

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und
Onkologie)

**Colchizin bei Interleukin-1 vermittelten
autoinflammatorischen Erkrankungen sowie dem PFAPA-
Syndrom (Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis,
Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Wildermuth, geb. Schock, Anna Lena

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. J. Kümmerle-Deschner

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Hellmich

Tag der Disputation: 05.10.2021

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
1. EINLEITUNG	11
1.1 Grundlagen der Autoinflammation	12
1.2 Pathomechanismen ausgewählter periodischer Fiebersyndrome.....	14
1.2.1 Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	14
1.2.2 Cryopyrin-assoziierte Periodische Syndrome	14
1.2.3 Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis-Syndrom (PFAPA).....	15
1.2.4 Hyper-IgD-Syndrom (HIDS).....	16
1.2.5 TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom.....	16
1.3 Laborparameter	17
1.3.1 Serum Amyloid A (SAA)	17
1.3.2 C-reaktives Protein (CRP).....	18
1.3.3 Protein im Urin	18
1.4 Klinische Präsentation.....	18
1.4.1 Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	19
1.4.2 Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS).....	21
1.4.3 Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis – Syndrom (PFAPA)	24
1.4.4 Unklassifizierte autoinflammatorische Erkrankungen.....	25
1.4.5 Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)/Mevalonatkinase-Defizienz (MKD).....	26
1.4.6 TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)	26
1.4.7 Klassifikationskriterien	27
1.5 Genetische Diagnostik.....	30
1.6 Klinische Dokumentation	32
1.6.1 „Auto-inflammatory diseases activity index“ (AIDAI)	32
1.6.2 „Physician global assessment“ (PGA).....	33
1.6.3 „Auto-inflammatory disease damage index“ (ADDI).....	33

1.7	Therapieoptionen	33
1.7.1	IL-1-Inhibitoren (Canakinumab, Anakinra und Rilonacept)	34
1.7.2	Colchizin	35
1.7.3	Nicht-steroidale Antirheumatika.....	35
1.7.4	Glukokortikoide	36
1.8	Gefürchtete Krankheitskomplikation: Amyloidose	36
2	FRAGESTELLUNG UND ZIEL	38
3	MATERIAL UND METHODEN	39
3.1	Studiendesign	39
3.2	Einschlusskriterien	39
3.3	Ausschlusskriterien	40
3.4	Untersuchungszeitpunkt und erhobene Daten	40
2.	Krankheitsspezifische Charakteristika.....	41
3.5	Colchizintherapie	41
3.6	Definition der Krankheitsaktivität und der Remissionskriterien	42
3.7	Definition von primärem Endpunkt und sekundären Endpunkten	43
3.8	Statistische Auswertung	43
4	ERGEBNISSE	45
4.1	Demographische Daten	45
4.2	Outcome	45
4.2.1	Colchizin-Ansprechen.....	45
4.2.2	Krankheitsaktivität	47
4.2.3	Entzündungsparameter	48
4.2.4	Veränderung der Schubfrequenz	51
4.2.5	Veränderung der Schubdauer	53
4.2.6	Körpertemperatur.....	55
4.2.7	Reduktion der Schubintensität.....	55
4.2.8	Proteinurie	57
4.3	Colchizintherapie	58

4.4	Therapieeskalation mit IL-1 Inhibitoren	58
4.5	Nebenwirkungen bei Colchizinthherapie	58
4.6	Vorherige Therapie mit Glukokortikoiden.....	59
5	DISKUSSION	60
5.1	Patienten.....	60
5.2	PFAPA Subgruppe	61
5.3	CAPS Subgruppe.....	62
5.4	Unklassifizierte autoinflammatorische Erkrankungen	63
5.5	FMF Subgruppe	63
5.6	Glukokortikoidtherapie bei PFAPA.....	64
5.7	Colchizindosis	64
5.8	Amyloidose	66
5.9	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Sicherheit.....	67
5.10	Limitierungen der Studie	67
5.11	Schlussfolgerung	69
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	70
7	ANHANG	72
7.1	Abbildungsverzeichnis	72
7.2	Tabellenverzeichnis	72
7.3	Demographische Daten	74
7.4	Krankheitsaktivität und Entzündungsparameter	75
7.5	Colchizin- Ansprechen.....	77
7.6	Schubveränderungen.....	78

8	LITERATURVERZEICHNIS	80
9	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	97
10	DANKSAGUNG.....	98

Abkürzungsverzeichnis

AA-Amyloidose	Amyloidose durch Serum Amyloid A verursacht
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADAM17	Disintegrin und Metalloprotease Domäne 17
AID	Autoinflammatorische Erkrankung
AIDAI	Autoinflammatory Diseases Activity Index
arcT	autoinflammation reference center Tübingen
ARDIS	Arthritis und Rheumatologie, Dokumentation und Informationssystem
ASC	Apoptose-assoziiertes „speck-like“ Protein mit einer CARD
ATP	Adenosintriphosphat
bDMARDs	biologische „disease modifying anti-rheumatic drugs“ (Krankheits-modifizierende anti-rheumatische Medikamente)
CAPS	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome
CARD	Caspase Recruitment Domäne
CIAS 1	Cold induced autoinflammatory syndrome 1
CINCA	„chronic infantile neurologic cutaneous and articular“- Syndrom
CRP	C-reaktives Protein
DAMP	„danger-associated molecular pattern“
EMA	European Medicines Agency
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FCAS	Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
GTP	Guanosintriphosphat

HDL	„High Density“ Lipoprotein
HIDS	Hyper-IgD-Syndrom
IgD	Immunglobulin D
IL	Interleukin
INF γ	Interferon γ
LRR	Leucin-reiche-Sequenz
MAPK	mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEFV	„Mediterranean Fever“-Gen
MVK	Mevalonatkinase
MVKD	Mevalonatkinasedefizienz
MWS	Muckle-Wells Syndrom
NACHT	NAIP, CIITA, HETE, TP1. NALP
NALP3	“NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3”
NBS	„nucleotide-binding-site“
NF- κ B	„nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells“
NLR	„NOD-like“-Rezeptor
NLRP3	“NOD-like receptor family Pyrin domain containing protein 3”
NOMID	“neonatal onset, multisystem inflammatory disease”
NSAID	“nonsteroidal anti-inflammatory drug” (Nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente)
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PAMP	„Pathogen-associated molecular pattern“
PFAPA	Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis- Syndrom
PGA	Physician Global Assessment

PYD	Pyrin Domäne
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SAA	Serum Amyloid A
SURF	„Syndrome of undifferentiated recurrent fever“
TACE	Tumornekrosefaktor alpha konvertierendes Enzym
TLR	„Toll-like“ Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR1	Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1
TNFRSF1A	TNF-Rezeptor Superfamily member 1A
TRAPS	TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom
VAS	Visuelle Analog Skala
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

„Orphan diseases“ oder auch sogenannte „rare diseases“ sind der Überbegriff für seltene Erkrankungen, die mit einer Prävalenz von unter 5:10000 auftreten [1, 2].

Durch Fortschritte der Wissenschaft und der molekularen Diagnostik wurden in den letzten Jahren für viele dieser seltenen Erkrankungen die krankheitsverursachenden Mutationen identifiziert und die damit zusammenhängenden Pathomechanismen besser verstanden. Autoinflammatorische Erkrankungen gehören zu solchen seltenen Erkrankungen, die sowohl Kinder als auch Erwachsene betreffen. Typischerweise kommt es durch krankheitsverursachende pathogene Genvarianten zu exzessiver Ausschüttung von (pro-) inflammatorischen Zytokinen [3]. Diese Zytokine lösen dann eine systemische Entzündung aus. Die molekulargenetischen Erkenntnisse der letzten Jahre haben die Grundlage für die Entwicklung von Zytokin-neutralisierenden biologischen „disease modifying anti-rheumatic drugs“ (bDMARDs) geschaffen. Durch medikamentöse Inhibition von Zytokin-vermittelten Inflammationswegen, wie beispielsweise durch Interleukin (IL)-1 Inhibitoren, konnten Mortalität und Morbidität bei vielen autoinflammatorischen Erkrankungen reduziert und die Lebensqualität nachhaltig verbessert werden. Auch heute wird noch intensiv an weiteren Therapiemöglichkeiten für diese seltenen autoinflammatorischen Erkrankungen geforscht. Über die letzten Jahre konnte aber nicht nur die Therapie verbessert werden, auch die Expertise der behandelnden Mediziner hat stetig zugenommen und die autoinflammatorischen Erkrankungen sind zunehmend in das Interesse der Öffentlichkeit gelangt. Damit einhergehend steigt auch das Verständnis und die Akzeptanz für die Betroffenen, was ein weiterer wichtiger Faktor ist. Denn Patienten mit seltenen Erkrankungen leiden oftmals nicht nur unter Symptomen, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen, sondern zudem auch unter dem Unverständnis und Misstrauen des Umfelds [4], als Reaktion auf häufige Fehltage oder gesundheitliche Einschränkungen.

Unter dem Begriff periodische Fiebersyndrome werden vielfach Interleukin-1 vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen und das PFAPA-Syndrom (periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis) zusammengefasst. Charakteristisch für diese Erkrankungen sind periodisch wiederkehrende Krankheitsschübe mit Fieber und begleitenden Symptomen wie

Bauchschmerzen, Serositis, Gelenkschmerzen oder –entzündung und Ausschlag, gekoppelt mit erhöhten Entzündungswerten im Blut [5]. Diese Symptome werden oft über Jahre nicht richtig eingeordnet und als Häufung von Infektionen missverstanden. Auch wenn ein Verdacht betreffend eines periodischen Fiebersyndroms aufkommt, ist die genaue Eingruppierung in das große Spektrum der autoinflammatorischen Erkrankungen nicht immer leicht [6]. Durch atypische Präsentation auf Grund von somatischen Mosaiken, Überlappung von Krankheitssymptomen, Varianten niedriger Penetranz, bzw. unklarer Signifikanz kann die Diagnosestellung erschwert sein [7, 8]. Insbesondere bei Kindern ist die unkontrollierte entzündliche Aktivität bei autoinflammatorischen Erkrankungen mit gestörtem Wachstum und negativen Auswirkungen auf die Entwicklung assoziiert, einem Risiko für Depressionen, vermehrten Ängsten, sozialer Isolation und eingeschränkter Lebensqualität [9-11]. Dabei betreffen die psychosozialen Krankheitsfolgen nicht nur das erkrankte Kind, sondern die ganze Familie. Bei hoher Krankheitsaktivität können auch soziökonomische Probleme entstehen, da gegebenenfalls ein Elternteil seine Berufstätigkeit aufgeben muss. Gefürchtet sind zudem Langzeitschäden multipler Organe durch unkontrollierte Entzündungsaktivität und damit einhergehende Steigerung der Mortalität [12].

