an der Zusammensetzung des Mikrobioms unterscheiden - ließ sich in der hier publizierten

Arbeit nicht deutlich zeigen. Dies war der eher inhomogenen Gruppe von CNO-Patienten (vergleichsweise große Altersspanne, unifokal und multifokal, diverse Therapiezeitpunkte) und der kleinen Gruppengröße geschuldet.

Auch konnte kein spezifischer Kommensale als Repräsentant des Mikrobiom-Shifts detektiert werden. Dies scheint zum einen größeren Kohorten vorbehalten; andererseits hat der Blick in die Mikrobiom-Forschung bei multifaktoriellen autoinflammatorischen Erkrankungen gezeigt, dass man dem sehr heterogenen und breiten Blick, den das Mikrobiom bietet, eine möglichst homogene Gruppe, idealerweise genetisch gut charakterisierte Entitäten, entgegensetzen muss.

**Diese Arbeit hat erste und wichtige Hinweise zum Stellenwert des Mikrobioms erbringen können, die das Paradigma des multifaktoriellen Pathogenese-Modells autoinflammatorischer und autoimmuner Erkrankungen zwar nicht verwerfen, mit dem Mikrobiom allerdings einen wichtigen, möglicherweise auch beeinflussbaren Aspekt beleuchtet.**

### III THERAPIE

**Oommen PT, Strauss T, Baltruschat K, Foeldvari I, Deuter C, Ganser G, Haas JP, Hinze C, Holzinger D, Hospach A, Huppertz HI, Illhardt A, Jung M, Kallinich T, Klein A, Minden K, Mönkemöller K, Mrusek S, Neudorf U, Dückers G, Niehues T, Schneider M, Schoof P, Thon A, Wachowsky M, Wagner N, Bloedt S, Hofer M, Tenbrock K, Schuetz C (2022) Update of Evidence- and Consensus-based Guidelines for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New Perspectives on Interdisciplinary Care. Clin Immunol. 245:109143.**

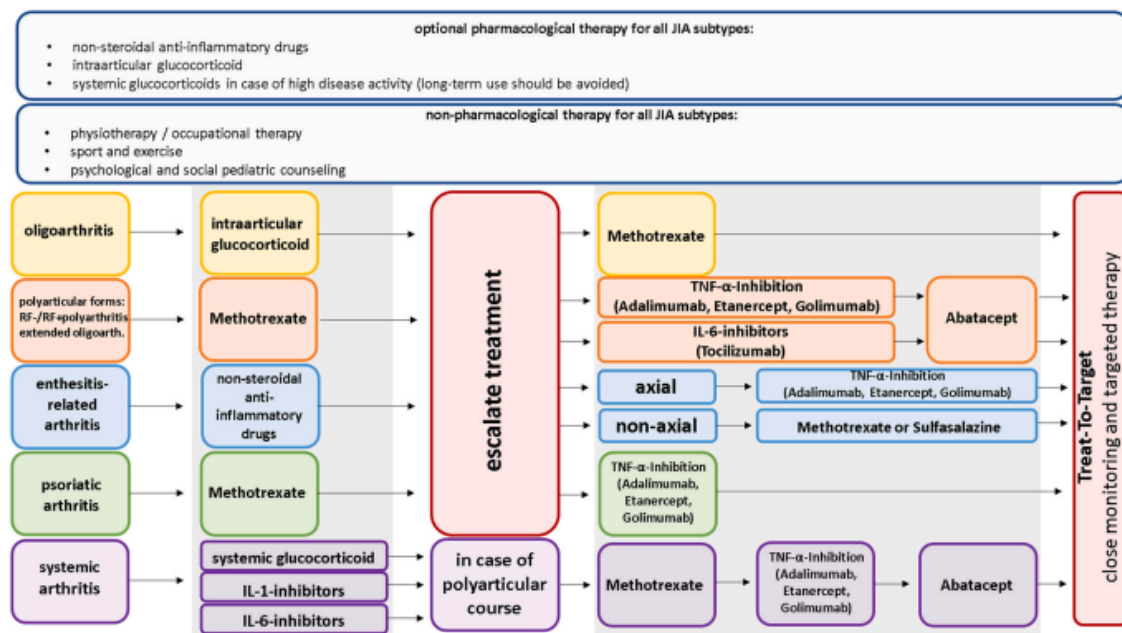
Diese Arbeit fasst den Prozess und die Ergebnisse einer extensiven wissenschaftlichen Analyse der Behandlungsstrategien der juvenilen idiopathischen Arthritis zusammen. Für große randomisierte Placebo-kontrollierte Studien (RCT) fehlen bei seltenen Erkrankungen wie der JIA die erforderlichen Zahlen und demzufolge auch das öffentliche Interesse und die erforderlichen Mittel. Im Falle der JIA hat es zwar mit und durch die Einführung der Biologika ab dem Beginn der 2000er Jahre viele Zulassungsstudien gegeben. Diese galten aber vor allem dem Nachweis der Wirksamkeit der untersuchten Substanz in einem speziell für den pädiatrischen Kontext entwickelten Studiendesign (Withdrawal Design, s.o.). Eher selten sind o.g. RCT zum Einsatz gekommen, wenngleich diese den Goldstandard bei der Darstellung von Wirksamkeit oder Überlegenheit von therapeutischen Strategien darstellen. Die Idee von Leitlinien ist es, systematisch entwickelte evidenzbasierte Aussagen zu formulieren, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand zu spezifischen Fragestellungen prüfen. Durch die Formulierung klarer Handlungsempfehlungen soll so die Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten unterstützt werden.

Für die JIA wurde im Jahr 2008 eine erste Leitlinie entwickelt (Guellac et al. 2008), die dann im Jahr 2011 aktualisiert und erweitert wurde (Dueckers et al. 2012). Der Tatsache, dass die publizierte Evidenz bei einer seltenen Erkrankung wie der JIA begrenzt ist, wurde mit der Entscheidung für eine S2k (konsensbasierte) - Leitlinie Rechnung getragen. Diese Methode ermöglicht - über die Literaturrecherche hinaus - konsensbasierte Entscheidungen gemeinsam mit Vertretern verschiedener Fachgesellschaften oder Organisationen zu treffen, die über die fachliche Expertise hinaus auch repräsentativ für den Adressatenkreis einer Leitlinie sind. Die Konsensusfindung erfolgt strukturiert und unter neutraler Moderation.

Die aktualisierte JIA-Leitlinie wurde methodisch mithilfe einer vorgegebenen Literaturrecherche bezogen auf die Subtypen Oligoarthritis (OA), Polyarthritis (PA), Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) und systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) hin untersucht. Im Weiteren folgten zwei Konsensuskonferenzen mit 26 Teilnehmern. Die Konferenzen wurden von einer unabhängigen Vertreterin der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.) moderiert und nach der „nominal group technique“ zu Ergebnissen geführt. Diese wurden in einer Online-Umfrage unter den Teilnehmenden final harmonisiert und abgestimmt. Wesentliche Rahmenbedingungen umfassten neben der offiziellen Mandatierung der Teilnehmenden durch ihre Fachgesellschaften, die frühzeitige Offenlegung zugrunde liegender Interessenskonflikte nach den Maßgaben der AWMF.

Der Behandlungsrahmen der JIA sowie die grundsätzliche Behandlungsziele wurden in 12 „Übergeordneten Therapieprinzipien“ formuliert. Diese umfassten Statements zu Umfang und Intensität des Initialmanagements einer JIA, zur Rolle des Kinderrheumatologen, zur Therapie-„Philosophie“ (*treat-to-target*), zur Form der Entscheidungsfindung (*partizipativ*), zur interdisziplinären Versorgung, zum Stellenwert der Selbsthilfe und der psychosozialen Versorgung (*niedrigschwellig*), zur Qualitätssicherung sowie zur Transition in die internistisch-rheumatologische Versorgung (*Sicherstellung der Behandlungskontinuität*).

Im Weiteren folgen 9 konkrete Empfehlungen zur medikamentösen Therapie und 5 Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Therapie der JIA, die im Weiteren mit Literatur und/oder nach Konsensusfindung diskutiert werden (s. Abbildung).



**Fig. 2.** Recommendation for therapy of specific JIA categories: therapy can be carried out with the substances described, depending on the different categories. For all forms, the recommendations regarding non-drug therapies apply.

Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags

Als deutlich sichtbare Weiterentwicklung dieser Leitlinie ist die Subtypen-bezogene Literaturrecherche, die Empfehlungen zum nunmehr gut belegten Stellenwert der TNF-blockierenden Substanzen in der Behandlung der polyartikulären Verlaufsformen der JIA zu sehen sowie der Einsatz der IL-1-blockierenden Substanzen für die sJIA.

Darüber hinaus wurde ein besonderer Fokus auf den Konsensusprozess für Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Therapie gelegt. Hier ist das klare und stark konsenterte Statement zum aktiven Lebensstil und zur sportlichen Aktivität hervorzuheben. Die Literaturrecherche hat hier gezeigt, dass die Alltagsfunktionalität und körperliche Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen mit JIA Defizite aufweist, die u.a. in einem inaktiven Lebensstil begründet liegen, der nur partiell durch echte Funktionseinschränkungen erklärt ist. Auch die Empfehlung zur frühzeitigen psychologischen Betreuung ist in dieser Form neu und ergibt sich zum einen aus dem mittlerweile gut belegten Zusammenhang von chronischer Erkrankung und Depression und den Erfahrungen und der intensiven Expertendiskussion im Rahmen der Konsensuskonferenzen.

Die vorliegende Arbeit präsentiert - auch im internationalen Kontext - eine transparente Methodik in Hinblick auf eine evidenzbasierte, wissenschaftliche Aufbereitung der Daten zur

Therapie der JIA und **gibt klare Handlungsempfehlungen für medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien, die durch die organisatorische und inhaltliche Einbettung in das AWMF-Register und der Publikation auf der AWMF-Seite (GKJR 2019) einen hohen Disseminationsgrad besitzt, der den messbaren Impact dieser Publikation bei weitem überschreitet.**

## IV KOMPLIKATIONEN

a.

Kubo H\*, **Oommen PT\***, Hufeland M, Heusch P, Laws HJ, Krauspe R, Pilge H (2018)

**Osteochondritis Dissecans Shows a Severe Course and Poor Outcome in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Matched Pair Study of 22 Cases.** Rheumatol Int. 38(9):1705-1712 (\* contributed equally)

Diese Arbeit leistet einen Beitrag im Hinblick auf die seltene Komplikation der juvenilen Osteochondrosis dissecans (JOCD), einer Erkrankung aus dem Formenkreis der aseptischen Knochennekrosen. Ätiologisch werden Störungen des Knochen-Knorpel-Metabolismus diskutiert, wobei die exakte Ursache bislang ungeklärt ist. Als Triggerfaktoren werden sowohl singuläre als auch repetitive Traumata diskutiert. Daten zum Auftreten der JOCD im Zusammenhang mit entzündlichen Knochenerkrankungen wie der JIA lagen zum Zeitpunkt dieser Publikation nur sehr vereinzelt vor.

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir das gleichzeitige Auftreten von JIA und JOCD im Verhältnis zur JOCD ohne Komorbidität.

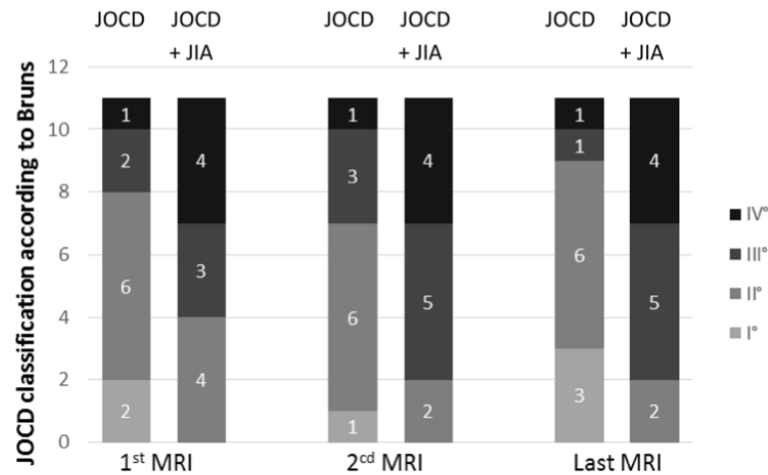
Methodisch erfolgte eine retrospektive, monozentrische Untersuchung von 55 Kindern mit JOCD, die im Zeitraum von 6 Jahren diagnostiziert wurden, von denen lediglich 18 die Einschlusskriterien der Arbeit im matched-pair-design erfüllten (Kinder und Jugendliche  $\leq 16$ ; JOCD mit oder ohne JIA; Vorhandensein mindestens zweier Routine MRT-Untersuchungen nach initialem MRT).

Es wurden schließlich 7 Kinder mit JIA + JOCD und 11 Kinder mit isolierter JOCD selektiert und unter definierten Gesichtspunkten untersucht. Ein besonderer Fokus lag u.a. auf möglichen Altersunterschieden, Geschlecht, Lokalisationen der JOCD-Läsionen und der betroffenen Seiten. Als Grundlage für die Evaluationen der radiologischen Veränderungen dienten standardisierte MR- Sequenzen und Beurteilungskriterien (nach Bruns et al. 2017).

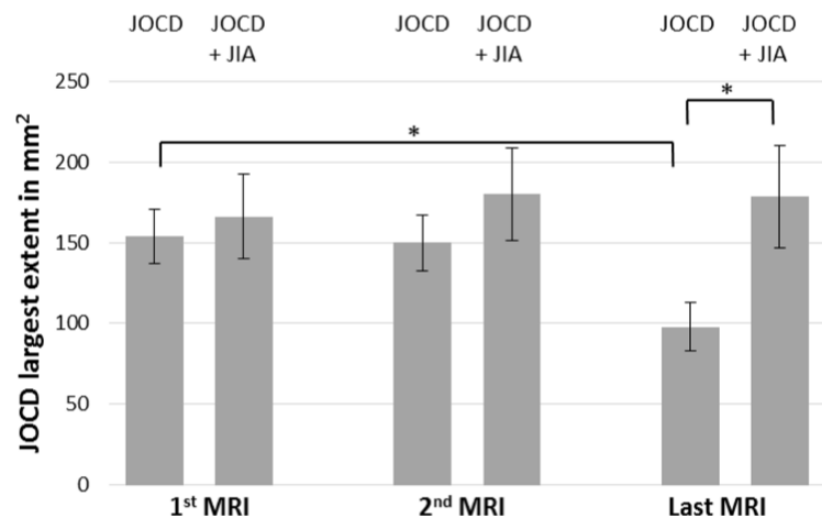
Anhand dieser Untersuchung konnte - wenngleich an einer vergleichsweise kleinen Gruppe - gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche mit JOCD + JIA im Vergleich zu Kindern, bei denen nur eine JOCD vorlag, insgesamt einen progredienten Verlauf ihrer im MRT gemessenen Läsionen (höhere Stadien und größere Läsionen) aufwiesen. In drei Verlaufs-MRT-Bildgebungen konnte gezeigt werden, dass die Defektgröße und das Defektstadium nach Bruns bei den JOCD Patienten mit JIA stetig zunahm, während der gemessene Durchmesser in

der non-JIA JOCD-Gruppe im Verlauf der Untersuchungen abnahm und hier entsprechend niedrigere Defektstadien zu finden waren (s. Abbildung).

**Fig. 2** Juvenile osteochondritis dissecans (JOCD) classification according to Bruns in stage I–IV; comparison of JOCD without juvenile idiopathic arthritis (JIA) vs. JOCD with JIA at time of diagnosis (first MRI), second MRI and last MRI;  $n = 22$



**Fig. 3** Measurements of the defect size as mean value with SEM, comparison of juvenile osteochondritis dissecans (JOCD) without juvenile idiopathic arthritis (JIA) vs. JOCD with JIA at time of diagnosis (first MRI), second MRI and last MRI; in comparison of the last MRI: significant decrease of defect size of group B vs. group A ( $*p = 0.028$ ), in comparison of first and last MRI significant decrease of affected area at in group B ( $*p = 0.048$ );  $n = 22$



Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags

Zudem konnten distinkte Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf die jeweilige JOCD Lokalisation gezeigt werden. Während bei JIA + JOCD Patienten vor allem die laterale Femurkondyle betroffen war, war bei den JOCD Patienten ohne JIA vor allem die mediale Femurkondyle betroffen, wobei es sich auch um die typische, am ehesten durch Scherkräfte bedingte, JOCD Lokalisation handelt. Aufgrund dieser topo-morphologischen Unterschiede der Läsionen zwischen JIA/JOCD- und non-JIA/JOCD-Gruppe wurden für die JIA Patienten

mögliche nicht-mechanische Ursachen wie bspw. ein bestimmtes inflammatorisches „Milieu“ im Knochen bzw. Knorpel, bei dem Zytokine wie TNF und IL-6 eine Rolle spielen, diskutiert. Beim Manifestationsalter konnte zwischen beiden Gruppen kein deutlicher Unterschied gefunden werden. Interessant hingegen war das für den JIA Subtyp Oligoarthritis eher hohe Patientenalter (medianes Alter 8,5 Jahre), das somit auch als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer JOCD betrachtet werden kann.

Ergänzend wurde die Rolle, die iatrogene Maßnahmen wie intraartikuläre oder systemische Steroidgaben bei den JIA Patienten spielen, als Ursache für das besondere Auftreten der JOCD in dieser Kohorte diskutiert. Dem steht gegenüber, dass rational eingesetzte lokale oder systemische Steroide auch anti-inflammatorische Effekte haben, die eine JOCD eigentlich verhindern sollten.

Zusammengefasst war die Haupte Erkenntnis dieser Arbeit, **dass persistierende und lokalisierte Schmerzen bei JIA Patienten**, bei denen sonografisch und klinisch kein Korrelat gefunden werden kann, **auch mit der seltenen Komplikation einer Osteochondrosis dissecans erklärt werden kann**. Die JOCD kann je nach Größe operativ versorgt werden und kann unbehandelt - **insbesondere bei JIA Patienten - einen rasch progredienten, im Vergleich zur sonstigen JOCD eher schlechteren Verlauf** nehmen. Entscheidend ist hier die **frühzeitige Entscheidung für eine MRT-Bildgebung**, die zum jetzigen Zeitpunkt die einzige Modalität darstellt, mit der die JOCD – ob mit oder ohne JIA – zeitgerecht diagnostiziert, zielgerecht behandelt und verlaufskontrolliert werden kann.

b.

Horneff G, Klein A, **Oommen PT**, Hospach A, Foeldvari I, Feddersen I, Minden K (2016)

**Update on Malignancies in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in the German BIKER Registry.** Clin Exp Rheumatol. 2016 34(6):1113-1120

Diese Arbeit leistete einen wichtigen Beitrag im Kontext der Diskussion des möglicherweise erhöhten Krebsrisikos bei mit Biologika exponierten Kindern und Jugendlichen mit JIA.

Im Jahr 2010 veröffentlichte die amerikanische Food and Drugs Administration (FDA) eine ihrer „black box-Warnungen“ zur Assoziation von malignen Erkrankungen mit dem Einsatz der TNF-Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Adalimumab bei Kindern mit rheumatischen und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. In der Folge war der Bedarf an Sicherheitsdaten für diese zu diesem Zeitpunkt seit ca. zehn Jahren bei Kindern eingesetzten Substanzen enorm gestiegen.

Das BIKER- (**B**iologika in der **K**inder-**R**heumatologie)- Register ist bis heute das größte Register, das Kinder und Jugendliche mit rheumatischen Erkrankungen, die eine medikamentöse Therapie, im Speziellen eine Biologika Therapie, erhalten, bis zum Erwachsenenalter mithilfe standardisierter Abfragen beobachtet. Zum Zeitpunkt der Publikation waren 3695 JIA Patienten (13.198 Beobachtungsjahre) eingeschlossen.

In dieser Gruppe waren bis zu diesem Zeitpunkt zwölf Patienten mit möglichen bzw. gesicherten malignen Erkrankungen erfasst worden. Die Arbeit umfasste eine sorgfältige Darstellung der von den jeweiligen Zentren gemeldeten Patienten. Da die ersten fünf Fälle bereits im Jahr 2011 publiziert worden waren, umfasste diese Analyse die sieben neu gemeldeten Patienten.

Diese umfassten 1) ein Mädchen mit systemischer JIA und Myelodysplasie; 2) ein Mädchen mit Enthesitis-assoziiierter JIA und akuter lymphatischer Leukämie; 3) ein Mädchen mit Oligoarthritis und polymorpher Lymphoproliferation; 4) ein Mädchen mit seronegativer Polyarthritis und akuter lymphatischer Leukämie; 5) einen Junge mit seronegativer Polyarthritis und anaplastischem Ependyom; 6) einen Jungen mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis und Lymphozyten-prädominantem M. Hodgkin; 7) ein Mädchen mit seronegativer Polyarthritis und EBV-assoziiertem diffus großzellig-anaplastischem B-Zell-Lymphom.

Abgesehen von Fall 2) lebten alle Kinder zum Zeitpunkt der Analyse und waren in Hinblick auf die maligne Erkrankung in Remission.

**Table I.** Patients' details from the German BIKER registry with reported malignancy.

| Year                                      | Age at diagnosis <sup>#</sup> (years) | m/f | JIA category | Type of malignancy    | Drugs ever exposed           | Medical treatment at diagnosis <sup>#</sup> | Outcome | JADAS10 at baseline |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|-----|--------------|-----------------------|------------------------------|---------------------------------------------|---------|---------------------|
| Confirmed malignancies                    |                                       |     |              |                       |                              |                                             |         |                     |
| 2003*                                     | 18                                    | m   | ERA          | Thyroid carcinoma     | MTX, ETA                     | MTX, ETA                                    | rec     | 8.5                 |
| 2005*                                     | 16                                    | m   | ERA          | Yolk sac carcinoma    | MTX, ETA                     | MTX, ETA                                    | rec     | 24.5                |
| 2007*                                     | 14                                    | m   | RF-Poly      | NHL                   | MTX, ETA, ADA, AZA, CSA      | MTX, ETA                                    | rec     | 24.7                |
| 2007                                      | 12                                    | f   | ERA          | ALL                   | MTX                          | MTX                                         | dead    | 9.8                 |
| 2009*                                     | 5                                     | m   | sJIA         | HL                    | MTX, ETA                     | None                                        | rec     | 9.5                 |
| 2009                                      | 7                                     | f   | RF-Poly      | ALL                   | MTX                          | None                                        | rec     | 31                  |
| 2012                                      | 14                                    | m   | RF-Poly      | Anaplastic ependymoma | MTX, ETA                     | None                                        | rec seq | 16.6                |
| 2013                                      | 18                                    | m   | ERA          | HL                    | ETA, Sulfa                   | ETA                                         | rec     | 15.3                |
| 2015                                      | 16                                    | f   | RF-Poly      | LPD                   | MTX, ETA                     | MTX, ETA                                    | rec     | n.a.                |
| Suspected, but not confirmed malignancies |                                       |     |              |                       |                              |                                             |         |                     |
| 2007                                      | 17                                    | f   | sJIA         | Myelodysplasia        | MTX, ETA, AZA, CSA           | MTX, ETA                                    | rec     | 14.8                |
| 2007                                      | 6                                     | f   | P Oligo      | LPD                   | MTX                          | MTX                                         | rec     | 11.9                |
| 2009*                                     | 20                                    | f   | P Oligo      | Cervical dysplasia    | MTX, ETA, ADA, INF, LEF, ABA | MTX, INF                                    | rec     | n.a.                |

ERA: enthesitis-related arthritis; RF- Poly: rheumatoid factor negative polyarthritis; sJIA: systemic arthritis JIA; p Oligo: persistent oligoarthritis; NHL: Non-Hodgkin's lymphoma; HL: Hodgkin's lymphoma; ALL: acute lymphatic leukaemia; LPD: lympho-proliferative disorder; MTX: methotrexate; ETA: etanercept; ADA: adalimumab; INF: infliximab; AZA: azathioprine; CSA: Cyclosporine A; LEF: leflunomide; ABA: abatacept; Rec: recovered; seq: sequelae, \*cases previously published (7), <sup>#</sup>at diagnosis of malignancy.

*Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Clinical and Experimental Rheumatology*

Zehn der insgesamt zwölf im BIKER Register gemeldeten Kinder mit malignen Erkrankungen waren zuvor mit unterschiedlicher Dauer mit unterschiedlichen Biologika behandelt worden (Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Abatacept). Patienten 1) und 3) wurden als nicht gesicherte maligne Erkrankung bezeichnet, da es sich im Einzelnen um ungewöhnliche und selbstlimitierende Zustände handelte. Bei den übrigen Patienten lagen gesicherte onkologische Erkrankungen vor, wobei es sich – abgesehen vom anaplastischen Ependymom – ausschließlich um Leukämien und Lymphome handelte.

Wenngleich die Berechnung und Extrapolation von Inzidenzen bei seltenen Erkrankungen sehr schwer sind, liegen aus dem deutschen Kinderkrebsregister regelmäßig Daten hierzu vor (Erdmann et al. 2015). Auf der Basis der zum Zeitpunkt dieser Publikation veröffentlichten Daten lag die Inzidenz maligner Erkrankungen bei Kindern bei 0,16/1000 Jahre. Die Inzidenz für maligne Erkrankungen in der BIKER Kohorte lag bei 0,91/1000 Jahre und selbst nach Ausschluss der nicht gesicherten onkologischen Erkrankungen bei 0,68/1000 Jahre und somit signifikant über der geschätzten Inzidenz des deutschen Kinderkrebsregisters ( $p < 0,001$ ).

Auf der Basis der bis dato publizierten Literatur lässt sich zeigen, dass es über den Anteil, den eine medikamentöse Therapie zum Krebsrisiko beitragen kann, hinaus noch einen anderen Faktor gibt, der diesen eindrücklichen Befund, dass bei an Rheuma erkrankten Kindern ein höherer Anteil an Krebserkrankungen vorliegt, erklären kann. Arbeiten aus skandinavischen

Ländern und den USA konnten zeigen, dass auch bei Biologika-naiven Patienten mit JIA ein dreifach erhöhtes Krebsrisiko besteht und dass sich dieses erhöhte Risiko weder durch Methotrexat oder TNF-Inhibitoren weiter erhöht (Beukelman et al. 2012; Nordstrom et al. 2012; Simard et al. 2010). Aus der Behandlung erwachsener Patienten mit rheumatoider Arthritis ist bekannt, dass das generelle Krebsrisiko, im Speziellen das Lymphomrisiko, im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung erhöht ist (Smitten et al. 2008). Wenngleich auch in der untersuchten Kohorte aus dem BIKER-Register hämatologische Neoplasien (ALL, Lymphome) erhöht waren, so lässt sich aus den vergleichsweise geringen pädiatrischen Zahlen kein deutlich erhöhtes Lymphom-Risiko nachweisen. Dennoch weisen die Zahlen aus der internistischen Rheumatologie in diese Richtung.

Zusammengefasst wurden in der vorliegenden Arbeit wichtige Registerdaten zum Thema Malignität bei JIA Patienten dargestellt. Wesentlich war, dass

- die **Inzidenz für Krebserkrankungen bei JIA Patienten diejenige der gesunden Vergleichsgruppe in der BIKER-Kohorte signifikant überschreitet**
- **Biologika und/oder Methotrexat isoliert nicht für die Erhöhung des Krebsrisikos bei JIA Patienten verantwortlich** zu sein scheinen
- auch bei Kindern und Jugendlichen das **Krebsrisiko allein durch die Grunderkrankung JIA erhöht ist**, durch eine Therapie - mit oder ohne Biologika - allerdings nicht weiter steigt.

c.

**Oommen P**, Klotsche J, Dressler F, Foeldvari I, Foell D, Horneff G, Hospach T, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Liedmann I, Moenkemoeller K, Niewerth M, Siemer C, Weller-Heinemann F, Windschall D, Minden K, Sengler C (2022) **Frequency of Depressive and Anxious Symptoms in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) – Data from the Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients with JIA (ICON)**. Ann Rheum Dis 81: 143-144 (Scientific Abstract)

Chronische Erkrankungen wie die juvenile idiopathische Arthritis erhöhen das Risiko für psychische Komorbiditäten wie Depressionen und Angststörungen und für eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität (Butler et al. 2018). Obwohl die JIA die häufigste Erkrankung im Spektrum der pädiatrischen Rheumatologie ist, ist das Wissen um diese Begleitsymptome noch nicht gut erforscht.

Die hier vorliegende Arbeit entstammt der sogenannten JIA-Frühkohorte ICON (Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis), einer Inzeptions-Kohorte für neudiagnostizierte Patienten mit JIA, die im Zeitraum von 2010 – 2021 an 11 pädiatrisch-rheumatologischen Zentren eingeschlossen wurden. Aus diesem multizentrischen, prospektiven Datenpool wurden von ursprünglich 954 Patienten und 491 altersangepassten Kontrollen aus der Einschlussphase schließlich nach sieben und neun Jahren 344 JIA Patienten und 244 Kontrollen, im Hinblick auf die Entwicklung einer Depression und einer Angststörung untersucht. Hierzu wurden insgesamt drei validierte Fragebögen ausgewertet.

Zur Erfassung einer Depression wurde der neun Fragen umfassende PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) verwendet, der sich an den klinischen Kriterien einer Depression orientiert. Der Test hält fest, wie oft der Teilnehmer in den letzten zwei Wochen unter depressiven Symptomen gelitten hat, woraus sich wiederum ein Score errechnen lässt, der mit einer minimalen, milden, moderaten oder schweren depressiven Symptomatik korrespondiert.

Zur Erfassung einer Angststörung wurde der GAD-7 (Generalised Anxiety Disorder Scale-7) eingesetzt, der mit sieben Fragen analog zum PHQ-9 den Schweregrad von Angstsymptomen erfasst und eine Kategorisierung erlaubt.

Bereits bei Einschluss wurden sowohl JIA Patienten als auch die gesunden Kontrollen mithilfe des etablierten PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) befragt. Dieser Fragebogen

umfasst 23 Items, die in vier Subskalen (physische, emotionale, soziale und schulische Funktion) unterteilt sind. Hieraus lassen sich Rückschlüsse zur physischen und zur psychosozialen Gesundheit ermitteln.

Es zeigte sich, dass moderat bis schwere Symptome einer Depression bei 13% der Patienten vorlagen und damit doppelt so häufig nachzuweisen waren wie in der altersangepassten Kontrollgruppe. Bei den Angststörungen war diese Differenz noch deutlicher – hier waren Angststörungen bei Patienten fünf Mal häufiger als bei den gesunden Kontrollpatienten. Im Einklang mit früheren Studien fand sich zudem eine höhere Anzahl an Mädchen und Frauen mit Depressionen sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe. Als besonders eindrücklich erwies sich der Befund, dass die von Patienten-berichteten Outcomes, die sich im PHQ-9 zeigten, gut mit PHQ-9 und GAD-7-Scores korrelierten, nicht allerdings mit Arzt-berichteten Parametern wie Krankheitsaktivität oder der Zahl aktiver Gelenke. Die Erwartung, dass eine höhere rheumatische Krankheitsaktivität mit einem vermehrten Vorkommen von Depression und Angst korreliert, haben verschiedene Autoren mit Daten belegt (Hanns et al. 2018); jedoch liegen auch Hinweise vor, die nahelegen, dass das Risiko, an einer Depression oder einer Angststörung zu erkranken, unabhängig von Krankheitsaktivität oder Krankheitslast ist.

Zusammenfassend adressiert diese Arbeit ein insgesamt noch zu wenig beleuchtetes Thema, nämlich **die psychische Gesundheit chronisch somatisch erkrankter Kinder und Jugendlicher**. Als besonders herauszustellen sind die **prospektiv erhobenen Daten und die vorhandenen gesunden Kontrollen**. Zudem kann der frühe Blick auf eine „**emotionale Konstitution**“ mithilfe des PedsQL helfen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die unabhängig vom Krankheitsverlauf eine spezielle Aufmerksamkeit im Hinblick auf die Entwicklung einer Depression oder Angststörung benötigen. Hieraus resultiert die Notwendigkeit, die psychische Gesundheit in die „outcome“-Beurteilung entzündlicher Erkrankungen miteinzubeziehen.

## V PRÄVENTION

Fischer-Betz R, Haase I, Oommen PT (2018) **Sexualität bei Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen: Verhütung, HPV-Impfung und Schwangerschaft [Sexuality in adolescents with rheumatic diseases : Contraception, HPV vaccination and pregnancy]**. Z Rheumatol. 77(8):667-676

Die Adoleszenz und das junge Erwachsenenalter sind auch ohne rheumatische Erkrankung von körperlichen und sozialen Herausforderungen geprägt. Kommt eine rheumatische Erkrankung hinzu muss das „Normale“ dieser Lebensphase thematisiert und teilweise geplant werden. Hierzu gehört auch der Umgang mit Fragen der Sexualität, Verhütung und Schwangerschaft. In diesem Beitrag, der gemeinsam mit Kolleginnen der internistischen Rheumatologie entstanden ist, werden diese Themen auf der Basis eigener Daten und einer eingehenden Literaturrecherche aufbereitet und diskutiert.

Grundsätzlich sind Jugendliche mit rheumatischen Erkrankungen ähnlich früh sexuell aktiv wie gesunde Vergleichskohorten. Die Initialisierung einer potenziell teratogenen Therapie erfordert daher eine besondere Aufmerksamkeit auf die Verhütung ungewollter Schwangerschaften. Zudem ist aufgrund der Immunsuppression auch ein besonderer Schutz vor sexuell übertragbaren Erkrankungen wie HPV (Humanes Papillomavirus) durch eine rechtzeitige Impfung anzustreben.

In Hinblick auf Verhütung müssen Methoden und Erkrankung und bei letzterer die entsprechende Krankheitskonstellation und -aktivität beachtet werden. Insbesondere bei oralen kombinierten Kontrazeptiva muss hier das besondere Thromboserisiko bei jungen Frauen mit positivem oder unbekannten Antiphospholipid-Status berücksichtigt werden. Bei dieser Gruppe muss bspw. auf Intrauterinsysteme und Gestagen-haltige Kontrazeptiva ausgewichen werden.

Das Risiko, zervikale Neoplasien zu entwickeln ist bei jungen Patientinnen mit SLE oder anderen Autoimmunerkrankungen erhöht. Gründe hierfür liegen sowohl in krankheitsimmanenten Faktoren als auch in der iatrogenen Immunsuppression. Die bereits seit 2007 bestehende Empfehlung der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut

(STIKO) sollte vor diesem Hintergrund bei dieser besonders gefährdeten Patientengruppe Anwendung finden. Gleichzeitig besteht insbesondere bei dieser Gruppe (und den Erziehungsberechtigten dieser Patientinnen) eine besondere Sorge, dass Impfungen Schübe auslösen. Wenngleich die Serokonversionsrate (Anti-HPV) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe etwas niedriger als in der Kontrollgruppe war (Mok et al. 2013), wurde die Impfung gut vertragen und es fand sich kein eindeutiger Hinweis auf eine höhere Schubfrequenz.

Ein letzter wichtiger Aspekt dieser Arbeit umfasst die Frage nach Daten zur generellen Fertilität und Schwangerschaft bei rheumatischen Erkrankungen. So wurde – insbesondere bei jungen Frauen mit SLE und langer Krankheitsdauer – eine vor allem therapiebedingte (Cyclophosphamid) vorzeitige ovarielle Insuffizienz und reduzierte ovarielle Reserve beschrieben. Auch bei jungen Männern mit SLE kam es zu Störungen der Spermatogenese, die sowohl durch die Erkrankung als auch durch eine Cyclophosphamid Therapie bedingt sein können. Schwangerschaften bei Frauen mit aktivem SLE waren mit erhöhten Risiken für Krankheitsschübe, Präeklampsien, Aborte und Frühgeburten assoziiert. Insgesamt ist das Risiko für solche Komplikationen abhängig von der Aktivität und der Schwere der Grunderkrankung, wobei hier bei SLE Patientinnen vor allem die Nierenbeteiligung und das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern zu bedenken sind.

**Tab. 4** Risikofaktoren für Schwangerschaftskomplikationen bei erwachsenen Frauen mit systemischem Lupus erythematoses (SLE). (Adaptiert nach [1])

| <b>SLE-spezifische Risikofaktoren</b>      | <b>Allgemeine Risikofaktoren</b> |
|--------------------------------------------|----------------------------------|
| Aktiver SLE 6 bis 12 Monate vor Konzeption | Alter                            |
| Aktive/frühere Lupusnephritis              | Arterielle Hypertension          |
| Irreversibler schwerer Organschaden        | Diabetes mellitus                |
| Thrombose                                  | Adipositas                       |
| Vorherige Schwangerschaftskomplikation     | Schilddrüsenerkrankung           |
| Serologische Aktivität                     | Rauchen, Alkohol                 |
| Antiphospholipidantikörper                 | (Inkompletter) Impfstatus        |
| SS-A(Ro)/SS-B(La)-AK                       | –                                |
| AK Antikörper                              |                                  |

Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags

Zusammenfassend wird mit der Analyse wichtiger Aspekte von Sexualität, Kontrazeption, Impfung, Schwangerschaft und Fertilität ein wichtiges **Thema der Transition von der pädiatrischen in die internistische Rheumatologie** diskutiert. Wesentlich für diese besondere Patientengruppe ist die **frühzeitige Beratung und Planung von Schwangerschaften** und eine **an die Schwangerschaft angepasste medikamentöse Therapie der Grunderkrankung**, um erhöhte Schwangerschaftsrisiken zu minimieren. Auch im Kontext der Kontrazeption ist eine **offene und individualisierte Beratung** wesentlich, um Risikofaktoren wie Thrombosen zu minimieren.

## VI ZUSAMMENFASSUNG

Das Verständnis von Entstehung und Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen des Bewegungsapparats bei Kindern und Jugendlichen hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten grundlegend verändert. Die vorliegenden Arbeiten leisten an verschiedenen Punkten wichtige Beiträge zu Pathogenese, Therapie Komplikationen und Prävention dieser Entitäten.

Die „Mikrobiom“-Arbeit von 2023 widmet sich der drängenden Frage, warum ein Mensch zu einem scheinbar beliebigen Zeitpunkt eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Bewegungsapparats (hier der chronisch nichtbakteriellen Osteomyelitis, CNO) entwickelt. Als ein „endogener Umweltfaktor“ wurde hier das Mikrobiom von Kindern und Jugendlichen mit CNO untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das Mikrobiom von Kindern mit CNO mit Medikamenten veränderbar ist und es zudem auch altersbedingte Unterschiede in der Komposition des individuellen Mikrobioms gibt. Dies könnte für diese oder auch andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen eine wichtige Rolle im Hinblick auf Risikostratifizierungen oder therapeutische Modulationen des Mikrobioms spielen.

Die „JIA-Leitlinien-Arbeit“ von 2022 beschreibt auf der Basis einer evidenzbasierten Analyse Behandlungspfade für die Behandlung der JIA, der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankung des Bewegungsapparats bei Kindern und Jugendlichen. Diese Arbeit leistet durch klare Handlungsempfehlungen sowohl für medikamentöse als auch für nicht-medikamentöse Strategien einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Behandlung einer Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen, die auch heute noch lange Wege bis zu einer präzisen Diagnose und korrekten Therapie zurücklegen müssen.

Die „JOCD-Arbeit“ von 2018 weist auf eine zwar seltene, aber gleichzeitig die Funktionalität und Lebensqualität erheblich beeinträchtigende Komplikation der JIA hin. Wenngleich sich die Behandlung der JIA durch neuere therapeutische Strategien erheblich verbessert hat, so können ossäre Komplikationen wie die juvenile Osteochondrosis dissecans (JOCD) weiterhin zu fatalen Konsequenzen führen. Die Arbeit weist auf das JOCD-Leitsymptom des persistierenden und lokalisierten Schmerzes bei JIA Patienten hin, bei denen sonografisch und klinisch kein Korrelat gefunden werden kann. Da die JIA Patienten im Vergleich zu den

idiopathischen JOCD-Patienten klinisch ungünstigere Verläufe aufwiesen, ist hier die frühzeitige Entscheidung für eine MRT-Bildgebung, ein entscheidender Schluss, der aus dieser Arbeit gezogen werden konnte.

