

Aus der Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Familiäres Mittelmeerfieber bei Kindern und Jugendlichen:
Identifikation von Einflussfaktoren und Prädiktoren der
Colchizintherapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne-Marie Knieper

aus Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2018

INHALTSVERZEICHNIS

I.	ABSTRAKT	2
I.I.	ABSTRAKT IN DEUTSCH	2
I.II.	ABSTRAKT IN ENGLISCH	4
II.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	6
III.	AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION	7
IV.	AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST	8
V.	PUBLIKATION	9
VI.	SUPPLEMENTÄRE DATEN DER ORIGINALPUBLIKATION	19
VII.	LEBENS LAUF	26
VIII.	PUBLIKATIONS LISTE	28
IX.	DANKSAGUNG	30

I. ABSTRAKT

I.I. ABSTRAKT IN DEUTSCH

EINLEITUNG

Das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist die häufigste autoinflammatorische Erkrankung. Die Diagnose FMF kann sowohl klinisch als auch genetisch gestellt werden. Eine medikamentöse Therapie mit Colchizin ist derzeit die einzig effektive Prophylaxe sowohl der Schübe als auch der Ausbildung einer Amyloidose der Nieren. Zur Dosierung existieren evidenzbasierte Leitlinien für das Kindes- und Jugendalter.

ZIELSETZUNG

Ziel dieser Studie war es, Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf den individuellen Colchizinbedarf haben, zu evaluieren, wie effektiv eine Dosiserhöhung auf den klinischen Verlauf sowie die Entzündungszeichen wirkt und klinische Parameter und Biomarker zu identifizieren, anhand derer eine anstehende Dosiserhöhung frühzeitig vorhergesagt werden kann.

METHODEN

In die statistische Auswertung wurden 409 pädiatrische Patienten mit der Diagnose FMF und Colchizintherapie eingeschlossen. Die FMF-Patientendaten entstammen dem AID-Net-Register. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 22, sowie zur Bearbeitung spezieller Fragestellungen mit STATA 12.1. Die Serumkonzentrationen der S100-Moleküle wurden mittels ELISA bestimmt.

ERGEBNISSE

Die Höhe der Colchizindosis wird durch den vorliegenden Genotyp beeinflusst. Die Körperoberfläche zeigte die beste Korrelation mit der gegebenen Colchizindosis. Die Einführung einer Therapie mit Colchizin führte zu einer signifikanten Reduktion der klinischen Symptomatik sowie der Entzündungszeichen. Eine Erhöhung eines einzigen Biomarkers (CRP/SAA/S100A12/S100A8A9) erhöht die Wahrscheinlichkeit einer

Dosiserhöhung in den folgenden 12 Monaten mit einer OR von 1.62 – 1.94. Eine Erhöhung mehrerer Biomarker in unterschiedlichen Kombinationen steigert diese Wahrscheinlichkeit auf eine OR bis zu 4.66 wenn die gesamte Kohorte betrachtet wird. Wenn nur die Hoch-Risiko-Patienten untersucht werden, steigt diese Wahrscheinlichkeit auf eine OR von 7.27.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Colchizintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit FMF ist aktuell hauptsächlich durch das Auftreten von klinischen Symptomen bzw. den Anstieg der Inflammationsparameter beeinflusst. Andere Faktoren, wie der vorliegende Genotyp, die Körperoberfläche oder serologische Biomarker ermöglichen eine individualisiertere Steuerung der Colchizintherapie. Die zusätzliche Bestimmung der S100-Moleküle als sensitive Biomarker hilft, frühzeitig Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine anstehende Dosissteigerung zu identifizieren.

Dieser Abstrakt wurde in Englisch veröffentlicht in: Rheumatology, Volume 56, Issue 9, 1 September 2017, Pages 1597–1606, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex222>

I.II. ABSTRAKT IN ENGLISCH

BACKGROUND

FMF is the most common autoimmflamatory disease. The diagnosis can be made either clinical or by genetic testing. Colchicine therapy is the gold standard for prophylaxis of attacks and amyloid deposition. Evidence-based guidelines for children an adolescents suggest starting doses of colchicine according to the age and dose increases in order to control clinical symptoms and serological inflammation.

OBJECTIVES

The aim was to analyse factors influencing the individual colchicine dose in children with FMF, to evaluate the impact of dose adjustment on the clinical course and inflammation and to identify clinical parameters and biomarkers that predict dose increase in the near future.