Obwohl es seit einigen Jahren spezifische zielgerichtete Therapiemöglichkeiten gibt, um den Organschädigungen entgegenzuwirken, erfüllen nicht alle Patienten die Kriterien für eine Therapieindikation mit den teuren IL-1 Inhibitoren. Gerade diese Patienten brauchen daher dringend alternative, sichere und effektive Therapieansätze.

1.1 Grundlagen der Autoinflammation

Mit der Aufklärung des Pathomechanismus des familiären Mittelmeerfiebers im Jahre 1997 entwickelte sich das Verständnis für eine ganz neue Krankheitsentität, die Autoinflammation. Anders als bei Infektionen, Allergien oder autoimmunvermittelten Erkrankungen können hier weder auslösende Krankheitserreger, erhöhte IgE- Level oder die für autoimmune Prozesse typischen Autoantikörper oder Antigen-spezifischen T-Zellen nachgewiesen werden. Vielmehr resultieren Autoinflammationserkrankungen aus einer gestörten Aktivität des innaten bzw. angeborenen Immunsystems. Dabei spielt das Inflammasom, ein intrazellulärer Multiproteinkomplex, eine wichtige Rolle in der Regulierung von Entzündungsaktivität und der Aktivierung von immunologischen

Zellen [13, 14]. Durch Genmutationen hervorgerufene Veränderungen der Proteinstrukturen von Komponenten des Inflammasoms, führen zu einer verstärkten Aktivierung mit konsekutiver Steigerung der Sekretion von IL-1 durch Makrophagen, dendritische Zellen und Monozyten[15].

Obwohl das angeborene Immunsystem häufig als „unspezifisch“ bezeichnet wird, ist es in der Lage, pathogene Muster wie zum Beispiel bakterielle Peptidoglykane oder auch Signalstoffe für Zellschädigung (ATP, Harnsäure, Hitzeschockproteine) zu erkennen. Diese als PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) oder DAMPS (damage-associated patterns) [16] bezeichneten Muster werden von Sensor-Proteinen erkannt. Für die Bildung dieser Inflammasom-Sensoren ist die Familie der „Nucleotid-binding domain-like“ Rezeptoren (NLRs) von Bedeutung [17]. Diese enthalten eine Pyrin-Domäne oder eine „Caspase activation and recruitment“ Domäne (CARD) [17]. Es gibt verschiedene Arten von NLRs [18], dabei spielen für die autoinflammatorischen Erkrankungen hauptsächlich NLRP3 und Pyrin eine wichtige Rolle [17, 19]. Die Aktivierung dieser Sensorproteine führt zur Formierung des Inflammasoms, das nun zur Spaltung von Pro-Zytokinen (z.B. pro-IL-1, pro-IL-18) zu aktiven Zytokinen (z.B. IL-1 β und IL-18) führt [20]. IL-1 β ist dabei einer der wichtigsten Vertreter der pro-inflammatorischen Zytokine, denn die Ausschüttung von IL-1 β hat eine Schlüsselfunktion in der systemischen Entzündungsreaktion von autoinflammatorischen Erkrankungen [17]. Die Zytokin-medierte Entzündungskaskade führt schließlich dazu, dass Pyroptose, also inflammatorisch programmierter Zelltod, induziert wird [17, 21, 22].

Im Gegensatz zu Autoimmunerkrankungen wird die Entzündungsreaktion bei autoinflammatorischen Erkrankungen direkt vom innaten Immunsystem initiiert, während bei Autoimmunprozessen das adaptive Immunsystem einschließlich T- und B-Zellen aktiviert wird, welches dann die Entzündungskaskade in Gang setzt [23]. Allerdings wurde in den letzten Jahren die klare Trennung zwischen Autoimmunität und Autoinflammation immer mehr in Frage gestellt. So scheint beispielsweise das Inflammasom durchaus auch in Autoimmunprozessen eine Rolle zu spielen [24]. McGonagle und McDermott haben daher 2006 die These formuliert, dass Autoimmunität und Autoinflammation zwei Ausprägungen eines Kontinuums darstellen [25].

1.2 Pathomechanismen ausgewählter periodischer Fiebersyndrome

1.2.1 Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist wohl das bekannteste periodische Fiebersyndrom. Nachdem 1908 der erste Fall dieser Erkrankung veröffentlicht wurde, folgten schon bald weitere. Vor allem unter der jüdischen und nordafrikanischen Bevölkerung zeigten sich vermehrt Fälle, zudem schien es eine familiäre Häufung zu geben, was der Erkrankung den Namen familiäres Mittelmeerfieber gab [26]. Als Genort der ursächlichen Mutation wurde 1997 das *MEFV* Gen auf Chromosom 16 lokalisiert, welches für den „NOD-like receptor“ Pysin (auch „Marenostrin“) kodiert [27, 28]. Pysin besitzt vier Domänen, eine Pysin-Domäne (PYD), eine Zinkfingerdomäne (bBox), eine Coiledcoil Domäne und eine B30.2/SPRY Domäne [29]. Die dem FMF zu Grunde liegenden Mutationen scheinen zumeist „missense“- Mutationen in der B30.2 Domäne zu sein, die zu einem „gain of function“ des Pysinmoleküls führen [30].

Pysin wird im Gegensatz zu NLRP3 nicht direkt durch PAMPS/DAMPS aktiviert, sondern es reagiert auf die Inaktivierung von RhoA GTPase, einem Enzym, das unter anderem durch verschiedene Bakterien inaktiviert wird [29, 31]. Die PYD Domäne von Pysin bindet dann an ASC (apoptose-assoziiertes-Speck-like-Protein mit einer CARD), welches wiederum durch seine CARD (Caspase Recruitment Domäne) Domäne Pro-Caspase1 bindet. Das so entstandene Inflammasom führt dann zur Caspase 1-vermittelten IL-1 β und IL-18 Sekretion und zur Aktivierung einer Entzündungskaskade. Mittlerweile sind viele verschiedene Mutationen im *MEFV* Gen, die mit FMF assoziiert sind, bekannt. Die häufigsten sind *M680I*, *M694V*, *M694I*, *V726A* und *E148Q*. Diese fünf Mutationen sind für über 85% der bekannten FMF Fälle verantwortlich [32].

1.2.2 Cryopyrin-assoziierte Periodische Syndrome

Die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) bilden ein Krankheitsspektrum ab, für das Mutationen im *NLRP3* Gen auf Chromosom 1 (früher auch *CIAS1*) ursächlich sind. Diese bewirken eine Strukturveränderung des Cryopyrin-Proteins [33], was eine vermehrte Aktivierung des NLRP3 (bzw. NALP3) - Inflammasoms und somit eine erhöhte Freisetzung von IL-1 β zur Folge hat [15, 34].

Cryopyrin hat neben der PYD Domäne, eine NBS (nucleotide-binding-site) aus der NACHT-Familie und eine LRR (Leucin-reiche Sequenz) Domäne [33].

NLRP3 reagiert als Sensor auf sehr unterschiedliche Reize (ATP, Harnsäure, DNA-Moleküle, kristalline Strukturen, Viren) [35-37], wobei der dabei entstehende K⁺ Einstrom in die Zelle der aktivierende Mechanismus zu sein scheint [37, 38]. Cryopyrin bindet über die PYD Domäne an ASC (Apoptose-assoziiertes „speck-like“ Protein mit einer CARD) und aktiviert den Transkriptionsfaktor NF-κB. Außerdem bindet ASC mit seiner CARD Domäne Pro-Caspase 1. Gleichzeitig bindet Cryopyrin mit seiner NBS-Region ein Protein namens CARD7, das ebenfalls Pro-Caspase 1 bindet. Dies führt dazu, dass zwei Pro-Caspase 1 Proteine in räumliche Nähe zueinander gebracht und so aktiviert werden. Aktivierte Caspase 1 löst dann die Sekretion von IL-1β und IL-18 aus [15, 39].

1.2.3 Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis- Syndrom (PFAPA)

Neben den hereditären monogenen IL-1 vermittelten Fiebersyndromen gibt es auch Fiebersyndrome, für die keine ursächliche Genmutation bekannt ist. Hierzu gehört das PFAPA-Syndrom. Nach Ergebnissen des Eurofever Registers scheint PFAPA eine der häufigsten Ursachen für periodisches Fieber im Kindesalter in der westlichen Welt zu sein [40]. 1987 beschrieb Marshall erstmals dieses Krankheitsbild [41]. Da meist kein Erregernachweis gefunden werden kann und auch die Leukozytenzahlen während den Fieberepisoden eher gering sind [42, 43], geht man mittlerweile von einer autoinflammatorischen Genese der Erkrankung aus. Dafür sprechen auch die familiäre Häufung [44], das gute Ansprechen auf Glukokortikoide, sowie die erhöhte Aktivierung von Neutrophilen und Monozyten und die vermehrte IL-1β und IL-6 Sekretion [42, 45]. Erhöhte Serumlevel von Caspase-1 im Zusammenhang mit vermehrter IL-1β Sekretion lassen auch die Beteiligung des Inflammasoms am Pathomechanismus wahrscheinlich erscheinen. Außerdem zeigten sich bei einigen PFAPA Patienten Varianten des *NLRP3*, *MEFV* oder *TNFRSF1A* Gens, was einen weiteren Hinweis auf die Verwandtschaft des PFAPA-Syndroms mit Autoinflammationserkrankungen wie CAPS, TRAPS und FMF geben könnte [40, 42].