Die „Biologika-Malignom“-Arbeit von 2016 ist eine vielfach zitierte Arbeit, die in Reaktion auf eine „Black-Box“-Warnung der FDA entstand, in der ein erhöhtes Malignom-Risiko bei Kindern mit JIA unter einer Therapie mit Biologika, hier vor allem TNF-blockierenden Substanzen, angenommen wurde. Die Arbeit konnte mithilfe des weltweit größten Kinder-Biologika-Registers zeigen, dass die Inzidenz für Krebserkrankungen bei JIA Patienten diejeniger der gesunden Vergleichsgruppe zwar signifikant überschreitet. Hierfür scheinen jedoch weniger Biologika oder andere Medikamente isoliert verantwortlich zu sein, sondern vielmehr scheint sich das Krebsrisiko durch die entzündliche Grunderkrankung alleine schon zu erhöhen. Diese für die Praxis hochrelevante Erkenntnis hat in der Folge Einzug in viele Beratungsgespräche mit Eltern und betroffenen Kindern und Jugendlichen gefunden und widmet sich somit einer wichtigen Komplikation entzündlicher Erkrankungen.

Die „Angst und Depressions-Arbeit“ von 2022 beleuchtet die von der Forschung bislang wenig beachteten psychischen Komplikation der JIA. Aus dem Datensatz der prospektiv erhobenen ICON-Studie, die über 11 Jahre über 300 Kinder und Jugendliche u.a. im Hinblick auf psychische Belastungen untersucht hat, konnten wertvolle Schlüsse zu Screening-Bedarf und -Methoden gewonnen werden.

Bei der Beurteilung einer „Remission“ sollten neben den ärztlich erhobenen Daten noch mehr subjektive Beurteilungen der Betroffenen berücksichtigt werden, die beispielsweise mit dem PedsQL-Score erhoben werden können, um noch genauer zwischen krankheitsabhängigen und krankheitsunabhängigen Folgen differenzieren zu können.

Schließlich nimmt die Arbeit zur „Sexualität bei Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen“ von 2018 ein wichtiges Thema der Transition, also dem Übergang von der pädiatrischen in die internistische Rheumatologie in den Fokus. Hier wird deutlich, welche weitreichenden Konsequenzen der frühe Einsatz invasiver Therapien wie Cyclophosphamid für die Fertilität haben können. Zudem wird die Prävention von Komplikationen wie Neoplasien mithilfe frühzeitiger und konsequenter Impfungen gegen HPV und

individualisierte und Risiko-adaptierte Beratung bei Kontrazeption und geplanter Schwangerschaft in den Vordergrund gestellt.

So spannen die vorliegenden Publikationen einen weiten Bogen von der Ursachenforschung entzündlicher Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen über die leitliniengerechte Behandlung und verschiedene Facetten von Therapie- und Krankheitskomplikationen bis hin zu Fragen der Prävention, mit dem Ziel, die Versorgung dieser vulnerablen Patientengruppe stetig zu verbessern.

## VII LITERATURVERZEICHNIS

Adas MA, Alvey E, Cook E, Dey M, Galloway JB, Bechman K (2022) The infection risks of JAK inhibition. *Expert Rev Clin Immunol* 18(3):253-261

Andreasen CM, Jurik AG, Deleuran BW, Horn HC, Folkmar TB, Herlin T, Hauge EM (2020) Pamidronate in Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Pilot Trial. *Scand J Rheumatol* 49(4): 312-322

Ansell BM, Bywaters EG (1959) Prognosis in Still's disease. *Bull Rheum Dis* 9:189-92

Arve-Butler S, Mossberg A, Schmidt T, Welinder C, Yan H, Berthold E, Król P, Kahn R (2022) Neutrophils Lose the Capacity to Suppress T Cell Proliferation Upon Migration Towards Inflamed Joints in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol* 13; 12:795260. doi: 10.3389/fimmu.2021.795260

Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlöhner S, Hofmann U, Raab P, Girschick HJ (2010) Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Childhood: Prospective Follow-up during the First Year of Anti-inflammatory Treatment. *Arthritis Res Ther* 12(2): R74. doi: 10.1186/ar2992

Berkun Y, Padeh S (2010) Environmental Factors and the Geoepidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Autoimmun Rev* 9: A319-A324

Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, Delzell E, Saag KG, Solomon DH, Lewis JD (2012) Safety Assessment of Biological Therapeutics Collaboration. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 64(4):1263-71

Berntson L, Öman A, Engstrand L, Dicksved J (2022) A Pilot Study Investigating Faecal Microbiota After Two Dietary Interventions in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Microbiol* 7;79(7):215

Bomba M, Meini A, Molinaro A, Cattalini M, Oggiano S, Fazzi E, Neri F, Plebani A, Nacinovich R (2013) Body Experiences, Emotional Competence, and Psychosocial Functioning in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatol Int* 33(8): 2045-52

Bos GJ, Lelieveld OT, Armbrust W, Sauer PJ, Geertzen JH, Dijkstra PU (2016) Physical Activity in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Compared to Controls. *Pediatr Rheumatol Online J* 14(1): 42. doi: 10.1186/s12969-016-0102-8

Butler A, Van Lieshout RJ, Lipman EL, MacMillan HL, Gonzalez A, Gorter JW, Georgiades K, Speechley KN, Boyle MH, Ferro MA (2018) Mental disorder in children with physical conditions: a pilot study. *BMJ Open* 3;8(1):e019011.

Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F (2017) Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4

Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Penades IC, Kasapcopur O, Chasnyk VG, Hufnagel M, Žuber Z, Schulert G, Ozen S, Rakhimyanova A, Ramanan A, Scott C, Sozeri B, Zholobova E, Martin R, Zhu X, Whealn S, Pricom L, Martini A, Lovell D, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2023) Secukinumab in Enthesitis-related Arthritis and Juvenile Psoriatic Arthritis: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Treatment Withdrawal, Phase 3 Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82: 154-160

Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajn bok F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2018) Subcutaneous Golimumab for Children with Active Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Multicentre, Double-blind, Randomised-withdrawal Trial. *Ann Rheum Dis* 77(1): 21-29

Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation PRINTO; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2015) Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from a Phase 3, Randomised, Double-blind Withdrawal Trial. *Ann Rheum Dis* 74(6): 1110-1117.

Bruns J, Habermann C, Werner M (2021) Osteochondral Lesions of the Talus: A Review on Talus Osteochondral Injuries, Including Osteochondritis Dissecans. *Cartilage* 13(1): 1380S-1401S

Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ (2015) The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PLoS One* 10(11):e0141770. doi: 10.1371/journal.pone.0141770.

Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP (2006) Incidence and Outcomes of Uveitis in Juvenile Rheumatoid Arthritis, a Synthesis of the Literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244(3): 281-290

Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, Quartier P, Faye A, Gendrel D, Duquesne A, Cimaz R, Job-Deslandre C (2008) Clinical Outcome in Children with Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Rheumatology* 47: 1397-9

Chen G, Deutsch GH, Schulert GS, Zheng H, Jang S, Trapnell B, Lee PY, Macaubas C, Ho K, Schneider C, Saper VE, de Jesus AA, Krasnow MA, Grom A, Goldbach-Mansky R, Khatri P, Mellins ED, Canna SW (2022) Identification of Distinct Inflammatory Programs and Biomarkers in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Related Lung Disease by Serum Proteome Analysis. *Arthritis Rheumatol* 74: 1271-1283

De Silvestri A, Capittini C, Poddighe D, Marseglia GL, Mascaretti L, Bevilacqua E, Scotti V, Rebuffi C, Pasi A, Martinetti M, Tinelli C (2017) HLA-DRB1 Alleles and Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnostic Clues Emerging from a Meta-analysis. *Autoimmun Rev* 16(12): 1230-1236

Dijkhuizen EHP van, Del Chierico F, Malattia C, Russo A, Marafon DP, Haar NMT, Magni-Manzoni S, Vastert SJ, Dallapiccola B, Prakken B, Martini A, De Benedetti F, Putignani L; Model Driven Paediatric European Digital Repository Consortium (2019) Microbiome Analytics of the Gut Microbiota in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 71(6): 1000-1010

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE (2002) Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 46(9):2287-93

Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, Ganser G, Heiligenhaus A, Horneff G, Illhardt A, Kopp I, Krauspe R, Markus B, Michels H, Schneider M, Singendonk W, Sitter H, Spamer M, Wagner N, Niehues T (2012) Evidence and Consensus Based GKJR Guidelines for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Immunol* 142(2): 176-193

Eng SW, Duong TT, Rosenberg AM, Morris Q, Yeung RS (2014) The Biologic Basis of Clinical Heterogeneity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 66(12): 3463-75

Erdmann F, Kaatsch P, Schuz J (2015) Family circumstances and survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia in West Germany. *Cancer epidemiology* 39(2):209-15.

Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB (2019) Depression and Anxiety in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights and Impact on Quality of Life. A Systematic Review. *Open Access Rheumatol* 1(11): 237–252. doi:10.2147/OARRR.S174408

Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM (2008) Juvenile Dermatomyositis and Other Idiopathic Inflammatory Myopathies of Childhood. *Lancet* 371(9631): 2201-2212

Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA, Ochoa LA, Mahgoub A, Waldschmidt TJ, Tygrett LT, Schlueter AJ, El-Shanti H (2006) A missense mutation in *pstpip2* is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone* 38(1):41-7

Fischer-Betz R, Haase I, Oommen PT (2018) Sexualität bei Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen : Verhütung, HPV-Impfung und Schwangerschaft [Sexuality in adolescents with rheumatic diseases : Contraception, HPV vaccination and pregnancy]. *Z Rheumatol* 77(8):667-676

Frid P, Baraniya D, Halbig J, Rypdal V, Songstad NT, Rosèn A, Berstad JR, Flatø B, Alakwaa F, Gil EG, Cetrelli L, Chen T, Al-Hebshi NN, Nordal E, Al-Haroni M (2020) Salivary Oral Microbiome of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Norwegian Cross-Sectional Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 10:602239. doi: 10.3389/fcimb.2020.602239.

Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O (2020) 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 79(1):39-52

Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D (1972) Subacute and Chronic „Symmetrical“ Osteomyelitis. *Ann Radiol* 15: 329-342

Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, Drew JC, Ilonen J, Knip M, Hyöty H, Veijola R, Simell T, Simell O, Neu J, Wasserfall CH, Schatz D, Atkinson MA, Triplett EW (2011) Toward Defining the Autoimmune Microbiome for Type 1 Diabetes. *ISME J* 5(1): 82-91

Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, Ganser G, Nielsen S, Herlin T, Koné-Paut I, Martino S, Cattalini M, Anton J, Mohammed Al-Mayouf S, Hofer M, Quartier P, Boros C, Kuemmerle-Deschner J, Pires Marafon D, Alessio M, Schwarz T, Ruperto N, Martini A, Jansson A, Gattorno M (2018) The Multifaceted Presentation of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: A Series of 486 Cases from the Eurofever International Registry. *Rheumatol* 57(7): 1203-1211

Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, Papadopoulos T, Müller-Hermelink HK, Lipsky PE (2005) Chronic Non-bacterial Osteomyelitis in Children. *Ann Rheum Dis* 64(2): 279-285

GKJR, Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis, Version 4.1., 11/2019, Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/027020I\\_S2k\\_Juvenile\\_Idiopathische\\_Arthritis\\_2020-10-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/027020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10-verlaengert.pdf), Zugriff am 25.07.2024

GKJR, Chronisch nicht bakterielle Osteomyelitis im Kindesalter, Version 2.1., 04/2023, Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/185-004I\\_S1\\_Chronisch-nicht-bakterielle-Osteomyelitis-im-Kindesalter\\_2023-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/185-004I_S1_Chronisch-nicht-bakterielle-Osteomyelitis-im-Kindesalter_2023-06.pdf), Zugriff am 25.07.2024

Gleeson H, Wiltshire E, Briody J, Hall J, Chaitow J, Sillence D, Cowell C, Munns C (2008) Childhood Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Pamidronate Therapy Decreases Pain and Improves Vertebral Shape. *J Rheumatol* 35(4): 707-712

Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R (1998) Cyclic Administration of Pamidronate in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta. *N Engl J Med* 339(14): 947-952

Golla A, Jansson A, Ramser J, Hellebrand H, Zahn R, Meitinger T, Belohradsky BH, Meindl A (2002) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet* 10(3):217-21

Guellac N, Niehues T (2008) Interdisziplinäre S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis [Interdisciplinary and Evidence-based Treatment Guideline for Juvenile Idiopathic Arthritis]. *Klin Padiatr* 220(6): 392-402

Guérin-Pfyffer S, Guillaume-Czitrom S, Tammam S, Koné-Paut I (2012) Evaluation of chronic recurrent multifocal osteitis in children by whole-body magnetic resonance imaging. *Joint Bone Spine*. 2012;79(6):616-20

Haasnoot AJW, Kuiper JJW, de Boer JH (2019) Predicting Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: From Biomarkers to Clinical Practice. *Expert Rev Clin Immunol* 15: 657-666

Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C (1985) Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 106(4):561-6

Hamel J, Paul D, Gahr M, Hedrich CM (2012) Pilot study: possible association of IL10 promoter polymorphisms with CRMO. *Rheumatol Int*; 32:555–556

Halle F, Prieur AM (1991) Evaluation of Methotrexate in the Treatment of Juvenile Chronic Arthritis According to the Subtype. *Clin Exp Rheumatol* 9(3): 297-302

Hanns L, Cordingley L, Galloway J, Norton S, Carvalho LA, Christie D, Sen D, Carrasco R, Rashid A, Foster H, Baidam E, Chieng A, Davidson J, Wedderburn LR, Hyrich K, Thomson W, Ioannou Y (2018) Depressive Symptoms, Pain and Disability for Adolescent Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology* 57(8): 1381-1389

Haverman L, van Oers HA, Maurice-Stam H, Kuijpers TW, Grootenhuis MA, van Rossum MA (2014) Health related quality of life and parental perceptions of child vulnerability among parents of a child with juvenile idiopathic arthritis: results from a web-based survey. *Pediatr Rheumatol Online J* 7;12:34.

Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, Morbach H, Girschick HJ (2013) Autoinflammatory Bone Disorders with Special Focus on Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J* 11(1): 47. doi: 10.1186/1546-0096-11-47.

Heidt C, Grueberger N, Grisch D, Righini-Grunder F, Rueger M, Ramseier L (2021) The Assessment of Steroid Injections as a Potential Risk Factor for Osteochondral Lesions in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Cartilage* 13(1): 894-899

Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, Pileggi GS, Borte M, Wulffraat NM; EULAR (2011) EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70(10):1704-12

Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K (2007) Prevalence and Complications of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis in a Population-based Nation-wide Study in Germany: Suggested Modification of the Current Screening Guidelines. *Rheumatology* 46(6): 1015-1019

Heiligenhaus A, Foeldvari I, Edelsten C, Smith JR, Saurenmann RK, Bodaghi B, de Boer J, Graham E, Anton J, Kotaniemi K, Mackensen F, Minden K, Nielsen S, Rabinovich EC, Ramanan AV, Strand V (2012) Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood.

Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(9):1365-72

Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, Foeldvari I, Föll D, Frosch M, Ganser G, Gaubitz M, Günther A, Heinz C, Horneff G, Huemer C, Kopp I, Lommatzsch C, Lutz T, Michels H, Neß T, Neudorf U, Pleyer U, Schneider M, Schulze-Koops H, Thureau S, Zierhut M, Lehmann HW (2019) Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 49(1):43-55

Hersh AO, Prahalad S (2015) Immunogenetics of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Comprehensive Review. *J Autoimmun* 64: 113-124

Hinkle A, Dickason CQ, Jinguji T, Shenoi S, Thapa M, Saper MG, Bompadre V, Schmale GA (2021) Prevalence and Severity of Juvenile Osteochondritis Dissecans in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Orthop J Sports Med* 9(2): 2325967120984139. doi: 10.1177/2325967120984139

Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A, Morbach H, Girschick HJ, Hedrich CM (2016) Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *J Rheumatol* 43(11): 1956-64

Horneff G, Klein A, Oommen PT, Hospach A, Foeldvari I, Feddersen I, Minden K (2016) Update on Malignancies in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 34(6):1113-1120

Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, Maier J, Dannecker GE (2010) Spinal Involvement in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) in Childhood and Effect of Pamidronate. *Eur J Pediatr* 169: 1105-1111

Jackson BC, Bartley DL, Berard RA (2020) Osteochondritis Dissecans in Pediatric Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 47(3): 480-481

Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, Minden K, Uziel Y, Toplak N, Maritsi D, van den Berg L, Berbers GAM, Bruijning P, Egert Y, Normand C, Bijl M, Foster HE, Koné-Paut I, Wouters C, Ravelli A, Elkayam O, Wulffraat NM, Heijstek MW (2023) EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis* 82(1):35-47

Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y (2009) Infections and Autoimmunity –Friends or Foes? *Trends Immunol* 30: 409-414

Klein A, Minden K, Hospach A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F, Trauzeddel R, Huppertz HI, Horneff G (2020) Treat-to-target Study for Improved Outcome in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 79(7): 969-974

Kotilainen P, Merilahti-Palo R, Lehtonen OP, Manner I, Helander I, Möttönen T, Rintala E (1996) *Propionibacterium acnes* isolated from sternal osteitis in a patient with SAPHO syndrome. *J Rheumatol.* 23(7):1302-4

Korte-Bouws GAH, Albers E, Voskamp M, Hendriksen H, de Leeuw LR, Güntürkün O, de Roock S, Vastert SJ, Korte SM (2019) Juvenile Arthritis Patients Suffering from Chronic Inflammation Have Increased Activity of Both IDO and GTP-CH1 Pathways But Decreased BH4 Efficacy: Implications for Well-Being, Including Fatigue, Cognitive Impairment, Anxiety, and Depression. *Pharmaceuticals (Basel)*12(1):9

Krause ML, Zamora-Legoff JA, Crowson CS, Wampler Muskardin T, Mason T, Matteson EL (2017) Population-based Study of Outcomes of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Compared to Non-JIA Subjects. *Semin Arthritis Rheum* 46(4): 439-443

Kubo H, Oommen PT, Hufeland M, Heusch P, Laws HJ, Krauspe R, Pilge H (2018) Osteochondritis Dissecans Shows a Severe Course and Poor Outcome in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Matched Pair Study of 22 Cases. *Rheumatol Int* 38(9): 1705-1712.

Kuntze G, Nesbitt C, Whittaker JL, Nettel-Aguirre A, Toomey C, Esau S, Doyle-Baker PK, Shank J, Brooks J, Benseler S, Emery CA (2018) Exercise Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 99(1): 178-193

Lelieveld OT, Armbrust W, Geertzen JH, de Graaf I, van Leeuwen MA, Sauer PJ, van Weert E, Bouma J (2010) Promoting Physical Activity in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis through an Internet-based Program: Results of a Pilot Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res* 62(5): 697-703

Li L, Merchant M, Gordon S, Lang B, Ramsey S, Huber AM, Gillespie J, Lovas D, Stringer E (2023) High Rates of Symptoms of Major Depressive Disorder and Panic Disorder in a Canadian Sample of Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 50(6):804-808

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK (2000) Etanercept in Children with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 342(11): 763-769

Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Wagner Weiner L, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (2008) Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 359(8): 810-820

Lukens JR, Gurung P, Vogel P, Johnson GR, Carter RA, McGoldrick DJ, Bandi SR, Calabrese CR, Vande Walle L, Lamkanfi M, Kanneganti TD (2014) Dietary modulation of the microbiome affects autoinflammatory disease. *Nature* 516(7530):246-9

Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, Ilowite NT, Khubchandani R, Laxer RM, Lovell DJ, Petty RE, Wallace CA, Wulffraat NM, Pistorio A, Ruperto N; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) (2019) Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol* 46(2): 190-197

McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L, Pettersson T, McCarthy J, Frucht DM, Aringer M, Torosyan Y, Teppo AM, Wilson M, Karaarslan HM, Wan Y, Todd I, Wood G, Schlimmen R, Kumarajeewa TR, Cooper SM, Vella JP, Amos CI, Mulley J, Quane KA, Molloy MG, Ranki A, Powell RJ, Hitman GA, O'Shea JJ, Kastner DL (1999) Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 97(1):133-44

Miettunen PMH, Wei X, Kaura D, Reslan WA, Aguirre AN, Kellner JD (2009) Dramatic Pain Relief and Resolution of Bone Inflammation Following Pamidronate in 9 Pediatric Patients with Persistent Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J* 7: 2. doi: 10.1186/1546-0096-7-2

Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, Foeldvari I, Haas JP, Klein A, Tatsis S, Tenbrock K, Zink A, Klotsche J (2019) Time of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Start in Juvenile Idiopathic Arthritis and the Likelihood of a Drug-free Remission in Young Adulthood. *Arthritis Care Res* 71(4):471-481

Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, Lehmborg K, Weitzman S, Insalaco A, Wouters C, Shenoi S, Espada G, Ozen S, Anton J, Khubchandani R, Russo R, Pal P, Kasapcopur O, Miettunen P, Maritsi D, Merino R, Shakoory B, Alessio M, Chasnyk V, Sanner H, Gao YJ, Huasong Z, Kitoh T, Avcin T, Fischbach M, Frosch M, Grom A, Huber A, Jelusic M, Sawhney S, Uziel Y, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A (2014) Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 66(11):3160-9

Missaghi B, Barkema HW, Madsen KL, Ghosh S (2014) Perturbation of the Human Microbiome as a Contributor to Inflammatory Bowel Disease. *Pathogens* 3 (3): 510-527

Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP (2019) Enthesitis-related Arthritis: Current Perspectives. *Open Access Rheumatol* 11: 19-31. doi: 10.2147/OARRR.S163677

Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH (2013) Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 72(5):659-64

Nentwich J, Ruf K, Girschick H, Holl-Wieden A, Morbach H, Hebestreit H, Hofmann C (2019) Physical Activity and Health-related Quality of Life in Chronic Non-bacterial Osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol* 17 (45). doi: 10.1186/s12969-019-0351-4

Mulligan K, Kassoumeri L, Etheridge A, Moncrieffe H, Wedderburn LR, Newman S (2013) Mothers' reports of the difficulties that their children experience in taking methotrexate for Juvenile Idiopathic Arthritis and how these impact on quality of life. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013 May 28;11(1):23

Nordstrom BL, Mines D, Gu Y, Mercaldi C, Aquino P, Harrison MJ (2012) Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologic agents. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(9):1357-64

Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, Becker ML, Cron RQ, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Kimura Y, Lee T, Murphy K, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Rabinovich CE, Teshler M, Twilt M, Klein-Gitelman M, Barbar-Smiley F, Cooper AM, Edelheit B, Gillispie-Taylor M, Hays K, Mannion ML, Peterson R, Flanagan E, Saad N, Sullivan N, Szymanski AM, Trachtman R, Turgunbaev M, Veiga K, Turner AS, Reston JT (2022) 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res* 74(4): 521-537

Oommen PT, Strauss T, Baltruschat K, Foeldvari I, Deuter C, Ganser G, Haas JP, Hinze C, Holzinger D, Hospach A, Huppertz HI, Illhardt A, Jung M, Kallinich T, Klein A, Minden K, Mönkemöller K, Mrusek S, Neudorf U, Dückers G, Niehues T, Schneider M, Schoof P, Thon A, Wachowsky M, Wagner N, Bloedt S, Hofer M, Tenbrock K, Schuetz C (2022) Update of Evidence- and Consensus-based Guidelines for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New Perspectives on Interdisciplinary Care. *Clin Immunol* 245: 109143. doi: 10.1016/j.clim.2022.109143

Oommen PT, Klotsche J, Dressler F, Foeldvari I, Foell D, Horneff G, Hospach T, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Liedmann I, Moenkemoeller K, Niewerth M, Siemer C, Weller-Heinemann F, Windschall D, Minden K, Sengler C (2022) OP0218: Frequency of Depressive and Anxious Symptoms in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) – Data from the Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients with JIA (ICON). *Ann Rheum Dis* 81: 143-144

Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P (2004) International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 31(2): 390-392

Prencipe G, Bracaglia C, Caiello I, Pascarella A, Francalanci P, Pardeo M, Meneghel A, Martini G, Rossi MN, Insalaco A, Marucci G, Nobili V, Spada M, Zulian F, De Benedetti F (2019) The interferon-gamma pathway is selectively up-regulated in the liver of patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *PLoS One* 14(12):e0226043. doi: 10.1371/journal.pone.0226043

Probst FP, Björkstén B, Gustavson KH (1978) Radiological Aspect of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Ann Radiol* 21: 115-125

Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š, Antón J, Wang Z, Meszaros G, Araújo J, Liao R, Keller S, Brunner HI, Ruperto N on behalf of the JUVE-

BASIS investigators and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (2023) Baricitinib in Juvenile Idiopathic Arthritis: An International, Phase 3, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Withdrawal, Efficacy, and Safety Trial. *Lancet* 402(10401): 555-570

Rausch P, Hartmann M, Baines JF, von Bismarck P (2022) Analysis of the fecal and oral microbiota in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Arthritis Res Ther* 22;24(1):54

Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, Akikusa JD, Al-Mayouf SM, Antón J, Avcin T, Berard RA, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cimaz R, De Benedetti F, Demirkaya E, Foell D, Itoh Y, Lahdenne P, Morgan EM, Quartier P, Ruperto N, Russo R, Saad-Magalhães C, Sawhney S, Scott C, Shenoi S, Swart JF, Uziel Y, Vastert SJ, Smolen JS (2018) Treating Juvenile Idiopathic Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis* 77(6): 819-828

Reiser C, Klotsche J, Hospach A, Berendes R, Schnabel A, Jansson AF, Hufnagel M, Grösch N, Niewerth M, Minden K, Girschick H (2021) First-year Follow-up of Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis—an Analysis of the German National Pediatric Rheumatologic Database from 2009 to 2018. *Arthritis Res Ther* 23(1): 281

Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J (2019) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res* 71(6): 717-734

Rosina S, Rebollo-Giménez AI, Consolaro A, Ravelli A (2023) Treat-to-Target in Pediatric Rheumatic Diseases. *Curr Rheumatol Rep* 25(11):226-235

Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmeling H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2021) Tofacitinib in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Double-blind, Placebo-controlled, Withdrawal Phase 3 Randomised Trial. *Lancet* 398(10315): 1984-1996

Ruperto N, Brunner HI, Lovell DJ, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2017) Extrapolation or Controlled Trials in Paediatrics: The Current Dilemma. *Arch Dis Child* 102(10): 949-951

Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F, Lheritier K, Abrams K,

Kim D, Martini A, Lovell DJ; PRINTO; PRCSG (2012) Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 367(25): 2396-2406

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH; PRINTO; PRCSG (2008) Abatacept in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Withdrawal Trial. *Lancet* 372: 383-391.

Saper VE, Chen G, Deutsch GH, Guillerman RP, Birgmeier J, Jagadeesh K, Canna S, Schulert G, Deterding R, Xu J, Leung AN, Bouzoubaa L, Abulaban K, Baszis K, Behrens EM, Birmingham J, Casey A, Cidon M, Cron RQ, De A, De Benedetti F, Ferguson I, Fishman MP, Goodman SI, Graham TB, Grom AA, Haines K, Hazen M, Henderson LA, Ho A, Ibarra M, Inman CJ, Jerath R, Khawaja K, Kingsbury DJ, Klein-Gitelman M, Lai K, Lapidus S, Lin C, Lin J, Liptzin DR, Milojevic D, Mombourquette J, Onel K, Ozen S, Perez M, Phillippi K, Prahalad S, Radhakrishna S, Reinhardt A, Riskalla M, Rosenwasser N, Roth J, Schneider R, Schonenberg-Meinema D, Sheno i S, Smith JA, Sönmez HE, Stoll ML, Towe C, Vargas SO, Vehe RK, Young LR, Yang J, Desai T, Balise R, Lu Y, Tian L, Bejerano G, Davis MM, Khatri P, Mellins ED; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry Investigators (2019) Emergent High Fatality Lung Disease in Systemic Juvenile Arthritis. *Ann Rheum Dis* 78(12): 1722-1731. Erratum (2022) *Ann Rheum Dis* 81(2): e35. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216040corr1.

Sawhney S, Woo P, Murray KJ (2001) Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 85(5):421-6

Schnabel A, Nashawi M, Anderson C, Felsenstein S, Lamoudi M, Poole-Cowley J, Lindell E, Oates B, Fowlie P, Walsh J, Ellis T, Hahn G, Goldspink A, Martin N, Mahmood K, Hospach T, McCann LJ, Hedrich CM (2022) TNF-Inhibitors or Bisphosphonates in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis? - Results of an International Retrospective Multicenter Study. *Clin Immunol* 238:109018. doi.org/10.1016/j.clim.2022.109018

Schnabel A, Range U, Hahn G, Berner R, Hedrich CM (2017) Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J Rheumatol* 44(7):1058-65

Schulert GS, Yasin S, Carey B, Chalk C, Do T, Schapiro AH, Husami A, Watts A, Brunner HI, Huggins J, Mellins ED, Morgan EM, Ting T, Trapnell BC, Wikenheiser-Brokamp KA, Towe C, Grom AA (2019) Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol* 71: 1943-54

Schwarz T, Oommen PT, Windschall D, Weissbarth-Riedel E, Trauzeddel R, Grote V, von Bismarck P, Morbach H, Hofmann C, Holl-Wieden A, Hüg le B, Schnabel A, Dedeoglu F, Ferguson PJ, Zhao Y, Borte M, Haas JP, Hedrich M, Girschick HJ, Jansson AF (2018) Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND): Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO): Ergebnisse der Arbeitsgruppe Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis in der GKJR Kommission PRO-KIND. *Arthritis Rheuma* 38: 282–288

Scianaro R, Insalaco A, Bracci Laudiero L, De Vito R, Pezzullo M, Teti A, De Benedetti F, Prencipe G (2014) Deregulation of the IL-1 $\beta$  axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 17;12:30. doi: 10.1186/1546-0096-12-30

Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, Yasumi T, Iwata N, Umebayashi H, Okura Y, Kinjo N, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Mohri M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H, Mori M (2020) Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 18(1):2. doi: 10.1186/s12969-020-0399-1

Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, Askling J (2010) Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum* 62(12):3776-82

Smith AD, Saqib B, Lee RR, Shoop-Worrall S, Hyrich KL, McDonagh JE, Cordingley L (2023) Is Time a Healer? How Quality of Life Changes over Time Reported by Parents of Children and Young People with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatol* 62(2): 794-803

Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S (2008) A Meta-analysis of the Incidence of Malignancy in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther* 10(2): R45. doi: 10.1186/ar2404

Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, Henter JI, Bennett M, Fischer A, de Saint Basile G, Kumar V (1999) Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 286(5446):1957-9

Still GF (1897) On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans* 1897;80:47-60

Stoll ML, Punaro M (2011) Psoriatic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Tale of Two Subgroups. *Curr Opin Rheumatol* 23(5): 437–443

Swart JF, van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM, de Roock S (2018) Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score Proves to be a Useful Tool in Treat-to-target Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 77(3): 336-342

Tarakci E, Yeldan I, Kaya Mutlu E, Baydogan SN, Kasapcopur O (2011) The relationship between physical activity level, anxiety, depression, and functional ability in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 30(11):1415-20

Tejesvi MV, Arvonen M, Kangas SM, Keskitalo PL, Pirttilä AM, Karttunen TJ, Vähäsalo P (2022) Faecal Microbiome in New-onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35(3): 363–370

Tekin ZE, Gülleroğlu NB, Çelikel E, Aydın F, Kurt T, Tekgöz N, Sezer M, Karagöl C, Coşkun S, Kaplan MM, Ekşioğlu AS, Acar BÇ (2022) Chronic Non-bacterial Osteomyelitis in Children: Outcomes, Quality of Life. *Pediatr Int* 64(1): e15351. doi: 10.1111/ped.15351

Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemain F (2014) Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 81(2):112-7

Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, Wulffraat NM (2014) Effectiveness of First-line Treatment With Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist in Steroid-naïve Patients With New-onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 66(4): 1034-1043

Verwoerd A, Ter Haar NM, De Roock S, Vastert SJ, Bogaert D (2016) The Human Microbiome and Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 14(1): 55. doi: 10.1186/s12969-016-0114-4.

Wagner E (1863) Fall einer seltenen Muskelerkrankung. *Arch Heilkd* 4: 282-283

Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E, Baumann U, Bogdan C, Burchard G, Föll D, Garbe E, Hecht J, Müller-Ladner U, Niehues T, Überla K, Vygen-Bonnet S, Weinke T, Wiese-Posselt M, Wojcinski M, Zepp F (2019) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62(4):494-515. German

Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE, Sundel RP, Milojevic D, Punaro MG, Chira P, Gottlieb BS, Higgins GC, Ilowite NT, Kimura Y, Hamilton S, Johnson A, Huang B, Lovell DJ; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) (2012) Trial of Early Aggressive Therapy in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 64(6): 2012-2021

Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J, Spalding SJ, Brunner HI, Milojevic D, Schanberg LE, Higgins GC, O'Neil KM, Gottlieb BS, Hsu J, Punaro MG, Kimura Y, Hendrickson A (2014) Extension Study of Participants from the Trial of Early Aggressive Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 41(12): 2459-2465

Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, Faye A, Bader-Meunier B, Brochard K, Despert V, Jean S, Grall-Lerosey M, Marot Y, Nouar D, Pagnier A, Quartier P, Job-Deslandre C (2015) A Large National Cohort of French Patients With Chronic Recurrent Multifocal Osteitis. *Arthritis Rheumatol* 67(4): 1128-1137

Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, Ryder C, Hasson N, Hall A, Lemelle I (2000) Randomized, Placebo-controlled, Crossover Trial of Low-dose Oral Methotrexate in Children with Extended Oligoarticular or Systemic Arthritis. *Arthritis Rheum* 43(8): 1849-1857

Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T (2008) Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Systemic-onset Juvenile Idiopathic Arthritis: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Withdrawal Phase III Trial. *Lancet* 371(9617): 998-1006

Zandvakili I, Conboy CB, Ayed AO, Cathcart-Rake EJ, Tefferi A (2018) Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A second experience. *Am J Hematol* 93(5):E123-E125

Zeus M, Janssen S, Laws HJ, Fischer U, Borkhardt A, Oommen PT (2023) Results from a Pilot Study on the Oral Microbiome in Children and Adolescents with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *Z Rheumatol.* 82(2):123-133

Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, Wu X, Li J, Tang L, Li Y, Lan Z, Chen B, Li Y, Zhong H, Xie H, Jie Z, Chen W, Tang S, Xu X, Wang X, Cai X, Liu S, Xia Y, Li J, Qiao X, Al-Aama JY, Chen H, Wang L, Wu QJ, Zhang F, Zheng W, Li Y, Zhang M, Luo G, Xue W, Xiao L, Li J, Chen W, Xu X, Yin Y, Yang H, Wang J, Kristiansen K, Liu L, Li T, Huang Q, Li Y, Wang J (2015) The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 21(8):895-905

Zhao Y, Ferguson PJ (2020) Chronic Non-bacterial Osteomyelitis and Autoinflammatory Bone Diseases. *Clin Immunol* 216: 108458. doi: 10.1016/j.clim.2020.108458

## VIII DANKSAGUNG

Mein erster Dank gilt Herrn Univ.-Professor Dr. Arndt Borkhardt, der mich durch einen Großteil der langen Jahre, die schließlich in diese Arbeit gemündet sind, gefördert, ermuntert und begleitet hat. Er hat sowohl die entscheidenden wissenschaftlichen Schritte, aber auch viele wichtige klinische Meilensteine der letzten 14 Jahre, die ich in seiner Klinik tätig bin, geprägt und mir ermöglicht, meinen ganz eigenen Weg zu gehen. Ich danke Prof. Arndt Borkhardt als Mentor, Wissenschaftler, Kinderarzt und Mensch für sein Vertrauen in mich und seine kluge, zugewandte und freundschaftliche Begleitung auf meinem Weg.

Ebenso danke ich mit Herrn PD Dr. Hans-Jürgen Laws meinem engen klinischen Kollegen, der mir zunächst als vorgesetzter Oberarzt und später als wohlwollender und fördernder Kollege den Rücken freigehalten hat und dessen kluger und ruhiger Blick auf Medizin und Leben mir in vielerlei Hinsicht geholfen hat.

Vor allem ist es aber meine Familie, ohne die dies alles nicht möglich gewesen wäre.

Zuallererst danke ich meiner Frau Anne Kristin Oommen-Halbach – ohne ihre Liebe, Ermutigung, Kraft und Zuversicht in meine Fähigkeiten, wäre ich heute nicht dort, wo ich stehe. Für unsere gemeinsame und inspirierende Reise, die vor fast 30 Jahren begann, bin ich unendlich dankbar. Anne und unsere wunderbaren Kinder Sarita Maria, Anusha Sarah, Santosh Elias und Samir Joshua sind das Wichtigste in meinem Leben. Unsere Kinder aufwachsen zu sehen, erfüllt mich großer Dankbarkeit und Demut. Gleichzeitig danke ich meinen lieben Eltern Veronica und Abraham Oommen, die mir all diese Möglichkeiten in einer unglaublichen Liebe, Selbstlosigkeit und Hingabe ermöglicht haben, die mir in ihrem Ausmaß erst heute klar wird. Gemeinsam mit meinen wunderbaren Schwestern Prasanna Oommen-Hirschberg und Prabha Oommen-Kruijt sind sie liebevolles Fundament und Heimat.

Ich blicke zurück auf eine ganze Reihe von Menschen, ohne die diese Arbeit nie zustande gekommen wäre: Hierzu zählen mein erster Oberarzt an meiner ersten Wirkungsstätte, am Universitätsklinikum Lübeck, Herr Prof. Dr. Peter Bucsky, mein Lübecker Mentor und Freund Herr Prof. Dr. Christian Schultz sowie mein langjähriger Chef Herr Prof. Dr. Egbert Herting und Frau Prof. Dr. Ute Thyen, die mich seinerzeit in Lübeck eingestellt hat. Diese Menschen stehen für meine ersten "Gehversuche" in der Kinder- und Jugendmedizin und Kinder-Onkologie. Wesentliche Motivatoren und Unterstützer für das Fach Kinder-Rheumatologie waren Guido

Bürk, Uli Neudorf, Prof. Dr. Hans-Iko Huppertz und meine beiden guten Freunde Toni Hospach und Frank Weller-Heinemann.

Zu guter Letzt danke ich vielen Freunden und Wegbegleiter:innen in und außerhalb der Klinik. Besonders erwähnen möchte ich meinen lieben Freund Florian Babor, der mich seit vielen Jahren auf meinem Weg begleitet. Außerdem danke ich von Herzen dem ärztlichen und pflegerischen Team der K2-Ambulanz, hier vor allem Frau Yasmin Frerichs, und den vielen Kindern, Eltern und Familien, die uns ihr Vertrauen schenken.

Düsseldorf, im November 2024

Dr. Prasad Thomas Oommen

## **IX      ZUGRUNDE LIEGENDE ORIGINALARBEITEN**

**Der folgende Abdruck der in dieser Habilitationsschrift behandelten Originalarbeiten erfolgt mit  
freundlicher Genehmigung der Verlage.**

## Originalien

Z Rheumatol  
<https://doi.org/10.1007/s00393-021-01035-x>  
 Accepted: 30 May 2021

© The Author(s) 2021

**Redaktion**  
 U. Müller-Ladner, Bad Nauheim  
 U. Lange, Bad Nauheim



# Results from a pilot study on the oral microbiome in children and adolescents with chronic nonbacterial osteomyelitis

Mona Zeus<sup>1</sup> · Stefan Janssen<sup>2</sup> · Hans-Jürgen Laws<sup>1</sup> · Ute Fischer<sup>1</sup> · Arndt Borkhardt<sup>1</sup> · Prasad Thomas Oommen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Division of Pediatric Rheumatology, University Children's Hospital, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>2</sup> Algorithmic Bioinformatics, Department of Biology and Chemistry, Justus Liebig University Giessen, Giessen, Germany

## Abstract

**Objective:** To analyze the composition of the oral microbiome in children and adolescents with chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) with respect to age distribution, gender differences, effects of medication, disease activity and the influence of body site.