METHODS

Data from 409 paediatric FMF patients (4566 visits) derived from the national auto-inflammatory diseases registry were analysed. Serum concentrations of S100 molecules were determined by ELISA.

RESULTS

The age-dependent colchicine dose is influenced by the present genotype. The body surface area is the anthropometric parameter that correlates best with the applied dosages. Colchicine introduction and dose increase lead to significant reduction of clinical symptoms and inflammation. During established colchicine therapy, an increase of one single biomarker increases the likelihood of a dose increment in the next 12 months with a factor of 1.62–1.94. A combination of biomarkers including S100 molecules increases this odds ratio up to 4.66 when analysing all patients and up to 7.27 when analysing patients with a high risk of severe disease.

CONCLUSION

Colchicine therapy is currently guided mainly by the occurrence of clinical symptoms and serological inflammation. Other factors, such as the genotype, the body surface area and biomarkers, will help to manage colchicine therapy in a more individualized fashion. The additional analysis of S100 molecules as sensitive biomarkers will help to identify patients at risk for dose increases in the near future.

Dieser Abstrakt wurde veröffentlicht in: Rheumatology, Volume 56, Issue 9, 1 September 2017, Pages 1597–1606, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex222>.

II. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Anne-Marie Knieper, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Familiäres Mittelmeerfieber bei Kindern und Jugendlichen: Identifikation von Einflussfaktoren und Prädiktoren der Colchizintherapie“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift der Doktorandin

III. AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION

PUBLIKATION:

Anne-Marie Knieper, Jens Klotsche, Elke Lainka, Thomas Berger, Frank Dressler, Annette F. Jansson, Christoph Rietschel, Prasad T. Oommen, Rainer Berendes, Tim Niehues, Ulrich Neudorf, Dirk Foell, Helmut Wittkowski, Tilmann Kallinich

Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology*, Volume 56, Issue 9, 1 September 2017, Pages 1597–1606, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex222>

BEITRAG IM EINZELNEN:

Die Datenerhebung sowie das Einpflegen der Daten in das Register erfolgte durch die jeweiligen Zentren (E. Lainka, T. Berger, F. Dressler, A. F. Jansson, C. Rietschel, P. T. Oommen, R. Berendes, T. Niehues, U. Neudorf, D. Foell, T. Kallinich). A.-M. Knieper führte die Datenextraktion aus dem Register, sowie die Validierung der Daten anhand der Patientenakten durch. Sie ergänzte die Daten der Patienten der Charité anhand derer Akten in ausgewählten Fragestellungen und schrieb die Zentren an bei fehlender Dokumentation. A.-M. Knieper entwickelte in mehreren Sitzungen zusammen mit ihrem Betreuer T. Kallinich sowie den weiteren Ko-Autoren die Fragestellungen. Durch A.-M. Knieper erfolgte die statistische Auswertung der Daten, sowie in speziellen Fragestellungen, die durch das Programm SPSS nicht zu beantworten waren, erfolgte die Auswertung in Zusammenarbeit mit J. Klotsche mit Hilfe des Statistikprogramms STATA (Tab. 2 und Tab. S 7). A.-M. Knieper erstellte die Tabellen und Graphiken. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte durch A.-M. Knieper in mehreren Gesprächen, insbesondere mit T. Kallinich und J. Klotsche, sowie auf Kongressen und Sitzungen in Berlin und Münster mit allen Ko-Autoren, sowie intensiv mit H. Wittkowski, E. Lainka und D. Foell. Die Literaturrecherche, die Erstellung des Manuskripts sowie die Überarbeitung während des Review-Prozesses erfolgte durch A.-M. Knieper. T. Kallinich und alle weiteren Ko-Autoren lasen das Manuskript Korrektur.

Datum, Unterschrift der Doktorandin

IV. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RHEUMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 30 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	39,185	12.811	0.083920
2	Nature Reviews Rheumatology	5,316	12.188	0.020550
3	Arthritis & Rheumatology	5,357	6.918	0.025720
4	RHEUMATOLOGY	17,249	4.818	0.033220
5	OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE	13,462	4.742	0.025770
6	SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM	4,700	4.498	0.009620
7	CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY	4,317	4.475	0.010090
8	ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY	13,730	4.121	0.033060
9	BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY	3,066	3.581	0.005230
10	RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	1,824	3.341	0.002880
11	JOINT BONE SPINE	3,234	3.329	0.006830
12	ARTHRITIS CARE & RESEARCH	13,414	3.319	0.030120
13	JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	22,091	3.150	0.025990
14	Current Rheumatology Reports	2,042	2.865	0.005710
15	SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	2,903	2.667	0.004870
16	CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY	7,111	2.634	0.011760
17	International Journal of Rheumatic Diseases	1,416	2.624	0.004470
18	LUPUS	6,259	2.454	0.010270
19	CLINICAL RHEUMATOLOGY	6,347	2.365	0.012420
20	Pediatric Rheumatology	703	2.283	0.002310
21	RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL	5,292	1.824	0.012320
22	Modern Rheumatology	2,235	1.818	0.006020
23	BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS	7,100	1.739	0.019470