1.2.4 Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)

Das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) ist die Folge von autosomal rezessiv vererbten Mutationen im *MVK*-Gen, die zu einer verminderten Aktivität der Mevalonatkinase führen [46]. Daher wird es auch als Mevalonatkinasedefizienz (MVKD) bezeichnet. Durch die reduzierte Mevalonatkinase-Aktivität kommt es zur Mevalonat-Akkumulation sowie einem Mangel an Isoprenoid-Endprodukten und defekter Protein-Prenylierung/Geranylgeranylierung mit Auswirkungen auf die GTPasen Ras, Rac, RhoA und Rab [47-50], was zu einer Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen, IL-1 β Hypersekretion und gesteigerter Pyrin-Expression und Pyrin-Inflammasom-Aktivierung führt [51] [52]. [53]. Der Mangel an 25-OH-Cholesteron scheint die Transkription und proteolytische Aktivierung von IL-1 β zu steigern und begünstigt somit die Inflammation [54-56]. Zusätzlich lassen sich in den Krankheitsschüben erhöhtes γ -Interferon, IL-6 sowie ein erhöhter Tumornekrose-Faktor (TNF)- α messen [57, 58]. Die Rolle der Serum-Immunglobuline D (IgD) und A (IgA), die bei MKD Patienten oft erhöht sind, ist noch wenig verstanden.

1.2.5 TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom

Beim TNF-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndrom (TRAPS), welches autosomal dominant vererbt wird, liegen Mutationen im *TNFRSF1A*-Gen vor, die zu Veränderungen des TNF-Rezeptors 1 (TNFR1) führen [59].

Der aktivierte TNFR1 kann NF- κ B und die mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Kaskade aktivieren [60-62]. Auch kann der mutierte TNFR1 die Expression von vielen Genen, die für inflammatorische Moleküle und Transkriptionsfaktoren codieren, initiieren und die Apoptose über zytoplasmatische Signale regulieren [63]. Auch kann TNFR1 den löslichen Transkriptionsfaktor (TNF), der durch das TNF α konvertierende Enzym (TACE bzw. Disintegrin und Metalloprotease Domäne 17 (ADAM17)) freigesetzt wird, erkennen [62, 64]. Dieses Enzym spaltet TNFR1 von der Zelloberfläche, das in löslicher Form den TNF zu neutralisieren scheint [65].

Die abnormale Faltung des mutierten TNFR1 scheint zu einer Retention im endoplasmatischen Retikulum (ER) mit gestörter Apoptose und Aktivierung von NF- κ B und Interleukin (IL)-1 β Sekretion zu führen [66-69]. Auch kommt es zu übermäßiger Zytokinausschüttung und erhöhten Konzentrationen von anderen Zytokinen (u.a. IL-6, TNF α , INF γ) [70-72]. Ebenfalls werden bei TRAPS Patienten vermehrt mitochondriale

reaktive Sauerstoffspezies (ROS) produziert, was wiederum mit einer Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und Inflammasom-Aktivierung einhergeht [68, 73, 74]. Zusammenfassend scheinen bei diesem Krankheitsbild also verschiedene Pathomechanismen wie dysregulierte ROS und defekte Autophagie/Apoptose synergistisch eine gesteigerte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen zu bewirken [75].

1.3 Laborparameter

Lachmann et al. konnten in einer Studie an FMF Patienten, deren gesunder Angehöriger und einer gesunden Kontrollgruppe über fünf Monate nachweisen, dass der Anstieg von C-reaktivem Protein (CRP) und Serum Amyloid A (SAA) im Blut, mit dem Auftreten der Krankheitsschübe korreliert [76]. Zudem waren aber die Werte auch im klinisch beschwerdefreien Intervall gegenüber der gesunden Kontrollgruppe noch deutlich erhöht, was darauf schließen lässt, dass sich auch eine subklinische Entzündungsaktivität gut abbilden lässt und die Entzündungswerte damit zur Diagnostik, aber auch zur Überwachung der Krankheitsaktivität herangezogen werden können.

1.3.1 Serum Amyloid A (SAA)

Das Serum Amyloid A (SAA) ist ein Apolipoprotein, das mit HDL interagiert [77, 78]. Es wird hauptsächlich in den Hepatozyten der Leber produziert und gehört mit dem CRP zu den dynamischsten Proteinen der akute Phase Reaktion [79]. Die Akute-Phase-Reaktion wird unter anderem durch den Tumor-Nekrose- Faktor alpha (TNF α), IL-1 β und IL-6 vermittelt [80, 81]. SAA kann zu sogenannten Amyloidfibrillen aggregieren, unlösliche Proteinstrukturen von ca. 10nm, die sich im extrazellulären Gewebe ablagern. Es gibt im menschlichen Organismus verschiedene Proteine, die Amyloidfibrillen bilden können, sie alle besitzen eine aus β Faltblattstrukturen gebildete "cross β core"-Struktur [79, 82]. Die Amyloidablagerungen führen zur Zellschädigung und sind damit Auslöser von verschiedenen Krankheitsbildern. Gefürchtet bei Autoinflammatorischen Erkrankungen ist die AA-Amyloidose. Der mediane SAA-Spiegel bei Gesunden beträgt 3 mg/l und kann während der akute-Phase-Reaktion auf über 2000 mg/l ansteigen [83], die Halbwertszeit von SAA in Mäusen liegt bei ca. 1 – 1,5 Stunden [84].

1.3.2 C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein für den klinischen Alltag sehr wichtiger Marker für Entzündungsaktivität des Organismus. Es wurde 1930 von Tillett und Francis [85] entdeckt und erhielt seinen Namen, da es unter anderem mit dem C-Polysaccharid von *Streptococcus Pneumonia* reagiert [86]. Die CRP-Synthese findet hauptsächlich in den Hepatozyten statt und wird durch IL-6, in geringerem Ausmaß auch IL-1, getriggert [87, 88].

Das CRP erkennt mit seiner spezifischen Bindungsfähigkeit unter anderem bakterielle und fungale Bestandteile (Phosphocholin, Ribonucleinsäurepartikel u.a.) und reagiert auf Zellschädigung. Es agiert als Opsonin und aktiviert über den klassischen Weg das Komplementsystem [89] und induziert die Phagozytose von Bakterien [90].

Das CRP ist ein sehr dynamischer Parameter und kann innerhalb von 24 bis 48 Stunden auf das 1000-fache seines Ausgangswertes ansteigen und ebenso schnell auch wieder abfallen, die Halbwertszeit im Plasma beträgt circa 19 Stunden [91, 92].

1.3.3 Protein im Urin

Die AA Amyloidose manifestiert sich häufig in der Niere. Da sich die Amyloidfibrillen dabei zu circa 80% in den Glomeruli ablagern und diese schädigen, kommt es bei den Patienten initial zu einer Proteinurie, die in der Urinprobe nachgewiesen werden kann. Es gibt aber auch Fälle, bei denen keine Proteinurie detektiert wird, da die Amyloidablagerungen vaskulär oder tubulointerstitiell vorliegen [93]

1.4 Klinische Präsentation

Die Diagnosestellung einer autoinflammatorischen Erkrankung ist eine Herausforderung, da das Spektrum an autoinflammatorischen Erkrankungen zunimmt und auch der klinische Phänotyp variieren kann. Der genetische Nachweis einer bekannten pathogenen Mutation zusammen mit einem charakteristischen klinischen Phänotyp sowie erhöhten laborchemischen Entzündungsmarkern ermöglicht eine eindeutige Diagnosestellung. Ebenso kann bei nachgewiesenen pathogenen Mutationen und atypischem klinischen Phänotyp sowie erhöhten Entzündungsparametern im Schub eine gesicherte Diagnose einer autoinflammatorischen Erkrankung gestellt werden. Allerdings präsentieren sich im

Alltag auch Patienten mit klinisch suggestiven Symptomen für eine autoinflammatorische Erkrankung, ohne dass sich eine eindeutig pathogene Mutation, die das klinische Krankheitsbild erklären würde, detektieren lässt [94, 95].

Ein gemeinsames Symptom der hier beschriebenen Krankheitsbilder ist das schubförmig wiederkehrende Fieber, das je nach Erkrankung oft eine bestimmte Zeit andauert und meist mit einem starken Krankheitsgefühl und serologisch hohen Entzündungszeichen verbunden ist [5]. Je nach Entität variieren die Begleitsymptome, wobei auch unspezifische und überlappende Symptome möglich sind. Differentialdiagnostisch müssen Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Immundefizienz, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und maligne Erkrankungen ausgeschlossen werden.

1.4.1 Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Das familiäre Mittelmeerfieber gehört zu den häufigsten und damit bekanntesten autoinflammatorischen Erkrankungen und ist vor allem im Mittelmeerraum weit verbreitet. Es wird autosomal rezessiv vererbt und somit sind häufig andere Familienmitglieder ebenfalls betroffen. Insbesondere bei den hochinflammatorischen Verläufen ist oft ein genetischer Nachweis einer pathogenen Variante möglich, welche dann auch Rückschlüsse auf die zu erwartende Krankheitsaktivität ermöglicht. Oft muss jedoch auch bei dieser autoinflammatorischen Erkrankung die Diagnose klinisch gestellt werden.