**Methods:** The oral microbiome of 20 patients (12 male and 8 female; median age 10.3 years) and 36 controls were examined. Two different sites of the oral cavity were swabbed at two time points. Current medication and disease activity were evaluated and registered at these time points. Samples were subjected to amplicon sequencing of the V4 region of the 16S rRNA gene and Qiime2 was used to calculate alpha and beta diversity for multiple alternative metrics.

**Results:** On the basis of relative abundances of 975 different suboperational taxonomic units in high throughput next generation sequencing, a significant shift in the composition of the oral microbiome ( $p < 0.02$ ) was observed among patients being treated with different medications. There was a significant difference in bacterial communities between the group aged 3–8 years old and the group aged 9–14 years old. Significant differences were also seen in bacterial colonization on different sites in the oral cavity, but not with respect to gender or disease activity.

**Conclusion:** We present first data of a pilot study of the oral microbiome in children and adolescents with CNO, a rare autoinflammatory bone disease. Differences of the oral microbiome of diseased children to normal adult controls revealed a possible role of the oral microbiome as modulatory target or biomarker in CNO.

## Keywords

Microbiome · Children · CNO · Autoinflammation



Scan QR code & read article online

## Background

Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO), also known as chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO), is a disease spectrum encompassing a state of monofocal or multifocal autoinflammatory bone lesions, primarily affecting children and adolescents with an age peak between 7 and 12 years [1]. A classical hallmark of the disease is pain due to inflammation of the

bone or bone marrow, including vertebrae, often affecting the clavicle and the metaphyses and epiphyses of the humerus, femur and tibia [2, 3]. To a certain extent, CNO can be associated with other inflammatory organ manifestations, such as inflammatory bowel disease, palmoplantar pustulosis, acne conglobata and psoriasis [4, 5].

The CNO is regarded as an autoinflammatory disorder in which the innate im-

Published online: 01 July 2021

Zeitschrift für Rheumatologie 1

## Originalien

mune system is etiopathogenetically involved, leading to a sterile bone inflammation without the presence of autoantibodies or autoreactive T-cells [6].

In 2014, an interplay between microbial agents and bone erosions in an established CNO mouse model was discussed. In this mouse model, mice spontaneously develop osteomyelitis resembling CNO (*Pst-pip2<sup>cmo</sup>* mice). A high-fat diet was administered to reduce intestinal *Prevotella* levels in these mice, which was then found to significantly reduce pro-IL-1-beta expression in distant neutrophils. For the first time, diet-associated changes of the microbiome were found to be responsible for regulation of inflammation in an animal model of CNO [7].

Taking these murine findings as a basis, in this study we examined the microbiomes of a cohort of 20 patients with different subtypes of CNO. The study provides initial research on the possible role of the oral microbiome in CNO patients with respect to gender, age, disease activity and the impact of medication.

## Abkürzungen

|          |                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| ALT      | Alanine aminotransferase                                                         |
| AST      | Aspartate aminotransferase                                                       |
| CNO      | Chronic non-bacterial osteomyelitis                                              |
| COG      | Clusters of orthologous groups                                                   |
| COX      | Cyclooxygenase                                                                   |
| CRMO     | Chronic recurrent multifocal osteomyelitis                                       |
| CRP      | C-reactive protein                                                               |
| DMARD    | Disease-modifying antirheumatic drug                                             |
| DNA      | Deoxyribonucleic acid                                                            |
| ESR      | Erythrocyte sedimentation rate                                                   |
| FDR      | False discovery rate                                                             |
| IL-6     | Interleukin 6                                                                    |
| JIA      | Juvenile idiopathic arthritis                                                    |
| MRI      | Magnetic resonance imaging                                                       |
| NCBI     | National Center for Biotechnology Information                                    |
| NSAID    | Nonsteroidal anti-inflammatory drug                                              |
| OTU      | Operational taxonomic unit                                                       |
| PICRUST  | Phylogenetic investigation of communities by reconstruction of unobserved states |
| PCR      | Polymerase chain reaction                                                        |
| Qiime    | Quantitative insights into microbial ecology                                     |
| 16S-rRNA | 16 Svedberg ribosomal ribonucleic acid                                           |
| TNF-α    | Tumor necrosis factor alpha                                                      |
| VAS      | Visual analogue scale                                                            |

## Methods

## Patient cohort

Patients were recruited from the Pediatric Rheumatology Outpatient Department of the University Hospital Duesseldorf, Germany between May 2017 and February 2018. With the formal consent of guardians and patients, oral swabs were obtained from 20 patients with a pre-established diagnosis of CNO. For further patient characteristics see Table 1. In addition, a healthy adult control group consisting of 20 female and 16 male subjects was examined.

The swab was obtained in a standardized manner following at least 30 min without food/beverage consumption and after clearing the oral cavity with water. Swabs were obtained with *Rovers Organex Brush RT* (Rovers Medical Devices, Oss, The Netherlands) from the center of the tongue and subsequently with a second brush from the left side of the tongue.

The timing of the swab acquisition was random and independent of disease activity. A second swab was obtained from 13 patients 3–6 months later. See Fig. 1 for the study design.

After obtaining the swab, brushes were deposited in Safe-Lock 1.5 ml Eppendorf tubes which were pre-filled with 500 µl ThinPrep Cytolyt solution.

The following blood values were obtained in order to monitor disease activity and ongoing therapy: complete blood count, calcium, phosphate, alkaline phosphatase, ALT, AST, gamma-glutamyl transferase, creatinine, urea, C-reactive protein, ferritin, ESR, serum amyloid A, IL-6, and 25-hydroxyvitamin D.

Medical history, current complaints and medication, as well as a thorough clinical examination including joint count were performed and documented for each patient.

Patient charts were analyzed retrospectively, collecting the following variables for each patient: gender, age at disease onset, symptoms (pain, impaired range of motion, general health status, fever, local signs of inflammation), time to remission, associated comorbidities (Crohn's disease, psoriasis, arthritis, acne, palmoplantar pustulosis), disease pattern (vertebral,

clavicular, sternal type; unifocal or multifocal type), medication (NSAID, steroids, sulfasalazine, methotrexate, bisphosphonates, TNF-alpha blocking agents), MRI results (symmetric lesions, hyperostosis, sclerosis, fibrosis, bone marrow edema, osteolysis), and histological findings.

The study and patient information forms were approved by the local ethics committee of the Medical Faculty, Heinrich-Heine-University (study no. 5828R, registry-ID 2016122195).

## 16S ribosomal RNA (16S) sequencing and analysis

**DNA extraction.** Oral swab samples were collected from each patient at the two indicated time points and DNA was isolated using the QIAamp Blood Kit (Qiagen) following the pathogen detection protocol.

## Targeted 16S V4 region sequencing.

Following the Earth Microbiome Project protocols [8], we targeted and amplified the V4 region of the 16S gene by PCR using barcoded primers. V4 paired-end sequencing was performed using a MiSeq (Illumina, La Jolla, CA, USA) according to manufacturer's protocols.

## Sequencing data processing and quality control.

Raw V4 sequence reads were demultiplexed using Illumina's bcl2fastq 2.19.0.316 software. Primers were trimmed via cutadapt 1.18, uploaded to Qiita, a web-based microbiome comparison platform, and quality controlled using the defaults. Forward reads were trimmed to the first 150 nucleotides. The primary feature table was generated using Deblur 1.1.0. Taxonomy assignment was done via the Qiime2 [9] feature classifier plug-in version 2019.1 against Greengenes version 13.8 99% sequence identity OTUs from the 515F/806R region of the sequences. Bacterial features with assigned taxonomy containing the labels c\_\_Chloroplast or f\_\_mitochondria were considered to be of host or plant origin and removed from the feature table prior to rarefaction. Differential abundance analysis was performed via discrete FDR [10] as implemented in Calour, which represents an interactive, microbiome-centric analysis tool.

**Table 1** Patient characteristics. The data show symptoms which ever occurred during patient's entire course of disease. Age, symptoms, MRI findings showing the localization of inflammation at disease onset and typical comorbidities exhibit a classical phenotype of children and adolescents in chronic nonbacterial osteomyelitis (numbers in front of brackets are absolute figures, numbers in italics show relative figures).

|                                               |                      |
|-----------------------------------------------|----------------------|
| <i>Patients (n = 20)</i>                      |                      |
| Male sex                                      | 12 (0.60)            |
| Median age (years)                            | 10.3 (3–13)          |
| 3–8 years                                     | 5 (0.25)             |
| 9–14 years                                    | 15 (0.75)            |
| Disease duration                              | 3.05 years (0–8)     |
| <i>Symptoms at disease onset</i>              |                      |
| Pain                                          | 19 (0.95)            |
| Swelling                                      | 9 (0.45)             |
| Fever                                         | 8 (0.40)             |
| Reduced range of motion                       | 5 (0.25)             |
| <i>MRI at disease onset</i>                   |                      |
| Symmetric lesions                             | 8 (0.40)             |
| Hyperostosis                                  | 3 (0.15)             |
| Sclerosis/fibrosis                            | 5 (0.25)             |
| Osteoedema                                    | 11 (0.55)            |
| Soft tissue edema                             | 9 (0.45)             |
| Osteolysis                                    | 3 (0.15)             |
| <i>Comorbidities</i>                          |                      |
| Crohn's disease                               | 1 (0.05)             |
| Psoriasis                                     | 1 (0.05)             |
| Arthritis                                     | 4 (0.20)             |
| Acne                                          | 2 (0.10)             |
| Palmoplantar pustulosis                       | 2 (0.10)             |
| <i>Patients (n = 20)</i>                      |                      |
| <i>Laboratory parameters at disease onset</i> |                      |
| Elevated CRP > 1 mg/dl                        | 8 (0.40)             |
| Median ESR                                    | 43 mm/h (0–140 mm/h) |
| <i>Medication</i>                             |                      |
| NSAID                                         | 20 (1.00)            |
| Steroids                                      | 6 (0.30)             |
| Sulfasalazine                                 | 3 (0.15)             |
| Methotrexate                                  | 4 (0.20)             |
| Bisphosphonates                               | 3 (0.15)             |
| TNF-alpha inhibitors                          | 3 (0.15)             |
| Biopsy                                        | 12 (0.60)            |
| <i>Localization</i>                           |                      |
| Multifocal                                    | 17 (0.85)            |
| <i>Localizations (n = 66)</i>                 |                      |
| Jaw                                           | 2 (0.03)             |
| Clavicle                                      | 3 (0.05)             |
| Sternum                                       | 2 (0.03)             |
| Spine                                         | 16 (0.24)            |
| Upper extremity                               | 8 (0.12)             |
| Lower extremity                               | 35 (0.53)            |
| NSAIDS nonsteroidal anti-inflammatory drugs   |                      |

## Statistics

In order to compute phylogenetic diversity distances, unique V4 sequence fragments were inserted into the reference phylogenetic tree of Greengenes version 13.8 99% sequence identity OTUs [11]. The resulting tree was used to compute weighted and unweighted UniFrac beta distances and Faith's PD alpha diversity. Rarefaction curves for all samples were computed via Faith's PD and an optimal rarefaction depth of 30,000 reads per sample was chosen manually, resulting in 66 samples with suitable read counts, totalling 1638 bacterial features.

PIRCuSt to predict the meta-transcriptome and BugBase to obtain high-level phenotypes from an OTU table. To generate this table, unrefined trimmed V4 reads were subjected to closed reference picking via SortMeRNA against Greengenes version 13.8 97% sequence identity OTUs through Qiime2 in Qiita. Nonphylogenetic metrics on predicted feature tables were used for alpha (Shannon, observed OTUs) and beta diversity (Bray-Curtis) calculation.

Differences in community composition for groups of samples (i.e. beta diversity) were assessed via pairwise Permutest tests with 999 permutations as implemented using scikit-bio 0.5.5. Comparison of alpha diversity values and changes in beta diversity was done using Mann-Whitney tests as implemented in scipy 1.1.0.

An NCBI Blast was used to assign taxonomic labels for selected features. Significance was assessed via Mann-Whitney test.

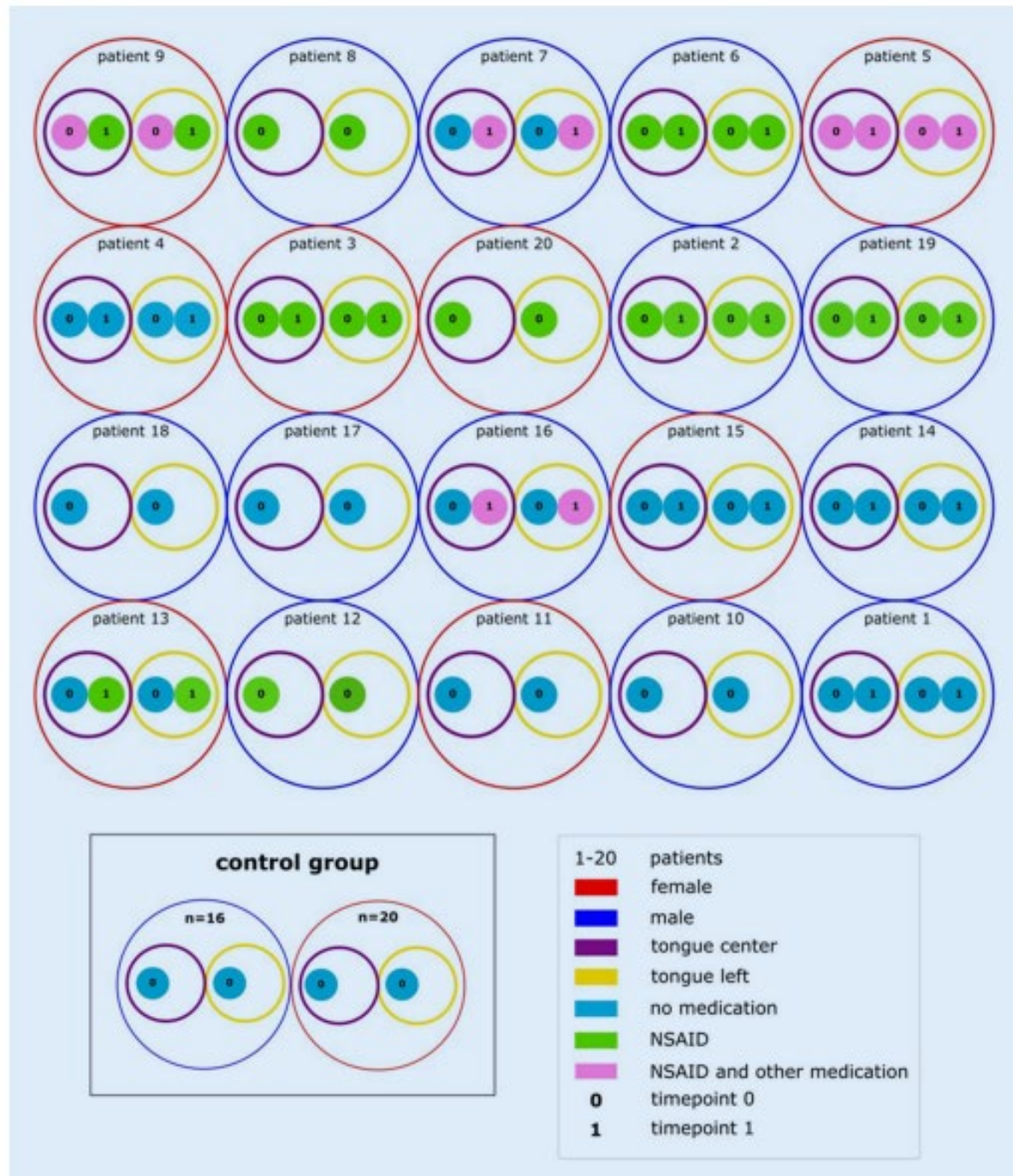
## Results

### Baseline and disease characteristics

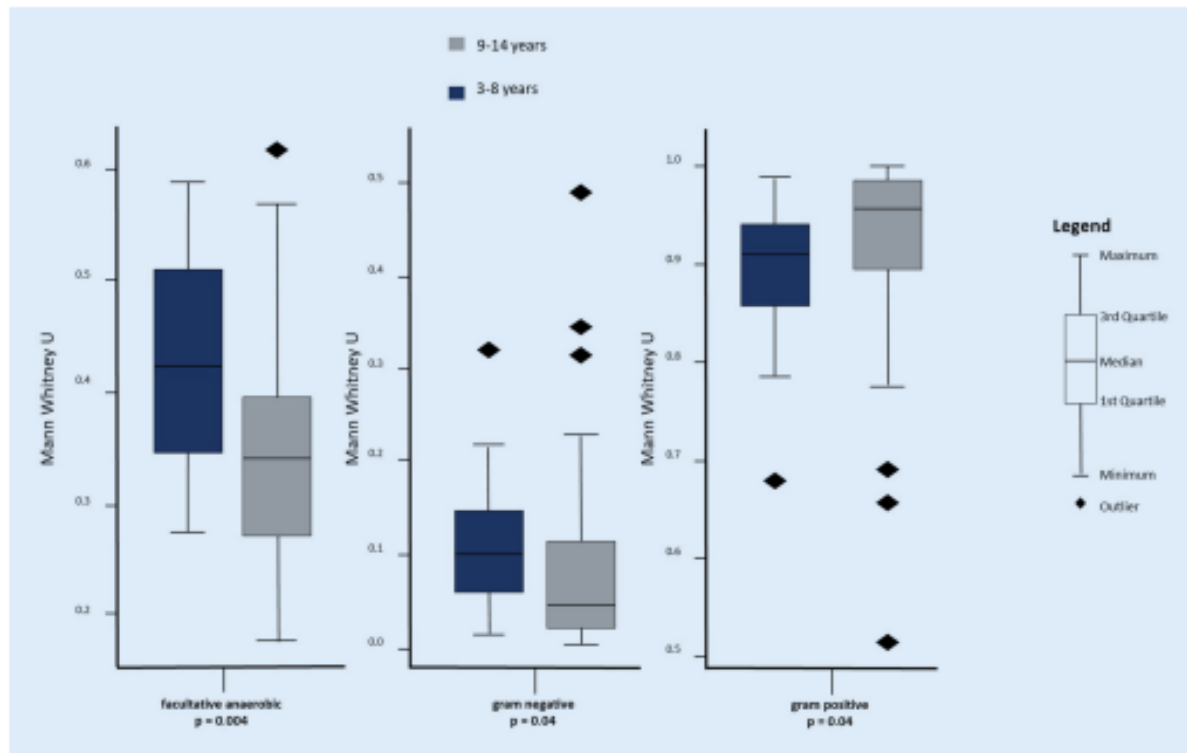
In this study 20 patients were evaluated (12 male, 8 female) with a median age of 10.3 years (3–13 years) and 13/20 patients were examined at 2 time points. Moreover, oral swabs of 36 healthy subjects (16 male and 20 female) were taken at time point 0.

At disease onset, 95% of all patients had pain as a leading symptom, swelling of the disease site was reported in 9 patients, reduced range of motion was present in 8 patients, while 5 patients had fever.

## Originalien



**Fig. 1** ▲ Study design. Oral swabs of 20 patients were taken at time point 0 from the center and the left side of the tongue. Thereof, in 13 patients a second swab was taken from the center and the left side of the tongue at time point 1 (3–6 months after time point 0) and 7 patients did not have a second swab due to loss of follow-up. Furthermore, 36 healthy adults subjects (16 male and 20 female) formed a control group from which oral swabs of the center and the left side of the tongue were obtained at time point 0. At time point 0, 11 patients received no medication, 7 NSAIDs and 2 NSAIDs and other immunomodulatory therapies, such as bisphosphonates or methotrexate. At time point 1, 4 patients received no medication, 6 NSAIDs and 3 NSAIDs and other medication



**Fig. 2** ▲ Microbial phenotypic differences by patient age group. Patients aged 3–8 years showed significantly more facultative anaerobic and gram-negative bacteria and less gram-positive bacteria than patients aged 9–14 years, based on BugBase predictions from 16S read counts (two-sided Mann-Whitney test)

With respect to disease sites, 17 patients showed a multifocal lesion pattern, with the spine and lower extremities being the most common sites. Laboratory studies showed a normal blood count in 19 patients. In 8 patients, there was an elevation of C-reactive protein, while the median ESR was 43 mm/h.

The following medications were taken: all 20 patients received nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), steroids were used in 6 patients, 4 patients received methotrexate, 2 patients were treated with TNF inhibitors and 3 patients received bisphosphonates.

### Microbiome studies

#### Time points 0 and 1

A time course-specific analysis was not conducted as the number of complete time series was too low. Instead, paired samples from the same individual were either stratified by time point or both time

points were combined for subsequent specific analyses.

#### Role of age and sex

Based on patient age, two subgroups were formed and analyzed: 3–8 years and 9–14 years (no patient was older than 14 years). The grouping was chosen in order to be able to differentiate between patients in the typical age of disease onset (9–14 years) and a rather unusual age group (3–8 years).

Analysis of beta diversity revealed a significant difference between the age groups (Bray-Curtis reaches  $p: 0.001$ ). Taxonomically, the group aged 3–8 years ( $n = 18$ ) showed more gram-negative and facultatively anaerobic bacteria ( $p: 0.004$ ), while more gram-positive bacteria were seen in the group aged 9–14 years ( $n = 48$ ). See **Fig. 2** for further information. There was no gender-specific change in microbiome, in either alpha or beta diversity ( $p: 0.16$ ).

#### Body site

Examination of the oral microbiome was performed as described above. On the basis of beta diversity, a significant difference in microbiota was seen between the left side of the tongue and the tongue center ( $p: 0.02$ ). Taxonomically, on the left side of the tongue more *Megasphaera micronuciformis*, *Haemophilus sputorum*, *Paraphrohaemolyticus*, *Para*, *Lachnoanaerobaculum orale*, *Corynebacterium terpenotabidum* and *C. argentoratense* was found, while, in the center, a predominance of *Prevotella histicola*, *Fusobacterium periodonticum*, *Porphyromonas pasteri*, *Solobacterium moorei*, *Mogibacterium pumilum*, *neglectum*, *Actinomyces graevenitzi*, *A. naeslundii*, *A. oris* and *A. viscosus* were detected. See **Table 2**.

#### Disease activity

In order to examine the impact of disease activity on the microbiome, patients with and without clinical symptoms were

## Originalien

| Table 2 Identified bacteria at the different swab locations. Various species of bacteria were found applying NCBI Blast |                                                |                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                         | Tongue left                                    | Tongue center                                                                           |
| Gram negative                                                                                                           | Megasphaera micronuciformis                    | Prevotella histicola                                                                    |
|                                                                                                                         | Haemophilus sputorum, paraphrohaemolyticus     | Fusobacterium periodonticum<br>Porphyromonas pasteri                                    |
| Gram positive                                                                                                           | Lachnospira aerobaculum orale                  | Solobacterium moorei                                                                    |
|                                                                                                                         | Corynebacterium terpenotabidum, argentoratense | Mogibacterium pumilum, neglectum<br>Actinomyces graevenitzi, naeslundii, oris, viscosus |

compared. Due to the small number of patients with disease activity at the time of sampling, the detected difference in beta-diversity calculated on the basis of Bray-Curtis metric barely reached significance ( $p:0.05$ ). Disease activity was measured by combining subjective pain described by patient/guardian with the visual analogue scale (VAS), physical examinations performed by physicians and laboratory values of inflammation (CRP and ESR).

### Medication and change in microbiome

As patients' treatment regimens differed substantially, different treatment groups were formed: I. NSAID only; II. NSAID+ (encompassing all combination therapies, such as methotrexate, sulfasalazine, TNF-blocking agents and bisphosphonates); III. no therapy. At time point 0 group I consisted of 7 patients, 2 patients were listed in group II and 11 patients were included in group III. At time point 1 the groups were built as follows: 6 patients (group I), 3 patients (group II) and 4 patients (group III).

Comparisons of groups I and II and groups I and III revealed a clear and significant change of the oral microbiome in patients who were treated with either NSAID or NSAID+ as opposed to patients who were without treatment. Those who were unmedicated had more abundant aerobic and less abundant anaerobic bacteria, in contrast to patients who were treated with NSAIDs. This effect was clearly observed using different prediction methods (Bray-Curtis on PICRUSt predicted Rfam and COG tables). See [Fig. 3](#).

### Control group

As a control group, 36 healthy adult subjects (16 male and 20 female) were examined. A significant difference was seen between the patients' microbiomes and those of the control group. Regarding the left side of the tongue, the determined alpha diversity of the metric observed\_otus revealed a  $p$ -value of 0.01, while the beta diversity of the metric unweighted\_unifrac revealed a  $p$ -value of 0.002 (see [Figs. 4 and 5](#)). This pattern was also found in swabs taken from the center of the tongue.

### Robustness tests—analyzing independence of variables

Correlating the metadata with different variables (localization, disease activity, time point, medication, age, etc) of the 66 samples showed that only medication, swab and time point slightly correlate (0.19), as do medication, swab and age group (0.1). Creating a linear mixed model and performing a forward-step redundancy analysis of the first 10 principle components of Bray-Curtis distances showed that medication, swab, age group and localization significantly correlate with microbial communities, while correlations with sex and disease activity did not reach significance; however, another model, considering only disease activity, identified significant microbial differences between samples from patients with and without disease activity at the first time point.

### Discussion

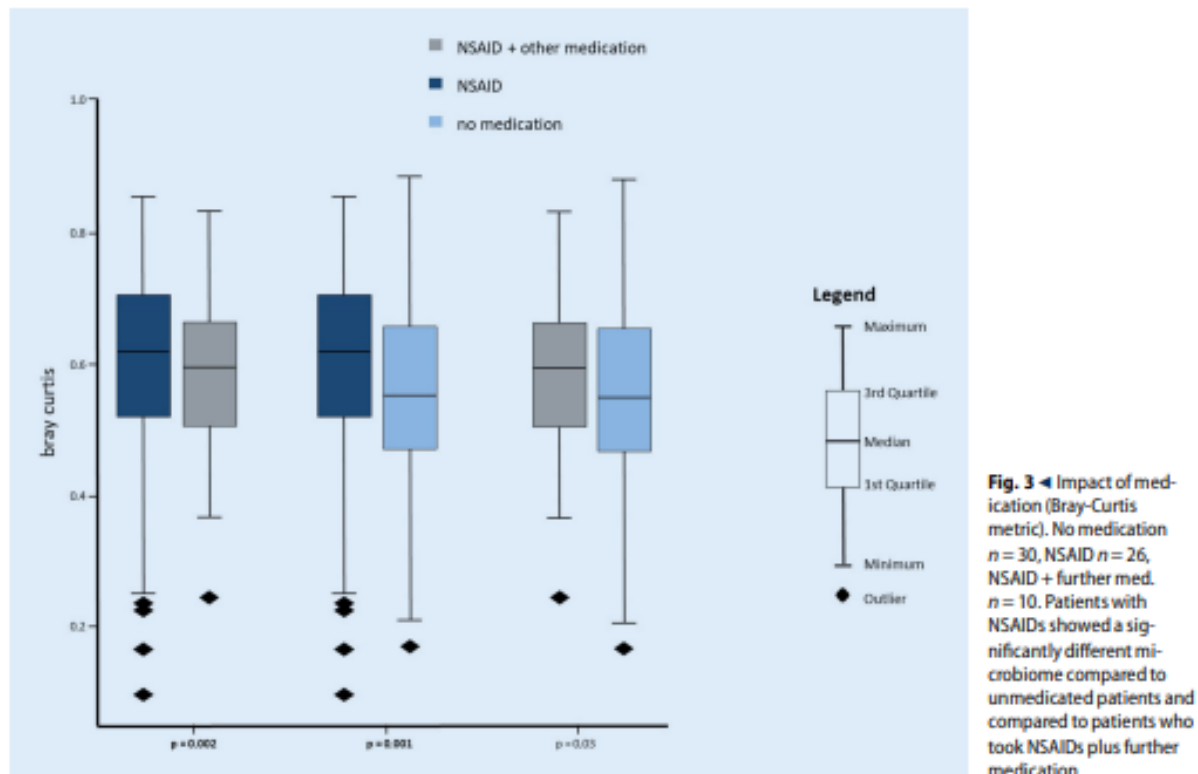
This research paper can be considered a pilot study, providing initial insights into the oral microbiome in CNO in children and adolescents. A significant and interesting

finding was a possible impact of anti-inflammatory and immunomodulatory medication on the composition of the oral microbiome.

We sampled the oral microbiome, while most other microbiome studies in children and adolescents with rheumatic diseases—mostly dealing with juvenile idiopathic arthritis (JIA)—have used stool samples. Despite confounding factors, such as intake of food and beverages or dental health, the oral cavity is (the first) part of the digestive system and therefore a representative source encompassing 50–100 billion bacteria and approximately 700 predominant taxa [12]. The composition of the oral microbiome may also be linked to nonoral diseases [13, 14]. Furthermore, easy access to material and a high return ratio are practical arguments for our choice, especially in the context of rheumatoid arthritis, a frequent subject for microbiome studies [15, 16]. In order to rule out methodological bias, accurate and separate handling of the material and separate wet-lab handling of swabs from different sites was performed, to enhance the quality of the data.

We found that there was a significant difference with respect to the distribution pattern of commensals in the oral cavity. This finding shows that the distribution pattern of microbiota in the oral cavity seems to follow a distinct pattern. This pattern has to be anticipated when conducting studies of the oral microbiome. As most microbiome studies only examine the intestinal microbiome, this study presents unique descriptive data from the oral cavity in CNO. The results of this pilot study emphasize that an accurate research design is required for studies of the oral microbiome, since even small deviations regarding the smear location can alter the data. The differences have been shown before [12, 17, 18] and follow-up studies will further investigate them.

With respect to patient age, there was a significant and interesting difference in microbiota between our subgroups of 3–8 and 9–14 years of age. Whether age-specific environmental factors, such as food intake or host immune system, serve as explanation for this finding is yet to be answered.



Finally, the most important finding was the significant difference in microbiota composition identified when comparing samples from patients who were treated with NSAIDs or NSAIDs plus (+) a disease-modifying antirheumatic drug (DMARD), such as methotrexate, sulfasalazine, prednisone or bisphosphonates. Thus, the use of medication revealed alterations that show that anti-inflammatory and immunomodulating strategies, such as COX-1 and COX-2 inhibition, or interference with purine metabolism and downregulation or blockade of proinflammatory cytokines may play a measurable role in the shift of the oral microbiome. Regression analyses would be necessary to further confirm this hypothesis; however, our pilot study only involves a relatively small sample size where these statistical methods are of no further benefit. So in order to further clarify the actual role of the microbiome in this context, larger studies with more patients and more homogeneous cohorts are needed.

No significant differences were seen between male and female patients; however,

this may also be attributed to the small sample size.

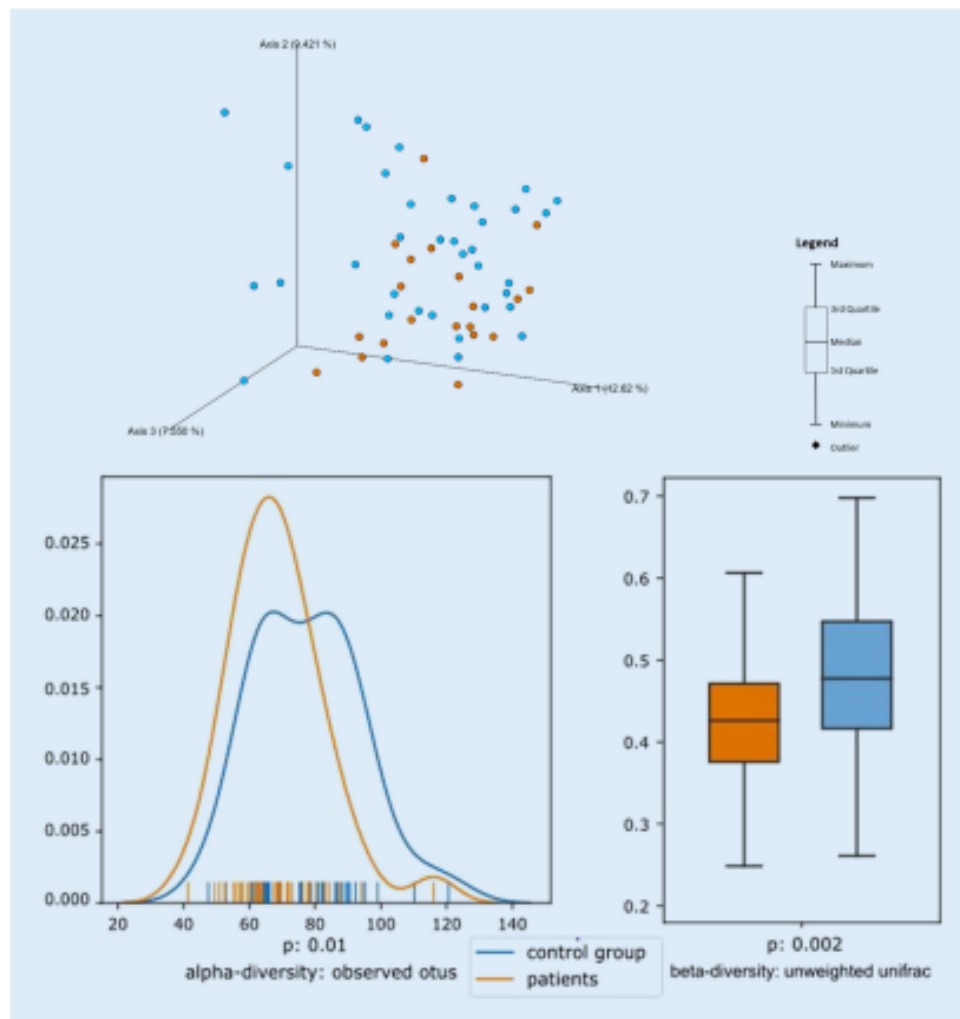
Altogether, this pilot study provides the first description of the oral microbiome of children and adolescents with CNO. This study adds to the hypothesis that alterations of the microbiome may play a role in CNO and that the oral microbiome may be used for a systematic analysis of microbial changes in autoinflammatory bone disease, helping to better understand the complex interplay of genetics, cytokine dysregulation and environmental factors in the etiopathogenesis of CNO.

As patients were examined independently of disease activity in our study, we examined two different time points in order to detect an individual change of the microbiome at different states of disease activity. The control group consisted of 36 healthy adults, and a significant difference in microbial composition between patients and controls was detected; however, in order to overcome age-dependent differences an age-matched group should be the goal for future trials in order to better verify these findings.

A shortcoming of our study was the small sample size and the heterogeneity with respect to disease pattern (unifocal vs. multifocal). Here, future trials with a greater sample size and a more homogeneous group are needed to further elucidate the actual impact of the microbiome and furthermore draw conclusions regarding different microbial phenotypes.

In the context of juvenile rheumatic diseases, studies dealing with the role of the microbiome in juvenile idiopathic arthritis, the most common rheumatic disease in children and adolescents, have shown interesting results [19, 20]. Recently, a prospective inception cohort of Dutch and Italian JIA patients has supported the hypothesis of gut dysbiosis in JIA. The group showed decreased richness in samples from patients with persistent disease activity compared to healthy controls. A relative increased or decreased abundance of certain species (e.g. *Erysipelotrichaceae*, *Allobaculum*, *Faecalibacterium prausnitzii*) was found in patients and controls [21].

## Originalien



**Fig. 4** CNO patients have a significantly different oral microbiome compared to healthy controls. Pairwise unweighted UniFrac distances (beta diversity) were computed for all samples from tongue left at the first time point. Distance metric was ordinated via principal coordinates analysis (PCoA) into 3D and visualized via EMPress. Axes indicate percentage of explained variance. Orange spheres indicate patient samples, while blue spheres represent control group samples. At the left side of the tongue alpha diversity of the metric observed OTUs revealed a p-value of 0.01 while beta diversity of the metric unweighted unifrac revealed a p-value of 0.002. Patients  $n = 20$ , control group  $n = 36$

Dong et al. presented data on the change of the (intestinal) microbiome in another autoinflammatory disease, systemic juvenile idiopathic arthritis, demonstrating microbial differences between children in two different disease states (active, inactive) and healthy children [22].

## Conclusion

This pilot study of the oral microbiome in children and adolescents with CNO generated data regarding the microbiome's potential influence on disease activity. Microbial changes between age groups and upon introduction of anti-inflammatory and immunomodulatory medication were seen.

Further studies in bigger, homogeneous collectives are needed to further elucidate the role of the microbiome in the etiopathogenesis of autoinflammatory disease, in order to ultimately tailor therapeutic strategies comprising dietary interventions that may help to achieve a lasting remission.

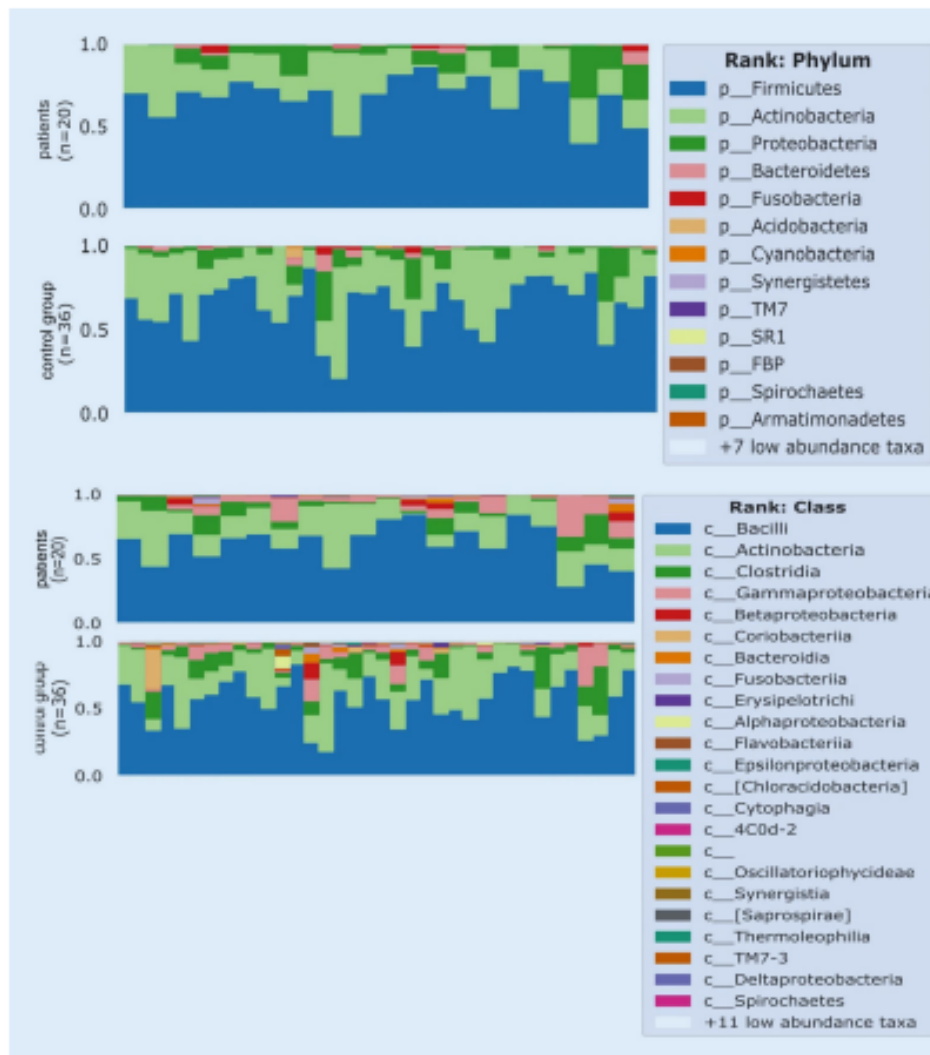
### Corresponding address

**Prasad Thomas Oommen**  
Department of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Division of Pediatric Rheumatology, University Children's Hospital, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Germany  
Prasad.Oommen@med.uni-duesseldorf.de

**Acknowledgements.** We would like to thank Dr. Marina Oldenburg and Daniel Scholtysik for their valuable support in conducting laboratory and bioinformatic analysis of the samples.