V. PUBLIKATION

Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology* 2017;56(9):1597-606.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex222>

VII. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

VIII. PUBLIKATIONSLISTE

PUBLIKATION:

Anne-Marie Knieper, Jens Klotsche, Elke Lainka, Thomas Berger, Frank Dressler, Annette F. Jansson, Christoph Rietschel, Prasad T. Oommen, Rainer Berendes, Tim Niehues, Ulrich Neudorf, Dirk Foell, Helmut Wittkowski, Tilmann Kallinich; „Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase.“ *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1; 56(9):1597-1606. doi: 10.1093/rheumatology/kex222.

KONGRESSBEITRÄGE:

Vortrag: 110. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 2014

Knieper, Anne-Marie; Klotsche, Jens; Lainka, Elke; Wittkowski Helmut; Föll, Dirk; Kallinich, Tilmann „Colchizinterapie bei FMF – eine statistische Auswertung anhand von Daten aus dem AID-Register“

Vortrag: 8th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Auto-Inflammatory Diseases, ISSAID, 2015

Knieper, Anne-Marie; Klotsche, Jens; Föll, Dirk; Wittkowski Helmut; Lainka, Elke; Kallinich, Tilmann „Colchicine therapy in children with FMF“.

Vortrag: 9th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Auto-Inflammatory Diseases, ISSAID, 2017

Knieper, Anne-Marie; Klotsche, Jens; Lainka, Elke; Berger, Thomas; Dressler, Frank; Jansson, Annette F.; Rietschel, Christoph; Oommen, Prasad T; Berendes, Rainer; Niehues, Tim; Neudorf, Ulrich; Foell, Dirk; Wittkowski, Helmut; Kallinich, Tilmann “Combination of clinical parameters and biomarkers for the prediction of colchicine dose increase in patients with FMF”

Vortrag und Poster: 45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, DGRh, 2017 und 27. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, GKJR, 2017

Knieper, Anne-Marie; Klotsche, Jens; Lainka, Elke; Berger, Thomas; Dressler, Frank; Jansson, Annette F.; Rietschel, Christoph; Oommen, Prasad T; Berendes, Rainer; Niehues, Tim; Neudorf, Ulrich; Foell, Dirk; Wittkowski, Helmut; Kallinich, Tilmann “Kombinationen von klinischen Parametern und Biomarkern zur Vorhersage einer Colchizindosiserhöhung bei pädiatrischen Patienten mit Familiärem Mittelmeerfieber”

IX. DANKSAGUNG

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. T. Kallinich für die wissenschaftlich und menschlich exzellente Betreuung, seinen steten Glauben an mich und meine Fähigkeiten sowie die unentwegte Unterstützung. Er ist als Wissenschaftler und als Arzt ein großes Vorbild für mich.

Mein Dank gilt zudem Jens Klotsche, der mir zu jeder Zeit bei Fragen zur statistischen Auswertung zur Seite stand.

Vielen Dank allen Eltern, Patient*innen und Ärzt*innen für die Teilnahme am Netzwerk für autoinflammatorische Erkrankungen. Insbesondere Prof. Dr. D. Foell, PD Dr. H. Wittkowski und PD Dr. E. Lainka danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Meinen Freundinnen und Freunden, insbesondere Corinna, danke ich für ihre Unterstützung und den großen Rückhalt, die zum Gelingen meiner Promotionsarbeit beigetragen haben. Ohne Euch wären die letzten Jahre nicht halb so lustig gewesen.

Mein großer Dank gilt meinen Eltern die mir durch ihre großzügige und liebevolle Unterstützung ein sorgenfreies Studium sowie die Durchführung dieser Doktorarbeit ermöglicht haben. Insbesondere meinem Bruder Clemens danke ich dafür, dass er immer an meiner Seite ist.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank Karl, der mich über die gesamte Zeit hinweg mit sehr viel Geduld, Liebe und Rat unterstützt hat und immer für mich da ist.