Typische FMF Symptome sind wiederkehrende Fieberepisoden von ein bis drei Tagen Dauer, Serositis, Arthritis, Myalgie, Bauchschmerzen sowie erysipeloide Ausschlag. Die ersten Diagnosekriterien für FMF, die sogenannten Tel Hashomer Kriterien, wurden 1967 veröffentlicht und waren für erwachsene Patienten gedacht [96]. Es folgten 1997 die Diagnosekriterien von Livneh et al., bei denen die Hauptkriterien für die Diagnosestellung das Vorhandensein von typischen Episoden (Dauer von 12-72 Stunden, mindestens 3 ähnliche Episoden, Fieber über 38°) begleitet von mindestens einem weiteren Symptom (Peritonitis, Pleuritis/Perikarditis oder Monoarthritis) oder nur Fieber darstellen [97]. Eine Diagnosestellung ist möglich, wenn mindestens ein Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien (inkomplette Episoden mit mindestens Beteiligung von Gelenken, Brust oder Abdomen, belastungsabhängige

Beinschmerzen, Ansprechen auf Colchizin) erfüllt sind, bzw. ein Nebenkriterium plus weitere Zusatzkriterien wie positive Familienanamnese, ethnische Herkunft, Alter bei Erstmanifestation unter 20 und weitere [97]. 2009 wurden von Yalcinkaya-Ozen Diagnosekriterien für pädiatrische FMF Patienten vorgestellt, die das Vorhandensein von mindestens 2 der folgenden Charakteristika fordern: Fieber, Bauchschmerzen, einseitige Brustschmerzen oder Arthritis, die jeweils mindestens 6 bis 72 Stunden anhalten, sowie eine positive Familienanamnese [98]. Diese Kriterien wurden für eine türkische Population entwickelt. Demirkaya et al. untersuchte die Anwendbarkeit dieser Kriterien für die EUROFEVER Kohorte und es ergab sich eine deutlich höhere Sensitivität (87,4%) als für die Kriterien von Tel Hashomer und Livneh et al. [99]. Diese Studie lässt also darauf schließen, dass die Yalcinkaya-Ozen Kriterien durchaus auch an pädiatrischen FMF Patienten in Europa und dem östlichen Mittelmeerraum angewendet werden kann [99].

Tabelle 1: Diagnosekriterien für FMF nach Yalcinkaya-Ozen

<p>Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber Mindestens 38°C (axillär gemessen), Dauer 6-72h, mindestens 3 Episoden • Bauchschmerzen Dauer 6-72h, mindestens 3 Episoden • Brustschmerzen Dauer 6-72h, mindestens 3 Episoden • Arthritis Dauer 6-72h, mindestens 3 Episoden, Oligoarthritis • Positive Familienanamnese für FMF
nach [98]

1.4.2 Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

Die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome stellen, wie bereits oben geschildert, ein Krankheitsspektrum dar. Dieses besteht aus drei Unterformen, die ursprünglich als jeweils eigene Entitäten angesehen wurden und erst seit Entdeckung des Pathomechanismus als Abstufungen eines Krankheitsspektrums, wie in Abbildung 1 dargestellt, verstanden werden [5]. Auch wenn es Genotyp-Phänotyp Korrelationen bei CAPS zu geben scheint, können dieselben Varianten unterschiedliche Krankheitssymptome und -aktivität aufweisen. Der mediane Symptombeginn liegt bei 0,8 Jahren (0,1-5 Jahren), wobei für somatische Mutationen Spätmanifestationen mit einem medianen Erkrankungsalter von 50 Jahren beschrieben sind [100, 101].

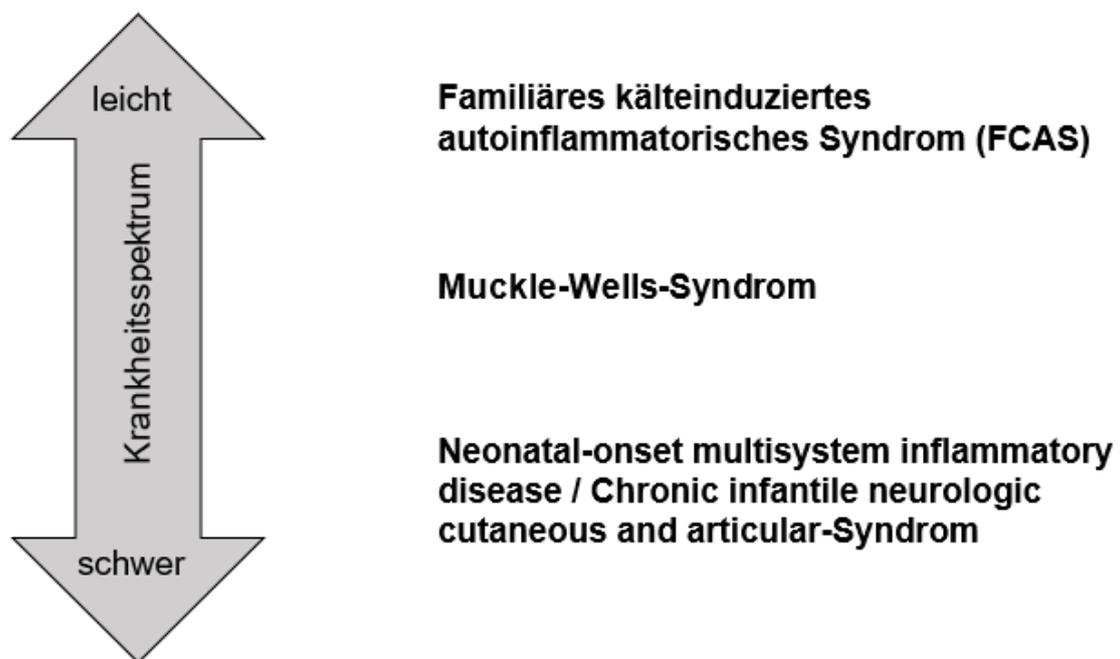


Abbildung 1: Krankheitsspektrum der CAPS modifiziert aus [15]

Dabei bildet das Familiäre kälteinduzierte autoinflammatorische Syndrom (FCAS) die mildeste Form. Typisch für das FCAS ist der urtikaria-ähnliche, nicht-juckende Ausschlag, der bei vielen Patienten schon kurz nach Geburt auftritt. Häufig sind die Krankheitsschübe von Fieber und Arthralgien begleitet. Zusätzlich können Konjunktivitiden, Kopfschmerzen, Myalgien und Müdigkeit auftreten. Die Symptome können auch ohne den Einfluss von Kälte auftreten, werden jedoch bereits durch geringe Kälteexposition getriggert [15].

Hoffman et al. beschreiben für das FCAS folgende Diagnosekriterien:

Tabelle 2: Diagnosekriterien des FCAS nach Hoffman

Hauptkriterium: Nach Kälteexposition rekurrente Episoden mit Fieber und Ausschlag
Nebenkriterien: <ul style="list-style-type: none">• Vererbung autosomal dominant• Krankheitsbeginn im Alter von <6 Monaten• Dauer der Schübe < 24 Stunden• Assoziierte Konjunktivitis• Fehlen von Taubheit, periorbitalem Ödem, Lymphadenopathien oder Serositis
-> Diagnosestellung wenn Hauptkriterium zutrifft und 3 von 5 Nebenkriterien erfüllt sind
Modifiziert nach [102] und [15]

Das Muckle-Wells-Syndrom repräsentiert den moderaten CAPS-Phänotyp. Er wird vor allem durch die Trias aus urtikaria-ähnlichem Ausschlag mit Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Nephropathie und fortschreitender Innenohrschwerhörigkeit, die klassischerweise zuerst bei hohen Frequenzen (4-10 kHz) auftritt [103, 104], gekennzeichnet [15].

Die schwerste Ausprägung der CAPS findet sich bei CINCA („chronic infantile neurologic, cutaneous and articular“) bzw. NOMID („neonatal-onset multisystem inflammatory disease“). Die Patienten fallen meist schon direkt nach Geburt oder im frühen Kindesalter durch urtikaria-ähnliche Ausschläge und persistierende Entzündungsaktivität auf. Bei NOMID/CINCA bestehen Skelettveränderungen, wie gestörtes Längenwachstum, Knochendeformitäten von Tibia/Patella/Femur, Osteoporose und Gelenkkontrakturen [105]. Ursächlich ist ein abnormales enchondrales Knochenwachstum mit heterogener Kalzifizierung [105]. Bei schwerem CAPS tritt eine chronische Meningitis, intrakranielle Druckerhöhung (ICP) und mentale Retardierung auf [106, 107]. Im MRT zeigen sich entzündliche Veränderungen an den Leptomeningen, Ventrikelerweiterung und Gehirnatrophie [107, 108]. Typisch ist auch die oft durch den Hydrocephalus bedingte Facies mit Sattelnase, prominenter Stirn

und großem Kopfumfang [109, 110]. Bei diesen schweren Phänotypen kann es zu Papillenödem, Optikus-Atrophie und Sehverlust kommen [110, 111]. Krampfanfälle und Schlaganfall-ähnliche Episoden mit Hemiparesen können ebenfalls auftreten [110, 112]. Ein frühes Auftreten von Krankheitssymptomen ist mit einer häufigeren ZNS-Beteiligung verbunden [101].

Früher wurde zur Differenzierung zwischen den einzelnen Ausprägungen von CAPS die Kälteabhängigkeit des FCAS zur Abgrenzung von MWS, sowie die Beteiligung des ZNS bei NOMID/CINCA als Abgrenzung zum MWS herangezogen. Allerdings gibt es auch Überlappungen zwischen den Ausprägungen [15],[113], was die Abgrenzung erschwert.

Validierte Diagnosekriterien helfen eine definitive Diagnose zu stellen, insbesondere wenn keine genetische Testung möglich ist oder diese negativ ausfällt [114].

Tabelle 3: Diagnosekriterien für CAPS nach Kümmerle-Deschner et al.

Erhöhte Entzündungsmarker (SAA/CRP) (obligat)
<i>plus</i>
<p>≥ 2 von 6 typischen CAPS-Symptomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urtikaria-ähnliche Ausschläge • Kälte/Stress getriggerte Schübe • Innenohrschwerhörigkeit • Muskuloskelettale Beschwerden (Arthralgie/Arthritis/Myalgie) • Chronische aseptische Meningitis • Knöcherner Deformitäten
nach [114]

Abkürzungen: SAA: Serum Amyloid A, CRP: C-reaktives Protein, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome

1.4.3 Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis – Syndrom (PFAPA)

Zu den typischen Symptomen des PFAPA gehören, wie der Name bereits vermuten lässt, periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis sowie eine cervikale Lymphadenitis. Die Diagnose des PFAPA-Syndroms wird klinisch gestellt. Dabei wurden die ursprünglich von Marshall erstellten Diagnosekriterien [115] in den letzten Jahren immer wieder angepasst und leicht verändert. Wichtige Kriterien sind nach wie vor die Periodizität der einzelnen Episoden, sowie die ansonsten völlig normale Entwicklung der Kinder und die Symptombefreiheit außerhalb der Schübe. Im Rahmen der Erarbeitung von Konsensus-Therapieplänen zur Evaluierung verschiedener Therapiepläne hinsichtlich ihrer Effektivität, hat die CARRA PFAPA Arbeitsgruppe Einschluss- und Ausschlusskriterien für das PFAPA definiert (Tabelle 4). Dabei wird genauer auf die Dauer der PFAPA-Schübe eingegangen [116]. Allerdings fehlt das Kriterium Alter bei Symptombeginn, obwohl der Großteil der Patienten über einen Symptombeginn vor dem 5. Lebensjahr berichten, wie in einer Studie von Hofer et al. [117] gezeigt werden konnte.