**Author Contribution.** All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by MZ, SJ, PTO and UF. The first draft of the manuscript was written by MZ and PTO and all authors commented on subsequent versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript. Principal Author: Mona Zeus

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.



**Fig. 5** ◀ Phylum and class abundance plots left side of the tongue, timepoint 0. Taxonomy plot for left tongue microbiome samples of first time point from patients ( $n = 20$ ) and control group ( $n = 36$ ). Taxonomy assignment was done via Qiime2's "feature-classifier" plugin version 2020.2 against Greengenes 13\_8 99% OTUs from 515F/806R regions of the observed sequence reads

## Declarations

**Conflict of interest.** M. Zeus, S. Janssen, H.-J. Laws, U. Fischer, A. Borkhardt and P.T. Oommen declare that they have no competing interests.

**Ethical standards.** This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. It was approved by the local ethics committee of the Medical Faculty, Heinrich-Heine-University (study no. 5828R, registry-ID 2016122195).

**Open Access.** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted

by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Jansson AF, Grote V (2011) Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study. *Acta Paediatr* 100:1150–1157. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02205.x>
- Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, Quartier P, Faye A, Gendrel D, Duquesne A, Cimaz R, Job-Deslandre C (2008) Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)* 47:1397–1399. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken249>
- Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, Grote V, Diebold J, Jansson V, Schneider K, Belohradsky BH (2007) Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* 46:154–160. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken190>
- Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlohner S, Hofmann U, Raab P, Girschick HJ (2010) Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther* 12:R74. <https://doi.org/10.1186/ar2992>
- Wipff J, Costantino F, Lemelle P, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, Faye A, Bader-Meunier B, Brochard K, Despert V, Jean S, Grall-Lerosey M, Marot Y, Nouard D, Pagnier A, Quartier P, Job-Deslandre C (2015) A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol* 67:1128–1137. <https://doi.org/10.1002/art.39013>
- Morbach H, Hedrich CM, Beer M, Girschick HJ (2013) Autoinflammatory bone disorders. *Clin Immunol* 147:185–196. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2012.12.012>
- Lukens JR, Gurung P, Vogel P, Johnson GR, Carter RA, McGoldrick DJ, Bandi SR, Calabrese CR, Vande Walle L, Lamkanfi M, Kanneganti TD (2014) Dietary modulation of the microbiome affects

## Zusammenfassung

- autoinflammatory disease. *Nature* 516:246–249. <https://doi.org/10.1038/nature13788>
8. Gilbert JA, Jansson JK, Knight R (2014) The Earth Microbiome project: successes and aspirations. *BMC Biol* 12:69. <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0069-1>
  9. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC et al (2019) Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol* 37:852–857. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0209-9>
  10. Jiang L, Amir A, Morton JT, Heller R, Arias-Castro E, Knight R (2017) Discrete false-discovery rate improves identification of differentially abundant microbes. *mSystems*. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00092-17>
  11. Janssen S, McDonald D, Gonzalez A, Navas-Molina JA, Jiang L, Xu ZZ, Winker K, Kado DM, Orwoll E, Manary M, Mirarab S, Knight R (2018) Phylogenetic placement of exact amplicon sequences improves associations with clinical information. *mSystems*. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00021-18>
  12. Krishnan K, Chen T, Paster BJ (2017) A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis* 23:276–286. <https://doi.org/10.1111/odi.12509>
  13. Ahn J, Chen CY, Hayes RB (2012) Oral microbiome and oral and gastrointestinal cancer risk. *Cancer Causes Control* 23:399–404. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9892-7>
  14. Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, Ingram J, Wang YE, Correll M, Jiang H, Cotton SL, Kokoras AS, Bousvaros A (2012) Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 18:935–942. <https://doi.org/10.1002/ibd.21874>
  15. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Bulschi Y, Viale A, Lipuma L, Attur M, Pillinger MH, Weissmann G, Littman DR, Pamer EG, Bretz WA, Abramson SB (2012) Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 64:3083–3094. <https://doi.org/10.1002/art.34539>
  16. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D et al (2015) The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 21:895–905. <https://doi.org/10.1038/nm.3914>
  17. Lijlmark WF, Bloomquist CG, Uhl LA, Schaffer EM, Wolffe LF, Phlstrom BL, Bandt CL (1984) Distribution of oral Haemophilus species in dental plaque from a large adult population. *Infect Immun* 46:778–786
  18. Delorme C, Abraham A-L, Renault P, Guédon E (2015) Genomics of Streptococcus salivarius, a major human commensal. *Infect Genet Evol* 33:381–392. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.10.001>
  19. Hissink Muller P, Meij T, Westedt M, de Groot E, Allaart C, Brinkman D, Schonenberg D, Van den Berg JM, Van Suijlekom-Smit L, Rossum M, Budding A, Cate R (2017) Disturbance of microbial core species in new-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Infect Dis*. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601340>
  20. Tejesvi MV, Arvonen M, Kangas SM, Keskitalo PL, Pirttilä AM, Karttunen TJ, Vähäsalo P (2016) Faecal microbiome in new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35:363–370. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2548-x>
  21. van Dijkhuizen EHP, Del Chierico F, Malattia C, Russo A, Pires Marafon D, Ter Haar NM, Magni-Manzoni S, Vastert SJ, Dallapiccola B, Prakken B, Martini A, De Benedetti F, Putignani L (2019)

## Ergebnisse einer Pilotstudie zum oralen Mikrobiom bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer nichtbakterieller Osteomyelitis

**Ziele:** Untersuchung des oralen Mikrobioms von Kindern und Jugendlichen mit chronischer nichtbakterieller Osteomyelitis (CNO) in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Einfluss von Medikamenten, Krankheitsaktivität und Abstrichort.

**Methoden:** Das orale Mikrobiom von 20 Patienten (12 männlich und 8 weiblich, mittleres Alter: 10,3 Jahre) und 36 Kontrollen wurde untersucht. Hierfür wurden Abstriche an zwei unterschiedlichen Stellen der Zunge zu zwei Zeitpunkten entnommen. Zudem wurden die aktuelle Medikation und die Krankheitsaktivität zu beiden Zeitpunkten erhoben. Mit den gewonnenen Proben wurde ein Next-Generation-Sequencing Hochdurchsatzverfahren des Amplikonsequenzierens der V4-Region der 16S rRNA durchgeführt. Für die Berechnung der alpha- und beta-Diversitäten mit verschiedenen Metriken wurde QIIME2 verwendet.

**Ergebnisse:** Relative Häufigkeiten konnten bei 975 „sub-operational taxonomic units“ nachgewiesen werden. Bei unterschiedlicher Medikamenteneinnahme der Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Mikrobioms ( $p < 0,02$ ). Zwischen den Patientengruppen 3–8 Jahre und 9–14 Jahre zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der bakteriellen Zusammensetzung. An den unterschiedlichen Abstrichorten konnten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Geschlecht und Krankheitsaktivität ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Mikrobiom-Zusammensetzung.

**Schlussfolgerung:** Diese Pilotstudie zeigt erste Daten zum oralen Mikrobiom bei Kindern und Jugendlichen mit CNO, einer seltenen autoinflammatorischen Knochenkrankung. Die Unterschiede, welche zwischen dem Mikrobiom erkrankter Kinder und dem der erwachsenen Kontrollgruppe gesehen wurden, weisen auf eine mögliche Rolle des oralen Mikrobioms als potenzieller Biomarker bei chronischer nichtbakterieller Osteomyelitis hin.

### Schlüsselwörter

Mikrobiom · Kinder · CNO · Autoinflammation

Microbiome analytics of the gut microbiota in patients with juvenile idiopathic arthritis: a longitudinal observational cohort study. *Arthritis Rheumatol* 71:1000–1010. <https://doi.org/10.1002/art.40827>

22. Dong YQ, Wang W, Li J, Ma MS, Zhong LQ, Wei QJ, Song HM (2019) Characterization of microbiota in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis with different disease severities. *World J Clin Cases* 7:2734–2745. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i18.2734>





Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Immunology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yclim](http://www.elsevier.com/locate/yclim)

## Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care

Prasad T. Oommen<sup>a,\*</sup>, Timmy Strauss<sup>b,1</sup>, Karen Baltruschat<sup>c</sup>, Ivan Foeldvari<sup>d</sup>, Christoph Deuter<sup>e</sup>, Gerd Ganser<sup>f</sup>, Johannes-Peter Haas<sup>g</sup>, Claas Hinze<sup>b</sup>, Dirk Holzinger<sup>i,x</sup>, Anton Hospach<sup>j</sup>, Hans-Iko Huppertz<sup>k</sup>, Arnold Illhardt<sup>l</sup>, Michael Jung<sup>y</sup>, Tilmann Kallinich<sup>l</sup>, Ariane Klein<sup>m</sup>, Kirsten Minden<sup>l,w</sup>, Kirsten Mönkemöller<sup>n</sup>, Sonja Mrusek<sup>o</sup>, Ulrich Neudorf<sup>i</sup>, Gregor Dücker<sup>p</sup>, Tim Niehues<sup>p</sup>, Matthias Schneider<sup>z</sup>, Philipp Schoof<sup>q</sup>, Angelika Thon<sup>r</sup>, Michael Wachowsky<sup>s</sup>, Norbert Wagner<sup>t</sup>, Susanne Bloedt<sup>u</sup>, Michaël Hofer<sup>v</sup>, Klaus Tenbrock<sup>t</sup>, Catharina Schuetz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Division of Pediatric Rheumatology, University Hospital, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany

<sup>b</sup> Department of Pediatrics, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Dresden, Germany

<sup>c</sup> German Rheumatism League, Bonn, Germany

<sup>d</sup> Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology, Hamburg, Germany

<sup>e</sup> University Hospital Tübingen, Centre for Ophthalmology, Germany

<sup>f</sup> St. Josef Stift Sendenhorst, Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology, Germany

<sup>g</sup> German Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology, Garmisch-Partenkirchen, Germany

<sup>h</sup> Department of Pediatric Rheumatology and Immunology, University Hospital, Münster, Germany

<sup>i</sup> Department of Pediatric Hematology-Oncology, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

<sup>j</sup> Center for Pediatric Rheumatology, Clinic Stuttgart, Germany

<sup>k</sup> Department of Pediatrics, Prof.-Hess Children's Hospital, Bremen, Germany

<sup>l</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Berlin, Germany

<sup>m</sup> Department of Pediatrics, Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Sankt Augustin, Germany

<sup>n</sup> Department of Pediatrics, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Strasse, Cologne, Germany

<sup>o</sup> Child and Adolescent Rheumatology, Baden-Baden, Germany

<sup>p</sup> Helios Klinikum Krefeld, Department of Pediatrics, Germany

<sup>q</sup> Private office for general pediatrics, pediatric rheumatology, pediatric neurology, Ph. Schoof und Dr. A. Müller, Cosimastrasse 106, 81927 München, Germany

<sup>r</sup> Department of Paediatric Pneumology, Allergy and Neonatology, Children's Hospital, Medical School, Hannover, Germany

<sup>s</sup> Clinic Rummelsberg, Department of Orthopedics, Germany

<sup>t</sup> RWTH Aachen, Department of Pediatrics, Germany

<sup>u</sup> Association of Scientific Medical Associations (AWMF), Germany

<sup>v</sup> Unité d'immuno-allergologie et rhumatologie, Unité Romande d'Immuno-Rhumatologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, Switzerland

<sup>w</sup> German Rheumatism Research Center, Berlin, Germany

<sup>x</sup> Department of Applied Health Sciences, University of Applied Sciences Bochum, Bochum, Germany

<sup>y</sup> Fresenius University of Applied Sciences, Frankfurt/Main, Germany

<sup>z</sup> Poliklinik und Hiller Research Unit for Rheumatology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Germany.

\* Corresponding author.

E-mail address: [Prasad.Oommen@med.uni-duesseldorf.de](mailto:Prasad.Oommen@med.uni-duesseldorf.de) (P.T. Oommen).

<sup>1</sup> Shared first authorship.

<https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109143>

Received 3 June 2022; Received in revised form 26 September 2022; Accepted 27 September 2022

Available online 30 September 2022

1521-6616/© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Juvenile idiopathic arthritis (JIA)

Management of JIA

Consensus guidelines

Multidisciplinary care

## ABSTRACT

**Background:** New therapeutic strategies for juvenile idiopathic arthritis (JIA) have evolved within the past ten years, and as a result, an update of the 2011 recommendations of the German management guidelines was initiated.

**Methods:** A systematic literature review was performed, overarching principles were proposed and pre-selected via an online survey followed by two multidisciplinary consensus conferences. Pharmacological and non-pharmacological treatments were discussed, statements were proposed and ultimately agreed upon by nominal group technique (NGT).

**Results:** 12 overarching therapeutic principles, as well as 9 recommendations on pharmacological and 5 on non-pharmacological treatments for JIA were agreed upon.

**Conclusion:** This report summarizes the recent update of the interdisciplinary, consensus-based German guidelines on the management of JIA. The multi- and interdisciplinary participation of all caregivers was central for this patient-focused update. With these guidelines, physicians can choose an evidence-based approach, which allows better tailored treatment in this vulnerable cohort of children and adolescents.

## 1. Introduction

Therapeutic options for juvenile idiopathic arthritis (JIA) have expanded dramatically over the last two decades. New biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), the increasingly timely use of both Methotrexate (MTX) and intra-articular steroids allow for earlier and better control of rheumatic inflammatory activity in affected children and adolescents [1]. The main goal of all treatments remains a prompt and complete disease remission, which is achieved by 70–95% of patients [2]. Validated and standardized treatment measuring instruments are available (e.g. Juvenile Arthritis Disease Activity Score – JADAS) [3].

In light of license-biased prescriptions of new therapeutic substances, an evidence-based approach is crucial. We, therefore, aimed to update the existing evidence-based interdisciplinary therapy guidelines of the German Society of Pediatric Rheumatology from 2008 and 2011 [4,5]. Of particular interest is the focus on balancing benefit versus risk of targeted treatments, especially pharmacological therapies. Following a systematic literature review by most JIA subcategories (apart from psoriatic and undifferentiated JIA), the guidelines were updated in a multidisciplinary process, with an online survey on overarching principles and two in-person consensus conferences in 2018 and 2019. Finally, the manuscript was published on the open-access website of the Association of Scientific Medical Associations of Germany (AWMF), a non-profit organization of all German scientific medical organizations publishing evidence-based therapy guidelines.

## 2. Methods

Throughout the entire process, AWMF offered methodological and formal support. Financial support was offered through a guideline grant of the German Society of Child and Adolescent Medicine (DGKJ) and by the German Society of Child and Adolescent Rheumatology (GKJR). The initial literature review was performed using Medline (please see Fig. 1); all studies on the management of JIA between January 1, 2007 and January 15, 2018 were considered. The keywords used were “juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis AND therapy”, and the only research limitations were “humans”, “all child 0–18 years”, “clinical trial”. Studies on diagnostics of JIA, uveitis, lupus erythematosus, vaccination and celecoxib were excluded in a second step. Ultimately, 87 studies, distributed in the following 4 categories were analyzed: oligoarthritis, polyarthritis, enthesitis-related arthritis (ERA), and systemic JIA (sJIA).

In order to give guidance on central aspects of JIA management, overarching principles were drafted (Table 1). These principles were agreed upon within the group in an online survey using the Delphi method. The consensus group consisted of delegates from nine disciplines, including pediatric rheumatology, general pediatrics, rheumatology, ophthalmology, orthopedics, psychology (including social

services), physiotherapy and a delegate from a pediatric rheumatology patient organization.

Two in-person consensus conferences were held in September 2018 in Mannheim (Germany) and March 2019 in Düsseldorf (Germany), each one moderated by a representative of the AWMF. To achieve a consensus, the Nominal-Group-Technique (NGT) was used. In the second consensus conference, existing requests for modification were addressed. Then, the guidelines underwent external peer review (by K. Tenbrock, Aachen and M. Hofer, Lausanne) and were finally agreed upon through written consent of all members of the consensus group and all organizations formally involved.

The nature of the consensus is defined by the classification of the AWMF as follows:

Strong recommendation: > 95% of eligible voters.

Recommendation: >75–95% of eligible voters.

Majority consensus: >50–75% of eligible voters.

Dissent: ≤50% of eligible voters.

Linguistically, the strength of the recommendations is also based on the AWMF classification: strong recommendation (we [do not] recommend), recommendation (we [do not] suggest), majority consensus (may be considered).

## 3. Results

The results of the consensus process and the updated guidelines will be presented in three main categories: overarching therapeutic principles, recommendations for pharmacological therapies, and

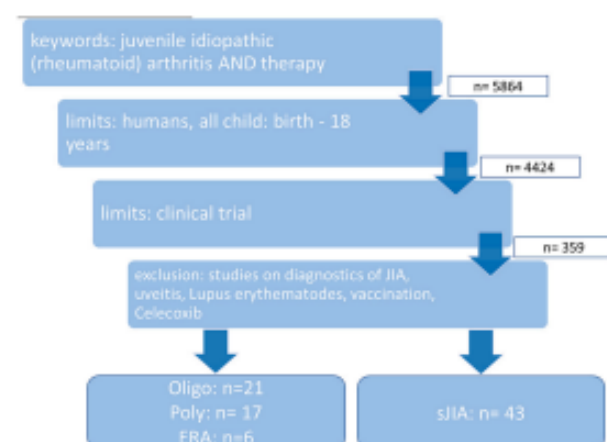


Fig. 1. Literature review from 2007 to 2018 distributed in 4 categories: oligoarthritis, polyarthritis, enthesitis-related arthritis (ERA), systemic JIA (sJIA).

**Table 1**

Overarching therapeutic principles that include statements on diagnosis, therapy, treatment setting, quality assurance and transition.

| Overarching therapeutic principles                                                                                                                                                                                                                                                                             | Strength of consensus |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1 JIA is a heterogeneous group of diseases. This should be considered in the choice of therapies. A curative treatment is currently not available.                                                                                                                                                             | 88%                   |
| 2 We recommend that children and adolescents with arthritis and suspected JIA see a pediatric and adolescent rheumatologist within 6 weeks of symptom onset. We recommend a prompt ophthalmological consultation for uveitis diagnostics.                                                                      | 88%                   |
| 3 In the treatment of children and adolescents with JIA, we aim for complete control of symptoms and inflammation, prevention of sequelae and concomitant diseases, and, herewith, recovery of a normal everyday function, an age-appropriate development, and best possible quality of life for patients.     | 94%                   |
| 4 We recommend that children, adolescents and their families be cared for in a coordinated, problem-oriented and interdisciplinary setting. We suggest that therapy planning/coordination be performed by a pediatric rheumatologist.                                                                          | 100%                  |
| 5 Care includes the opportunity to participate in patient education. We recommend that patients/families receive information about patient support groups.                                                                                                                                                     | 94%                   |
| 6 During treatment, the current psycho-social situation of the child and his or her family, as well as any life crises, should be recognized and anticipated in therapeutic concept. We recommend that patients and their families have low-threshold access to a psycho-social team.                          | 100%                  |
| 7 We recommend that the determination of treatment goals and the therapeutic approach be a participatory decision-making process between the patient/parent and the pediatric treatment team.                                                                                                                  | 100%                  |
| 8 We recommend treating active JIA as early as possible with a pharmacological therapy.                                                                                                                                                                                                                        | 94%                   |
| 9 Pharmacological therapy is based on the activity, severity and risk profile of the underlying disease.                                                                                                                                                                                                       | 100%                  |
| 10 The treatment goal is the early achievement and maintenance of remission or low disease activity ("treat-to-target"). The pediatric rheumatologist oversees the therapy, based on standardized measurement tools.                                                                                           | 100%                  |
| 11 We recommend that treatment facilities participate in quality assurance measures and pharmacovigilance registries.                                                                                                                                                                                          | 100%                  |
| 12 We recommend that young adults with JIA be transferred in a planned and well-prepared manner to adult rheumatology care. They should be provided with all necessary information about the current course of their disease in order to ensure continuity of care and the best possible outcome (transition). | 100%                  |

recommendations for non-pharmacological therapies. For details of the recommendations, the reader may consult [Tables 1-3](#).

### 3.1. Overarching therapeutic principles

**Table 1.**

### 3.2. Pharmacological therapies

The main goal of pharmacological therapies is to control inflammation [6–8]. Therefore, early and intensive treatment is essential [9–11]. For monitoring of therapy safety and disease activity, regular visits to a specialty clinic led by a pediatric rheumatologist are required every 3–6 months. For newer DMARDs with side effects that are not yet well defined, patients should be included in a pharmacovigilance registry in order to capture the risk profile centrally. [Table 2](#) shows the updated recommendations on pharmacological therapies. Please refer to [Fig. 2](#) for the alignment of drug therapies to the categories of JIA.

**Table 2**

Recommendations for pharmacological therapies.

| Recommendations 1–9 (pharmacological therapies)                                                                                                                                                                                                             | Strength of Consensus |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1 <b>We suggest</b> using NSAIDs in all categories of JIA for symptom improvement of active arthritis as initial or adjunctive therapy.                                                                                                                     | 83%                   |
| 2 <b>We suggest</b> using intra-articular injection of crystalloid steroids (triamcinolone hexacetonide) to treat active arthritis in JIA.                                                                                                                  | 100%                  |
| 3 <b>We suggest</b> using steroids in the systemic application for non-systemic and systemic courses of JIA when disease activity is high. Long-term use is not recommended due to adverse effects and the availability of other forms of therapy.          | 100%                  |
| 4 <b>We recommend</b> using Methotrexate (MTX) in case of inadequate efficacy of NSAIDs, high or repeated need for steroids, or in polyarticular JIA.                                                                                                       | 96%                   |
| MTX <b>may be considered</b> in sJIA.                                                                                                                                                                                                                       | 96%                   |
| We <b>do not recommend</b> using MTX in isolated axial enthesitis-related arthritis (ERA).                                                                                                                                                                  | 80%                   |
| 5 Sulfasalazine <b>may be used</b> for peripheral arthritis of ERA.                                                                                                                                                                                         | 100%                  |
| 6 <b>We suggest</b> using TNF-alpha inhibition in case of inadequate response or intolerance to csDMARD therapy (e.g., MTX) in non-systemic JIA and it may also be used in systemic JIA.                                                                    | 100%                  |
| We <b>suggest</b> that the choice of TNF blocker should take into account the presence of extraarticular manifestations.                                                                                                                                    |                       |
| 7 Abatacept <b>may be used</b> in patients with polyarticular JIA in the event of failure of a DMARD.                                                                                                                                                       | 87%                   |
| 8 <b>We suggest</b> using tocilizumab in MTX-refractory polyarticular JIA either in combination with MTX or as monotherapy. This may be either an alternative to a TNF inhibitor or a second-line treatment after insufficient response to a TNF inhibitor. | 82%                   |
| 9 <b>We recommend</b> that anakinra, canakinumab, steroids, or tocilizumab be prioritized in active sJIA, and to avoid long-term therapy with steroids.                                                                                                     | 100%                  |

**Table 3**

Recommendations for non-pharmacological therapies.

| Recommendations 10–14 (non-pharmacological therapies)                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Strength of Consensus |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 10 <b>We recommend</b> initiating treatments by a specially trained or specialized physiotherapist/occupational therapist in combination with drug therapy in order to improve joint mobility. We recommend providing instructions for individual, daily exercise programs at home which should be integrated into the therapy concept. | 86%                   |
| 11 The use of physical therapy (including thermotherapy, electrotherapy, massage and lymphatic drainage) <b>may be considered</b> .                                                                                                                                                                                                     | 86%                   |
| 12 <b>We recommend</b> encouraging children and adolescents with JIA to live an active lifestyle and to engage in regular exercise.                                                                                                                                                                                                     | 93%                   |
| 13 <b>We suggest</b> consulting pediatric orthopedics after the failure of conservative treatments, or in the event of complications (e.g., axis defects, leg length differences or joint destruction).                                                                                                                                 | 94%                   |
| 14 <b>We recommend</b> providing early psychological care in standard pediatric rheumatology in order to identify psychological processes and specific behavioral problems and, subsequently, to treat them.                                                                                                                            | 83%                   |

#### 3.2.1. Intraarticular steroids

Based on existing evidence and in accordance to the former version of the guideline, intraarticular steroids are first line agents in active arthritis [12,13]. Triamcinolone hexacetonide is the steroid of choice and effective while exhibiting a rather low rate of complications.

#### 3.2.2. Conventional synthetic DMARDs (csDMARDs)

DMARDs are used in JIA when NSAIDs or intraarticular treatment

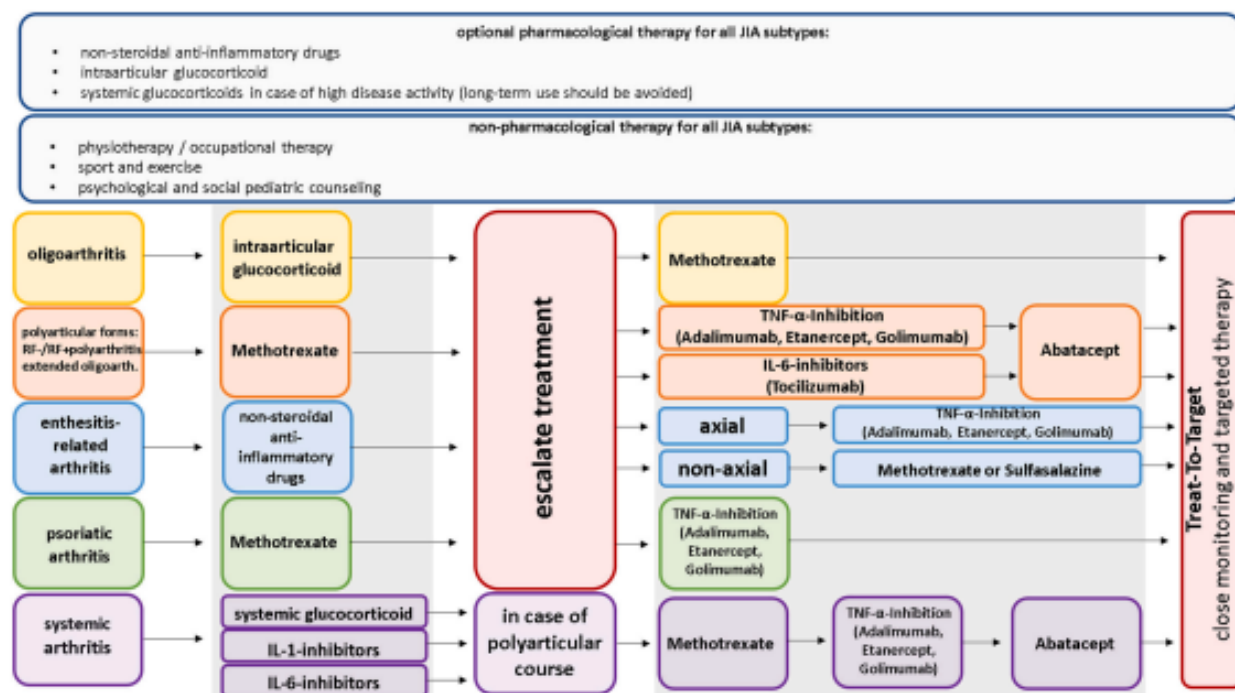


Fig. 2. Recommendation for therapy of specific JIA categories: therapy can be carried out with the substances described, depending on the different categories. For all forms, the recommendations regarding non-drug therapies apply.

with steroids fail to achieve remission.

**3.2.2.1. Methotrexate.** Methotrexate is the first choice DMARD for the treatment of non-systemic courses of JIA [14]. The positive influence of therapy with MTX within the first months of treatment on the health-related quality of life has been confirmed [15]. A meta-analysis confirmed the benefit of MTX as a central element of JIA therapy (including sJIA) [16]. In a randomized, placebo-controlled, crossover study (withdrawal design) in patients with extended oligoarthritis and sJIA, global improvement was observed in the subgroup of patients with sJIA, but no improvement in inflammation or systemic manifestations was observed [17]. In the treatment of enthesitis-associated arthritis, the efficacy of MTX with peripheral or axial EAA has not been tested. Main side effect and frequent reason for discontinuation remains intolerance and nausea which may be alleviated by folic acid administration [18,19].

**3.2.2.2. Sulfasalazine.** A randomized placebo-controlled trial (withdrawal design) in children with oligo- and polyarthritis demonstrated the efficacy of sulfasalazine compared with placebo. However, side effects were observed in one-third of children. A follow-up study revealed that children initially treated with sulfasalazine had a better outcome after 9 years than those who initially received a placebo [20,21]. In a further randomized, controlled study in 52 patients with juvenile idiopathic arthritis (including 15% with juvenile spondylarthropathy), sulfasalazine has shown a long-acting efficacy as well as a reliable safety profile [22]. Sulfasalazine is not suitable for use in patients with sJIA because it has led to severe adverse events (including the onset of macrophage activation syndrome) [23–25].

**3.2.2.3. Leflunomide.** In a double-blind study conducted over 32 weeks in 94 children, leflunomide was found to be weaker in efficacy compared with MTX [26].

### 3.2.3. Biologic DMARDs

If remission cannot be achieved with conventional DMARDs, or steroid requirements cannot be permanently reduced below an acceptable dose, biologic DMARDs are indicated.

**3.2.3.1. Study design.** With the advent of biological therapies in pediatric rheumatology the “randomized-controlled withdrawal design” (RWD) has evolved as characteristic study design. This encompasses an open-label-lead-in phase followed by a randomized double-blind phase solely recruited from the responder group. Primary outcome parameter is “time to disease flare”. Obvious limitations over other trial designs are: bias towards responders and the risk of carrying over treatment effects into the following placebo phase [27]. The reason for choosing this design lies in ethical considerations in the pediatric context where withholding a potentially effective substance may lead to negative implications for long-term prognosis. Furthermore facilitating recruitment of greater numbers of patients is a common argument for choosing this debatable design [28].

However, above limitations have to be kept in mind in the context of trials for the following substances.

**3.2.3.2. TNF- $\alpha$  inhibitors.** TNF inhibition using adalimumab and etanercept is effective in polyarticular JIA [29–31]. In a retrospective compilation of 15,284 patients from three European biologics registries (Pharmachild, BiKER, Swedish Children’s Biologics Registry), severe adverse events (SAEs) were documented in 6.9% to 7.4% of patients. Here, general infections, as well as gastrointestinal infections, are in the first two positions [32]. No RCTs are available for the use of TNF- $\alpha$  inhibitors in persistent oligoarthritis. In a compilation of data from the German Central Registry of Pediatric Rheumatology (Kinderkerndokumentation), the German Registry for Biologics in Pediatric Rheumatology (BiKER), and the Juvenile Arthritis-Methotrexate-Biologics longterm Observation (JUMBO) registries, 1414 patients on etanercept therapy and 320 on adalimumab therapy were compared

with 1455 patients treated with MTX alone. There was no significantly increased risk of malignancy compared to the MTX group, but significantly more SAE compared to the MTX group. In addition, the etanercept group had a significantly higher incidence of inflammatory bowel disease and new-onset uveitis [33]. Two RCTs evaluating patients with the subtype enthesitis-related arthritis demonstrated a positive effect of the compounds in this subtype for etanercept [34,35], as did one RCT for adalimumab [36] (withdrawal design).

Although not significant, there is discrete evidence for an early start of intensive therapy, which seems to result in both a faster remission and a longer-lasting symptom-free state [9,10]. When choosing between etanercept and adalimumab, the presence of extra-articular manifestations should be considered. Adalimumab should be used in the presence of uveitis [37]. Data is available for an increased risk of initial uveitis manifestation or uveitis recurrence with etanercept [38,39].

The efficacy of golimumab was evaluated in a multicenter, randomized, controlled phase 3 clinical trial (withdrawal design) in 173 children aged 2 to 17 years with polyarticular JIA. Nearly 90% had achieved a PED ACR 30 response at week 16, and one in three patients had clinically inactive disease. However, the primary end-point of the study was not reached [40]. Altogether no long-term evidence exists for golimumab compared to adalimumab and etanercept.

**3.2.3.3. Costimulation antagonist (Abatacept).** The first double-blind randomized-controlled trial (withdrawal design) in children with polyarticular JIA showed a one-third reduction in the risk of relapse for patients on abatacept therapy compared to the placebo group [41]. Furthermore, follow-up studies revealed that therapy with abatacept is safe and yields an improvement in quality of life [42,43]. Safety issues include Adverse Events comparable to other biologics, such as upper respiratory tract infections and, as the most common Severe Adverse Event, relapse of the underlying disease.

**3.2.3.4. Anti-interleukin 6 receptor antibody (Tocilizumab).** The efficacy of tocilizumab in the treatment of sJIA is supported by randomized placebo-controlled trials (withdrawal design) [44,45]. In addition, open-label extension studies and observational studies demonstrated a positive effect of tocilizumab on children's growth and a reduction in joint damage [46–48]. The efficacy of tocilizumab in the treatment of polyarticular JIA was demonstrated by the randomized controlled placebo withdrawal trial CHERISH [49]. Furthermore, a postmarketing surveillance follow-up study in Japan revealed acceptable safety and effectiveness in using tocilizumab in patients with sJIA although higher incidences of severe adverse events were reported [50]. However, the authors suggest that these are due to methodological differences in different studies.

**3.2.3.5. Interleukin-1-inhibitors (Anakinra).** Data from a randomized controlled trial (RCT, withdrawal design) supports the efficacy of anakinra in pretreated patients with long-standing active sJIA [51]. An open-label study of anakinra in steroid-naïve patients with sJIA showed a high response rate, and only 7 of 20 patients required additional or alternative antirheumatic therapy, including steroids [52]. An international case series showed, that some sJIA patients can achieve a resounding therapeutic success with initial anakinra therapy [53].

**3.2.3.6. Safety aspects in biological therapies.** In the pediatric context long-term safety issues have to be monitored closely taking into account that most therapies are available for young children with maturing immune systems and high expositions to infections. Infections and the induction of autoimmune disease are possible risks. In retrospective publications of 15,284 patients derived from three European pediatric biologicals registries (Pharmachild, BiKer, Swedish biological registry) severe adverse events (SAE) were documented in 6.9–7.4%. Infections were the most common SAE [32,54]. Therefore, prior to a biological

therapy children should be screened accurately in respect to infections (especially Tuberculosis), vaccination history and underlying immunodeficiency. Recently, in respect to sJIA an increased risk of IL-6/IL-1-inhibition-associated lung disease has been discussed (sJIA-LD) [84]. Taking certain risk factors (e.g. MAS, young age at disease onset, unusual clinical features such as atypical rash and digital clubbing) into account, prognostically decisive pulmonary alveolar proteinosis and/or endogenous lipid pneumonia (PAP/ELP) has to be anticipated in a group of sJIA patients before and while receiving these substances [85].

An increased risk of malignancy, especially lymphomas, under biological therapies, has been discussed, following a FDA-warning in 2009 [55]. Ever since, different groups have published data and views on this topic. As a generally increase incidence of malignancy among children with JIA seems to be clear, the question whether exposure to biologics or disease activity itself play the main role is still under discussion [56,57].

### 3.3. Non-pharmacological therapies

In the updated guidelines, we clearly emphasize the value of non-pharmacological therapies. Symptom-oriented physio- and occupational therapy, physical activity and psychosocial support are essential in the holistic treatment of children and adolescents with JIA and of synergistic value with the above pharmacological strategies in order to reach a sustainable effect on disease activity and health-related quality of life [58–60]. However, after the transition from pediatric and adolescent rheumatology to adult clinics, 30–50% of young rheumatic patients drop out of regular specialty care [61,62]. Structured programs and standardized documentation can support the transition process and improve outcomes (e.g., satisfaction with treatment, disease knowledge, quality of life for those affected, quality of care) [63–65]. In Table 3, the consensus recommendations of supportive non-pharmacological treatment options are presented.

#### 3.3.1. Physiotherapy and occupational therapy

Adequate physical and occupational therapy by specialized therapists is beneficial for patients with JIA [58,66–68]. Depending on the degree of inflammation, passive-assistive movements may be performed under mild traction. After the acute inflammation has subsided, active exercises may be performed. Eventually, endurance training may be performed. If needed, occupational therapy helps to prevent physical and also social sequelae. This includes functional therapy with passive-assistive movement of the upper extremities, especially the hand and finger joints, or joint protection training [69,70]. Parent/adolescent education activities are important for independent physical therapy [71]. As a result a higher degree of self-efficacy and – management can be achieved with important implications for a successful transition into adult rheumatology care later on.

#### 3.3.2. Physical activities

JIA patients show significant deficiencies in terms of everyday functionality and physical performance compared to healthy peers [72,73]. Exercise studies show that regular physical training has positive effects on endurance capacity [74], muscle strength [75], and mobility [76] in JIA patients. At the same time, exercise does not seem to correlate with disease activity [59], and pain is reduced by regular exercise [77]. Exercise should only be practiced in a relieving manner during phases of increased disease activity. In particular, exercise with high-stress components should be avoided. When the inactive phase of the disease begins, the patient may increase both the amount and intensity of exercise. Participation in school sports should be recommended without any restrictions.

#### 3.3.3. Psychological and social-educational support

The literature review did not identify any controlled studies on psychological or socio-educational interventions in children and adolescents with JIA. However, there are studies that provide grounded

evidence of a connection between “chronic illness and depression” [78]. The following recommendations are therefore based on expert opinions. Psychological problems and disorders can occur as a stress reaction to the disease itself or as an accompanying symptom independent of the disease and have a major influence on the (long-term) compliance of patients. In addition to disease-specific aspects (disease and therapy concept, compliance, medication aversion), therapy should also focus on aspects like personality, family, leisure time, school, planning for the future and circle of friends, in order to recognize a mutual influence and to be able to intercept disturbances therapeutically. Family involvement through educational and counseling interventions is important.

#### 4. Discussion

This update of the German guidelines on the management of JIA highlights evidence-based treatment options that were developed through an interdisciplinary consensus process. This present guideline complements the previous version of Dueckers et al. [4]. In particular, different categories of JIA are described individually and possible treatment options are outlined. While the discussion of reclassifying childhood arthritis is currently ongoing, the process of updating these guidelines dates back to 2019/2020, so the ILAR-criteria and corresponding ILAR-categories were taken as basis [79,80].

On the basis of available studies, a step-up approach in a treat-to-target context is presented (Fig. 2). Moreover, the central role of non-pharmacological treatment options was emphasized in this updated version by showing evidence from the literature, although high-quality evidence is scarce. Consensus conferences offered the opportunity to openly discuss and agree on recommendations for these important therapeutic aspects within an interdisciplinary expert group. As profound evidence is often lacking in these non-pharmacological – yet highly important – treatment aspects a multidisciplinary expert consensus formed a valid and responsible method to overcome this challenge.

In contrast to a comparable consensus-based guideline of the American College of Rheumatology (ACR) from 2019 [81], the German version provides a broader overview of the wide range of non-pharmacological treatment options. Regarding non-pharmacological interventions, the ACR guideline refers only to physical therapy and occupational therapy. There is another updated guideline on the management of JIA from Japan, but due to fundamental methodological differences it is not comparable [82].

One of the main limitations of the evidence-based approach of this guideline is that it is always outdated once published, since very recent studies cannot be included prospectively after a defined date. Furthermore, intriguing and innovative therapeutic concepts, such as JAK-inhibition, are not included, due to the lack of evidence in children and adolescents with JIA at the point of literature search [83]. These limitations may shed a rather conservative light on the updated recommendations summarized herein. Nevertheless, our main objective is to recommend safe and effective treatment options for this vulnerable patient group.

In summary, the results of an extensive, thorough and systematic literature review and an interdisciplinary consensus process regarding the therapy of juvenile idiopathic arthritis are presented and discussed. A core feature of these German Society of Pediatric Rheumatology recommendations is the focus on selected ILAR categories, including sJIA. Furthermore, the non-pharmacological treatment components, such as early psychological support, physiotherapy and finally the clear encouragement to participate in exercise and sport, are important features of these recommendations which aim at a further improvement of care and prognosis for children and adolescents with JIA.