Tabelle 4: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Konsensus-Therapiepläne für PFAPA der CARRA PFAPA Arbeitsgruppe

Folgende Kriterien müssen erfüllt sein:

- Fieberepisoden von 3-7 Tagen Dauer (dabei jeweils an mindestens 3 Tagen Fieber von mindestens 39°C)
- ≥ 6 regelmäßig auftretende Episoden
 - Definition von „regelmäßig“: bei einem Zyklus der Fieberschübe von 2-4 Wochen ist eine Variabilität von einer Woche akzeptabel, bei einem Zyklus von 5-8 Wochen ist eine Variabilität von 2 Wochen erlaubt.
 - Begleitend sollte eine Pharyngitis auftreten. Wenn keine Pharyngitis vorliegt, müssen begleitend sowohl eine aphthöse Stomatitis als auch eine cervikale Lymphadenopathie auftreten.
- Unauffälliges Wachstum und Entwicklung
- Ansprechen auf Steroide (wenn Kortikosteroide im Schub gegeben werden)

- Definition eines Ansprechens auf Steroide: Das Fieber verschwindet innerhalb von 24 Stunden nach Gabe eines Kortikosteroids [Prednison oder Prednisolon] in einer Dosis von maximal 2 mg/kg (maximal 60 mg) als Einzeldosis oder aufgeteilt in zwei Gaben.

Zudem sollten die folgenden Erkrankungen ausgeschlossen werden:

- Andere Erkrankung autoimmuner/autoinflammatorischer Genese
- Immundefizienz (z.B. zyklische Neutropenie)
- Maligne Erkrankung
- Infektion

Übersetzt aus [116]

Abkürzungen: PFAPA: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis, mg: Milligramm, kg: Kilogramm

1.4.4 Unklassifizierte autoinflammatorische Erkrankungen

Eine besondere diagnostische Herausforderung bieten Patienten, die sich unter dem Begriff der unklassifizierten autoinflammatorischen Erkrankungen (unklassifizierte AID) zusammenfassen lassen. Diese Patienten haben periodische Fieberschübe gekoppelt mit laborchemischer Entzündungsaktivität mit negativem Erregernachweis, atypischem klinischen Phänotyp und fehlenden pathologischen Mutationen. Auch fehlen die weiteren für PFAPA typischen klinischen Symptome wie aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, und Lymphadenopathie [118]. Nach Papa et al. präsentieren sich diese Patienten mit Fieberepisoden von durchschnittlich 6 Tagen und danach oft fieberfreien Perioden von durchschnittlich 3 Wochen. Die häufigsten Symptome scheinen Bauchschmerzen, meistens ohne Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen und Gliederschmerzen zu sein. Auch wird das Auftreten von Ausschlag und Arthritis beschrieben. Zusätzlich beschreiben Papa et al., dass bei 15% der Patienten eine Hepatosplenomegalie beobachtet wird [95]. Broderick schlug als Sammelbegriff für diese sonst nicht charakterisierten Erkrankungen die Bezeichnung SURF (syndrome of undifferentiated recurrent fevers) vor [118].

1.4.5 Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)/Mevalonatkinase-Defizienz (MKD)

Das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), bzw. die schwerere Form bekannt als Mevalonatkinase-Defizienz (MKD), wurde 1984 von van der Meer beschrieben. Klinisch ähnelt dieses Krankheitsbild dem FMF und zeichnet sich ebenfalls durch fieberhafte Krankheitsschübe aus. Klassischerweise wechseln sich beim HIDS symptomfreie Phasen und Krankheitsschübe ab, allerdings sind auch kontinuierliche Verläufe möglich [119, 120]. Die Krankheitsschübe dauern in der Regel 4 bis 7 Tage, können aber auch kürzer oder länger sein [119-121]. Normalerweise treten die Symptome erstmals vor dem Ende des 1. Lebensjahres auf [119], es sind aber auch Spätmanifestationen beschrieben [121, 122]. Insbesondere im Kleinkindalter kommt es häufig zu Schüben (> 12/Jahr), die mit zunehmendem Alter seltener werden [122]. Im Durchschnitt treten alle 4 bis 6 Wochen Schübe auf [123]. Trigger von Fieberschüben sind Impfungen, Infektionen und physischer oder psychischer Stress [119]. Klassische Symptome sind Fieber, abdominelle Beschwerden wie Bauchschmerzen, Durchfall und Übelkeit, Lymphadenopathie (oft schmerzhaft und vielfach zervikal, selten generalisiert) und Hepatosplenomegalie, insbesondere während der Schübe mit Nachweis von hypodensen Läsionen. Dazu kommen muskuloskeletale Beschwerden wie Arthralgie und Muskelschmerz und mukokutane Symptome wie orale Aphthen, Pharyngitis, makulopapulöse seltener urtikarielle Ausschläge oder Purpura [119, 120, 122, 124]. Im Unterschied zum HIDS kommt es bei der MKD neben den rezidivierenden autoinflammatorischen Schüben [125, 126] zu dauerhaften Symptomen, die sich meist ab Geburt progredient entwickeln. Charakteristisch ist dabei eine schwere Entwicklungsretardierung und Gedeihstörung [127]. Auch werden Mikrozephalie, Dolichocephalie, weite und irreguläre Fontanellen, tiefsitzende nach hinten rotierte Ohren und schräg nach außen abfallende Lidachsen beschrieben [126]. Oftmals liegen persistierende Hepatosplenomegalie, Hypotonie, Myopathie und Ataxie vor [125, 127].

1.4.6 TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

Beim TNF-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndrom (TRAPS) ist ein schubartiger, meist febriler Verlauf charakteristisch, allerdings sind kontinuierliche Krankheitsverläufe auch ohne schubweise Exazerbation beschrieben. Die Schübe

erscheinen überwiegend irregulär, treten dagegen bei Kindern oft regelmäßig auf. Die Schubdauer liegt zwischen 1-3 Wochen mit medianer Dauer von 10,8 Tagen [128]. Typisch für das TRAPS sind wandernde Myalgien, die von flüchtigen Exanthenen begleitet werden. Als Korrelat können sich im MRT Muskelödeme und histologisch eine monozytäre Faszitis finden. Auch treten Bauchschmerzen, Hautausschläge und Augenbeteiligungen mit Uveitis, Konjunktivitis, und den pathognomonischen periorbitalen Ödemen auf [129], sowie Pleuraschmerzen, Kopfschmerzen und Lymphadenopathie.

1.4.7 Klassifikationskriterien

Während Diagnosekriterien genutzt werden, um eine Diagnose für einen einzelnen Patienten zu stellen, wofür vor allem eine hohe Sensitivität und Spezifität gewährleistet sein muss [130], werden Klassifikationskriterien eher zur Abgrenzung zwischen einzelnen Entitäten zur Definition von Studienkohorten genutzt [130].

Gattorno et al. veröffentlichten 2019 validierte Klassifikationskriterien zur Differenzierung von einzelnen autoinflammatorischen Erkrankungen [94].

Tabelle 5: Klassifikationskriterien nach Gattorno et al.

FMF	Bestätigte pathogene /wahrscheinlich pathogene <i>MEFV</i> Variante + mindestens eins der folgenden Kriterien
	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Krankheitsepisode von 1-3 Tagen • Arthritis • Brustschmerzen • Bauchschmerzen
	Nachweis einer <i>MEFV</i> Variante unklarer Signifikanz + mindestens zwei der folgenden Kriterien
	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Krankheitsepisode von 1-3 Tagen • Arthritis • Brustschmerzen • Bauchschmerzen
	Ohne Nachweis einer <i>MEFV</i> Variante:

	<p>Mindestens 6 der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Östlich mediterrane Herkunft • Dauer der Krankheitsepisode von 1-3 Tagen • Arthritis • Brustschmerzen • Bauchschmerzen • Abwesenheit von aphthöser Stomatitis • Abwesenheit von urtikaria-ähnlichem Ausschlag • Abwesenheit von makulopapulösem Ausschlag • Abwesenheit von schmerzhaften Lymphknoten
CAPS	<p>Nachweis einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen <i>NLRP3</i> Variante</p> <p>+ mindestens eins der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurosensorischer Hörverlust • Urtikaria-ähnlicher-Ausschlag • Gerötete Augen (Konjunktivitis, Episkleritis, Uveitis)
	<p>Nachweis einer <i>NLRP3</i> Variante unklarer Signifikanz + mindestens zwei der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurosensorischer Hörverlust • Urtikaria-ähnlicher-Ausschlag • Gerötete Augen (Konjunktivitis, Episkleritis, Uveitis)
	<p>Ohne Nachweis einer <i>NLRP3</i> Variante:</p> <p>Mindestens zwei der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurosensorischer Hörverlust • Urtikaria-ähnlicher-Ausschlag • durch Kälte/Stress getriggerte Episoden • chronisch aseptische Meningitis • skelettale Veränderungen (Vorwölbung der Stirn (Balkenstirn), epiphysäres Mehrwachstum)