#### Declaration of Competing Interest

Dirk Holzinger: Novartis and Sobi (speaker fees).

Christoph Deuter: research support by Affibody, Panoptes, Ursapharm; AbbVie, Alimera, Amgen, Novartis, Santen, Thea, UCB (speaker fees); consulting for Alimera.

Anton Hospach: Sobi, Novartis (speaker fees).

Prasad T. Oommen: Novartis (speaker fees and research support).

Catharina Schuetz: Novartis (research support).

Norbert Wagner: GlaxoSmithKline GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, RG Ärztefortbildung, Ges. für Information und Organization mbH, medupdate GmbH.

Tim Niehues: UpToDate.com (authorship fees), Reimbursement of travel expenses from: EMA (European Medicines Agency), PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS), JIR (Juvenile Inflammatory Cohort).

Michael Wachowsky: Biomarin Germany, Nuvasive Germany (reimbursement of travel expenses).

Klaus Tenbrock: Novartis foundation, Pfizer (IIT), MBS (IIT) (research grants); Advisory Board for Novartis, Pfizer, GSK.

Ariane Klein: Pfizer (speaker fees).

Claas Hinze: Pfizer (reimbursement of travel expenses), Novartis (advisory board).

Michael Jung: AquaFitness Akademie Hanau (consultancy).

Ivan Foldvari: Novartis, hexal, Medac, Lilly, Pfizer (advisory boards).

Kirsten Minden: Pfizer, Novartis (consultancy), Abbvie, Novartis, Pfizer, Roche, Initiative for the child with rheumatism (speaker fees); Medac (honoraria).

Tilmann Kallinich: Roche (speaker fees).

Karen Baltruschat, Gerd Ganser, Johannes-Peter Haas, Hans-Iko Huppertz, Arnold Illhardt, Kirsten Mönkemöller, Sonja Mrusek, Ulrich Neudorf, Gregor Dücker, Matthias Schneider, Philipp Schoof, Angelika Thon, Susanne Bloedt, Michael Hofer declare no conflict of interest.

#### Data availability

Data will be made available on request.

#### References

- [1] A. Ravelli, A. Consolaro, G. Horneff, et al., Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force, *Ann. Rheum. Dis.* 77 (6) (2018) 819–828, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213030>.
- [2] P. Hissink Muller, D.M.C. Brinkman, D. Schonenberg-Meinema, et al., Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naïve juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial, *Ann. Rheum. Dis.* 78 (1) (2019) 51–59, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213902>.
- [3] A. Consolaro, N. Ruperto, A. Bazzo, et al., Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum.* 61 (5) (2009) 658–666, <https://doi.org/10.1002/art.24516>.
- [4] G. Dueckers, N. Guellac, M. Arbogast, et al., Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis, *Clin. Immunol. Allergy* 142 (2) (2012) 176–193, <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.10.003>.
- [5] N. Guellac, T. Niehues, Interdisciplinary and evidence-based treatment guideline for juvenile idiopathic arthritis, *Klin. Padiatr.* 220 (6) (2008) 392–402, <https://doi.org/10.1055/s-0028-1086037>.
- [6] A. Magnani, A. Pistorio, S. Magni-Manzoni, et al., Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *J. Rheumatol.* 36 (3) (2009) 628–634, <https://doi.org/10.3899/jrheum.080560>.
- [7] J.F. Simard, M. Neovius, S. Hagelberg, J. Askling, Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study, *Arthritis Rheum.* 62 (12) (2010) 3776–3782, <https://doi.org/10.1002/art.27741>.
- [8] S.J.W. Shoop-Worrall, L. Kearsley-Fleet, W. Thomson, S.M.M. Verstappen, K. L. Hyrich, How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review, *Semin. Arthritis Rheum.* 47 (3) (2017) 331–337, <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.05.007>.
- [9] C.A. Wallace, E.H. Giannini, S.J. Spalding, et al., Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum.* 64 (6) (2012) 2012–2021, <https://doi.org/10.1002/art.34343>.
- [10] C.A. Wallace, S. Ringold, J. Bohsack, et al., Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis, *J. Rheumatol.* 41 (12) (2014) 2459–2465, <https://doi.org/10.3899/jrheum.140347>.
- [11] P.C.E. Hissink Muller, D.M.C. Brinkman, D. Schonenberg, et al., A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic juvenile idiopathic arthritis:

- initial 3-months results of the BeSt for kids-study. *Pediatr Rheumatol. Online J.* 15 (1) (2017) 11, <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0138-4>.
- [12] F. Zulian, G. Martini, D. Gobber, C. Agosti, C. Gigante, F. Zaccarello, Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatol. Oxf. Engl.* 42 (10) (2003) 1254–1259, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg358>.
- [13] F. Zulian, G. Martini, D. Gobber, M. Plebani, F. Zaccarello, P. Manners, Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial, *Rheumatol. Oxf. Engl.* 43 (10) (2004) 1288–1291, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh313>.
- [14] T. Beukelman, S. Ringold, T.E. Davis, et al., Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA registry, *J. Rheumatol.* 39 (9) (2012) 1867–1874, <https://doi.org/10.3899/jrheum.120110>.
- [15] A. Céspedes-Cruz, R. Gutiérrez-Suárez, A. Pistorio, et al., Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis, *Ann. Rheum. Dis.* 67 (3) (2008) 309–314, <https://doi.org/10.1136/ard.2007.075895>.
- [16] E.H. Giannini, J.T. Cassidy, E.J. Brewer, A. Shaikhov, A. Maximov, N. Kuzmina, Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis, *Semin. Arthritis Rheum.* 23 (1) (1993) 34–46, [https://doi.org/10.1016/s0049-0172\(05\)80025-3](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(05)80025-3).
- [17] F. Halle, A.M. Prieur, Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype, *Clin. Exp. Rheumatol.* 9 (3) (1991) 297–302.
- [18] M. Bulatović, M.W. Heijstek, M. Verkaasik, et al., High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score, *Arthritis Rheum.* 63 (7) (2011) 2007–2013, <https://doi.org/10.1002/art.30367>.
- [19] E.H.P. van Dijkhuizen, M. Bulatović, C. Alsaan, S.M.F. Pluijm, et al., Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study, *Pediatr Rheumatol. Online J.* 13 (2015) 5, <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0002-3>.
- [20] M.A. van Rossum, T.J. Fieleser, M.J. Franssen, et al., Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group, *Arthritis Rheum.* 41 (5) (1998) 808–816, doi:10.1002/1529-0131(199805)41:5<808::AID-ART6>3.0.CO;2-T.
- [21] M.A.J. van Rossum, R.M. van Soesbergen, M. Boers, et al., Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment, *Ann. Rheum. Dis.* 66 (11) (2007) 1518–1524, <https://doi.org/10.1136/ard.2006.064717>.
- [22] M.A. van Rossum, T.J. Fieleser, M.J. Franssen, et al., Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group, *Arthritis Rheum.* 41 (5) (1998) 808–816, doi:10.1002/1529-0131(199805)41:5<808::AID-ART6>3.0.CO;2-T.
- [23] H. Özdoğan, M. Turunç, B. Deringöl, S. Yurdakul, H. Yazici, Sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: a preliminary open trial, *J. Rheumatol.* 13 (1) (1986) 124–125.
- [24] B.M. Ansell, M.A. Hall, J.K. Loftus, et al., A multicentre pilot study of sulphasalazine in juvenile chronic arthritis, *Clin. Exp. Rheumatol.* 9 (2) (1991) 201–203.
- [25] L.F. Imundo, J.C. Jacobs, Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol.* 23 (2) (1996) 360–366.
- [26] E. Silverman, R. Mouy, L. Spiegel, et al., Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis, *N. Engl. J. Med.* 352 (16) (2005) 1655–1666, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041810>.
- [27] T.J.A. Lehman, Are withdrawal trials in paediatric rheumatic disease helpful? *Lancet Lond. Engl.* 372 (9636) (2008) 348–350, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60999-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60999-X).
- [28] S.J. Balevic, M.L. Becker, M. Cohen-Wolkowicz, L.E. Schanberg, Clinical trial Design in Juvenile Idiopathic Arthritis, *Paediatr. Drugs.* 19 (5) (2017) 379–389, <https://doi.org/10.1007/s40202-017-0244-2>.
- [29] D.J. Lovell, E.H. Giannini, A. Reiff, et al., Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric rheumatology collaborative study group, *N. Engl. J. Med.* 342 (11) (2000) 763–769, <https://doi.org/10.1056/NEJM200003163421103>.
- [30] D.J. Lovell, A. Reiff, N.T. Bowite, et al., Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 58 (5) (2008) 1496–1504, <https://doi.org/10.1002/art.23427>.
- [31] F.H.M. Prince, M. Twilt, R. ten Cate, et al., Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register, *Ann. Rheum. Dis.* 68 (5) (2009) 635–641, <https://doi.org/10.1136/ard.2007.087411>.
- [32] J. Swart, G. Giancane, G. Horneff, et al., Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries, *Arthritis. Res. Ther.* 20 (1) (2018) 285, <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1780-z>.
- [33] K. Minden, M. Niewerth, A. Zink, et al., Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO, *Rheumatol. Oxf. Engl.* 51 (8) (2012) 1407–1415, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes019>.
- [34] G. Horneff, R. Burgos-Vargas, T. Constantin, et al., Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 12 of the CLIPPER study, *Ann. Rheum. Dis.* 73 (6) (2014) 1114–1122, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203046>.
- [35] G. Horneff, I. Foeldvari, K. Minden, et al., Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study, *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ.* 67 (8) (2015) 2240–2249, <https://doi.org/10.1002/art.39145>.
- [36] R. Burgos-Vargas, S.M.L. Tse, G. Horneff, et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis, *Arthritis Care Res.* 67 (11) (2015) 1503–1512, <https://doi.org/10.1002/acr.22657>.
- [37] A.V. Ramanan, A.D. Dick, A.P. Jones, et al., Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis, *N. Engl. J. Med.* 376 (17) (2017) 1637–1646, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614160>.
- [38] J. Klotzsch, M. Niewerth, J.P. Haas, et al., Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA), *Ann. Rheum. Dis.* 75 (5) (2016) 855–861, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-annrheumdis-2014-206747>.
- [39] H. Schmeling, G. Horneff, Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatol. Oxf. Engl.* 44 (8) (2005) 1008–1011, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh658>.
- [40] H.I. Brunner, N. Ruperto, N. Tzaribachev, et al., Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial, *Ann. Rheum. Dis.* 77 (1) (2018) 21–29, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210456>.
- [41] N. Ruperto, D.J. Lovell, P. Quartier, et al., Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial, *Lancet Lond. Engl.* 372 (9636) (2008) 383–391, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60998-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60998-8).
- [42] D.J. Lovell, N. Ruperto, R. Mouy, et al., Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years, *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ.* 67 (10) (2015) 2759–2770, <https://doi.org/10.1002/art.39234>.
- [43] N. Ruperto, D.J. Lovell, T. Li, et al., Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res.* 62 (11) (2010) 1542–1551, <https://doi.org/10.1002/acr.20283>.
- [44] F. De Benedetti, H.I. Brunner, N. Ruperto, et al., Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, *N. Engl. J. Med.* 367 (25) (2012) 2385–2395, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa112802>.
- [45] N. Ruperto, H.I. Brunner, P. Quartier, et al., Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, *N. Engl. J. Med.* 367 (25) (2012) 2396–2406, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205099>.
- [46] Y. Inaba, R. Ozawa, T. Imagawa, et al., Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment, *Ann. Rheum. Dis.* 70 (9) (2011) 1693–1695, <https://doi.org/10.1136/ard.2010.145359>.
- [47] C. Aoki, Y. Inaba, H. Choe, et al., Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, *J. Rheumatol.* 41 (6) (2014) 1171–1177, <https://doi.org/10.3899/jrheum.130924>.
- [48] F. De Benedetti, H. Brunner, N. Ruperto, et al., Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial, *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ.* 67 (3) (2015) 840–848, <https://doi.org/10.1002/art.38984>.
- [49] H.I. Brunner, N. Ruperto, Z. Zuber, et al., Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial, *Ann. Rheum. Dis.* 74 (6) (2015) 1110–1117, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205351>.
- [50] S. Yokota, Y. Itoh, T. Morio, et al., Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan, *Ann. Rheum. Dis.* 75 (9) (2016) 1654–1660, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207818>.
- [51] P. Quartier, F. Allantaz, R. Cimaz, et al., A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial), *Ann. Rheum. Dis.* 70 (5) (2011) 747–754, <https://doi.org/10.1136/ard.2010.134254>.
- [52] S.J. Vastert, W. de Jager, B.J. Noordman, et al., Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study, *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ.* 66 (4) (2014) 1034–1043, <https://doi.org/10.1002/art.38296>.
- [53] P.A. Nigrovic, M. Mannion, F.H.M. Prince, et al., Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series, *Arthritis Rheum.* 63 (2) (2011) 545–555, <https://doi.org/10.1002/art.30128>.
- [54] I. Becker, G. Horneff, Risk of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients associated with tumor necrosis factor inhibitors and disease activity in the German biologics in pediatric rheumatology registry, *Arthritis Care Res.* 69 (4) (2017) 552–560, <https://doi.org/10.1002/acr.22961>.
- [55] P. Diak, I. Siegel, L. La Grenade, L. Choi, S. Lemery, A. McMahon, Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration, *Arthritis Rheum.* 62 (8) (2010) 2517–2524, <https://doi.org/10.1002/art.27511>.

- [56] T. Beukelman, K. Haynes, J.R. Curtis, et al., Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment, *Arthritis Rheum.* 64 (4) (2012) 1263–1271, <https://doi.org/10.1002/art.34348>.
- [57] G. Horneff, A. Klein, P.T. Oommen, et al., Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER registry, *Clin. Exp. Rheumatol.* 34 (6) (2016) 1113–1120.
- [58] D. Singh-Grewal, V. Wright, O. Bar-Or, B.M. Feldman, Pilot study of fitness training and exercise testing in polyarticular childhood arthritis, *Arthritis Rheum.* 55 (3) (2006) 364–372, <https://doi.org/10.1002/art.21996>.
- [59] O.T.H.M. Lelieveld, W. Armbrust, M.A. van Leeuwen, et al., Physical activity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum.* 59 (10) (2008) 1379–1384, <https://doi.org/10.1002/art.24102>.
- [60] M. Erhart, A. Weimann, M. Bullinger, M. Schulte-Markwort, U. Ravens-Sieberer, Psychological comorbidity in children and adolescents with chronic somatic diseases, *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 54 (1) (2011) 66–74, <https://doi.org/10.1007/s00103-010-1190-0>.
- [61] M. Niewerth, K. Minden, J. Klotzsch, G. Horneff, Therapy of juvenile idiopathic arthritis in early adulthood with biologics: transition from pediatric to adult care, *Z. Rheumatol.* 73 (6) (2014) 532–540, <https://doi.org/10.1007/s00393-014-1378-z>.
- [62] A. Laque Ramos, F. Hoffmann, K. Albrecht, J. Klotzsch, A. Zink, K. Minden, Transition to adult rheumatology care is necessary to maintain DMARD therapy in young people with juvenile idiopathic arthritis, *Semin. Arthritis Rheum.* 47 (2) (2017) 269–275, <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.05.003>.
- [63] P.T. Jensen, J. Karmes, K. Jones, et al., Quantitative evaluation of a pediatric rheumatology transition program, *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 13 (2015) 17, <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0013-0>.
- [64] E. Stringer, R. Scott, D. Mosher, et al., Evaluation of a rheumatology transition clinic, *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 13 (2015) 22, <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0016-x>.
- [65] K.L. Shaw, T.R. Southwood, J.E. McDonagh, British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology. Young people's satisfaction of transitional care in adolescent rheumatology in the UK, *Child Care Health Dev.* 33 (4) (2007) 368–379, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00698.x>.
- [66] P.N. Mallison, S.M. Bennett, M. MacKinnon, et al., Physical fitness and its relationship to other indices of health status in children with chronic arthritis, *J. Rheumatol.* 23 (6) (1996) 1059–1065.
- [67] S.E. Klepper, Effects of an eight-week physical conditioning program on disease signs and symptoms in children with chronic arthritis, *Arthritis Care Res. Off. J. Arthritis Health Prof. Assoc.* 12 (1) (1999) 52–60, [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199902\)12:1<52::aid-art9>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199902)12:1<52::aid-art9>3.0.co;2-x).
- [68] H. Epps, L. Ginnelly, M. Udey, et al., Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis, *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* 9 (39) (2005), <https://doi.org/10.3310/hta9390> iii-iv, ix-x, 1–59.
- [69] M. Powell, M. Seid, L.S. Sazer, Efficacy of custom foot orthotics in improving pain and functional status in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial, *J. Rheumatol.* 32 (5) (2005) 943–950.
- [70] L. Brosseau, K. Toupin-April, G. Wells, et al., Ottawa panel evidence-based clinical practice guidelines for foot care in the management of juvenile idiopathic arthritis, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 97 (7) (2016) 1163–1181.e14, <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.11.011>.
- [71] E. Tarakci, I. Yeldan, S.N. Baydoğan, S. Olgar, O. Kasapcopur, Efficacy of a land-based home exercise programme for patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, controlled, single-blind study, *J. Rehabil. Med.* 44 (11) (2012) 962–967, <https://doi.org/10.2340/16501977-1051>.
- [72] E.W. Broström, A.C. Esbjörnsson, J. von Heideken, M.D. Iversen, Gait deviations in individuals with inflammatory joint diseases and osteoarthritis and the usage of three-dimensional gait analysis, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 26 (3) (2012) 409–422, <https://doi.org/10.1016/j.bberh.2012.05.007>.
- [73] M. Hartmann, F. Kreuzpointner, R. Haefner, H. Michels, A. Schwirtz, J.P. Haas, Effects of juvenile idiopathic arthritis on kinematics and kinetics of the lower extremities call for consequences in physical activities recommendations, *Int. J. Pediatr.* 2010 (2010), 835984, <https://doi.org/10.1155/2010/835984>.
- [74] O.T.H.M. Lelieveld, W. Armbrust, J.H.B. Geertzen, et al., Promoting physical activity in children with juvenile idiopathic arthritis through an internet-based program: results of a pilot randomized controlled trial, *Arthritis Care Res.* 62 (5) (2010) 697–703, <https://doi.org/10.1002/acr.20085>.
- [75] C. Van Oort, S.M. Tupper, A.M. Rosenberg, J.P. Farthing, A.D. Baxter-Jones, Safety and feasibility of a home-based six week resistance training program in juvenile idiopathic arthritis, *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 11 (1) (2013) 46, <https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-46>.
- [76] M. Doğru Aptı, Ö. Kasapcopur, M. Mengi, G. Öztürk, G. Metin, Regular aerobic training combined with range of motion exercises in juvenile idiopathic arthritis, *Biomed. Res. Int.* 2014 (2014), 748972, <https://doi.org/10.1155/2014/748972>.
- [77] T.M. Mendonça, M.T. Terret, C.H. Silva, et al., Effects of Pilates exercises on health-related quality of life in individuals with juvenile idiopathic arthritis, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94 (11) (2013) 2093–2102, <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.05.026>.
- [78] M. Erhart, A. Weimann, M. Bullinger, M. Schulte-Markwort, U. Ravens-Sieberer, Psychological comorbidity in children and adolescents with chronic somatic diseases, *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 54 (1) (2011) 66–74, <https://doi.org/10.1007/s00103-010-1190-0>.
- [79] R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners, et al., International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, *Edmonton, 2001, J. Rheumatol.* 31 (2) (2004) 390–392.
- [80] P.A. Nigrovic, R.A. Colbert, V.M. Holers, et al., Biological classification of childhood arthritis: roadmap to a molecular nomenclature, *Nat. Rev. Rheumatol.* 17 (5) (2021) 257–269, <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00590-6>.
- [81] S. Ringold, S.T. Angeles-Han, T. Beukelman, et al., 2019 American College of rheumatology/arthritis foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis, *Arthritis Care Res.* 71 (6) (2019) 717–734, <https://doi.org/10.1002/acr.23870>.
- [82] N. Okamoto, S. Yokota, S. Takei, et al., Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018, *Mod. Rheumatol.* 29 (1) (2019) 41–59, <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1514724>.
- [83] N. Ruperto, H.I. Brunner, O. Synoverska, et al., Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial, *Lancet Lond. Engl.* 398 (10315) (2021) 1984–1996, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01255-1).
- [84] G.S. Schuler, S. Yasin, B. Carey, et al., Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors, *Arthritis Rheum.* 71 (11) (2019) 1943–1964, <https://doi.org/10.1002/art.41073>.
- [85] V.E. Saper, G. Chen, G.H. Deutsch, et al., Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis, *Ann. Rheum. Dis.* 78 (2019) 1722–1731, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216040>.





## Osteochondritis dissecans shows a severe course and poor outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis: a matched pair study of 22 cases

Hannes Kubo<sup>1</sup> · Prasad Thomas Oommen<sup>2</sup> · Martin Hufeland<sup>1</sup> · Philipp Heusch<sup>3</sup> · Hans-Juergen Laws<sup>2</sup> · Ruediger Krauspe<sup>1</sup> · Hakan Pilge<sup>1</sup>

Received: 29 May 2018 / Accepted: 7 July 2018 / Published online: 10 July 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

### Abstract

Juvenile osteochondritis dissecans (JOCD) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) are both common diseases which may affect joints and bony structures in pediatric patients. In some cases, JOCD and JIA occur at the same time. In this study, the course of JOCD in patients with JIA was therefore evaluated to provide possible recommendations for further treatment opportunities and control examinations. From 06/2012 to 03/2018 55 children with JOCD with or without JIA were examined. Inclusion criteria were: (1) age  $\leq 16$  years, (2) diagnosis of a JOCD with or without JIA and (3) two routine MRI controls. The JOCD evaluation based on the classification according to Bruns and the measurement of the largest extent via MRI. 18 of these 55 children met our criteria: 11 JOCD findings of 7 patients with JIA (group A) were matched according to age and localization of JOCD to 11 patients without JIA (group B). Mean age of disease onset of JIA was 8.2 years (oligo JIA) and of JOCD 11.6 years. The mean time follow-up was 17.7 months. At all observation time points more JOCD findings (with stage III<sup>o</sup> and IV<sup>o</sup>, respectively) along with a significant deterioration was seen in group A compared to group B. The comparison of the last MRI control between group A and group B shows a significant smaller defect size (decrease of 54.5%,  $p=0.028$ ) in group B ( $97.9 \pm 48.9 \text{ mm}^2$ ) as in group A ( $185.1 \pm 102.9 \text{ mm}^2$ ). In comparison of first ( $169.7 \pm 84.2 \text{ mm}^2$ ) and last MRI ( $97.9 \pm 48.9 \text{ mm}^2$ ) a significant decrease in lesion size of JOCD in group B was seen (decrease of 58.4%,  $p=0.048$ ). Patients with JIA show a more progressive and severe course of JOCD. Therefore, we recommend (1) the early use of MRI in patients with JIA and persistent joint pain to detect potential JOCD and (2) in presence of JIA and JOCD regular MRI follow-up controls to identify deteriorating JOCD findings and prevent early joint destruction in pediatric patients.

**Keywords** Osteochondritis dissecans · Juvenile idiopathic arthritis · MRI · Progress

Hannes Kubo and Prasad Thomas Oommen contributed equally to this work.

✉ Hannes Kubo  
hannes.kubo@med.uni-duesseldorf.de  
Prasad Thomas Oommen  
Prasad.Oommen@med.uni-duesseldorf.de  
Martin Hufeland  
Martin.Hufeland@med.uni-duesseldorf.de  
Philipp Heusch  
Philipp.Heusch@med.uni-duesseldorf.de  
Hans-Juergen Laws  
Laws@med.uni-duesseldorf.de  
Ruediger Krauspe  
Ruediger.Krauspe@med.uni-duesseldorf.de

Hakan Pilge  
Hakan.Pilge@med.uni-duesseldorf.de

- <sup>1</sup> Department of Orthopaedics, Medical Faculty, University of Duesseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Duesseldorf, Germany
- <sup>2</sup> Department of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Medical Faculty, Centre for Child and Adolescent Health, University of Duesseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Duesseldorf, Germany
- <sup>3</sup> Department of Radiology, Medical Faculty, University of Duesseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Duesseldorf, Germany

## Introduction

Osteochondritis dissecans (OCD) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) may occur independently or at the same time. However, in case of a concomitant occurrence the questions of cause and course are still unanswered.

OCD is subdivided into a more common juvenile form (JOCD)—in case of open growth plates—and a rare adult form (AOCD)—after closing of the growth plates [1]. Here, females are affected twice as often as males [2].

JOCD is defined as an aseptic bone necrosis of subchondral bone with or without involvement of the overlying cartilage. The exact pathogenesis of JOCD is not clearly understood. Disorders of the bone–cartilage metabolism with circulatory disorders of the affected area are mentioned as possible cause for development of a JOCD. These disorders could be triggered by a single trauma or repetitive traumata. Other risk factors include short stature, meniscus lesions and disc meniscus [3–5].

Clinically, JOCD appears with pain, later with swelling and entrapment—usually in case of free joint bodies. Further diagnostic measures include X-ray, MRI (Arthro-MRI) and arthroscopy [6–8]. In MRI examinations, the determination and evaluation according to Bruns is a well-established method to classify JOCD [9]. Bruns divides stage I: bone bruise and edema, stage II: osteolysis and sclerosis, stage III: partial loosening and subchondral fluid and stage IV: joint mouse, empty defect and/or loose body. Therapy modalities depend on stage of JOCD and encompass conservative and surgical options (Table 1) [5, 10]. Higher age, impact sport and an atypical localization have been shown to be prognostically unfavorable [2].

JIA is the most common pediatric inflammatory joint disease and is defined as arthritis of children under the age of 16 years with persistent arthritis for at least 6 weeks [11]. According to the classification of the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) JIA is subdivided into seven subtypes [12]. It therefore consists of a heterogeneous group with a broad range of intra- and extra-articular involvement. The pathogenesis of the JIA has also not been clarified. Traditionally it is seen as autoimmune disease as

the involvement of the adaptive immune system, genetic and environmental factors are being discussed [13, 14].

In addition to clinical examinations, diagnosis is carried out by examining laboratory inflammatory parameters as well as imaging modalities such as ultrasound as well as MRI to assess and grade articular and bony involvement.

The pharmacological therapy consists of anti-inflammatory drugs (NSAIDs), intra-articular and systemic steroids, non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (nb-DMARDs) as methotrexate and biological DMARDs [15–17].

In some cases, JOCD and JIA may occur at the same time. Especially patients with JIA and persistent joint pain without clear clinically comprehensible explanation should be assessed in respect of JOCD [18] by means of X-ray and MRI. Up to date however, no study has evaluated, whether JIA or its therapy effect the course of JOCD or not. Therefore, in this study the course of JOCD in patients with JIA was compared to age and localization matched patients without JIA. We hypothesize that the presence of a simultaneous JIA has a negative effect on the course of JOCD.

## Methods and materials

### Patients

From 06/2012 to 03/2018, we evaluated 55 consecutive children with JOCD with JIA (group A) and without JIA (group B) in a retrospective matched pair study design.

Inclusion criteria were: (1) children aged  $\leq 16$  years, (2) diagnosis of JOCD with or without JIA and (3) presence of minimum two routine MRI control examinations after initial MRI. Group A was matched according to age and localization of JOCD lesions to group B. 18 of 55 children with JOCD and with or without JIA met the inclusion criteria. Seven of those were treated for both JOCD and JIA while the remaining 11 had only JOCD. 11 JOCD lesions of 11 only-JOCD patients were compared with 11 JOCD lesions of 7 JOCD + JIA patients. The remaining 37 patients were excluded as they were only treated for JOCD without JIA

**Table 1** Classification of juvenile osteochondritis dissecans (JOCD) findings according to Bruns and therapy recommendations

|      | MRI findings                                      | Therapy recommendations                                                             |
|------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I°   | Bone bruise and edema                             | Conservative (period of rest for sports, relief, physiotherapy, quiet position)     |
| II°  | Osteolysis and sclerosis                          | Conservative (period of rest for sports, relief, physiotherapy, quiet position)     |
| III° | Partial loosening and subchondral fluid and stage | Surgical (Pridie technique, refixation, microfracturing, cartilage transplantation) |
| IV°  | Joint mouse, empty defect and/or loose body       | Surgical (Pridie technique, refixation, microfracturing, cartilage transplantation) |

and did not match the inclusion criteria for comparison to the JIA group.

Patients with JOCD due to chemotherapy or other medication affecting blood coagulation were excluded.

## Methods

Evaluated were (1) mean age at diagnosis of JOCD and JIA; (2) time from onset of JIA to JOCD; (3) gender; (4) localization of JOCD; (5) affected side; (6) operative intervention and (7) follow-up controls. The JOCD lesions were analyzed on routine MRI controls and classified according to Bruns into stage I–IV (Table 1). Furthermore, the size of JOCD lesions was measured in all MRI examinations in sagittal and coronal plane. This was performed unblinded by an experienced pediatric rheumatologist.

## Radiological examinations

All MR imaging examinations were performed with a 1.5-T MR imaging unit (Magnetom Avanto; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) by using an eight-channel transmit/receive knee array coil (In Vivo, Gainesville, FL, USA). All patients were examined in the supine position. The knee, elbow and ankle joint were stabilized in neutral rotation and extended in the center of the coil using sponges and adjustable straps. The imaging protocol comprised an axial FS proton density sequence, a sagittal FS proton density sequence, a coronal FS proton density sequence and a sagittal T1-weighted turbo-spin-echo (TSE) sequence. For measurement of the defect size the coronal FS proton density sequence and the sagittal T1-TSE sequence were used.

## Statistical analysis

Results are presented as mean or median  $\pm$  SD or SEM. Statistical significance was calculated by the unpaired Student's *t* test. In cases where data were not normally distributed and/or the variances were not homogeneous (Shapiro test) the significance was calculated by Mann–Whitney rank sum test, using IBM SPSS Statistics Version 25. *p* values  $< 0.05$  were considered significant.

## Approval of the ethics committee

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The ethics committee of the University of Duesseldorf, Medical Faculty, approved this study (Registration number 6237R).

## Results

We examined 11 JOCD lesions in 7 patients with JIA (group A) which were compared to 11 JOCD lesions of 11 pediatric patients with JOCD without JIA (group B). In one case, a matched pair was not possible due to rare localization of the JOCD in the tibia plateau. 12 children were male and 6 were female (Table 2).

The mean age of disease onset of JIA was 8.5 years (SD 1.5, range 6–11 years) (Table 2). The mean age at diagnosis of JOCD of all patients was 11.6 years (SD 2.1, range 9–16), in children with JIA 11.5 years (SD 2.4, range 9–16 years) and without JIA 11.6 years (SD 1.8, range 10–14 years). The average time of diagnosis of JOCD of pediatric patients with JIA was 3.2 years (SD 3.4, range 0–9 years). The mean follow-up to the second MRI was 5.6 months (SD 2.5, range 2–13 months) and of the last MRI 17.7 months (SD 8.7, range 5–36 months). The prior therapy of JIA patients is shown in Table 3.

In seven cases (58.3%) JOCD lesions of group A were seen in the lateral femur condyle (LFC), in two cases (16.7%) in the medial femur condyle (MFC), and one each (8.3%) in the talus, capitulum humeri and the tibia plateau. The affected side was in 54.5% of the cases right.

At time point of diagnosis of JOCD, MRI findings stage I° according to Bruns were only seen in group B (2/11). Furthermore, stage II° was determined in 4/11 cases in group A and in 6/11 in group B, stage III° in 3/11 cases of group A and in 2/11 in group B, stage IV° findings were seen in 4/11 findings of group A and in 1/11 of group B (Fig. 2). The evaluation of the second and last MRI also showed more JOCD lesions with stage III° and IV° in group A compared to group B. However, the results of group A even deteriorated in 3/11 cases. In contrast to this, the results of group B had a tendency to improve (3/11) (Figs. 1, 2).

At the time point of diagnosis of JOCD and at the time of the second MRI, the measurements of the area of JOCD show no significant difference [first MRI: group A: mean  $169.7 \pm 84.2$  mm<sup>2</sup> (median 135) vs. group B: mean  $153.8 \pm 55.2$  mm<sup>2</sup> (median 140) and second MRI: group A: mean  $186.3 \pm 94.3$  mm<sup>2</sup> (median 164) vs. group B: mean  $149.8 \pm 57.2$  mm<sup>2</sup> (median 140)]. However, at the time point of the last MRI a significant smaller defect size of JOCD lesions of the non-JIA group (group B) [mean  $97.9 \pm 48.9$  mm<sup>2</sup> (median 106)] compared to the JIA group (group A) mean  $185.1 \pm 102.9$  mm<sup>2</sup> (median 143) was observed ( $p = 0.028$ , total decrease of 54.5%) (Fig. 3). In comparison of first and last MRI a significant decrease of the affected area in group B was seen ( $p = 0.048$ , total decrease of 58.4%). In contrast, the largest defect size of group A remained at the same level during this period (Fig. 3).

**Table 2** Matched pair 1–11

| Match | Localization of JOCD | Mean age JOCD | JIA | JIA subtype | Mean age JIA | Gender | Side | JOCD 1st MRI | JOCD 2nd MRI | JOCD last MRI | FU in months | OP |
|-------|----------------------|---------------|-----|-------------|--------------|--------|------|--------------|--------------|---------------|--------------|----|
| 1     | Cap. humeri          | 13            | y   | per.-oligo  | 7            | m      | r    | 4            | 4            | 4             | 26           | y  |
| 1     | Cap. humeri          | 14            | n   | –           |              | m      | r    | 4            | 4            | 4             | 27           | y  |
| 2     | Talus                | 11            | y   | n. class.   | 6            | m      | r    | 3            | 3            | 3             | 36           | y  |
| 2     | Talus                | 12            | n   | –           |              | m      | r    | 1            | 2            | 2             | 13           | n  |
| 3     | MFC                  | 10            | y   | per.-oligo  | 7            | f      | l    | 2            | 2            | 2             | 20           | y  |
| 3     | MFC                  | 10            | n   | –           |              | f      | r    | 2            | 2            | 1             | 18           | y  |
| 4     | MFC                  | 10            | y   | per.-oligo  | 9            | m      | l    | 2            | 3            | 2             | 24           | n  |
| 4     | MFC                  | 11            | n   | –           |              | m      | r    | 2            | 2            | 2             | 16           | y  |
| 5     | LFC                  | 10            | y   | per.-oligo  | 9            | m      | l    | 3            | 3            | 3             | 24           | n  |
| 5     | MFC                  | 10            | n   | –           |              | f      | r    | 1            | 2            | 2             | 12           | n  |
| 6     | LFC                  | 10            | y   | per.-oligo  | 9            | m      | l    | 2            | 2            | 3             | 22           | n  |
| 6     | LFC                  | 10            | n   | –           |              | m      | l    | 2            | 2            | 2             | 5            | n  |
| 7     | LFC                  | 16            | y   | per.-oligo  | 10           | f      | l    | 3            | 3            | 3             | 17           | y  |
| 7     | MFC                  | 14            | n   | –           |              | m      | r    | 2            | 3            | 1             | 8            | n  |
| 8     | LFC                  | 11            | y   | per.-oligo  | 11           | f      | l    | 2            | 3            | 3             | 7            | n  |
| 8     | MFC                  | 13            | n   | –           |              | m      | r    | 3            | 3            | 3             | 13           | y  |
| 9     | LFC                  | 16            | y   | per.-oligo  | 7            | f      | r    | 4            | 4            | 4             | 19           | y  |
| 9     | MFC                  | 14            | n   | –           |              | m      | l    | 3            | 3            | 2             | 35           | y  |
| 10    | LFC                  | 10            | y   | per.-oligo  | 10           | f      | r    | 4            | 4            | 4             | 20           | n  |
| 10    | MFC                  | 10            | n   | –           |              | f      | r    | 2            | 2            | 2             | 9            | n  |
| 11    | LFC                  | 9             | y   | per.-oligo  | 8            | m      | l    | 4            | 4            | 4             | 6            | y  |
| 11    | LFC                  | 10            | n   | –           |              | m      | l    | 2            | 1            | 1             | 13           | n  |

JOCD juvenile osteochondritis dissecans, Cap. humeri capitulum humeri, MFC medial femur condyle, LFC lateral femur condyle, JIA juvenile idiopathic arthritis, y yes, n no, JIA st JIA subtype, per.-oligo persistent oligoarthritis, ext.-oligo extended oligoarthritis, n. class. not classified, m male, f female, r right, l left, JOCD stage according to Bruns, FU follow-up, OP operation

**Table 3** Characteristics of JIA–JOCD patients

| Patient | JIA subtype          | LAB       | Disease duration at JOCD onset (months) | Therapy prior to JOCD                               |
|---------|----------------------|-----------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1       | ext.-oligo.+ uveitis | ANA+, RF– | 78                                      | MTX, IAS: 3 × knee left, 3 × knee right; IV-MP: 2 × |
| 2       | per.-oligo           | ANA+, RF– | 0                                       | MTX, IAS: 1 × knee left, 1 × knee right, pred.; p.o |
| 3       | per.-oligo           | ANA+, RF– | 8                                       | MTX, IAS: 1 × knee left, 2 × knee right, pred.; p.o |
| 4       | n. class.            | Unknown   | 8                                       | Unknown                                             |
| 5       | per.-oligo           | ANA+, RF– | 22                                      | IAS: 2 × knee left                                  |
| 6       | n. class.            | ANA+, RF– | 117                                     | MTX, IAS: 7 × knee right, 3 × knee left, IV-MP: 1 × |
| 7       | per.-oligo           | ANA+, RF– | 64                                      | IAS: 1 × elbow right                                |

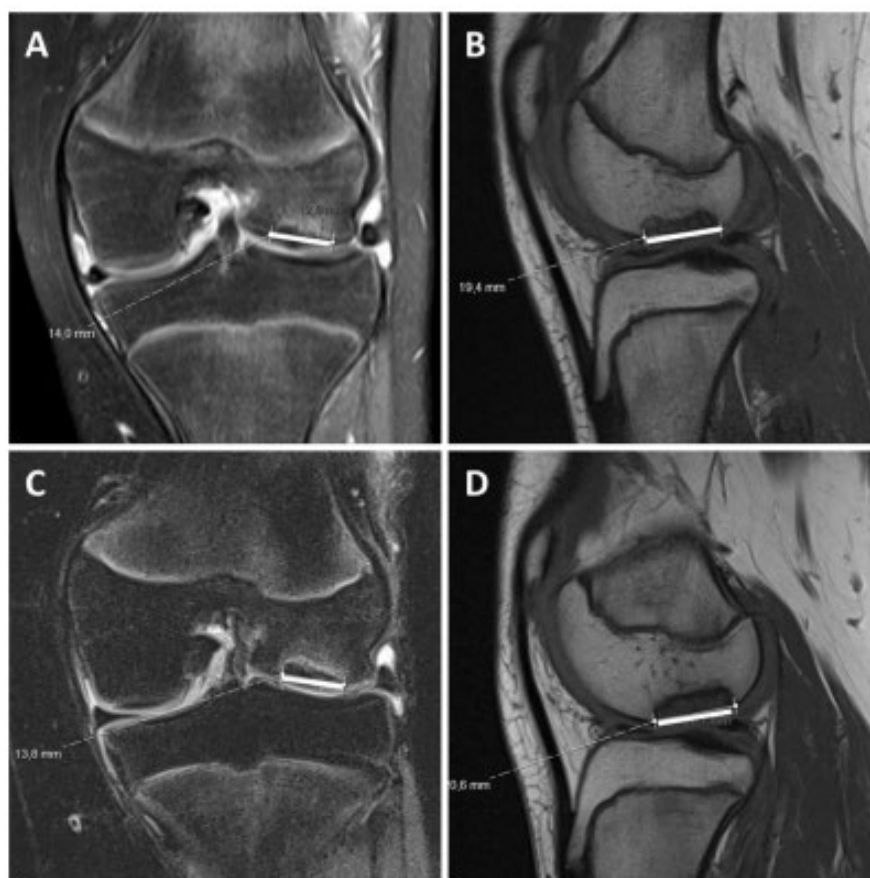
per.-oligo persistent oligoarthritis, ext.-oligo extended oligoarthritis, ANA antinuclear antibodies, RF rheumatoid factor, MTX methotrexate, IAS intra-articular steroids, IV-MP intravenous methylprednisolone, pred.: p.o. prednisolone per os

In 50% of cases, stage and symptom-dependent surgical therapy was performed (antegrade drilling: 18.2%, retrograde drilling: 22.7%, other surgical treatment: 9.1%). 6/11 cases with JOCD and JIA underwent surgery (stage IV: 3/4, III: 2/5 and II: 1/2). 5/11 cases with JOCD and without JIA were operated (stage IV: 1/1, III: 1/1, II: 2/6 and I: 1/3).

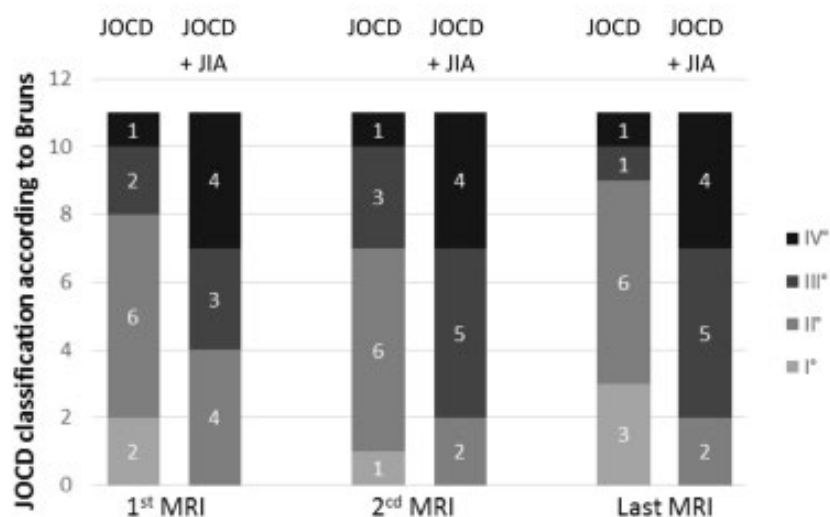
## Discussion

In our study of patients with juvenile osteochondritis dissecans, we demonstrate for the first time that both—stage and size—of JOCD findings at time point of diagnosis show poorer results in patient with JIA compared

**Fig. 1** Measurement of defect size in coronal FS proton density sequence and sagittal T1-TSE sequence (white lines); **a, b** juvenile osteochondritis dissecans (JOCD) lesions in the lateral femur condyle of a 11 year old girl from group A: defect size: 271.6 mm<sup>2</sup>, **c, d** JOCD findings of the same girl follow-up after 10 months: defect size: 284.3 mm<sup>2</sup>



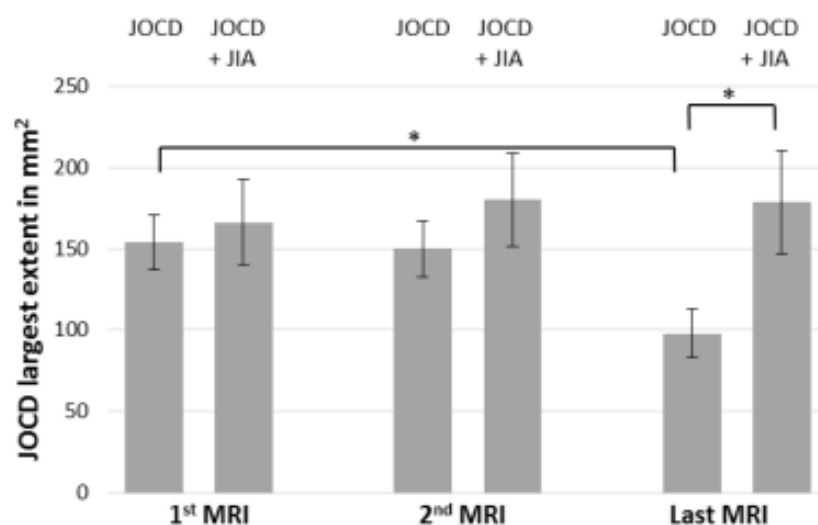
**Fig. 2** Juvenile osteochondritis dissecans (JOCD) classification according to Bruns in stage I–IV; comparison of JOCD without juvenile idiopathic arthritis (JIA) vs. JOCD with JIA at time of diagnosis (first MRI), second MRI and last MRI;  $n = 22$



to patients who show no comorbidity. Furthermore, the course of JOCD in JIA patients seems to be more progressive and extended over time. Here, evaluations of the MRI

according to Bruns and size measurements showed higher stages and a larger size of the JOCD findings of group A compared to group B.

**Fig. 3** Measurements of the defect size as mean value with SEM, comparison of juvenile osteochondritis dissecans (JOCD) without juvenile idiopathic arthritis (JIA) vs. JOCD with JIA at time of diagnosis (first MRI), second MRI and last MRI; in comparison of the last MRI: significant decrease of defect size of group B vs. group A (\* $p=0.028$ ), in comparison of first and last MRI significant decrease of affected area in group B (\* $p=0.048$ );  $n=22$



Interestingly, in our study an atypical localization of JOCD manifestation was seen in the JIA group. The most common localization of JOCD in otherwise healthy patients is the medial femur condyle (MFC) (70%), followed by the lateral femur condyle (LFC) (16%), talus, elbow and other localizations [2]. In the case of MFC, shear forces—especially in sports activities—are suspected to be the cause for development of JOCD. However, in our study, the LFC is the most commonly affected region (58.3%) in the JIA group. This observation is in accordance to results of the study of Kröger et al. which also show a large number of JOCD in the LFC [18]. In this context, other mechanisms seem to be the cause of JOCD in this patient group. In patients with JIA a reduction of the joint cartilage thickness could be observed [19]. Here, in comparison of polyarticular, systemic and oligoarticular JIA to healthy patients, a further decrease in cartilage thickness was found. As cause for this decrease inflammatory processes are suspected. It may be speculated that there is a connection of smaller cartilage thickness and the underlying osteochondral unit which could be the cause of the development of JOCD. In our study, the children were mainly affected by oligoarticular JIA. Furthermore, it is known that levels of inflammatory mediators and cytokines like TNF- $\alpha$  and interleukin-6 (IL-6) are increased in patients with JIA [20]. Elevated levels of IL-6 were detected in studies of human osteoarthritic cartilage-bone-tissue and synovia [21, 22]. Here, IL-6 and other inflammatory cytokines are assigned a role in the development of osteoarthritis (OA) in laboratory tests. Likewise, it could also be shown that IL-6 is involved in osteoarthritic cartilage destruction in mice [23]. Ryu et al. postulate that antibodies to the receptor of IL-6 could be a potential factor for therapy of OA. In some cases, these antibodies are already used for the therapy in certain subtypes of JIA [24–26] as well as in rheumatoid

arthritis [27]. Here a possible connection between inflammatory cytokines and the development of a JOCD in patients with JIA might be discussed. Further prospective studies with a thorough analysis of synovial tissue, fluid and JOCD tissue of patients with JOCD and JIA may provide evidence.

Another explanation could be the occurrence of osteochondral lesions secondary to intra-articular or systemic corticosteroids, which are standard of care in the therapy of rheumatic diseases [28]. Here, different mechanisms may be brought into play. On the one hand, a damaging effect of corticosteroids on joints is described in the animal model [29, 30]. On the other hand, other studies did not show a negative effect of corticosteroids on articular cartilage in osteoarthritis and JIA patients [31]. Remarkably, group A (with mainly oligoarthritis) of our study had a late onset of JIA with a mean age of 8.5 years. Typically, the mean age at diagnosis of patients with ANA-positive oligoarthritis is lower and runs in early childhood. This may indicate that late onset of JIA in children with oligoarticular arthritis may be a risk factor for developing a JOCD in the course of disease.

In children with JIA, ultrasound examinations, MRI and conventional radiographs are well-established and often used methods to evaluate the joint and the cartilage [32, 33]. However, ultrasound has disadvantages in the assessment of deeper structures, e.g., the evaluation of subchondral bone, edema, etc., is not possible. In case of probable or suspected JOCD, MRI examinations are more suitable than ultrasound examinations. By means of MRI studies JOCD can be classified and according treatment can be performed (Table 1). Conventional radiographs are also used as standard tool for diagnosis and evaluation of JIA and JOCD (2.23). Mere radiographs may have disadvantages in the detection, evaluation and follow-up controls of JOCD. In children with JIA

and persistent joint pain JOCD should be excluded via MRI. Thus, on the basis of our finding we would recommend the early use of MRI in these children.

Limitations of our study are the small number of patients which mainly based on the rare coexistence of both pathologies and the retrospective study design. Further prospective studies with higher number of patients would give more reliable data. Another limitation of this study is that due to small patient number a correlation between duration of corticosteroids treatment and JOCD lesions can not be answered adequately.

## Conclusion

Children with JIA show a deterioration of both—size and stage—of JOCD compared to patients without JIA. Therefore, we recommend (1) the early use of MRI in patients with JIA and persistent joint pain to detect a potential JOCD and (2) in presence of JIA and JOCD regular MRI follow-up controls to identify deteriorating JOCD lesions and to detect those that might need surgical interventions to prevent further joint destruction. Upon cause and effect of poorly controlled JIA vs. JOCD being a side effect of intra-articular steroids, we can as of now only speculate. Close monitoring of symptomatic joints via MRI is warranted to anticipate JOCD early in the course of the disease.

**Author contributions** HK and PO analyzed data and wrote the paper. MH and HJL collected data. PH analyzed data. RK and HP have initiated and supervised the project. HP revised the manuscript.

**Funding** No fundings.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no competing interests.

## References

- Schenck RC, Goodnight JM (1996) Osteochondritis dissecans. *J Bone Jt Surg Am* 78:439–456
- Hefti F, Beguiristain J, Krauspe R et al (1999) Osteochondritis dissecans: a multicenter study of the European Pediatric Orthopedic Society. *J Pediatr Orthop Part B* 8:231–245
- Hashimoto Y, Yoshida G, Tomihara T et al (2008) Bilateral osteochondritis dissecans of the lateral femoral condyle following bilateral total removal of lateral discoid meniscus: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg* 128:1265–1268. <https://doi.org/10.1007/s00402-007-0499-0>
- Mubarak SJ, Carroll NC (1981) Juvenile osteochondritis dissecans of the knee: etiology. *Clin Orthop* 157:200–211
- Camathias C, Hirschmann MT, Vavken P et al (2014) Meniscal suturing versus screw fixation for treatment of osteochondritis dissecans: clinical and magnetic resonance imaging results. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc* 30:1269–1279. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.05.010>
- Carey JL, Wall EJ, Grimm NL et al (2016) Novel arthroscopic classification of osteochondritis dissecans of the knee: a multi-center reliability study. *Am J Sports Med* 44:1694–1698. <https://doi.org/10.1177/0363546516637175>
- De Smet AA, Ilahi OA, Graf BK (1996) Reassessment of the MR criteria for stability of osteochondritis dissecans in the knee and ankle. *Skelet Radiol* 25:159–163
- O'Connor MA, Palaniappan M, Khan N, Bruce CE (2002) Osteochondritis dissecans of the knee in children. A comparison of MRI and arthroscopic findings. *J Bone Jt Surg Br* 84:258–262
- Bruns J, Werner M, Habermann C (2017) Osteochondritis dissecans: etiology, pathology, and imaging with a special focus on the knee joint. *Cartilage* 1947603517715736. <https://doi.org/10.1177/1947603517715736>
- Weiss JM, Nikizad H, Shea KG et al (2016) The incidence of surgery in osteochondritis dissecans in children and adolescents. *Orthop J Sports Med* 4:2325967116635515. <https://doi.org/10.1177/2325967116635515>
- Ravelli A, Martini A (2007) Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Lond Engl* 369:767–778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60363-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60363-8)
- Petty RE, Southwood TR, Manners P et al (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 31:390–392
- Cobb JE, Hinks A, Thomson W (2014) The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects. *Rheumatol Oxf Engl* 53:592–599. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket314>
- van Loosdregt J, van Wijk F, Prakken B, Vastert B (2017) Update on research and clinical translation on specific clinical areas from biology to bedside: unpacking the mysteries of juvenile idiopathic arthritis pathogenesis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31:460–475. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.02.003>
- Giancane G, Alongi A, Ravelli A (2017) Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 29:523–529. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000417>
- Ravelli A, Consolaro A, Horneff G et al (2018) Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 77:819–828. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213030>
- Dueckers G, Guellac N, Arbogast M et al (2012) Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol Orlando Fla* 142:176–193. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.10.003>
- Kröger L, Piippo-Savolainen E, Tyrväinen E et al (2013) Osteochondral lesions in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 11:18. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-18>
- Pradsgaard D, Spannow AH, Heuck C, Herlin T (2013) Decreased cartilage thickness in juvenile idiopathic arthritis assessed by ultrasonography. *J Rheumatol* 40:1596–1603. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121077>
- Spîrchez M, Smașca G, Iancu M et al (2012) Relation of interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1 alpha with disease activity and severity in juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Lab* 58:253–260

21. Akeson G, Malesud CJ (2017) A Role for soluble IL-6 receptor in osteoarthritis. *J Funct Morphol Kinesiol*. <https://doi.org/10.3390/jfmk2030027>
22. Sandell LJ, Aigner T (2001) Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res* 3:107–113. <https://doi.org/10.1186/ar148>
23. Ryu J-H, Yang S, Shin Y et al (2011) Interleukin-6 plays an essential role in hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$ -induced experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. *Arthritis Rheum* 63:2732–2743. <https://doi.org/10.1002/art.30451>
24. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al (2012) Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 367:2385–2395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112802>
25. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al (2008) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet Lond Engl* 371:998–1006. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60454-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60454-7)
26. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z et al (2015) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 74:1110–1117. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205351>
27. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al (2004) Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 50:1761–1769. <https://doi.org/10.1002/art.20303>
28. Habib GS (2009) Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 28:749–756. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1135-x>
29. Barton KI, Heard BJ, Sevik JL et al (2018) Posttraumatic osteoarthritis development and progression in an ovine model of partial anterior cruciate ligament transection and effect of repeated intra-articular methylprednisolone acetate injections on early disease. *Am J Sports Med*. <https://doi.org/10.1177/0363546518765098>
30. Chen Z, Zhao X, Li Y et al (2018) Course-, dose-, and stage-dependent toxic effects of prenatal dexamethasone exposure on long bone development in fetal mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.05.005>
31. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M (2010) Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 29:347–356. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1357-y>
32. Pradsgaard D, Fiirgaard B, Spannow AH et al (2015) Cartilage thickness of the knee joint in juvenile idiopathic arthritis: comparative assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 42:534–540. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140162>
33. Spannow AH, Stenboeg E, Pfeiffer-Jensen M et al (2011) Ultrasound and MRI measurements of joint cartilage in healthy children: a validation study. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 32(Suppl 1):S110–S116. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245374>



---

## Paediatric rheumatology

---

### Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry

G. Horneff<sup>1</sup>, A. Klein<sup>1</sup>, P.T. Oommen<sup>2</sup>, A. Hospach<sup>3</sup>, I. Foeldvari<sup>4</sup>,  
I. Feddersen<sup>5</sup>, K. Minden<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup>Centre for Paediatric Rheumatology, Department of Paediatrics, Asklepios Clinic Sankt Augustin, Germany; <sup>2</sup>Department of Paediatric Oncology, Haematology and Clinical Immunology, University Children's Hospital, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany; <sup>3</sup>Olga Hospital, Stuttgart, Germany; <sup>4</sup>Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany; <sup>5</sup>Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier, Germany; <sup>6</sup>Charité University Medicine and Epidemiology Unit, German Rheumatism Research Centre, Berlin, Germany.

---

#### Abstract

##### Objective

While tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -inhibitor treatment improved outcome of juvenile idiopathic arthritis (JIA) management markedly, concerns have been raised about an association of TNF- $\alpha$ -inhibitor treatment and an increased risk for malignancies, especially lymphoma.

##### Methods

Cases of suspected malignancies documented in the German Biker Registry are reviewed in detail.

##### Results

Until Dec 31, 2015, 3695 JIA patients were prospectively followed with a total of more than 13,198 observation years. 12 cases of suspected malignancies, including 7 lymphoid neoplasms, have been reported in patients treated with methotrexate (MTX), and for TNF- $\alpha$  inhibitors. 11 patients had received MTX, two received cyclosporine A, single patients received sulfasalazine, azathioprine or leflunomide. 10 patients were exposed to biologics, 9 etanercept, two adalimumab, one infliximab and one case was consecutively treated with adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept. A case of mild myelodysplasia, in which the patient recovered spontaneously, a case of lymphoproliferation without clonality and a case of cervical dysplasia were treated as suspected, but not confirmed malignancies. Cases in which a malignant disease was confirmed included two cases of Hodgkin's lymphoma, one case of non-Hodgkin's lymphoma, two cases of acute lymphatic leukaemia (ALL) and one patient with lymphoproliferative disorder, who recovered after discontinuation of immunosuppressive therapy. Single confirmed cases of thyroid carcinoma, yolk sac carcinoma and anaplastic ependymoma have also been described. One patient not exposed to biologics died of ALL, all other patients recovered.

##### Conclusion

In this large cohort of JIA patients, the occurrence of malignancies was higher than in the general population. Whether JIA patients had an increased risk for malignancies, either through their rheumatic disease, or through treatment remains in debate. Treatment with etanercept seems not to further increase the malignancy risk. Long-term observation of JIA patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors into adulthood remains an important task.

##### Key words

juvenile idiopathic arthritis, tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors, methotrexate, malignancy, lymphoma

---

Clinical and Experimental Rheumatology 2016; 34: 1113-1120.

## PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY

Gerd Horneff, MD, PhD

Ariane Klein, MD

Prasad T. Oommen, MD

Anton Hospach, MD

Ivan Foeldvari, MD

Isa Feddersen, MD

Kirsten Minden, MD

Please address correspondence to:

Dr Gerd Horneff,

Asklepios Klinik Sankt Augustin,

53757 Sankt Augustin, Germany.

E-mail: g.horneff@asklepios.com

Received on March 6, 2016; accepted in

revised form on July 4, 2016.

© Copyright CLINICAL AND

EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2016.

## Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic inflammatory rheumatic disease in childhood and can lead to severe disability (1-3). The introduction of biological therapies opened a new era for the treatment of JIA. Remission of disease is now a goal well in reach. Now, 15 years after the first biologic for treatment of paediatric rheumatic disease was approved, especially long-term effects are of great interest and long-term data are available. Description of cases of malignancies, especially lymphoma in young patients treated with tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  inhibitors raised questions about long-term risks of these therapies (4). Observations in larger cohorts suggest an increased risk of developing lymphoma in JIA patients compared to the general population (5, 6). Whether treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors enhances this risk, remains unclear. The safety information in children with JIA from clinical trials is still limited; the number of treated patients is relatively small and the long-term follow-up is relatively short. Most of the information concerns anti-TNF therapies and here especially patients treated with etanercept, which was the first biologic approved for JIA. Surveillance using registries can be useful to contribute in this field. National registries can provide far larger numbers of patient years and treatment courses. The German BIKER registry (Biologika in der Kinderreumatologie) is currently the largest of the national registries. The first 5 cases of malignancies have been described earlier (7). This is an update providing information on 7 new cases of suspected malignancy and a risk calculation including the previously published cases.

## Methods

The German "Biologika in der Kinderreumatologie" (BIKER) Registry has been approved by the local ethics committee (8, 9). Written consent was obtained and the data were collected pseudonymised. Patients of the German JIA-BIKER registry newly starting treatment with a biologic between 2000 and 2015 were included in the registry if they had assessments at baseline

## Malignancies in JIA / G. Horneff et al.

and at least at one follow-up visit. Patients' characteristics included gender, age, diagnosis, disease duration, previous treatments and initial concomitant treatment and comorbidities. Clinical data included ANA-positivity, HLA-B27, morning stiffness, and the following disease activity parameters: number of tender, swollen, active joints and number of joints with limitation of motion, physician's global assessment of disease activity (visual analogue scale, VAS), patient's/parent's assessment of overall wellbeing and pain (both with VAS), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and the functional assessment by the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) disability index (10). The Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) was calculated as described (11).

Adverse events (AEs) were collected throughout the observation and specially requested on each routine follow-up visit. Follow-up visit reports were collected after 1, 3 and 6 months and 6 monthly thereafter. After enrolment all medication use was documented, if a patient stopped treatment with a biologic or methotrexate (MTX), AEs were collected 6 monthly. Missing and outstanding reports were sent reminders. Patients reaching their 18<sup>th</sup> birthday were followed-up in the JUMBO registry for adult JIA patients (12). Data from JUMBO have not been included in this analysis.

In the case of AEs the investigator assessed and recorded the AE in detail on the AE form including the date and time of onset, description, severity, time course, duration and outcome, relationship of the AE to study drug, and alternative aetiology for events not considered 'probably related' to all drugs exposed. To collect detailed data special forms for AE of special interest were used, including those for malignancies and suspected malignancies. Outcome of the event was documented as well. Observation time was calculated from the baseline visit until the last visit reported, which usually happened around the patient's 18<sup>th</sup> birthday. For the AE of malignancies an ever exposed analysis was also used.

**Competing interests:** P.T. Oommen has received honoraria and travel support from Novartis, and honoraria from Pfizer; A. Hospach has received honoraria and consultancy fees from Abbvie, Chugai/Roche, Novartis, and Pfizer; K. Minden has received research support and/or honoraria from Abbvie, Pfizer, Roche, Genzyme, and Pharm-Allergan; the other co-authors have declared no competing interests.

## Malignancies in JIA / G. Horneff et al.

As comparator group 1517 patients newly starting treatment with MTX were recruited from Nov. 2005 until Nov. 2011. Documentation was equal to the biologics registry. If in this group patients started on TNF-inhibitor or other biologics, they were switched to the biologics registry cohort. Reported cases of malignancies were reviewed by four paediatric oncologists and rated either as confirmed malignancies or suspected but unconfirmed malignancies.

## Results

The German BIKER registry (Biologika in der Kinderrheumatologie) is currently the largest of the national registries. Since 2001 in total 3695 patients have been documented, including 2197 patients exposed to etanercept, 670 patients exposed to adalimumab, 189 patients exposed to tocilizumab and further patients receiving other biologic therapies for treatment of JIA. Single patients received successively up to 6 different biologics. 1077 patients not exposed to biologics but to MTX were recruited as a control cohort. During the observation period of 15 years, 12 cases of suspected malignant disease have been reported to the German Biker Registry. Of these, 5 cases have been previously described in 2011 (7). The 7 new cases identified since then (cases 6–12) are described in detail in this report. Summarising data of all 12 patients are shown in Table 1.

## Case 6

This female patient was diagnosed with systemic onset JIA at the age of 5 ½ years. Due to several years of treatment with corticosteroids she suffered from Cushing's syndrome. The patient was treated with MTX for 12 years, etanercept for 26 months and azathioprine (cumulative exposure 14 months) until at the age of 17 years when diagnosis of myelodysplasia, presenting with pancytopenia was given. She had also received cyclosporine A for 2 and a half years until 3 years prior to diagnosis of myelodysplasia. Anti-rheumatic treatment was stopped and 3 days of high dose corticosteroids were given for flare of arthritis. Thereaf-

ter, the blood cell counts had returned within normal range. At the last follow-up at the patient's 18<sup>th</sup> birthday, she had recovered from pancytopenia. Etanercept treatment was not discontinued and is still ongoing as of last follow-up. Also MTX was restarted 3 weeks after diagnosis of myelodysplasia. After review of the case report by the oncologist panel the case was rated as unconfirmed malignancy.

## Case 7

The diagnosis of JIA (enthesitis-related arthritis [ERA] category) was given at the age of 10 years to a female patient who thereafter was treated with MTX for nearly 8 months. At the age of 12, acute lymphatic leukaemia (ALL) was diagnosed. The leukaemia progressed aggressively despite treatment according to the COALL protocol and the patient died of this malignancy 6 months later. After a review of the case report by the oncologist panel the case was rated as confirmed malignancy.

## Case 8

This female patient, 4 years, 9 months old, was diagnosed with persistent oligoarthritis JIA, for which she received intraarticular steroids. Due to aggressive uveitis treatment first with MTX and 3 months later, infliximab was initiated. After 7 months, hypertrophy of pharyngeal tonsils was noted, followed by tonsillectomy. Histologic analysis showed polymorphic lymphoproliferative alterations, but molecular pathologic analyses could not detect clonality. Test for EBV showed negative results. After discontinuation of MTX and infliximab the patient never showed further signs of lymphoproliferative disease, but uveitis did flare, leading to bilateral lens replacement. After a review of the case report by the oncologist panel the case was rated as unconfirmed malignancy.

## Case 9

At the age of 6, this female patient was given the diagnosis rheumatoid factor negative polyarthritic JIA with synovitis and effusions of the shoulder joint in magnetic resonance imaging. She was treated with MTX, low dose steroids

## PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY

and intraarticular steroids. The patient was diagnosed with acute lymphatic leukaemia 3 months later. Reviewing the case, before the start of treatment, anaemia and mild neutropenia were present at diagnosis but temporarily absolute neutrophil counts regained normal values (leucocytes 5,200/ ml, neutrophils 1,600/µl). With the initial anomalies in blood count it is possible that ALL was present before starting MTX therapy. After chemotherapy, the patient is now in complete remission for 6 years and has not shown any signs of active arthritis since. After a review of the case report by the oncologist panel the case was rated as confirmed malignancy. Although exsudative polyarthritides was present at presentation, diagnosis of JIA remains doubtful in this patient. ALL might have been present before starting MTX and masked by treatment with low dose systemic steroids. However, this case constitutes a malignancy observed and reported under anti-rheumatic treatment with MTX.

## Case 10

Since the age of 5 years, 9 months, this male patient suffered from rheumatoid factor negative polyarthritic JIA and was initially treated with diclofenac, corticosteroid pulse therapy and MTX treatment for 2 years, followed by a combination therapy with etanercept and MTX for 2 years and a monotherapy with etanercept for a further 3 years. The total exposure time with MTX was calculated as 4 years, those with etanercept as 5 years. The patient was diagnosed with anaplastic ependymoma (WHO grade 3) 14 months after discontinuation of etanercept treatment and about 4 years after discontinuation of MTX. The tumour was completely removed surgically. The patient received additional subsequent radiochemotherapy and recovered with neuroendocrine sequelae. After review of the case report by the oncologist panel the case was rated as confirmed malignancy.

## Case 11

In this case a male patient suffered from JIA (enthesitis-related arthritis [ERA] category) from the age of 11 years on-

## PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY

## Malignancies in JIA / G. Horneff et al.

Table 1. Patients' details from the German BIKER registry with reported malignancy.

| Year                                      | Age at diagnosis <sup>a</sup> (years) | m/f | JIA category | Type of malignancy    | Drugs ever exposed           | Medical treatment at diagnosis <sup>a</sup> | Outcome | JADAS10 at baseline |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|-----|--------------|-----------------------|------------------------------|---------------------------------------------|---------|---------------------|
| Confirmed malignancies                    |                                       |     |              |                       |                              |                                             |         |                     |
| 2003*                                     | 18                                    | m   | ERA          | Thyroid carcinoma     | MTX, ETA                     | MTX, ETA                                    | rec     | 8.5                 |
| 2005*                                     | 16                                    | m   | ERA          | Yolk sac carcinoma    | MTX, ETA                     | MTX, ETA                                    | rec     | 24.5                |
| 2007*                                     | 14                                    | m   | RF-Poly      | NHL                   | MTX, ETA, ADA, AZA, CSA      | MTX, ETA                                    | rec     | 24.7                |
| 2007                                      | 12                                    | f   | ERA          | ALL                   | MTX                          | MTX                                         | dead    | 9.8                 |
| 2009*                                     | 5                                     | m   | sJIA         | HL                    | MTX, ETA                     | None                                        | rec     | 9.5                 |
| 2009                                      | 7                                     | f   | RF-Poly      | ALL                   | MTX                          | None                                        | rec     | 31                  |
| 2012                                      | 14                                    | m   | RF-Poly      | Anaplastic ependymoma | MTX, ETA                     | None                                        | rec seq | 16.6                |
| 2013                                      | 18                                    | m   | ERA          | HL                    | ETA, Sulfa                   | ETA                                         | rec     | 15.3                |
| 2015                                      | 16                                    | f   | RF-Poly      | LPD                   | MTX, ETA                     | MTX, ETA                                    | rec     | n.a.                |
| Suspected, but not confirmed malignancies |                                       |     |              |                       |                              |                                             |         |                     |
| 2007                                      | 17                                    | f   | sJIA         | Myelodysplasia        | MTX, ETA, AZA, CSA           | MTX, ETA                                    | rec     | 14.8                |
| 2007                                      | 6                                     | f   | P Oligo      | LPD                   | MTX                          | MTX                                         | rec     | 11.9                |
| 2009*                                     | 20                                    | f   | P Oligo      | Cervical dysplasia    | MTX, ETA, ADA, INF, LEF, ABA | MTX, INF                                    | rec     | n.a.                |

ERA: enthesitis-related arthritis; RF-Poly: rheumatoid factor negative polyarthritis; sJIA: systemic arthritis JIA; p Oligo: persistent oligoarthritis; NHL: Non-Hodgkin's lymphoma; HL: Hodgkin's lymphoma; ALL: acute lymphatic leukaemia; LPD: lympho-proliferative disorder; MTX: methotrexate; ETA: etanercept; ADA: adalimumab; INF: infliximab; AZA: azathioprine; CSA: Cyclosporine A; LEF: leflunomide; ABA: abatacept; Rec: recovered; seq: sequelae, \*cases previously published (7), <sup>a</sup>at diagnosis of malignancy.

wards. Initially he was treated with sulfasalazine for 2 years; etanercept was added after 5 months for the next 3 years and discontinued in remission. After about 3 years, etanercept was restarted and given for another 21 months before being discontinued at the age of 16 and a half years, while at this time an enlarged cervical lymph node was noted and followed up for a further 8 months when the decision for a biopsy was made. The biopsy revealed lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma, stage IIA. Treatment according to ABVD protocol led to remission, lasting for 2 years now. After a review of the case report by the oncologist panel, the case was rated as confirmed malignancy.

## Case 12

In this case a female patient was nearly 4 years old when she was diagnosed with rheumatoid factor negative polyarthritic JIA. Additionally, she suffers from multiple other diseases (complex congenital heart disease, multicystic kidney, thrombophilia, retardation, bone anomalies), suggestive of an underlying genetic disorder. The patient was treated with MTX for 10 months 10 years ago and then again for 2 and a half years by a combination of MTX and etanercept until she presented with multiple subcutaneous nodules accom-

panied by elevation of lactate dehydrogenase (maximum level 323 U/l [ $<230$  U/l]). Histological examination revealed infiltration of subcutaneous tissue with EBV-positive clonal B-cell lymphoproliferation, areas consistent with lymphomatoid granulomatosis grade 3, and areas with the criteria of EBV-positive diffuse large cell B cell lymphoma. The patient was classified as clinical stage IIIA due to a mediastinal node detected by thoracic computer tomography. However, after discontinuation of MTX and etanercept, nodules, including the mediastinal node, decreased in size or disappeared and LDH normalised. Reviewing this clinical course lead to the assessment of the neoplasm as lymphoproliferative disorder (LPD) associated with iatrogenic immunosuppression rather than manifest lymphoma. After review of the case report by the oncologist panel the case was rated as confirmed malignancy. In summary, 12 patients were reported to the BIKER registry from 2000 to 2015, who developed a malignancy during childhood and adolescence. Observation times collected from the baseline report until the last report of the patients revealed 13,198 years. 2 patients had never been exposed to biologics. Ten patients received biologics, 9 of those were exposed to etanercept,

of which 2 successively received adalimumab and infliximab and one was additionally treated with abatacept. One patient received infliximab for treatment of uveitis.

Of the 9 patients treated as confirmed malignancies 7 were ever treated with biologics, and 5 received etanercept at the time of diagnosis of malignancy. Also 8 patients had ever been treated with MTX, 1 with sulfasalazine. Six patients received MTX at the time of diagnosis of malignancy.

The total number of 12 suspected malignancies observed in the registry led to a calculated incidence of 0.91/1000 years. A case of ALL, which might have been present before start of MTX therapy was rated a confirmed malignancy, if this particular malignancy occurred after start of treatment with MTX remains debatable. A case of mild myelodysplasia, in which the patient recovered spontaneously, a case of lymphoproliferation without clonality and a case of cervical dysplasia were treated as suspected, but not confirmed malignancy. The calculated incidence did not differ markedly, if these unconfirmed malignancies were excluded from the analysis (9/13198 observation years, incidence 0.68/1000 years). Both rates, including or excluding unconfirmed malignancies, found in the

## Malignancies in JIA / G. Horneff et al.

## PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY

**Table II.** Risk ratios (RR) and 95% Confidence intervals (95%CI) for confirmed malignancies compared with rates taken from the German Childhood Cancer Registry report 2015 (13) (1657/2056 cancers in children <15/<18 years of age in 10.5/12.9 x 10<sup>6</sup> children).

| Age group | Drug cohort                       | Type of malignancy   | Number | Incidence/ 1000 PY (95% CI) | RR (95%CI)*       | p (Wald test) |
|-----------|-----------------------------------|----------------------|--------|-----------------------------|-------------------|---------------|
| <15 years | Methotrexate (3224 PY)            | All                  | 2      | 0.62 (0.16-2.48)            | 3.93 (0.98-15.73) | 0.053         |
|           |                                   | Lymphoma & Leukaemia | 2      | 0.62 (0.16-2.48)            | 9.16 (2.29-36.70) | 0.002         |
|           | Etanercept <sup>†</sup> (5333 PY) | All                  | 3      | 0.56 (0.18-1.74)            | 3.56 (1.15-11.1)  | 0.028         |
|           |                                   | Lymphoma & Leukaemia | 2      | 0.38 (0.09-1.5)             | 5.54 (1.38-22.2)  | 0.016         |
| <18 years | Methotrexate (4182 PY)            | All                  | 2      | 0.48 (0.12-1.91)            | 3.0 (0.75-12.0)   | 0.12          |
|           |                                   | Lymphoma & Leukaemia | 2      | 0.48 (0.12-1.91)            | 6.7 (1.67-26.82)  | 0.007         |
|           | Etanercept <sup>†</sup> (6998 PY) | All                  | 7      | 1.0 (0.48-2.1)              | 6.3 (3.0-13.2)    | <0.0001       |
|           |                                   | Lymphoma & Leukaemia | 4      | 0.57 (0.21-1.52)            | 8.0 (2.99-21.38)  | <0.0001       |

py: patient years. \*no difference was found between methotrexate and etanercept cohorts.

German Biker Registry exceed the rate expected according to data of the German childhood cancer registry significantly (0.16/1000 years,  $p < 0.001$ ). (13) Incidence of definite malignancies was compared to the cancer registry incidence; the calculated risk-ratio in the MTX cohort (2 acute lymphatic leukaemia) was not significantly increased for all malignancies (RR 3.00; 95% CI 0.75–12.00,  $p = 0.12$ ), but for haemato-lymphatic malignancies (RR 6.7; 95% CI 1.67–26.82,  $p = 0.007$ ). The risk ratio in the biologics cohort also was significantly increased (RR for all malignancies 6.3; 95% CI 3.0–13.2,  $p < 0.0001$ ; RR for leukaemia/lymphoma 8.0 (95% CI 2.99–21.38,  $p < 0.0001$ ). No difference was found between the incidence rate of malignancies within the biologics cohort compared to the non-biologics cohort ( $p = 0.36$ ). Interestingly, 4 of the 6 confirmed haemato-lymphatic malignancies occurred in patients before the age of 15 years. Due to a high number of patients in the TNF-inhibitor cohort and a higher total number of observation years, the calculated incidence was numerically higher in the MTX cohort (0.62/1000 PY; 95% CI 0.16–2.48) than in the TNF-inhibitor cohort (0.38/1000 PY; 95% CI 0.09–1.5) for patients under the age of 15 years. All 3 confirmed solid tumours occurred in the TNF-inhibitor cohort, 2 of them after the age of 15.

Furthermore, we tried to assess the activity/severity of JIA in our patients affected by a malignancy to analyse if this patient cohort represents a more susceptible cohort because of higher disease

activity. The JADAS10 score in the 12 patients affected by a malignancy (Median 16.7, Mean  $\pm$  SD 15.0 $\pm$ 7.6) and the JADAS10 of those 7 patients affected by lymphoma/ALL (Median 17, Mean  $\pm$  SD 13.6 $\pm$ 8.9) were in range with that of the total BIKER-registry cohort (Median 15.2, Mean  $\pm$  SD 14.6 $\pm$ 7.6).

### Discussion

Over the last 15 years, 3695 patients were included in the German Biker Registry. Follow-up until adulthood covered 13,198 years of observation. The total number of patients with suspected malignancy was 12 until the age of 18 with equal numbers of male and female patients. Non-haematological malignancies were single cases from very different entities involving the brain, the thyroidal gland, the uterus and the testis. While the number of patients is too low to support reliable statistical analysis, it seems remarkable, that calculated incidence rates are significantly higher than incidence rates observed by the German Childhood Cancer Registry (13). Of course low patient numbers do not allow adjustment for age and gender. Hence, the comparison with the overall incidence of malignancies in Germany should be interpreted carefully.

The assessment of incidence rates is difficult. Several studies suggest an increased risk for adult RA patients to develop malignancy or certain types of cancer. Data from adults with RA indicate an increased risk of lymphoma while the incidence of some other malignancies may be lower than in the

general population (14, 15). The same may be true in the paediatric patients but numbers of patients with rheumatic diagnoses are low, as is the general cancer risk.

Nordstrom *et al.* found a nearly 3-fold increased risk of cancer in biologic-naïve patients with JIA (16), and Beukelman described an increased rate of malignancy for children with JIA, which did not further increase on therapy with either MTX or TNF- $\alpha$  inhibitors (5). Thus, a higher frequency of malignancies is to be expected in JIA patients. In a large US database analysis Wolfe and Michaud found an association between a higher rate for melanoma and non-melanotic skin cancer (NMSC) and treatment with biologics in adult RA patients (17). These entities are rather rare in childhood; if at all NMSC is known as a typical but rare secondary malignancy in paediatric cancer patients. No case has been reported to the Biker Registry.

A large cohort study from the US implied a 1.5-fold increased risk for cervical dysplasia and cancer among adult RA patients compared to a control group (18). There are scarce data available, whether treatment with biologics or MTX enhances this risk. Cervical dysplasia of the uterus is associated with HPV infection in the majority of cases. Whether reactivation of HPV during treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors or MTX occurs more frequently has not been studied. One case was reported to BIKER. Vaccination against the human papilloma virus should be recommended to all female JIA patients.

## PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY

Simard *et al.* (6) evaluated the occurrence of cancer in JIA patients in a nationwide Swedish population-based cohort of 9020 JIA patients compared to a matched general population of 44,858 individuals. While the malignancy rate was not higher in the whole JIA cohort, an analysis restricted to the JIA cases diagnosed after 1987 revealed a 2.3 (95% CI 1.2, 4.4) fold increased relative risk for all malignancies and a 4.2-fold risk for lymphoproliferative malignancies. These increased risks could not be explained by the introduction of biologic therapies because the association was similar in the analyses that ended in 1999. Simard *et al.* (6) concluded that there was an elevated risk of malignancy among biologic therapy naïve patients with JIA. This association had to be taken into account for the interpretation of cancer risk in JIA treated with newer therapies (19). It should be noted that 1986 was the year in which the first report for the use of MTX in JIA was published (20, 21).