PFAPA	<p>Mindestens 7 aus den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharyngotonsillitis • Krankheitsdauer von 3-6 Tagen • Zervikale Lymphadenitis • Periodizität • Abwesenheit von Diarrhö • Abwesenheit von Brustschmerzen • Abwesenheit von Hautausschlag • Abwesenheit von Arthritis
TRAPS	<p>Nachweis einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen <i>TNFRSF1A</i> Variante + mindestens eins der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Episoden über ≥ 7 Tage • Flüchtiger Ausschlag • Periorbitale Ödeme • Myalgie • Positive Familienanamnese
	<p>Nachweis einer <i>TNFRSF1A</i> Variante unklarer Signifikanz + mindestens zwei der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Episoden über ≥ 7 Tage • Flüchtiger Ausschlag • Periorbitale Ödeme • Myalgie • Positive Familienanamnese
	<p>Ohne Nachweis einer <i>TNFRSF1A</i> Variante</p> <p>Mindestens 5 Punkte aus den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber über ≥ 7 Tage (2 Punkte) • Fieber über 5-6 Tage (1 Punkt) • Flüchtiger Ausschlag (1 Punkt) • Periorbitale Ödeme (1 Punkt) • Myalgie (1 Punkt)

	<ul style="list-style-type: none"> • Positive Familienanamnese (1 Punkt) • Abwesenheit von aphthöser Stomatitis (1 Punkt) • Abwesenheit von Pharyngotonsillitis (1 Punkt)
HIDS/MKD	<p>Nachweis einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen MVK-Variante + mindestens eins der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Symptome • Zervikale Lymphadenitis • Aphtöse Stomatitis
	<p>Ohne Nachweis einer MVK-Variante:</p> <p>Mindestens 3 aus den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Erstmanifestation <1 Jahr • Gastrointestinale Symptome • Schmerzhaftes Lymphknoten • Aphtöse Stomatitis • Triggerfaktoren • Makulopapulöser Ausschlag
Nach [131]	

Abkürzungen: *FMF*: Familiäres Mittelmeerfieber, *CAPS*: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, *HIDS*: Hyper-IgG-Syndrom, *MKD*: Mevalonatkinasedefizienz, *PFAPA*: periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, cervikale Lymphadenitis, *MEFV*: „Mediterranean Fever“-Gen, *TNFRSF1A*: Tumornekrosefaktor-Rezeptor Superfamily member 1A, *NLRP3*: “NOD-like receptor family Pyrin domain containing protein 3”

1.5 Genetische Diagnostik

Die klassische Methodik, die zur Gendiagnostik bei autoinflammatorischen Erkrankungen angewendet wird, ist die Sequenzierung nach Sanger. Dabei haben sich als Goldstandard spezielle Panels für autoinflammatorische Erkrankungen (AID-Panel) bewährt, eine Übersicht über die aktuell zur Verfügung stehenden Panels findet sich in der „Genetic Testing Registry“ Datenbank [132]. Mithilfe dieser Panels kann in circa 21-30% der Fälle eine Diagnose gestellt werden [135, 136]. In den letzten Jahren entwickelte sich die molekulargenetische Diagnostik rasant weiter und das „Next

generation sequencing“ wird immer häufiger angewandt. Dabei können beispielsweise beim „Whole exome sequencing“ nicht nur einzelne, vorher definierte Gene, sondern das gesamte Exom untersucht werden. Vor allem die Trioexom-Analyse, bei der neben dem Patienten auch die Eltern untersucht werden, bietet dabei eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, eine ursächliche Mutation zu detektieren [133, 134]. Ein weiterer Vorteil des „Whole exome sequencing“ besteht darin, dass auch neue Varianten gefunden werden können, die bisher noch nicht als krankheitsverursachend bekannt waren. Neben dem „Whole exome sequencing“ gibt es auch das „Whole genome sequencing“, bei dem nicht nur kodierende Abschnitte, sondern das gesamte Genom untersucht wird. Damit können auch Mutationen in Introns oder Promotorregionen gefunden werden [133].

Trotz kontinuierlichem Fortschritt im Bereich der Diagnostik, kann selbst bei autoinflammatorischen Erkrankungen, bei denen Mutationen nachgewiesen wurden, die genetische Untersuchung nicht wegweisend oder unklar sein. Das liegt unter anderem daran, dass es neben den klassischen pathogenen Varianten auch Varianten gibt, die auch in der gesunden Bevölkerung zu finden sind und bei denen nicht geklärt ist, inwiefern sie tatsächlich pathogen sind. Das „American College of Medical Genetics and Genomics“ (ACMG) beschreibt diese Varianten als „Varianten unklarer Signifikanz“ [135].

Für CAPS sind die häufigsten *NLRP3* Varianten mit unklarer Signifikanz *Q703K* und *V198M*. Patienten mit diesen Varianten scheinen insgesamt eine niedrigere Krankheitsaktivität mit niedrigerer Caspase-Aktivität und geringerer IL-Sekretion zu haben. Klinisch zeigen die Patienten häufiger Fieber und gastrointestinale Symptome und eher weniger Augenbeteiligung, Hörminderung und Nierenbeteiligung als Patienten mit den klassischen pathogenen *NLRP3*-Gen Mutationen [8]. Auch bei TRAPS gibt es Varianten des *TNFRSF1A*-Gen mit unklarer Signifikanz, die sich durch einen milderen Phänotyp mit weniger Myalgie und Bauchschmerzen, späterem Krankheitsbeginn und selteneren chronischen Verläufen, jedoch höherem Risiko für eine Perikarditis auszeichnen [136]. Beim FMF gibt es ebenso Genvarianten unklarer Signifikanz, wie zum Beispiel *E148Q* und *V726A* [137]. Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation wird beim FMF auch dadurch erschwert, dass es in bestimmten Bevölkerungsgruppen eine hohe Anzahl an Mutationsträgern gibt und es dadurch verschiedene Kombinationen von *MEFV*-Varianten gibt. So scheinen Patienten mit zwei *MEFV*-Varianten kürzere Fieberepisoden, schwerere Bauch- und

Brustschmerzen, sowie vermehrt Pleuritis zu haben. Dagegen zeigen Patienten mit nur einer Mutation und Patienten ohne genetischen Nachweis einer Variante, vermehrt Pharyngitis, cervikale Lymphadenopathie, aphthöse Stomatitis und Ausschlag [138].

Die genetische Diagnostik wird zusätzlich dadurch erschwert, dass es sogenannte somatische Mutationen gibt. Somatische Mutationen entstehen postzygotisch, abhängig vom Mutationszeitpunkt sind also unterschiedlich viele Zellpopulationen betroffen. Sie können daher oft nur in bestimmten Geweben nachgewiesen werden. Daher ist eine Detektion dieser Varianten oft bei der klassischen Genanalyse mittels Sanger-Sequenzierung nicht möglich, zur Identifikation solcher somatischen Mutationen sind „Next generation sequencing“-Methoden nötig. Für die schweren CAPS-Phänotypen wurden erstmalig durch Saito et al. somatische Mutationen identifiziert [139]. Tanaka et al. untersuchten schließlich NOMID Patienten ohne genetischen Nachweis und fanden bei 70% eine somatische Mutation [140]. Heutzutage sind insbesondere für das CAPS eine Vielzahl an somatischen Mutationen beschrieben [141, 142].

1.6 Klinische Dokumentation

1.6.1 „Auto-inflammatory diseases activity index“ (AIDAI)

Auf den typischen Symptomen für autoinflammatorische Erkrankungen basieren Symptomtagebücher, wie der „auto-inflammatory diseases activity index“ (AIDAI), der zum standardisierten Monitoring der Erkrankungsaktivität genutzt werden kann [143]. Dieser besteht aus einem Monatsplan, an dem die Patienten oder deren Eltern für jeden Tag eintragen können, ob Symptome bestehen oder nicht und dementsprechend eine 0 (abwesend) oder 1 (Symptom besteht) eintragen. Dabei werden in 13 Kategorien abgefragt, ob Allgemeinsymptome oder Fieber (Körpertemperatur > 38°C), Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, schmerzende Lymphknoten, Arthralgie/Myalgie, Augenbeschwerden, Gelenkschmerzen oder Ausschlag bestehen und ob NSAID verabreicht wurden [143]. Daraus wird dann ein Score berechnet, indem die Punkte addiert werden. Maximal kann so pro Tag 12 Punkte und pro Monat ein Wert zwischen 0 und maximal 372 erreicht werden. Der Grenzwert, ab dem eine aktive Erkrankung vorliegt ist mindestens 9 Punkte pro Monat [143].

1.6.2 „Physician global assessment“ (PGA)

Des Weiteren ist der sogenannte „Physician global assessment“ (PGA) ein gängiges Erfassungsinstrument der Krankheitsaktivität. Anhand einer visuellen Analogskala (VAS) wird auf einer Skala 0-10 cm die Krankheitsaktivität einem Zahlenwert zugeordnet. Dabei bedeutet 0, dass keine Krankheitsaktivität besteht und 10, dass die höchst mögliche Krankheitsaktivität vorliegt.

1.6.3 „Auto-inflammatory disease damage index“ (ADDI)

Der „auto-inflammatory disease damage index“ (ADDI) wird genutzt, um eine Organschädigung zu erfassen, die in Zusammenhang mit FMF, CAPS, TRAPS oder HIDS/MKD aufgetreten ist [144]. Der ADDI besteht aus 18 Punkten, die in 8 verschiedene Kategorien (renale, neurologische, okuläre, oder muskuloskelettale Schädigung bzw. Schädigung des Hörens, der Entwicklung, der Reproduktivität oder der Serosa) aufgeteilt sind [144, 145]. Eine Schädigung ist definiert als eine irreversible oder persistierende Veränderung von Struktur oder Funktion über mindestens 6 Monate [144, 145]. Der ADDI kann zur Überwachung von Organschädigung in einzelnen Patienten, aber auch zur Analyse des Auftretens von Organschädigung in klinischen Studien herangezogen werden [144].

1.7 Therapieoptionen

Während sich in der internistischen Rheumatologie bereits seit mehreren Jahren das Therapieprinzip des „Treat-to-target“ etabliert hat, wurde dieses erst in den letzten Jahren für die pädiatrische Rheumatologie und für autoinflammatorische Erkrankungen übernommen [146]. Dabei wird ein Therapieziel formuliert (Remission oder möglichst niedrige Krankheitsaktivität), das innerhalb einer definierten Zeitspanne erreicht werden soll. Das Erreichen des Ziels wird durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen überprüft und die Therapie dementsprechend angepasst. Je nach Erkrankung und Krankheitsschwere stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, wobei im Allgemeinen grundlegend zwischen bedarfsorientierter Therapie und Dauertherapie unterschieden wird. Während die bedarfsorientierte Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) sowie Glukokortikoiden vor allem vor der Diagnosestellung und bei milden Verläufen im Schub zum Einsatz kommt und die akute Milderung der Symptome zum Ziel hat, gibt es verschiedene Präparate, die als

Dauertherapie konstant eingenommen werden müssen und die eine Reduktion der Krankheitsaktivität bewirken. Dabei stellt Colchizin die First-line-Therapie für FMF dar. Zudem sind Interleukin (IL)-1 Inhibitoren mittlerweile in Europa für spezifische Indikationen im Bereich der Autoinflammation zugelassen. Mit IL-6 Inhibitoren und dem TNF Inhibitor Etanercept gibt es noch weitere effektive Therapieoptionen.

1.7.1 IL-1-Inhibitoren (Canakinumab, Anakinra und Riloncept)

Die zielgerichtete Inhibition von IL-1 hat sich in den letzten Jahren für monogene IL-1 vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen als effektive Therapie etabliert [147]. Die IL-1 Inhibitoren müssen subkutan injiziert werden und sind aktuell sehr kostenintensiv und deshalb Patienten mit hoher Krankheitsaktivität vorbehalten. Dabei gibt es verschiedene Substanzen mit spezifischen Therapieansätzen, wie die kompetitive Blockade der IL-1 Rezeptoren durch Anakinra, die Inhibition durch IL-1 β Antikörper wie Canakinumab oder Riloncept, ein lösliches Protein, das dem IL-1 Rezeptor ähnelt und als „Falle“ dient, indem es IL-1 β bindet [148].

Anakinra (Kineret ®) ist für Kinder ab 8 Monaten und mindestens 10 kg Körpergewicht bei periodischen Fiebersyndromen (unter anderem CAPS und FMF) von der EMA (European Medicines Agency) zugelassen. Bei CAPS ist die Startdosis 1-2mg/kgKG/Tag als tägliche, subkutane Injektion, beim FMF ebenfalls 1-2 mg/kgKG/Tag bzw. ab 50 kg Körpergewicht 100mg/Tag [149].

Canakinumab (Ilaris ®) ist von der EMA zugelassen für Kinder ab 2 Jahren bzw. mindestens 7,5 kg Körpergewicht mit CAPS/TRAPS/HIDS oder FMF. Für CAPS Patienten ist die empfohlene Startdosis von Canakinumab 4mg/kg Körpergewicht für Patienten zwischen 2-4 Jahren (bzw. > 7,5 kg und > 15kg) und 2mg/kg Körpergewicht für Kinder über 4 Jahren, bzw. 150 mg für Erwachsene (bzw. Kinder ab 40 kg) als subkutane Injektion alle 8 Wochen [150].

Für FMF, HIDS und TRAPS wird eine Startdosis von 2 mg/kg Körpergewicht und für Erwachsene (bzw. ab 40 kg) 150mg als Injektion alle 4 Wochen empfohlen.

Riloncept ist aktuell von der EMA nicht zugelassen. In verschiedenen Studien wurde aber eine Wirksamkeit von Riloncept (mit einer Dosis von 2,2 mg/kg Körpergewicht bzw. 160 mg für Erwachsene als wöchentliche Gabe) bei CAPS Patienten nachgewiesen [151].

1.7.2 Colchizin

Colchizin, das trizyklische, fettlösliche Alkaloid der Herbstzeitlosen, wird schon seit Jahrhunderten als Medikament, unter anderem bei Gicht, eingesetzt. Es hat eine Halbwertszeit von 20-40 Stunden und eine Bioverfügbarkeit von 24-88% [152]. Bisher wurde angenommen, dass die Hauptwirkung auf Depolymerisation von Mikrotubuli beruht. 1972 beschrieb Goldfinger [153] erstmals auch eine Reduktion der Krankheitsaktivität bei FMF Patienten durch Colchizin, der genaue Wirkungsmechanismus war damals unbekannt. Zemer et al. berichteten 1991 über eine deutliche Minderung der Krankheitsschübe unter Colchizin-Langzeittherapie bei FMF Patienten sowie ein vermindertes Auftreten von Amyloidose [154]. Colchizin hat einen Einfluss auf die Rekrutierung und Migration von neutrophilen Granulozyten und supprimiert deren Funktion durch die Hemmung der Produktion von Superoxid [155]. Zudem supprimiert Colchizin die Aktivierung von Caspase-1, was wiederum zu einer verminderten Konversion von pro-IL-1 β zu aktivem IL-1 β und damit zu einer reduzierten Ausschüttung von Zytokinen wie TNF- α und IL-6 führt [156].

In den aktuellen EULAR Richtlinien für FMF Patienten [157] wird eine Anfangsdosis von 0,5 mg pro Tag für Kinder bis 5 Jahre empfohlen, 0,5 mg bis 1 mg für Kinder zwischen 5 und 10 Jahren und ab 10 Jahren 1 mg pro Tag. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Colchizin sind gastrointestinale Nebenwirkungen (26% bis 77%) wie Diarrhö (23% bis 77%), Erbrechen (17%) und Übelkeit (4% bis 17%). Diese traten auch unter der empfohlenen Dosierung bei 5-10% der Patienten auf [158],[152].

1.7.3 Nicht-steroidale Antirheumatika

Als symptomatische Therapeutika haben die Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR, bzw. NSAID) wie Ibuprofen durch ihre entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung ihren festen Platz in der Autoinflammation. Wie eine Aufschlüsselung aus dem EUROFEVER Register zeigt, werden NSAR bei den autoinflammatorischen Erkrankungen teils mit gutem Erfolg eingesetzt, vor allem bei PFAPA, aber auch bei TRAPS und HIDS werden NSAR teilweise sogar als Monotherapie eingesetzt, während z.B. bei CAPS und FMF zwar einzelne Fälle beschrieben werden, die von NSAR und oder Glukokortikoiden profitieren [147], dies aber nur als bedarfsorientierte Zusatztherapie und nicht als Monotherapie empfohlen wird [148].

1.7.4 Glukokortikoide

Ähnlich wie die NSAR werden auch Glukokortikoide wie Prednisolon oder Prednison als symptomatische Therapeutika eingesetzt. Insbesondere beim typischen PFAPA ist die Therapie mit oralen Steroiden bei Symptombeginn innerhalb von 12-24 Stunden nach den typischen Prodromi weit verbreitet [147]. Allerdings zeigt sich insbesondere bei sehr aktivem PFAPA oft zwar ein effektiver Schubabbruch, aber auch eine Frequenzerhöhung der Schübe, so dass letztlich der Leidensdruck durch bis zu 3-7 tägige Schübe zunimmt [159], [160]. Die CARRA PFAPA Arbeitsgruppe empfiehlt eine einmalige Gabe von 1 mg/kg Prednison oral im Fieberschub, bei unzureichender Wirkung kann dies am zweiten Tag wiederholt werden [116].

1.8 Gefürchtete Krankheitskomplikation: Amyloidose

Die periodischen Fiebersyndrome zeigen während den Schüben teils SAA-Erhöhungen bis auf das 100-fache des Normwerts. Wenn auch außerhalb der Schübe eine unkontrollierte entzündliche Aktivität mit erhöhtem SAA vorliegt, kann es zu einer systemischen AA Amyloidose kommen. Dabei werden unlösliche Amyloidfibrillen gebildet, die sich in verschiedenen Organen ablagern und diese so schädigen. Das Risiko für eine Amyloidose liegt bei TRAPS Patienten, insbesondere mit pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Varianten und ineffektiver Therapie bei 10-20% und scheint mit Dauer der unkontrollierten Entzündung zu steigen [12, 128, 161]. Für das CAPS-Spektrum variiert das Amyloidose Risiko mit dem Schweregrad des Phänotyps. Die Prävalenz der AA Amyloidose ohne adäquate Therapie liegt für die milden CAPS Phänotypen bei <10% und für die moderaten bei 25% [161]. Die AA Amyloidose manifestiert sich hauptsächlich in der Niere und kann dort zu schwerer Organschädigung bis zum Nierenversagen führen [79]. Es können aber auch andere Organe wie das Herz, die peripheren Nerven oder das Knochenmark betroffen sein [162]. In einer Studie von Lane et al [12] wurden 46 Patienten mit hereditären autoinflammatorischen Erkrankungen untersucht, die eine AA Amyloidose entwickelten. Die Patienten waren im Median 38 Jahre alt und bei der Hälfte der Patienten wurde die zu Grunde liegende Erkrankung erst mit Auftreten der Amyloidose diagnostiziert. Knapp die Hälfte der Patienten entwickelte im Verlauf ein Nierenversagen, die mediane Zeit von Beginn der Amyloidose bis zum Nierenversagen war dabei 3,3 Jahre. Es lässt sich also folgern, dass eine AA

Amyloidose eine schwerwiegende Komplikation einer autoinflammatorischen Erkrankung darstellt, die unbehandelt rasch zu einem Nierenversagen führen kann und somit die Mortalität von autoinflammatorischen Erkrankungen deutlich erhöht. Interessanterweise zeigte sich bei 46% der Patienten, die therapiert wurden und ein klinisches Ansprechen zeigten, auch eine Verbesserung der Amyloidose und bei 38% zeigte sich die Amyloidose stabil [12]. Bereits 1986 wurde von Zemer et al. beschrieben, dass Colchizin bei FMF Patienten protektiv hinsichtlich der Entwicklung einer Amyloidose wirkt, und dass auch Patienten, die bereits eine Nierenschädigung vorweisen von einer Colchizintherapie profitieren [163].