A collection of 48 cases of cancer over a 10-year period in children and young adults who had been treated with TNF inhibitors before the age of 18 years, published by the US Food and Drug Administration (FDA) raised concerns about the safety of these drugs worldwide (4). This 2008 FDA black box warning identified malignancies associated with the use of infliximab, etanercept and adalimumab in children with rheumatic diseases but also with colitis and Crohn's disease. The majority of cases occurred with infliximab and in chronic inflammatory bowel disease patients but not in JIA patients who in the majority received etanercept instead of anti-TNF antibodies.

In a recent review, Ruperto and Martini (19) pointed out that several investigations suggest that JIA itself is associated with an increased malignancy risk and that treatment with TNF blockers does not increase this risk. However, since both cancer and JIA in childhood are rare, larger patient groups need to be analysed for a longer period of time. Therefore, a number of national registries have been set up including those from the United Kingdom, The Netherlands, Canada, Poland, Hungary, and from very early on in Germany.

One case (Hodgkin's lymphoma) was reported in the Canadian registry (1834 patients) (22). No malignancies were reported in the Dutch registry [214 patients] (23) British [483 patients] (24), Polish registry [188] (25) or Hungarian registry [n=72] (26). Thus, the German BIKER is by far the largest of the national registries. It remains unknown, why the number of malignancies collected exceeds the number found in other registries since the combined patient number is comparable. Differences in the manner or the strength or the duration of surveillance have to be proposed with advantage towards the German registry.

In BIKER, especially the total number of 6 (3 male and 3 female patients) confirmed haematological malignancies seems relatively high. However, acute lymphatic leukaemia and lymphoma are the most frequent malignancies in this age group in general. A retrospective cohort study in Taiwanese children using the National Health Insurance Research Database, reported a 7–8-fold risk for developing leukaemia or lymphoma in MTX and biologic naïve JIA patients (27).

Of interest are the 2 patients with lymphoproliferative disorder (LPD), both receiving MTX and TNF-inhibitor (one etanercept, one infliximab) at the time of diagnosis of LPD. One case was not a confirmed malignancy due to missing clonality. Both showed spontaneous regression, one even remission of LPD after discontinuation of antirheumatic agents, without further oncologic treatment. In one patient EBV was detected in tumour tissue via in-situ hybridisation in the malignant cells. In adult patients with rheumatoid arthritis and long-term MTX treatment several cases have been described, where discontinuation of MTX led to spontaneous regression or remission of LPD (28–30). In a Japanese analysis of 76 cases of lymphoproliferative disorders in adult RA patients with or without MTX therapy were compared with patients with sporadic LPD. In this cohort 11 patients were identified, who showed spontaneous regression of their LPD after MTX

Malignancies in JIA / G. Horneff *et al.*

discontinuation. Of those, 5 patients remained in remission, 1 patient died of intercurrent disease and 5 patients had a recurrence of LPD and received chemotherapy (31). Interestingly the rate of EBV positive LPD was significantly higher than in the control group, whether the patients had MTX or not. In a retrospective review of 37 cases of LPD in RA patients receiving MTX, 16 patients were initially observed after MTX withdrawal without additional antitumour therapy. Six achieved a spontaneous complete remission (CR), three had a partial response (PR), one had a minimal response, and six had no response to MTX withdrawal. In 8 of the 10 responding patients, EBV was detected (32). This implies a causal role of MTX treatment in the two LPD cases discussed here. Furthermore, the immunogenic role of EBV in the context of an LPD evolved under immunosuppressive therapy will need further focus and studies. Regular assessment of MTX toxicity is advisable (33).

Two patients were diagnosed with acute lymphatic leukaemia. One of the leukaemia patients possibly had unrecognised ALL at start of MTX treatment. Certain malignancies, particularly leukaemia may present with musculoskeletal symptoms similar to JIA initially (34).

Hodgkin's lymphoma was documented twice, and one case with non-Hodgkin's lymphoma was reported. Despite a single case with ALL, all patients recovered.

Also in patients with JIA several authors found a higher incidence of haematologic cancers and lymphoma. (6, 35) A summary of reported cases of malignancies from clinical trials and post marketing reports suggest a higher frequency of Hodgkin's lymphoma in JIA patients from 0–17 years of age treated with etanercept. However, the number of patients was relatively low and no analysis of background risk of lymphoma was included (36). Until now no further increase in risk for lymphoma due to treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors in JIA patients could be detected (5).

An increased background risk in adult RA patients for developing lymphoma has been described repeatedly (37, 38).

## Malignancies in JIA / G. Horneff et al.

TNF- $\alpha$  inhibitor treatment did not further influence this risk substantially (38, 39) RA patients with higher disease activity risk are described to be at higher risk for malignancies (39). We analysed disease activity in our small cohort in comparison to the total BIKER registry cohort, but did not find an increased disease activity using the baseline JADAS. JADAS score at a single time point may not reflect the overall disease activity over the course of a patient's disease. As in some patients, the malignancy diagnosis was given after discontinuation of anti-rheumatic drugs in remission, continuous high disease activity is unlikely to have markedly contributed to the frequent occurrence of malignancies in our cohort.

## Conclusion

In this large cohort of JIA patients the occurrence of malignancies was found to be increased compared to the general population. Lymphoid neoplasms were the most frequently observed malignancies. Non-lymphoid solid tumours were observed in single cases only. Whether JIA patients had an increased risk for malignancies, either through their rheumatic disease or through treatment, remains unclear. Treatment with etanercept seems not to further increase the malignancy risk since no difference was found in the incidence rate of malignancies compared to a non-biologics cohort. However, the numbers were too small to draw definite conclusions. Long-term observation of JIA patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors into adulthood remains an important task.

## Acknowledgments

The authors thank the oncologists Dr Friedrich Herrmann, Dr Martin Irnich and Dr Harald Reinhard who, together with P. Oommen, evaluated the cases and rated the events of malignancy as confirmed or suspected.

## References

- MINDEN K, NIEWERTH M, LISTING J *et al.*: Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2392-401.
- PETTY RE: Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. *Rheumatology* 1999; 38: 739-42.

- WOO P, WEDDERBURN LR: Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998; 351: 969-73.
- DIAP P, SIEGEL J, LA GRENADE L, CHOI L, LEMERY S, MCMAHON A: Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the food and drug administration. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2517-24.
- BEUKELMAN T, HAYNES K, CURTIS JR *et al.*: Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1263-71.
- SIMARD JF, NEOVIUS M, HAGELBERG S, ASKLING J: Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3776-82.
- HORNEFF G, FOELDVARII I, MINDEN K, MOEBIUS D, HOSPACH T: Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 230-6.
- HORNEFF G, SCHEMELING H, BIEDERMANN *et al.*: The German etanercept Registry for Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-44.
- HORNEFF G, DE BOCK F, FOELDVARII I *et al.*: Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 519-25.
- FANTINI F, CORNAGLIA G, BERGOMI P *et al.*: Validation of the Italian version of the Stanford Childhood Health Assessment Questionnaire for measuring functional status in children with chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 785-91.
- CONSOLARO A *et al.*: Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2009; 61: 658-66.
- MINDEN K, NIEWERTH M, ZINK A *et al.*: Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1407-15.
- KAATSCH P: Jahresbericht Kinderkrebsregister 2015. <http://www.kinderkrebsregister.de> (20 January 2016, date last accessed).
- BAECKLUND E, ILLADOU A, ASKLING J *et al.*: Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 692-701.
- SMITTEN AL, SIMON TA, HOCHBERG MC *et al.*: A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R45.
- NORDSTROM BL, MINES D, GU Y, MERCALDI C, AQUINO P, HARRISON MU: Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologic agents. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1357-64.
- WOLFE F, MICHAUD K: Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2886-95.
- KIM SC, GLYNN RJ, GIOVANNUCCI E *et al.*: Risk of high-grade cervical dysplasia

## PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY

and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1360-7.

- RUPERTO N, MARTINI A: Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology* 2014; 53: 968-74.
- TRUCKENBRODT H, HAFNER R: methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 801-7.
- RUPERTO N, MARTINI A: Pediatric rheumatology: JIA, treatment and possible risk of malignancies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 6-7.
- BERNATSKY S, ROSENBERG AM, OEN KG *et al.*: Malignancies in juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *J Rheumatol* 2011; 38: 760.
- ANINK J, PRINCE FH, DIJKSTRA M *et al.*: Long-term quality of life and functional outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: a longitudinal follow-up study in the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1964-9.
- SOUTHWOOD, TR, FOSTER, HE, DAVIDSON JE *et al.*: Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology* 2011; 50: 189-95.
- ZUBER Z, RUTKOWSKA-SAK L, POSTEPISKI J *et al.*: etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: The Polish registry. *Med Sci Monit* 2011; 17: SR35-42.
- SEVCIC K, ORBAN I, BRODSZKY V *et al.*: Experiences with tumour necrosis factor-(alpha) inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1337-40.
- KOK *et al.*: Population-based cohort study on the risk of malignancy in East Asian children with Juvenile idiopathic arthritis. *BMC Cancer* 2014; 14: 634.
- MIYAZAKI T, FUJIMAKI K, SHIRASUGI Y *et al.*: Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: Relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* 2007; 82: 1106-9.
- KOBAYASHI S, KIKUCHI Y, SATO K *et al.*: Reversible iatrogenic, methotrexate-associated EBV-driven lymphoproliferation with histopathological features of a lymphomatoid granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Hematol* 2013; 92: 1561-4.
- OCHI N, YAMANE H, YAMAGISHI T, MONOBE Y, TAKIGAWA N: methotrexate-induced lymphoproliferative disease: Epstein-Barr virus-associated lymphomatoid granulomatosis. *J Clin Oncol* 2013; 31: e348-50.
- HOSHIDA Y, XU JX, FUJITA S *et al.*: Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007; 34: 322-31.
- SALLOUM E, COOPER DL, HOWE G *et al.*: Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other

## PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1943-9.
33. AKMATOV MK, STUMME M, PESSLER F: monitoring in juvenile idiopathic arthritis in Germany, Switzerland and Austria: results of a cross-sectional assessment conducted in 2012. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 548-53.
34. BRADLOW A, BARTON C: Arthritic presentation of childhood leukaemia. *Postgrad Med J* 1991; 67: 562-4.
35. MCCROSKERY P, WALLACE CA, LOVELL DJ *et al.*: Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etaner-

cept. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010; 8: 18.

36. HOOPER, WENKERT D, BITMAN B, DIAS VC, BARTLEY Y: Malignancies in children and young adults on etanercept: summary of cases from clinical trials and post marketing reports. *Pediatric Rheumatology Online J* 2013; 11: 35.
37. FRANKLIN J, LUNT M, BUNN D, SYMMONS D, SILMAN A: Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 617-22.

Malignancies in JIA / G. Horneff *et al.*

38. ASKLING J, FORED CM, BAECKLUND E *et al.*: Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1414-20.
39. HELLGREN K, SUNDSTRÖM C, ASKLING J, BAECKLUND E: Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic drugs: long-term follow-up of risks and lymphoma subtypes [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (Suppl. 10).



Table 1. Baseline characteristics and discontinuations with reasons.

| Number, n               | TNFI 1 <sup>st</sup> 147 | TNFI 2 <sup>nd</sup> 24 | TNFI total 171 | TCZ 1 <sup>st</sup> 27 | TCZ 2 <sup>nd</sup> 144 | TCZ total 171 |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|------------------------|-------------------------|---------------|
| Female, %               | 119(81%)                 | 20 (83%)                | 139(81%)       | 20(74%)                | 123(85%)                | 143(84%)      |
| Disease duration, years | 2.7±2.7                  | 6.5±3.3                 | 3.2±3.1        | 2.5±2.7                | 5.9±4.1                 | 5.4±4.1       |
| Pre-treatment           | n.a.                     |                         | None=147 (86%) | n.a.                   |                         | None=27 (16%) |
| 1 biologic              |                          | 14 (58%)                | 14 (8%)        |                        | 80 (56%)                | 80 (47%)      |
| 2 biologics             |                          | 7 (29%)                 | 7 (4%)         |                        | 54 (38%)                | 54 (32%)      |
| ≥ 3 biologics           |                          | 3 (13%)                 | 3 (2%)         |                        | 10 (7%)                 | 10 (6%)       |
| CHAQ-DI, mean ± SD      | 0.67±0.64                | 0.31±0.45               | 0.63±0.63      | 0.43±0.44              | 0.65±0.65               | 0.61±0.62     |
| JADAS 10, mean ± SD     | 14.8±6.3                 | 13.4±6.8                | 14.6±6.3       | 13.3±6.0               | 15.3±7.0                | 15.0±6.7      |
| Concomitant             |                          |                         |                |                        |                         |               |
| MTX, n (%)              | 120 (82%)                | 13 (54%)                | 133 (78%)      | 17 (63%)               | 75 (52%)                | 92 (54%)      |
| Steroid, n (%)          | 37 (25%)                 | 4 (17%)                 | 41 (24%)       | 8 (30%)                | 35 (24%)                | 43 (25%)      |
| Discontinuations, n (%) | 5 (3.4%)                 | 1 (4.2%)                | 6 (3.5%)       | 4 (16%)                | 28 (19%)                | 32 (19%)      |
| -Inefficacy             | 1 (0.7%)                 |                         | 2 (1.2%)       | 3 (12%)                | 24 (17%)                | 27 (16%)      |
| -Intolerance            | 2 (1.4%)                 | 1 (4.2%)                | 2 (1.2%)       |                        | 2 (1.4%)                | 2 (1.2%)      |
| -Other                  | 2 (1.4%)                 |                         | 2 (1.2%)       | 1 (4%)                 | 4 (2.8%)                | 5 (3.0%)      |

rate was significantly higher in the TCZ cohort (69 vs. 44.8/100 patient years, RR 1.5 [95%CI 1.1-2.0],  $p=0.006$ , Wald-test). There were 6 serious AE in the TCZ and 3 in the TNFI cohort. Injection site reactions were more common in the TNFI cohort (9 vs. 1,  $p=0.043$ ). No further differences were identified to date. There was no death and no opportunistic infection.

In the TCZ cohort, 32 patients discontinued treatment, 27 due to lack of efficacy, while in the TNFI cohort only 6 patients discontinued treatment. Treatment discontinuation was more frequent among the 2nd biologic users ( $n=29$ ; 17.4%) than in first line users ( $n=9$ ; 5.1%).

**Conclusion:** In this first interim analysis, treatment targets were reached with similar frequency after 12 months of treatment with TCZ or TNFI. TCZ was used predominantly as 2nd line biologic. Higher rates of remission/MDA were observed in 1st line compared to 2nd line biologic users. Although more AE were reported in the TCZ cohort, the occurrence of serious AE and infections was comparable in both cohorts. No new safety signals were identified. Observation is ongoing.

**Disclosure of interests:** Ariane Klein Speakers bureau: Novartis fee chairing a lunch symposium, Angela Zimmer: None declared, Toni Hospach: None declared, Frank Weller-Heinemann: None declared, Sandra Hansmann: None declared, Jasmin Kuemmerle-Deschner: None declared, Maria Fasshauer: None declared, Kirsten Minden Speakers bureau: Honoraries from Novartis, Pfizer, Medac, Ivan Foeldvari: None declared, Christoph Rietschel: None declared, Daniel Windschall Speakers bureau: Pfizer, Novartis, Abbvie, MEDAC, Canon, Grant/research support from: Novartis, Pfizer, Ralf Trauzeddel: None declared, Markus Hufnagel: None declared, Dirk Foell: None declared, Rainer Berendes: None declared, Gundula Boeschow: None declared, Prasad Oommen: None declared, Frank Dressler Speakers bureau: Honoraries from Novartis, Pfizer, Abbvie, Consultant of: Advisory board Novartis, Mylan, Gerd Horneff Speakers bureau: Novartis, Pfizer, Janssen, Grant/research support from: Pfizer, Novartis, Roche, MSD

DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1774

#### OP0218 FREQUENCY OF DEPRESSIVE AND ANXIOUS SYMPTOMS IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) – DATA FROM THE INCEPTION COHORT OF NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH JIA (ICON)

P. Oommen<sup>1</sup>, J. Kiotsche<sup>2</sup>, F. Dressler<sup>3</sup>, I. Foeldvari<sup>4</sup>, D. Foell<sup>5</sup>, G. Horneff<sup>6</sup>, T. Hospach<sup>7</sup>, T. Kallinich<sup>8</sup>, J. Kuemmerle-Deschner<sup>9</sup>, I. Liedmann<sup>10</sup>, K. Moenkemoeller<sup>11</sup>, M. Niewirth<sup>12</sup>, C. Siemer<sup>13</sup>, F. Weller-Heinemann<sup>13</sup>, D. Windschall<sup>14</sup>, K. Minden<sup>5</sup>, C. Sengler<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Heinrich Heine University Düsseldorf, Department of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Düsseldorf, Germany; <sup>2</sup>German Rheumatism Research Center Berlin, Epidemiology Unit, Berlin, Germany; <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Paediatric Rheumatology, Hannover, Germany; <sup>4</sup>Hamburg Centre for Pediatric and Adolescent Rheumatology, Paediatric Rheumatology, Hamburg, Germany; <sup>5</sup>University Hospital Münster, Department of Paediatric Rheumatology and Immunology, Münster, Germany; <sup>6</sup>Asklepios Kinderklinik St. Augustin, Centre for General Paediatrics and Neonatology, St. Augustin, Germany; <sup>7</sup>Olgahospital Stuttgart, Center for Pediatric Rheumatology, Stuttgart, Germany; <sup>8</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Paediatric Respiratory Medicine, Immunology and Intensive Care Medicine, Berlin, Germany; <sup>9</sup>University Hospital Tuebingen, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Rheumatology, Tübingen, Germany; <sup>10</sup>German Rheumatism Research Center Berlin, Epidemiology Unit, Berlin, Germany; <sup>11</sup>Kliniken KdH - Kinderkrankenhaus Amsterdamer Str., Paediatric Rheumatology, KdH, Germany; <sup>12</sup>German Centre for Child and Adolescent Rheumatology, Paediatric Rheumatology, Garmisch-Partenkirchen, Germany; <sup>13</sup>Klinikum Bremen-Mitte,

Prof-Hess-Kinderklinik, Paediatric Rheumatology, Bremen, Germany; <sup>14</sup>St. Josef-Stift Sendenhorst, Clinic for Paediatric and Adolescent Rheumatology, Sendenhorst, Germany

**Background:** Psychiatric comorbidities can be a significant additional burden in chronic diseases. The most common chronic inflammatory rheumatic disease in children and adolescents is juvenile idiopathic arthritis (JIA). Data on mental illness in children and adolescents with JIA are heterogeneous.

**Objectives:** To assess the frequency of depressive and anxious symptoms in patients with JIA compared to healthy peers.

**Methods:** Data were analysed from JIA patients and healthy controls of the same age included in the inception cohort of newly diagnosed children and adolescents with JIA (ICON). Depressive symptoms (using the Patient Health Questionnaire (PHQ-9, score 0-27) and anxious symptoms (Generalised Anxiety Disorder Scale (GAD-7, score 0-21) were captured 7 or 9 years after inclusion in ICON in patients aged thirteen years or older at the time of filling in these questionnaires. Symptom severity for both instruments was assessed by sum score with the following cut-off values: PHQ-9 score < 5: none, 5-9: mild, 10-14: moderate, 15-19: severe, ≥ 20: very severe. GAD-7 Score < 5: none, 5-9: mild, 10-14: moderate, ≥ 15: severe. Disease parameters such as Physician Global Assessment of Disease Activity (PhGA Disease Activity, numerical rating scale, (NRS), 0-10, 0=best), joint count (n) and patient-reported outcomes on functional limitations ((C)HAQ, score 0-3, 0=best), Patient Global Assessment of Well-being (PGA Well-being), pain and fatigue (NRS, 0-10, 0=best) were also documented.

**Results:** The analysis included 344 patients, 157 (45.6%) < 18 years old (mean 15.5 ± 1.5 years, 64.3% female), 187 (54.4%) ≥ 18 years old (mean 21.5 ± 2.1 years, 65.2% female) and 224 control subjects, 115 (51.3%) < 18 years old (mean 15.2 ± 1.5 years, 60% female), 109 (48.7%) ≥ 18 years old (mean 21.4 ± 1.9 years, 58.7% female). Almost 40% of patients had oligoarthritis (26% persistent OA, 12.5% extended OA), 27% rheumatoid factor (RF)-negative polyarthritis, 6% psoriatic arthritis, 17% enthesitis-related arthritis; 3% each had systemic JIA and RF-positive polyarthritis. In the total cohort, 14% of patients and 7% of controls had a PHQ-9 ≥ 10 and 10% of patients and 2% of controls had a GAD-7 ≥ 10. Within the categories of JIA, the rate of a PHQ-9 ≥ 10 ranged from 9.3% (oligoarthritis extended) to 33.3% (RF-positive polyarthritis) and a GAD-7 ≥ 10 ranged from 0% (systemic arthritis) to 22.2% (psoriatic arthritis).

Patients aged ≥ 18 years had higher scores for both PHQ-9 (≥ 10: 18.7%) and GAD-7 (≥ 10: 14.4%) compared to patients < 18 years (PHQ-9 ≥ 10: 8.3%, GAD-7 ≥ 10: 5.1%).

In patients < 18 years with PHQ-9 < 10 versus ≥ 10, there were no significant differences in either PhGA disease activity (0.8±1.6 / 1.0±2.0,  $p=0.673$ ) or joint count (0.5±1.3 / 0.5±1.6,  $p=0.999$ ). In contrast, there was a significant difference in PhGA disease activity (0.8±1.5 / 1.6±1.4,  $p=0.005$ ) but not in joint count (0.7±3.1 / 0.8±1.3,  $p=0.850$ ) in patients ≥ 18 years with PHQ-9 < 10 versus PHQ-9 ≥ 10.

Female patients were more often found to have higher scores for depression and anxiety than male patients (PHQ-9 ≥ 10: female 17.5%, male 7.4%, GAD-7 ≥ 10: female 13.5%, male 4.1%) and patients more often had higher scores for depression than controls (PHQ-9 ≥ 10: female patients 17.5%, female controls 8.3%, male patients 7.4%, male controls 4.4%). The difference in the proportion of female patients with GAD-7 ≥ 10 (13.5%) compared to control subjects (2.3%) was remarkable, but in male patients this proportion (4.1%) was only slightly higher than in male control subjects (2.2%).

**Conclusion:** Depressive and anxious symptoms are common in adolescents and young adults with JIA, especially in females. In the continuous care of these patients, standardised diagnostic tools should be implemented to detect

these comorbidities, to optimise therapy and thereby reduce the burden of disease. Further research is needed to identify possible predictors of the development of depression and anxiety in JIA patients in order to pursue preventive approaches.

**Disclosure of interests:** Prasad Oommen: None declared, Jens Klotzsch: None declared, Frank Dressler: None declared, Ivan Foeldvari: None declared, Dirk Foell: None declared, Gerd Horneff Speakers bureau: Pfizer, Novartis, Janssen, Chugai, Abbvie, Grant/research support from: Pfizer, Novartis, MSD, Chugai, Roche, Abbvie, Toni Hospach Consultant of: SOBI, Novartis, Tilmann Kallinich: None declared, Jasmin Kuemmerle-Deschner: None declared, Ina Liedmann: None declared, Kirsten Moenkemoeller: None declared, Martina Niewerth: None declared, Caroline Siemer: None declared, Frank Weller-Heinemann: None declared, Daniel Windschall: None declared, Kirsten Minden Speakers bureau: AbbVie, Pfizer, Novartis, Claudia Sengler: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3925

# OP0219 **HIGH INCIDENCE OF MIS-C AND OTHER AUTOIMMUNE DISEASES AFTER SARS-COV-2 INFECTION COMPARED TO COVID-19 VACCINATION IN PEDIATRIC POPULATION FROM SOUTH CENTRAL EUROPE**

M. Bizjak<sup>1</sup>, N. Emersic<sup>1</sup>, M. Zajc Avramovic<sup>1</sup>, T. Vesel Tajnšek<sup>1</sup>, G. Markelj<sup>1</sup>, S. Della Paolera<sup>2</sup>, E. Conversano<sup>3</sup>, V. Berce<sup>3</sup>, N. Toplak<sup>1,4</sup>, A. Taddio<sup>2,5</sup>, T. Avcin<sup>1,4</sup>. <sup>1</sup>University Children's Hospital, University Medical Centre Ljubljana, Department of Allergy, Rheumatology and Clinical Immunology, Ljubljana, Slovenia; <sup>2</sup>IRCCS "Burlo Garofolo", Institute for Maternal and Child Health, Trieste, Italy; <sup>3</sup>University Medical Centre Maribor, Division of Pediatrics, Maribor, Slovenia; <sup>4</sup>University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Pediatrics, Ljubljana, Slovenia; <sup>5</sup>University of Trieste, Faculty of Medicine and Surgery, Trieste, Italy

**Background:** In contrast to adults, children are less likely to develop serious disease upon infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) but are at increased risk for inflammatory and autoimmune diseases linked to the virus (1). The reported incidence of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) varied from 0.2 to 11.4/100,000 persons under 21 years (2,3). It is yet unknown whether MIS-C can recur after SARS-CoV-2 reinfection or COVID-19 vaccination.

**Objectives:** To estimate the incidence and describe the spectrum of inflammatory and autoimmune diseases linked to SARS-CoV-2 infection and coronavirus (COVID-19) vaccination in pediatric patients from two neighbouring South Central European countries and regions, Slovenia and Friuli Venezia Giulia (FVG), Italy.

**Methods:** We performed a multi-centre prospective cohort study of all children and adolescents (under 18 years) newly diagnosed with MIS-C or other inflammatory/autoimmune diseases linked to SARS-CoV-2 infection, who were admitted to the pediatric tertiary care hospitals in Slovenia or FVG, Italy during the period from January 1, 2020, to December 31, 2021. These hospitals serve a combined population of 587,053 children and adolescents. Only patients who had positive anti-SARS-CoV-2 antibodies and/or positive SARS-CoV-2 PCR test within 3 months prior to disease onset were considered for estimating the disease incidence. We obtained the number of patients with serious adverse events (SAE) after COVID-19 vaccination and the number of patients with severe COVID-19 in the same population. This study was conducted as a part of the EU interregional Italy-Slovenia project CATTEDRA (Cross border cooperation for innovative diagnosis of rare diseases in paediatrics).

**Results:** 192 children and adolescents were diagnosed with inflammatory and autoimmune diseases linked to SARS-CoV-2 (Figure 1). Median age at diagnosis was 11.9 years (IQR 7.6 -14.7). All included patients were White. Incidence of MIS-C was one in 921 children and adolescents after SARS-CoV-2 infection and one in 5870 of all children and adolescents. Cumulative incidence of MIS-C since the start of the pandemic was 17/100,000 children and adolescents. Until December 31, 2021, 92,139 children and adolescents (15.7 %) received at least one dose of COVID-19 vaccine. Three patients presented with inflammatory/autoimmune disease after COVID-19 vaccination, including 2 patients with MIS-C and one patient with myositis. All 3 had evidence of recent SARS-CoV-2 infection in form of positive anti-N SARS-CoV-2 antibodies. In the same period, 15 children and adolescents were hospitalised with severe COVID-19. Seven patients from our cohort were vaccinated against COVID-19 median 8 months after MIS-C and further 6 patients had a SARS-CoV-2 reinfection 3-14 months after MIS-C. None of them experienced SAE or recurrence of MIS-C.

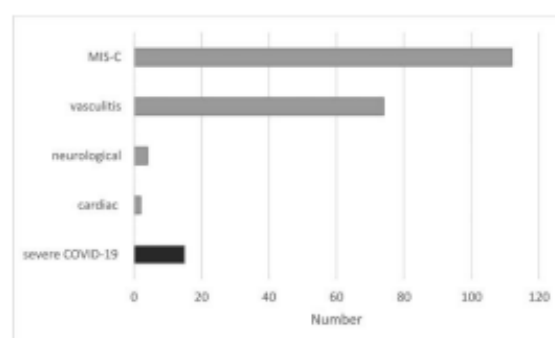


Figure 1. Inflammatory and autoimmune diseases linked to SARS-CoV-2 and severe COVID-19 in pediatric population in Slovenia and FVG, Italy

COVID-19=coronavirus disease, FVG=Friuli Venezia Giulia region in Italy, MIS-C=multisystem inflammatory syndrome in children, SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

**Conclusion:** MIS-C was the most common manifestation and its incidence in this predominantly white population was higher than previously reported. Based on our limited experience, MIS-C does not seem to recur after SARS-CoV-2 reinfection or COVID-19 vaccination, however long-term data are lacking. Autoimmune diseases were much more common after SARS-CoV-2 infection than after COVID-19 vaccination. Hospitalisations due to MIS-C were seven times as frequent as hospitalisations due to severe COVID-19 in children.

## REFERENCES:

- [1] Ramaswamy A, et al. Immunity. 2021;54:1083-1095.e7.
- [2] Belay ED, et al. JAMA Pediatrics. 2021;175:837-45.
- [3] Lee EH, et al. JAMA Netw Open. 2020;3:e2030280.

**Disclosure of interests:** None declared  
DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.5122

# OP0220 **CRITERIA ASSOCIATED WITH TREATMENT DECISIONS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH A FOCUS ON ULTRASONOGRAPHY: RESULTS FROM THE JIRECHO COHORT.**

S. Mahmoud<sup>1</sup>, S. Jousse-Joulin<sup>1</sup>, A. Saraux<sup>1</sup>, P. Dusser<sup>2</sup>, C. Borocco<sup>2</sup>, C. Galeotti<sup>3</sup>, A. Von Scheven<sup>4</sup>, M. Hofer<sup>5</sup>, B. Bader-Meunier<sup>6</sup>, F. Aeschlimann<sup>4</sup>, S. Breton<sup>5</sup>, L. Sparsa<sup>6</sup>, C. Aurélie<sup>7</sup>, G. Mouterde<sup>8</sup>, L. Rossi-Semerano<sup>9</sup>, V. Devauchelle-Pensec<sup>1</sup>. <sup>1</sup>CHU Brest, Rheumatology, Brest, France; <sup>2</sup>Bicêtre Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Pediatric Rheumatology, Paris, France; <sup>3</sup>Lausanne University Hospital, Pediatric Immuno-Rheumatology of Western Switzerland, Geneva, Switzerland; <sup>4</sup>Hôpital Necker-Enfants-Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Service d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Paris, France; <sup>5</sup>Hôpital Necker-Enfants-Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Service de Radiologie Pédiatrique, Paris, France; <sup>6</sup>CH Mulhouse, Rheumatology, Mulhouse, France; <sup>7</sup>Hôpital Amand de Villeneuve, Service de Pédiatrie Générale, Infectieux et Immunologie Clinique, Montpellier, France; <sup>8</sup>CHU Montpellier, Rheumatology, Montpellier, France

**Background:** Treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a major challenge in paediatric rheumatology. The presence of synovitis, which is difficult to detect in children, is associated with structural damage. Musculoskeletal ultrasonography (MSUS) can be used in JIA patients to reveal subclinical synovitis.

**Objectives:** Our aim was to determine if the use of MSUS is associated with therapeutic modifications in JIA. Secondary outcomes were to identify other factors associated with therapeutic modifications.

**Methods:** We conducted an observational study based on the JIRECHO multicentre cohort which was developed to provide a systematic MSUS follow-up for JIA patients. Follow-up occurred every six months and included clinical and US examinations. We included children who underwent MSUS of the elbows, wrists, second metacarpophalangeal joints, knees and ankles. Synovitis in US was defined by the presence of joint effusion and/or synovial hypertrophy in B-mode ( $\geq$  grade 1) associated or not with Doppler signals ( $\geq$  grade 1). US was performed by expert sonographers with good experience in the field of JIA who previously participated in the study of the reliability of



## Leitthema

Z Rheumatol 2018 · 77:667–676  
<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0522-6>  
 Online publiziert: 22. August 2018  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

Redaktion  
 H.-I. Huppertz, Bremen  
 P.M. Villiger, Bern



R. Fischer-Betz<sup>1</sup> · I. Haase<sup>1</sup> · P. T. Oommen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Poliklinik für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

# Sexualität bei Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen

## Verhütung, HPV-Impfung und Schwangerschaft

**Junge Patienten und Heranwachsende mit chronisch rheumatischen Erkrankungen haben in Bezug auf Sexualität und Schwangerschaft dieselben Wünsche, Ängste und Bedürfnisse wie andere Jugendliche. Bei diesen jungen Menschen kommen krankheitsspezifische Besonderheiten und Risiken hinzu, über die sie rechtzeitig und umfassend informiert werden müssen. Ein großer Teil der jugendlichen Rheumatiker ist sexuell aktiv, bevor die Transition von der Kinder- in die Erwachsenenrheumatologie stattfindet.**

Dies verdeutlicht, dass bereits in der kinder- und jugendrheumatologischen Betreuung die Aspekte Sexualität und Verhütung – um ungewollte Schwangerschaften, allerdings auch sexuell übertragbare Erkrankungen zu vermeiden – angesprochen werden sollten. Informationen über eine adäquate Verhütung, die sowohl Kontrazeption als auch Krankheitsübertragung umfasst, müssen auch bei den behandelnden Ärzten vorhanden sein. Zur Prävention persistierender HPV(humane Papillomaviren)-Infektionen und hiermit verbundener genitaler Neoplasien ist die Umsetzung der STIKO(Ständige Impfkommission)-Empfehlungen zur Immunisierung gegen HPV auch bei jugendlichen Rheumatikern sinnvoll.

### Sexualität

Die Lebensphase der Adoleszenz, die den Übergang vom Kindes- und Jugendalter ins Erwachsenenalter umfasst, gestaltet sich individuell sehr unterschiedlich. Die Loslösung vom Elternhaus, eine mitunter schwierige Orientierung im schulisch-beruflichen Leben und nicht zuletzt die Ausbildung einer stabilen Partnerschaft sind die besonderen Herausforderungen dieses Entwicklungsschritts. Eine chronische Erkrankung kann diese Phase noch weiter erschweren, da neben den psychosozialen Belastungen der Erkrankung auch biologische und körperliche Fragen und Aspekte hinzukommen, die in der Arzt-Patient-Interaktion häufig nur am Rande behandelt werden. Hierzu gehört der Umgang mit Sexualität, Schwangerschaft und einer wirksamen Kontrazeption.

Das Geschlechtsverhalten rheumatischer Jugendlicher unterscheidet sich nicht von dem gesunder Jugendlicher. So liegt das mittlere Alter des ersten Geschlechtsverkehrs bei JIA(juvenile idiopathische Arthritis)-Patienten bei 14 bis 15 Jahren, was dem der gesunden Vergleichsgruppe entspricht. Der Wunsch nach Beratung zu dem Themenkreis Sexualität, Verhütung und Schwangerschaft im Kontext rheumatischer Erkrankungen und potenziell teratogener Therapien ist allerdings bei den Jugendlichen groß und offenbar noch nicht ausreichend gedeckt ([13], persönliche Kommuni-

kation Prof. Kirsten Minden, Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin).

### Verhütung

Sexuell aktive Teenager erleben häufiger ungewollte Schwangerschaften, da sie seltener Verhütungsmittel verwenden. Wie bereits erwähnt, kann eine Schwangerschaft riskant sein, v. a. wenn eine aktive Krankheit besteht oder teratogene Medikamente eingenommen werden. Informationen hierzu und zum Verständnis der verschiedenen Verhütungsmethoden sind wichtig, um ungewollte Schwangerschaften zu verhindern. Mit Heranwachsenden und jungen Erwachsenen sollte wiederholt und vertraulich und in einer verständlichen Sprache über Notwendigkeit und Möglichkeiten der Kontrazeption gesprochen werden [1]. Allerdings geben bis zu 55 % der Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter an, dass ihre Fragen in Bezug auf Familienplanung nicht ausreichend besprochen werden [6].

**» Eine Schwangerschaft kann bei aktiver Krankheit oder Einnahme teratogener Medikamente riskant sein**

Eine Studie bei juvenilem systemischem Lupus erythematoses (JSLE) zeigte ein hohes Risiko für ungewollte Schwangerschaften: 59 % berichteten, im letzten

## Leitthema

| Tab. 1 Effektivität und Eignung verschiedener Kontrazeptiva (Adaptiert nach [5])                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     |                                        | Östrogen-Gestagen-Kombination |                       |                   |                                     |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Methode                                                                                           | Kupfer-IUS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Gestagen-IUS                        | Oral                                   | DPMA                          | Gestagen-Implantat    | Oral              | Verhütungsring                      | Verhütungspflaster                    |
| Anwendung                                                                                         | Alle 10 Jahre Wechsel durch Facharzt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Alle 5 Jahre Wechsel durch Facharzt | Tägliche Einnahme zur gleichen Uhrzeit | Alle 3 Monate intramuskulär   | Alle 3 Jahre subkutan | Tägliche Einnahme | Monatlicher Wechsel durch Patientin | Wöchentlicher Wechsel durch Patientin |
| Anteil (%) an Frauen mit ungewollter Schwangerschaft im 1. Anwendungsjahr und typischer Anwendung | 0,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,2                                 | 9                                      | 6                             | 0,05                  | 9                 | 9                                   | 9                                     |
| Anteil (%) an Frauen mit ungewollter Schwangerschaft im 1. Anwendungsjahr und perfekter Anwendung | 0,6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,2                                 | 0,3                                    | 0,2                           | 0,05                  | 0,3               | 0,3                                 | 0,3                                   |
| Erkrankung                                                                                        | Kategorie (Center of Disease Control) (webseite)<br>1 – Keine Einschränkung für die Anwendung der Verhütungsmethode<br>2 – Die Vorteile der Methode überwiegen in der Regel die theoretischen oder nachgewiesenen Risiken<br>3 – Theoretische oder nachgewiesene Risiken der Methode überwiegen in der Regel die Vorteile – in der Regel nicht empfehlenswert, es sei denn, geeignete Methoden sind nicht verfügbar oder akzeptabel<br>4 – Gesundheitsrisiko nicht akzeptabel |                                     |                                        |                               |                       |                   |                                     |                                       |
| Rheumatoide Arthritis mit Immunsuppressiver Therapie                                              | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1                                   | 1                                      | 2                             | 1                     | 2                 | 2                                   | 2                                     |
| Rheumatoide Arthritis ohne Immunsuppressive Therapie                                              | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1                                   | 1                                      | 2                             | 1                     | 2                 | 2                                   | 2                                     |
| SLE mit positivem (oder unbekanntem) aPL-Status                                                   | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3                                   | 3                                      | 3                             | 3                     | 4                 | 4                                   | 4                                     |
| SLE mit schwerer Thrombozytopenie                                                                 | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2                                   | 2                                      | 3                             | 2                     | 2                 | 2                                   | 2                                     |
| SLE mit Immunsuppression                                                                          | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2                                   | 2                                      | 2                             | 2                     | 2                 | 2                                   | 2                                     |
| SLE ohne die oben genannten Faktoren                                                              | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2                                   | 2                                      | 2                             | 2                     | 2                 | 2                                   | 2                                     |

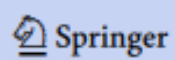
DPMA Depot-Medroxiprogesteronacetat, IUS Intrauterinssystem, aPL Antiphospholipidantikörper, SLE systemischer Lupus erythematoses

Jahr keine Beratung zur Empfängnisverhütung erhalten zu haben, und 53 % benutzten lediglich Barrieremethoden, auch viele Patientinnen unter teratogener Therapie [30]. Auch mehr als 40 % der Mädchen mit JIA verwenden nur Kondome [2]. Bei der Auswahl einer Verhütungsmethode sind Aktivität und Art der Erkrankung, Einnahme potenziell teratogener Medikamente und Komorbiditäten (z. B. hoher Blutdruck, Thromboserisiko) zu berücksichtigen. Verhütungsmethoden unterscheiden sich in Sicherheit („Pearl-Index“ [PI]: Schwangerschaften, die pro Jahr unter der Verhütungsmethode auftreten, d. h. je höher der PI ist, desto unsicherer ist die Methode), Anwendungskomfort und möglichen unerwünschten Wirkungen. Limitierte evidenzbasierte Daten für Frauen mit rheumatischen Erkrankungen (SLE, rheumatoide Arthritis) wurden vom CDC (Center for Disease Control and Prevention) publiziert ([5]; Tab. 1). Nicht alle Verhütungsmethoden sind für Jugendliche genauso gut geeignet wie für Erwachsene. Bei der Auswahl müssen daher die praktische Wirksamkeit jeder Verhütungsmethode und die altersentsprechende Praktikabilität berücksichtigt werden (Tab. 2).

## Kondome

Nur Kondome bieten den zusätzlichen Schutz vor sexuell übertragbaren Erkrankungen. In Kombination mit einem hormonellen Verhütungsmittel können sich Jugendliche mit Kondomen „doppelt“ schützen. Sie sind zudem eine Möglichkeit für Jungen, Verantwortung für die Verhütung zu übernehmen. Wenn Kondome nicht richtig verwendet werden, haben sie den Nachteil einer hohen Unsicherheit (PI: 7–17 %). Die Kombination mit Spermiziden erhöht die Sicherheit (PI: 2,5 %). Um der Gefahr einer falschen Verwendung beispielsweise eines Kondoms zu begegnen, können Internet-basierte Hilfen (z. B. „you tube-tutorials“) sinnvolle Ergänzungen zur persönlichen Aufklärung sein.

Hier steht eine Anzeige.



## Östrogen-Gestagen-Kombination

Zu den sichersten Verhütungsmethoden gehören kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK; PI: 0,01–1 %). Ein „Pillenversagen“ ist bei Teenagern allerdings im Vergleich zu Frauen im Alter von über 30 Jahren doppelt so häufig. Für Mädchen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) ergeben sich durch die Erkrankung selbst keine Kontraindikationen gegen KOK, und daher sind diese unter potenziell teratogener Therapie die Methode der Wahl. Lupus-Patientinnen wird aus Sorge vor Aktivierung der Erkrankung oft von KOK abgeraten. Zwei randomisierte Studien haben bei erwachsenen Frauen mit stabilem SLE aber keine erhöhte Rate an Schüben gezeigt [16, 21].

## » Kombinierte orale Kontrazeptiva sind unter potenziell teratogener Therapie die Methode der Wahl

Östrogene in pharmakologischen Dosen steigern die Synthese von Gerinnungsfaktoren. Alle KOK führen daher zu einem Anstieg des Risikos venöser Thrombosen. Das Risiko ist vorwiegend von Art und Menge des enthaltenen Östrogens abhängig. Weiterhin hat aber auch das verwendete Gestagen Einfluss auf das Thromboserisiko. Das Thromboserisiko steigt mit der Zahl der vorhandenen Risikofaktoren (z. B. frühere Thrombose, Übergewicht, Rauchen, positive Familienanamnese). Vor Einsatz der KOK sollte der Antiphospholipid-antikörper(aPI)-Status erhoben werden. Junge Frauen mit kontrolliertem SLE und negativen aPI, die nicht rauchen und keine positive Familienanamnese für Thrombosen haben, können KOK verwenden. Eine möglichst niedrige Östrogendosis sollte gewählt werden.

Das kombinierte Verhütungspflaster wird jeweils 7 Tage aufgeklebt, nach 3 Wochen wird 1 Woche Pause eingelegt. Da die Hormone über die Haut aufgenommen werden, ist es besonders geeignet für Frauen, die oft erbrechen oder unter häufigem Durchfall leiden. Im Sommer ist es manchen Mädchen allerdings un-

## Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol 2018 · 77:667–676 <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0522-6>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

R. Fischer-Betz · I. Haase · P. T. Oommen

## Sexualität bei Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen. Verhütung, HPV-Impfung und Schwangerschaft

### Zusammenfassung

Junge Patienten und Heranwachsende mit chronisch rheumatischen Erkrankungen haben in Bezug auf Sexualität und Schwangerschaft dieselben Wünsche, Ängste und Bedürfnisse wie andere Jugendliche. Jugendliche sind häufig bereits sexuell aktiv, bevor die Transition von der Kinder- in die Erwachsenenrheumatologie erfolgt. Schwangerschaften bei jungen Frauen mit rheumatischen Erkrankungen gehen mit erhöhten mütterlichen und fetalen Risiken einher, insbesondere wenn sie bei aktiver Erkrankung oder unter teratogenen Medikamenten ungeplant eintreten. Eine sichere Kontrazeption ist somit essenziell zur Verhinderung ungewollter Schwangerschaften. Bei der Auswahl müssen die Sicherheit der Verhütungsmethode und die altersentsprechende Praktikabilität berücksichtigt werden. Empfohlen werden sollte ein „doppelter Schutz“ durch den Einsatz von Kondomen zur Kontrazeption und zur Prävention sexuell übertragbarer Krankheiten, jeweils kombiniert mit einer

weiteren sicheren Kontrazeptionsmethode. Frauen mit rheumatischen Erkrankungen sind anfälliger für persistierende HPV(humane Papillomaviren)-Infektionen und Folgeerkrankungen wie Gebärmutterhalskrebs. HPV-Impfungen erreichen auch bei jungen Frauen mit rheumatischen Erkrankungen gute Sero-konversionsraten, werden gut vertragen und scheinen keine Schübe der Grunderkrankung auszulösen. Die Betreuung junger Frauen mit rheumatischen Erkrankungen sollte vor, während und nach der Transition eine offene, frühe und kontinuierliche Beratung zu diesen Themen umfassen, um die individuelle Gesundheit und Lebensqualität zu erhalten und die Versorgung der altersentsprechenden Lebenssituation der Heranwachsenden anzupassen.

### Schlüsselwörter

Juvenile idiopathische Arthritis · Systemischer Lupus erythematosus · Gebärmutterhalskrebs · Sero-konversionsrate · Transition

## Sexuality in adolescents with rheumatic diseases. Contraception, HPV vaccination and pregnancy

### Abstract

Young patients and adolescents with chronic rheumatic diseases have the same desires, fears and needs in terms of sexuality and pregnancy as their healthy peers. In most cases adolescents are already sexually active before transition from pediatric to adult rheumatological care takes place. Pregnancies in women with rheumatic diseases are associated with increased maternal and fetal risks, especially when they occur unplanned in the course of active disease or under teratogenic drugs. Safe contraception is therefore crucial in preventing unwanted pregnancies. The choice of contraception should anticipate the safety of the method of contraception as well as age-dependent practicability. A strategy of “double protection” through the use of condoms for contraception and prevention of sexually transmitted diseases combined with another safe contraception

method should be recommended. Women with rheumatic diseases are more susceptible to acquire persisting human papilloma virus (HPV) infections and the subsequent progression to cervical cancer. In women with rheumatic diseases HPV vaccination induces high seroconversion rates, is safe and does not seem to induce disease activity. The care of adolescent women with rheumatic diseases before, during and after medical transition needs to encompass an open, early and continuous counselling regarding these topics in order to retain the individual health-related quality of life and to adapt this care to age-specific needs.

### Keywords

Juvenile idiopathic arthritis · Systemic lupus erythematosus · Cervical cancer · Seroconversion rate · Transition

**Tab. 2** Praktische Empfehlungen zur Verhütung bei Adolescenten mit rheumatischen Erkrankungen

|                                        | <b>Methode der Wahl:<br/>Kondom plus</b>                | <b>Zweite Empfehlung:<br/>Kondom plus</b>                                                                                         |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Juvenile idiopathische Arthritis       | Östrogenkombinationspräparat (oral, Ring oder Pflaster) | Lang wirksame reversible Kontrazeptiva (einschließlich Gestagen-IUS, Implantat)                                                   |
| SLE mit negativen Anti-phospholipid-AK | Kupferspirale/-kette oder Gestagen-IUS/Implantat        | Orales Gestagenpräparat oder bei stabiler, milder SLE-Aktivität Östrogenkombinationspräparat (oral, Ring oder Pflaster) oder DPMA |
| SLE mit positiven Anti-phospholipid-AK | Kupferspirale/-kette oder Gestagen-IUS/Implantat        | Gestagen oral („Minipille“) oder DPMA                                                                                             |

AK Antikörper, DPMA Depot-Medroxyprogesteronacetat, IUS Intrauterinsystem, SLE systemischer Lupus erythematoses

angenehm, mit dem Pflaster einen Bikini zu tragen. Auch der Verhütungsring enthält Östrogen und Gestagen. Es handelt sich um einen weichen Kunststoffring, der jeden Monat von der Frau in die Vagina eingeführt wird und nach 21 Tagen wieder entfernt wird, in der 7-tägigen Pause tritt dann die Regelblutung ein. Der Vorteil liegt in der etwas geringeren Hormonmenge, weil die Stoffe nicht erst die Leber passieren müssen, sondern direkt in den Blutkreislauf gelangen, und v. a.: Das Vergessen der Pille ist kein Thema mehr, ebenso gibt es keine Probleme bei Durchfall oder Erbrechen. Bei Vorliegen einer Thrombophilie sind Pflaster und Vaginalring kontraindiziert.

### Gestagene

Reine Gestagene sind oral, intramuskulär, als Intrauterinsystem (s. unten) oder subdermale Implantate verfügbar (PI je nach Methode 0,09–2,5). Initial sind Zwischenblutungen häufig, später kommt es oft zu einer Abnahme der Blutungsstärke oder einem Ausbleiben der Blutung, was einen Vorteil für antikoagulierte Patientinnen darstellt. Sie erhöhen das Thromboserisiko wahrscheinlich nicht, es liegen allerdings keine Studien zu Hochrisikopatientinnen vor. Der Nachteil der reinen Gestagenpille („Mini-Pille“) ist, dass sie jeden Tag sehr konsequent zur gleichen Zeit und jeden Tag im Monat eingenommen werden müssen. Wenn sie länger als 3 h zu spät genommen wurde, nimmt der Empfängnischutz deutlich ab. Lang wirksame Depotgestagene

(Implantate, „3-Monats-Spritze“ [Depot-Medroxyprogesteronacetat]) haben den Vorteil einer Sicherheit ohne Einnahmefehler; allerdings ist z. B. bei Unverträglichkeiten ein schnelles Absetzen nicht möglich. Nach der letzten Injektion beträgt die Dauer bis zur Rückkehr der Fertilität einige Monate. Die Injektionen scheinen langfristig die Knochendichte zu beeinflussen, weshalb Bedenken in Bezug auf die Verwendung von reinen Gestageninjektionen bei jungen Mädchen geäußert wurden. Dies scheint bei dem Implantat nicht der Fall zu sein, was somit zur Verhinderung einer ungewollten Schwangerschaft z. B. für junge „mobile“ Rheumatikerinnen eine gute Option ist.

### Intrauterinsystem/Spirale

Frauen, die schon ein Kind geboren haben, vertragen die Spirale besser – trotzdem gibt es keinen Grund, sie für junge Frauen als Verhütungsmethode auszuschließen. Die Spirale wird vom Arzt in die Gebärmutter eingelegt, und der korrekte Sitz sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Bei dem gestagenhaltigen Intrauterinsystem (IUS) beträgt die ungeplante Schwangerschaftsrate etwa 2 % bei Anwendung über 1 Jahr. Etwa 80 % aller Frauen verwenden dieses IUS nach 1 Jahr weiterhin, womit diese Rate deutlich höher als z. B. bei hormonhaltigen oralen Kontrazeptiva ist. Es gibt eine Gestagenspirale mit geringerer Größe, die für junge Frauen gut geeignet ist. Sie erhöht

das Thromboserisiko nicht wesentlich und kann daher in Abwägung der Risiken einer ungewollten Schwangerschaft bei aPI-positiven Frauen eingesetzt werden. Das allgemeine Risiko für eine Infektion innerhalb von 20 Tagen nach Einsetzen der Spirale beträgt 1 %. In einer Untersuchung traten bei SLE-Patientinnen unter der Spirale keine gehäuften Blutungen oder Infektionen auf [21]. Bei der Kupferspirale (PI: 0,1–0,5) ergeben sich keine systemischen Nebenwirkungen und kein erhöhtes Thromboserisiko, häufig sind aber Dysmenorrhö und verstärkte Menstruationsblutungen. Eine Weiterentwicklung der klassischen hormonfreien Spirale stellt die Kupferkette dar, die von einigen unserer jungen Lupuspatientinnen gut vertragen wird.

### Notfallkontrazeption

Die „Pille danach“ ist ein hoch dosiertes Hormonpräparat, das im Notfall eine ungewollte Schwangerschaft z. B. nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr verhindern kann. Es ist rezeptfrei erhältlich. Am besten wirkt sie, wenn sie 12–24 h nach dem ungeschützten Verkehr eingenommen wird. Hiermit lässt sich in 9 von 10 Fällen eine ungewollte Schwangerschaft verhindern. Zur Verfügung stehen derzeit 2 Wirkstoffe (Levonorgestrel oder Ulipristalacetat). Unerwünschte Wirkungen sind v. a. Kopf- und Bauchschmerzen sowie Übelkeit. In Einzelfällen sind nach Levonorgestrel Thrombosen berichtet worden, daher würde man Lupuspatientinnen, v. a. mit aPI, eher die Verwendung von Ulipristalacetat empfehlen.

### HPV-Infektion

Humane Papillomaviren gehören zu den am meisten verbreiteten Erregern sexuell übertragbarer Infektionen, verlaufen allerdings meist inapparent und transient [4]. Die Inzidenz persistierender HPV-Infektionen, verbunden mit dem Risiko, zervikale Neoplasien zu entwickeln, ist bei Patientinnen mit SLE und anderen Autoimmunerkrankungen im Vergleich zu gesunden Frauen erhöht [9]. Ursächlich für dieses erhöhte Risiko ist

## Leitthema

neben krankheitsimmanenten Faktoren auch die iatrogene Immunsuppression.

### » Die Inzidenz persistierender HPV-Infektionen ist bei Patientinnen mit SLE erhöht

Im Februar 2007 hat die STIKO am Robert Koch-Institut zur Reduktion der Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs erstmals eine Impfung gegen humane Papillomaviren zunächst für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren in ihre Empfehlungen aufgenommen [18]. Da für die Entstehung von Zervixkarzinomen v. a. die Subtypen 16 und 18 verantwortlich sind, war erklärtes Ziel des Impfprogramms, Mädchen noch vor Beginn der sexuellen Aktivität u. a. gegen diese „Hochrisikosubtypen“, die für bis zu 70 % der Zervixkarzinome verantwortlich sind, zu impfen. Diese Empfehlungen wurden kürzlich angepasst [19] und beinhalten nun ein 2-Dosen-Impfschema mit einem Impfabstand von 5 Monaten für alle Mädchen von 9 bis 14 Jahren. Hierfür zugelassen sind seit August 2017 nur noch 2 Impfstoffe (Cervarix®, Gardasil 9®).

Die European League Against Rheumatism (EULAR) und das ACR (American College of Rheumatology) haben bereits in den Jahren 2011 und 2012 Empfehlungen zur HPV-Impfung für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis (RA) und zur Impfung pädiatrischer Patienten mit JIA publiziert [9, 24]. Zu Impfungen bei immunkompromittierten Kindern und Jugendlichen existieren im deutschsprachigen Raum bisher nur allgemeine Empfehlungen [15]. Detaillierte Übersichten zu Impfstrategien bei Kindern und Jugendlichen, die eine immunsuppressive Therapie wegen einer Autoimmunerkrankung erhalten, sind derzeit im Auftrag der STIKO in Vorbereitung.

Betrachtet man die Altersgruppe der 9- bis 14-jährigen Mädchen, so sind zum einen die generelle Häufung rheumatischer Erkrankungen beim weiblichen Geschlecht sowie die Phase der Adoleszenz als typische Charakteristika klassischer Autoimmunerkrankungen wie des jSLE oder auch bestimmter Subty-

pen der JIA zu sehen. Der vorgesehene Impfzeitraum für HPV für jugendliche Mädchen fällt genau in diese kritische Phase.

Grundsätzlich ist zu beobachten, dass sowohl bei Betroffenen (und ihren Eltern), aber auch bei Ärzten Bedenken bestehen, diese Patientinnen zu impfen. Zum einen besteht die Sorge unerwünschter infektiöser Nebenwirkungen durch das Impfen, zum anderen die Angst vor der Auslösung eines Schubs der Grunderkrankung [20, 26]. Nicht publizierte Daten aus der prospektiven longitudinalen multizentrischen Inzisionskohorte-JIA zeigen, dass von 158 Mädchen >12 Jahren nur ca. 18 % gegen HPV geimpft sind (persönliche Kommunikation Prof. Kirsten Minden, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin). Verschiedene Autoren haben die Verträglichkeit, die Fähigkeit zur Bildung produktiver Antikörper sowie die Gefahr von Schüben bei HPV-Impfungen bei jugendlichen Mädchen und jungen Frauen beim SLE sowie bei der JIA untersucht. Zwei Arbeiten untersuchten die Verträglichkeit, das Impfsprechen und die Schubfrequenz junger Frauen mit SLE unter immunsuppressiver Medikation im Alter von 12 bis 26 Jahren und im Alter von 18 bis 35 Jahren zu definierten Zeitpunkten [14, 25]. Es zeigten sich in den untersuchten Gruppen von 50 bzw. 20 Patientinnen eine gute, wenngleich in der Mok-Studie [14] eine etwas geringere Serokonversionsrate (Anti-HPV) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (79 % bzw. >90 %). Medikamente, unter denen eine signifikant schlechtere Serokonversion an Monat 12 zu verzeichnen war, umfassten Mycophenolat-Mofetil sowie niedrig dosierte Steroide [14]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren milde Injektionsreaktionen oder Arthralgien. Im Nachbeobachtungszeitraum (12 bzw. 7 Monate) konnte in der SLE-Gruppe keine erhöhte Krankheitsaktivität gemessen werden. Im Hinblick auf schwere Nebenwirkungen wurde von 2 Patientinnen berichtet, die im Rahmen einer vorbestehenden Klasse-IV-Lupus-Nephritis im zeitlichen Zusammenhang zur Immunisierung im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten ein Nierenversagen erlitten [25]. Eine

klare Kausalität wurde aufgrund des bereits vorher bestehenden Nierenschadens nicht hergestellt. Weitere schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden in keiner der beiden Studien berichtet.

Eine umfassende prospektive, kontrollierte Kohortenstudie aus den Niederlanden untersuchte Immunogenität, Verträglichkeit und die Frage der Induktion von Krankheitsaktivität bei jugendlichen JIA-Patientinnen im Alter von 12 bis 18 Jahren [10]. Verglichen wurden 68 JIA-Patientinnen und 55 gesunde Kontrollen, die mit einem bivalenten HPV-Impfstoff zu 3 Zeitpunkten geimpft wurden (Monat 0, 1 und 6). Gezeigt werden konnten hohe HPV-Seropositivitätsraten mit adäquatem Nachweis HPV-16/18-spezifischer Memory-B-Zellen. Dieser Nachweis war bei den JIA-Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten 7 und 12 Monate nach Immunisierung tendenziell niedriger, sodass die Autoren eine mögliche Immunseneszenz diskutieren, die beinhaltet, dass der Impfschutz in diesem Kontext möglicherweise kürzer anhält als bei Gesunden.

Lokale Impfreaktionen waren häufiger bei den gesunden Kontrollpersonen; es fand sich kein impfungsassoziiert erhöhter JADAS („juvenile arthritis disease activity score“), sodass auch keine erhöhte Krankheitsaktivität infolge der Impfung zu erheben war.

### Fertilität und Schwangerschaft bei juveniler idiopathischer Arthritis

Die Fertilität scheint bei Frauen mit JIA nicht wesentlich beeinflusst zu sein, dennoch haben sie im Vergleich zu gesunden Frauen eine geringere Rate an Schwangerschaften [29]. Auswirkungen haben entzündliche Aktivität, Schmerzen, Funktionseinschränkungen, Angst vor Vererbung sowie Sorge in Bezug auf die eigene Gesundheit und die Sicherheit von Medikamenten.

Kürzlich wurden Daten aus dem norwegischen Schwangerschaftsregister zu 135 prospektiv beobachteten Schwangerschaften bei Frauen mit JIA publiziert (mittleres Alter 28,7 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 20,0 Jahre, Erstgravidi-

**Tab. 3** Therapie und Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft bei juveniler Idiopathischer Arthritis. (Norwegisches Schwangerschaftsregister; adaptiert nach [10])

|                                | Vor Schwangerschaft<br>(n = 135) | 1. Trimenon<br>n = 85 | 2. Trimenon<br>n = 116 | 3. Trimenon<br>n = 106 | 6 Wochen pp<br>n = 110 | 6 Monate pp<br>n = 81 | 12 Monate pp<br>n = 79 |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| sDMARDs, n (%)                 | 34 (25)                          | 15 (18)               | 21 (18)                | 19 (18)                | 19 (17)                | 20 (25)               | 32 (41)                |
| bDMARDs, n (%)                 | 52 (39)                          | 4 (5)                 | 5 (4)                  | 2 (2)                  | 27 (25)                | 40 (49)               | 39 (49)                |
| Kortison, n (%)                | 10/47 (21)                       | 24 (28)               | 27 (23)                | 28 (26)                | 34 (31)                | 30 (37)               | 23 (29)                |
| Kein Kortison/<br>DMARDs n (%) | KA                               | 50 (59)               | 81 (70)                | 64 (60)                | 47 (43)                | 24 (30)               | 22 (28)                |
| Mittlerer DAS28-CRP            | 2,65                             | 2,51                  | 2,67 <sup>a</sup>      | 2,56                   | 2,78                   | 2,73 <sup>a</sup>     | 2,54                   |

DMARDs „disease-modifying anti-rheumatic drugs“, sDMARDs synthetische DMARDs, bDMARDs biologische DMARDs, DAS28-CRP Disease Activity Score 28-[C-reaktives Protein], KA keine Angabe, pp postpartal

<sup>a</sup> Werte aus grafischer Darstellung übernommen

tät 47,7 %) [28]. Die Krankheitsaktivität wurde vor, in und nach der Schwangerschaft dokumentiert. Dabei hatten (gemessen anhand des Disease Activity Score 28-[C-reaktives Protein]) knapp 80 % der Patientinnen während der gesamten Beobachtungszeit keine oder nur eine geringe Krankheitsaktivität. Hingegen war 6 Wochen nach der Entbindung eine erhöhte Aktivität zu verzeichnen, 1 Jahr danach war (meist unter Wiederbeginn einer DMARD[„disease-modifying anti-rheumatic drug“-Therapie]) das Ausgangsniveau erreicht. Der Anteil an Patientinnen mit DMARD-Therapie sank von 55 % im Jahr vor der Gravidität auf 22 % während der Schwangerschaft (Tab. 3). Einschränkend muss gesagt werden, dass nur bei etwa einem Drittel der Patientinnen Daten zur Krankheitsaktivität vor Konzeption vorlagen. Es handelte sich überwiegend um geplante Schwangerschaften, möglicherweise also auch um „leichtere“ Verläufe. Dazu passt, dass Biologika nur von wenigen Frauen vor und während der Schwangerschaft verwendet wurden, nach der Entbindung jedoch von einem höheren Anteil als vor Konzeption. Während und v. a. in den ersten Monaten nach der Schwangerschaft wurden vermehrt Steroide eingesetzt.

Eine bevölkerungsbasierte Studie aus Australien mit Einschluss von mehr als 940.000 Geburten identifizierte 78 Entbindungen bei 50 Frauen mit JIA (Alter 16 bis 42 Jahre) [7]. Letztere erlebten häufiger nur eine Schwangerschaft und hatten häufiger eine Hypertonie. Mütter mit JIA hatten ein signifikant höheres Risiko

für eine Präeklampsie (Odds Ratio [OR] 2,8), postpartale Blutungen (OR 2,3) und andere schwere mütterliche Komplikationen (OR 5,1). Zudem erfolgten mehr als die Hälfte der Entbindungen per Kaiserschnitt (OR 2,8) bzw. elektivem Kaiserschnitt (OR 4,6). Dafür (mit) ursächlich könnten Funktionseinschränkungen z. B. im Bereich der Hüftgelenke sein, die bei Frauen mit JIA häufiger als bei Frauen mit einer Erstmanifestation einer Arthritis im Erwachsenenalter sind.

Eine kanadische Studie zeigte bei Frauen mit JIA und Erstentbindung (mittleres Alter 24,7 Jahre) im Vergleich zu altersgematchten Kontrollen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für postpartale Blutungen und Komplikationen im Rahmen der Anästhesie, v. a. aber ein 5-fach erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen [8].

Anhand schwedischer Registerdaten wurde bei 1807 Geburten gezielt zwischen JIA-Patientinnen unterschieden, die nur im Kindes- und Jugendalter erkrankt waren (n = 1169), und solchen, deren Erkrankung auch nach dem 18. Lebensjahr persistierte (n = 638) [17]. Frauen in beiden Untergruppen hatten ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten (insbesondere eine medizinisch indizierte, d. h. eingeleitete vorzeitige Entbindung), das Risiko war aber bei persistierender JIA deutlich höher wie auch für Kaiserschnittentbindungen, niedriges Geburtsgewicht und eine Präeklampsie.

Die Kinder von JIA-Patientinnen sind meist gesund. In der erwähnten bevölkerungsbasierten Studie kamen die Kinder durchschnittlich etwas häufiger zu

früh zur Welt (9,2 % im Vergleich zu 7,5 %), aber sie hatten kein erhöhtes Risiko für ein zu niedriges Geburtsgewicht und mussten nicht häufiger auf der Intensivstation behandelt werden [7].

### » Die vorliegenden Ergebnisse können Frauen mit JIA ermutigen, ein Kind zu bekommen

Bei insgesamt sicher kleinen Fallzahlen können diese Ergebnisse Frauen mit JIA ermutigen, ein Kind zu bekommen. Bei Planung einer Schwangerschaft sollte insbesondere eine arterielle Hypertonie gut eingestellt sein und vor Konzeption die Therapie angepasst werden. Schwangerschaften sollten gynäkologisch und rheumatologisch überwacht werden. Eine Thromboseprophylaxe sollte bei aktiver Arthritis (v. a. mit Einschränkung der Mobilität) erwogen werden. Es gibt Geburtsstellungen, bei denen eine Beteiligung des Hüftgelenkes durch die JIA weniger problematisch ist, und dies sollte mit dem Geburtshelfer besprochen werden.

### Fertilität und Schwangerschaft bei juvenilem systemischen Lupus erythematoses

Bei etwa 15–20 % aller Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) manifestiert sich die Erkrankung bereits im Kindesalter, und oft haben diese Mädchen einen schweren Verlauf und Or-

## Leitthema

**Tab. 4** Risikofaktoren für Schwangerschaftskomplikationen bei erwachsenen Frauen mit systemischem Lupus erythematoses (SLE). (Adaptiert nach [1])

| SLE-spezifische Risikofaktoren             | Allgemeine Risikofaktoren |
|--------------------------------------------|---------------------------|
| Aktiver SLE 6 bis 12 Monate vor Konzeption | Alter                     |
| Aktive/frühere Lupusnephritis              | Arterielle Hypertension   |
| Irreversibler schwerer Organschaden        | Diabetes mellitus         |
| Thrombose                                  | Adipositas                |
| Vorherige Schwangerschaftskomplikation     | Schilddrüsenerkrankung    |
| Serologische Aktivität                     | Rauchen, Alkohol          |
| Antiphospholipidantikörper                 | (Inkompletter) Impfstatus |
| SS-A(Ro)/SS-B(La)-AK                       | –                         |

AK Antikörper

ganmanifestationen. Hieraus sowie aus einer Therapie in jungen Jahren ergeben sich einige Besonderheiten gegenüber Patientinnen mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter. Es kann bei hoher Krankheitsaktivität und/oder hohen Steroiddosen vorübergehend zu unregelmäßigen Menstruationszyklen kommen [22]. Eine vorzeitige ovarielle Insuffizienz (vor dem 40. Lebensjahr) bzw. eine reduzierte ovarielle Reserve wurde im Zusammenhang mit einer Cyclophosphamid(CYC)-Therapie beschrieben.

Laut Empfehlungen der EULAR ist vor einem Einsatz von CYC eine Beratung zu Möglichkeiten des Fertilitäts-erhalts empfehlenswert [1]. Das Risiko steigt mit der kumulativen CYC-Dosis, ein sicherer Schwellenwert ist allerdings nicht bekannt [11]. CYC-Dosen, wie sie im Rahmen des Euro-Lupus-Schema eingesetzt werden, scheinen die ovarielle Reserve dagegen nicht negativ zu beeinflussen [27].

Der Einsatz von Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga parallel zur CYC-Therapie wurde vielfach (und auch kontrovers) diskutiert, da die Studienlage im Hinblick auf den Erhalt der Fertilität widersprüchlich ist, es fehlen letztlich große kontrollierte Studien. Bei jSLE sind zur vollständigen ovariellen Suppression teils relativ hohe Dosen von Triptorelin notwendig, die von den jugendlichen Patientinnen aber meist gut toleriert werden. Bei Therapie vor der Menarche kann eine Kryokonservierung von Ovargewebe diskutiert werden.

Zur Zeugungsfähigkeit junger Männer mit jSLE legen kleine Fallserien nahe, dass evtl. häufiger als in der Normalbevölkerung Störungen der Spermatogene-

se auftreten, einerseits verursacht durch die Erkrankung selbst, andererseits durch den Einsatz von CYC [22]. Ob es unter CYC zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der Spermatogenese kommt, ist letztlich nicht vorhersehbar. Eine Spermienkryokonservierung kann diskutiert werden, die Kosten hierfür werden bislang jedoch nicht durch die Krankenkassen übernommen. Patientinnen, Patienten und Ärzte können sich in Fragen zum Fertilitätserhalt beim Netzwerk FertiPROTEKT informieren. (Das Netzwerk umfasst Zentren in Deutschland, der Schweiz und in Österreich. Informationen unter: <http://www.fertiprotekt.de/>.)

Schwangerschaften bei Frauen mit „erwachsenem“ SLE sind mit einem erhöhten Risiko für Krankheitsschübe, Präeklampsien, Aborte und Frühgeburten assoziiert. Schwangerschaften bei Jugendlichen und jungen Frauen mit SLE sind nicht gut erforscht, vermutlich sind aber Ergebnisse zum SLE allgemein übertragbar und es ist anzunehmen, dass in den entsprechenden Studien auch Patientinnen mit frühem Krankheitsbeginn vertreten sind.

Eine Auswertung von Krankenhausdaten aus den USA beschrieb ein deutlich erhöhtes Risiko von Schwangerschaftskomplikationen bei jungen Frauen mit SLE (14 bis 21 Jahre) gegenüber einer gleichaltrigen Kontrollgruppe (Präeklampsien [16 % vs. 4,6 %], mütterliche Mortalität [0,38 % vs. 0,005 %], Frühgeburten [20 % vs. 8,1 %], Spontanaborte [5,5 % vs. 1,1 %], induzierte Aborte [2,2 % vs. 0,13 %]) [12].

Gerade junge Frauen mit SLE werden oft ungeplant schwanger, und der Aus-

gang dieser Schwangerschaften ist durch Komplikationen geprägt. Eine multizentrische retrospektive Studie aus Brasilien konnte insgesamt 315 Patientinnen mit jSLE einschließen [23]. Die Menarche trat bei 298 (94,6 %) Patientinnen ein. Von diesen kam es bei 24 (8 %) Frauen zu ungeplanten Schwangerschaften, die zu 18 (75 %) Lebendgeburten, zu 5 (21 %) frühen Aborten und zu 1 Präeklampsie mit Verlust des Kindes führten. Schwangerschaftsverluste waren häufiger bei aktivem SLE, aktiver Nierenbeteiligung und arterieller Hypertonie zu Beginn der Schwangerschaft. Vier Schwangerschaften traten trotz Aufklärung über eine notwendige Kontrazeption unter CYC-Therapie zur Behandlung der Nierenbeteiligung ein, davon endeten 3 Schwangerschaften mit einem Abort.

Das Risiko ist insbesondere abhängig von Aktivität und Schwere des SLE (Nierenbeteiligung!) sowie Begleiterkrankungen (positive Antiphospholipidantikörper, Bluthochdruck). Wie gut die Chancen auf eine komplikationsarme Schwangerschaft bei (erwachsenen) Frauen mit inaktivem oder stabil mild-moderat aktivem SLE sind, zeigte die PROMISSE(Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients with Lupus)-Studie [3]. Von 385 Patientinnen erlebten mehr als 80 % einen unkomplizierten Verlauf. Schwere Schübe traten in weniger als 5 % der Schwangerschaften auf und Frühgeburten im Rahmen einer hypertensiven Komplikation bei nur 9 %. Die für SLE-Schwangerschaften bedeutendsten Risikofaktoren zeigt **Tab. 4**.

### » Das Risiko ist abhängig von Aktivität und Schwere des SLE sowie Begleiterkrankungen

Zu Frauen mit juveniler Dermatomyositis (DM) existieren nur wenige Fallserien, die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (Aborte, Frühgeburten) in einer Schwangerschaft beschreiben, meist im Zusammenhang mit höherer Krankheitsaktivität.

Einen entscheidenden Einfluss nimmt daher sowohl bei jSLE als auch DM die Beratung und optimale Planung vor Konzeption ein. Es ist von immenser Be-

deutung, dass dieses Wissen an alle jungen Patientinnen frühzeitig weitergegeben wird und sie in ihrem Rheumatologen einen kompetenten Ansprechpartner für das Thema finden. Eine mit der Schwangerschaft kompatible Therapie sollte möglichst fortgesetzt werden, um eine stabile Krankheitsaktivität zu erhalten. Insbesondere der positive Effekt von Antimalariamitteln auf die Schubrate in und außerhalb einer Schwangerschaft sollte den Patientinnen bekannt sein [1].

## Fazit für die Praxis

- Sexualität, Fertilität und Schwangerschaft sollten Gegenstand der Beratung junger Rheumatiker sein.
- Das Sexualverhalten rheumatischer Jugendlicher unterscheidet sich nicht von dem gesunder, was im Hinblick auf eine effektive Verhütung bedacht werden sollte.
- Bei der Auswahl der Verhütungsmethode müssen die Wirksamkeit und die altersentsprechende Praktikabilität berücksichtigt werden.
- Junge Frauen mit kontrolliertem SLE und negativen aPL, die nicht rauchen und keine positive Familienanamnese für Thrombosen haben, können östrogenhaltige Kontrazeptiva verwenden.
- Bei thromboembolischen Erkrankungen sind Intrauterinsysteme oder auch Hormonimplantate die sicherste Methode.
- Das Risiko persistierender HPV-Infektionen und konsekutiver genitaler Neoplasien ist bei jungen Frauen mit rheumatischen Erkrankungen erhöht. Die von der STIKO empfohlenen HPV-Impfungen sind für diese Patientengruppe wichtig.
- Schwangerschaften bei JIA, JSLE und DM sind mit erhöhten Risiken verbunden, die durch eine gute Krankheitskontrolle und Fortsetzen einer schwangerschaftsverträglichen Medikation reduziert werden können.
- Zum Verlauf von Schwangerschaften und Sicherheit der Therapie kann zukünftig das deutsche Schwangerschaftsregister beitragen, in das

möglichst alle Schwangerschaften eingeschlossen werden sollten ([www.rheikss.de](http://www.rheikss.de)).

## Korrespondenzadresse

PD Dr. R. Fischer-Betz

Poliklinik für Rheumatologie und Hiller  
Forschungszentrum, Universitätsklinikum  
Düsseldorf  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Deutschland  
[rebecca.fischer@med.uni-duesseldorf.de](mailto:rebecca.fischer@med.uni-duesseldorf.de)

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** R. Fischer-Betz, I. Haase und P.T. Oommen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Andreoli L, Bertolas GK, Agmon-Levin N et al (2017) EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 76(3):476–485. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>
2. Britto MT, Rosenthal SL, Taylor J et al (2000) Improving rheumatologists' screening for alcohol use and sexual activity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154(5):478–483
3. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM et al (2015) Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus. A cohort study. *Ann Intern Med* 163(3):153–163. <https://doi.org/10.7326/M14-2235>
4. Carter JR, Ding Z, Rose BR (2011) HPV infection and cervical disease: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 51(2):103–108. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2010.01269.x>
5. Contraceptive Guidance CDC (2018) Health care providers | unintended pregnancy | reproductive health | CDC. [https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/contraception\\_guidance.htm](https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/contraception_guidance.htm). Zugriffen: 31. Mai 2018
6. Chakravarty E, Clowse MEB, Pushparajah DS et al (2014) Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases. Patient and physician perspectives. *BMJ Open* 4(2):e0081. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004081>
7. Chen JS, Ford JB, Roberts CL et al (2013) Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis. A population-based study. *Rheumatology (Oxf)* 52(6):1119–1125. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes428>
8. Ehrmann Feldman D, Vinet É, Sylvestre M-P et al (2017) Postpartum complications in new mothers with juvenile idiopathic arthritis. A population-based cohort study. *Rheumatology (Oxf)* 56(8):1378–1385. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes168>

9. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al (2011) EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70(10):1704–1712. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.150193>
10. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N et al (2014) Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 73(8):1500–1507. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203429>
11. Hershfeld-Cytron J, Gracia C, Woodruff TK (2011) Nonmalignant diseases and treatments associated with primary ovarian failure: an expanded role for fertility preservation. *J Women's Health* 20(10):1467–1477. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2625>
12. Ling N, Lawson E, von Scheven E (2018) Adverse pregnancy outcomes in adolescents and young women with systemic lupus erythematosus. A national estimate. *Pediatr Rheumatol Online J* 16(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0242-0>
13. Minden K, Niewerth M (2012) In Bewegung bleiben. *Monatsschr Kinderheilkd* 160(9):855–862. <https://doi.org/10.1007/s00112-012-2667-8>
14. Mok CC, Ho LY, Fong LS et al (2013) Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 72(5):659–664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>
15. Niehues T, Bogdan C, Hecht J et al (2017) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen (I) Grundlagenpapier. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60(6):674–684. <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2555-4>
16. Petri M, Kim MY, Kalinian KC et al (2005) Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 353(24):2550–2558. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051135>
17. Remaues K, Johansson K, Askling J et al (2017) Juvenile onset arthritis and pregnancy outcome. A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 76(11):1809–1814. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210879>
18. Robert Koch-Institut Epidemiologisches Bulletin 12/2007. Robert Koch-Institut
19. Robert Koch-Institut Mitteilung der Ständigen Impfkommission am RKI: Anwendung des neuvalenten Impfstoffs gegen Humane Papillomviren (HPV). RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut)
20. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al (2014) 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 58(3):e44–e100. <https://doi.org/10.1093/cid/cit684>
21. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L et al (2005) A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 353(24):2539–2549. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050817>
22. Silva CAA, Brunner HI (2007) Gonadal functioning and preservation of reproductive fitness with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16(8):593–599. <https://doi.org/10.1177/0961203307077538>
23. Silva CAA, Hilario MO, Febrônio MV et al (2008) Pregnancy outcome in juvenile systemic lupus

- erythematosus: a Brazilian multicenter cohort study. *J Rheumatol* 35(7):1414–1418
24. Singh JA, Furst DE, Bharat A et al (2012) 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 64(5):625–639. <https://doi.org/10.1002/acr.21641>
25. Soybilgic A, Onel KB, Utset T et al (2013) Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J* 11:29. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-29>
26. Stratton K (2012) Adverse effects of vaccines. Evidence and causality. National Academies Press, Washington, D.C.
27. Taminou F, Husson SN, Gruson D et al (2017) Brief report. The Euro-lupus low-dose intravenous Cyclophosphamide regimen does not impact the ovarian reserve, as measured by serum levels of anti-Müllerian hormone. *Arthritis Rheumatol* 69(6):1267–1271. <https://doi.org/10.1002/art.40079>
28. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF et al (2018) Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis. A prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxf)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key047>
29. Wallenius M, Skomsvoll JF, Ingens LM et al (2011) Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology (Oxf)* 50(6):1162–1167. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq458>
30. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R et al (2011) Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care Res* 63(3):358–365. <https://doi.org/10.1002/acr.20402>