2 Fragestellung und Ziel

Colchizin wird schon sehr lange erfolgreich zur Therapie von Patienten mit FMF verwendet. Daher besteht ein fundiertes Wissen um Wirkung und Nebenwirkungen, Metabolisierung, Effektivität und Medikamentensicherheit. Da Canakinumab erstmalig 2009 für CAPS Patienten und 2017 für TRAPS, HIDS/MKD und Colchizin-resistentes FMF durch die EMA zugelassen wurde, sind hier die Erkenntnisse noch nicht so umfangreich. Diese Daten sind aber insbesondere in der Kinder- und Jugendheilkunde von Bedeutung, da die Therapie von autoinflammatorischen Erkrankungen zumeist im Kindesalter beginnt und lebenslang fortgesetzt werden muss. Durch die unter 1.7.2 beschriebenen Eigenschaften von Colchizin, ist zu vermuten, dass Colchizin - ähnlich wie bei FMF - auch bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen Therapieerfolge zeigen könnte. Insbesondere für Patienten, die klinisch suggestive Symptome einer autoinflammatorischen Erkrankung zeigen und zur Verhinderung von Folgeschäden dringend eine effektive anti-inflammatorische Therapie benötigen, die jedoch die Indikationskriterien für eine teure Behandlung mit IL-1 Inhibitoren nicht erfüllen, könnte bei Wirksamkeitsnachweis von Colchizin die Krankheitsaktivität kontrolliert, die Lebensqualität nachhaltig verbessert und Morbidität wie auch Mortalität reduziert werden. Klinische Beobachtungen stützen diese Hypothese, eine systematische wissenschaftliche Evaluation liegt bislang noch nicht vor.

Das Ziel dieser Doktorarbeit war es, die Colchizin-Wirkung bei Patienten mit klinischer Diagnose einer autoinflammatorischen Erkrankung (i) ohne Nachweis einer pathogenen Genvariante im AID-Panel inklusive Patienten mit klinischer Diagnose eines PFAPA-Syndroms oder (ii) mit Nachweis einer Variante mit niedriger Penetranz, retrospektiv zu analysieren. Die Wirksamkeit der Colchizin-Monotherapie bei diesen Patienten wurde anhand von Remissionskriterien untersucht, die auf den Veränderungen von Krankheitsaktivität und Entzündungsparametern basieren.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der hier ausgeführten Untersuchung handelt sich um eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie, in die Patienten der rheumatologischen Abteilung der Kinderklinik Tübingen eingeschlossen wurden, die im Zeitraum von 01/2009 bis 12/2018 im Zentrum behandelt wurden und die Einschlusskriterien erfüllten. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen geprüft (012/2017B02) und genehmigt. Die Patientendaten wurden aus dem elektronischen Dokumentationssystem „Arthritis and Rheumatism Database and Information System“ (ARDIS), welches den Ärzten zur standardisierten Erfassung und Dokumentation der klinischen Verlaufsparemeter inklusive der Laborwerte und Messdaten dient, extrahiert und verschlüsselt.

3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr mit der klinischen Diagnose einer autoinflammatorischen Erkrankung, die mit Colchizin behandelt wurden. Die Diagnosestellung erfolgte nach Ausschluss anderer Differentialdiagnosen anhand der klinischen Präsentation (Rhythmik und Dauer der Fieberschübe, begleitende Symptome, charakteristische Organmanifestationen, erhöhte Entzündungsparemeter in den Schüben). Soweit vorhanden, wurden hierzu Diagnosekriterien (CAPS, FMF) oder unterstützend Klassifikationskriterien herangezogen. Krankheitsverläufe, die sich nicht anhand der Diagnose- und Klassifikationskriterien einordnen ließen, wurden unter unklassifizierte autoinflammatorische Syndrome subsummiert.

Zudem musste bei den Patienten eine Untersuchung des AID-Genpanels durchgeführt worden sein

- (i) ohne Nachweis einer pathogenen Genvariante inklusive Patienten mit klinischer Diagnose eines PFAPA-Syndrom oder
- (ii) mit Nachweis einer Variante mit niedriger Penetranz entsprechend der Klassifikation des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [135].

Schließlich war der Nachweis einer aktiven autoinflammatorischen Erkrankung (bestehende Krankheitsaktivität) gefordert.

3.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

- Additive oder vorangegangene Therapie mit IL-1 Inhibitoren oder anderen biologischen Medikamenten
- Nachweis einer Amyloidose oder Organschädigung wie beispielsweise neurosensorische Hörminderung
- Symptome passend zu der Diagnose eines Morbus Behçet [164]
- Signifikante Leberwerterhöhung (mehr als dreifach über dem oberen Grenzwert)

3.4 Untersuchungszeitpunkt und erhobene Daten

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der klinischen Verlaufskontrollen zu den Studienzeitpunkten

- t0 = Ausgangsuntersuchung (Baseline) und Therapiestart mit Colchizin
- t1 = erste Folgeuntersuchung (erstes Follow-up) nach Therapiebeginn
- t2 = letzte dokumentierte Untersuchung oder Ende der Colchizintherapie (letztes Follow-up).

Zu den Studienzeitpunkten wurden die Krankheitsymptome mit Hilfe des zentrumsintern gebräuchlichen Symptomtagebuch myAIDAI erhoben, welches eine Modifikation des validierten Symptomtagebuchs AIDAI darstellt [143]. Des Weiteren wurden aus ARDIS Daten zur Krankheitsaktivität in Form des PGA (Physician global assessment), zu möglichen Komplikationen der Erkrankung wie Hörminderung, Niereninsuffizienz oder verzögertem Pubertätseintritt und Laborparameter extrahiert (Serum-Amyloid A, C-reaktives Protein, Leber- und Nierenwerte sowie Blutbild und Urinanalyse).

Die verfügbaren Daten wurden dann hinsichtlich folgender Aspekte analysiert

1. Demographie

- Alter zu Beginn der Colchizintherapie und bei Erstdiagnose
- Geschlecht

- Mediterrane Herkunft
2. Krankheitsspezifische Charakteristika
- Diagnose
 - Dauer der Krankheitsschübe definiert in den Kategorien 0 bis 3
 - 0 = keine Schübe
 - 1 = Schübe von 1-2 Tagen Dauer
 - 2 = Schübe von 3-4 Tagen Dauer
 - 3 = Schübe von 5 Tagen oder mehr
 - Frequenz der Krankheitsschübe definiert in den Kategorien von 0 bis 4
 - 0 = keine Schübe
 - 1 = Schübe alle 6 Wochen oder in größerem Abstand
 - 2 = Schübe alle 5-6 Wochen
 - 3 = Schübe alle 3-4 Wochen
 - 4 = Schübe alle 1-2 Wochen oder öfter
 - Krankheitsaktivität (nach PGA)
 - Maximale Körpertemperatur während des Fieberschubs in °Celsius, bzw. Vorhandensein von Fieber (definiert als Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
 - Urinprobe zum Screening auf Proteinurie
 - Laborparameter (CRP in mg/dl, [Normwert $< 0,5$ mg/dl] SAA in mg/l, [Normwert < 10 mg/l])
3. Therapie
- Colchizindosis
 - Nebenwirkungen

3.5 Colchizintherapie

Die Therapie mit Colchizin erfolgte gewichtsadaptiert und anhand der aktuellen EULAR Richtlinien für FMF Patienten [157] mit einer Startdosis von 0,5 bis 1,0 mg/Tag. Der Therapieerfolg wurde im Rahmen der Verlaufskontrollen, die alle drei bis sechs Monate stattfanden, überwacht. Die Therapie erfolgte nach dem „Treat-to-target“ Prinzip, wobei als Therapieziel (target) die Remission, also das Sistieren der Krankheitsaktivität, gesetzt wurde. Die Dosis wurde daher entsprechend der Krankheitsaktivität angepasst, und bei noch vorhandener Krankheitsaktivität schrittweise um 0,5 mg bis zu einer maximalen Dosis von 1,5 mg/Tag oder aber Zeichen für Unverträglichkeit erhöht. Zudem wurden die Patienten hinsichtlich gastrointestinaler Symptome, Blutbildveränderungen und der Leber- und

Nierenfunktion überwacht. Bei Unverträglichkeit wurde die Dosis erniedrigt. Wenn unter der Minimaldosis von 0,5 mg/Tag Nebenwirkungen auftraten, wurde die Colchizintherapie beendet. Sobald die Maximaldosis nicht zur Verbesserung der Krankheitsaktivität führte, wurde die Indikation zur Therapieeskalation mit Interleukin-1 Inhibitoren gestellt.

3.6 Definition der Krankheitsaktivität und der Remissionskriterien

Um die Colchizin-Wirksamkeit einschätzen zu können, wurde in den klinischen Visiten zunächst die aktuelle Krankheitsaktivität beurteilt. Dazu wurden laborchemische Parameter (CRP und SAA) herangezogen und eine laborchemische Krankheitsaktivität als CRP >0,5 mg/dL und/oder SAA >10 mg/L definiert, sowie der PGA bestimmt. Dabei wurde die Krankheitsaktivität mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) in mild (PGA ≤2), moderat (PGA >2 und ≤5) und hoch (PGA >5) eingeteilt.

Darauf basierend wurden Remissionskriterien definiert. Diese Kriterien lehnten sich an bereits publizierte Arbeiten zur Wirksamkeit von Therapeutika bei autoinflammatorischen Erkrankungen an [165-167] und wurden in die Kategorien vollständige, partielle oder keine Remission untergliedert (s. Tabelle 7).

Tabelle 6: Definition der Remissionskriterien modifiziert nach Kümmerle-Deschner et al

Volle Remission	PGA ≤ 2 plus CRP ≤ 0.5 mg/dl und/oder SAA ≤ 10 mg/l
Partielle Remission	PGA > 2 und ≤ 5 plus CRP > 0.5 mg/dl aber ≤ 5 mg/dl und/oder SAA > 10 mg/l aber ≤ 50 mg/l
Keine Remission	PGA > 5 und/oder CRP > 5 mg/dl und/oder SAA > 50mg/l
Modifiziert nach [165]	

Abkürzungen: PGA: Physician global assessment, SAA: Serumamyloid A, CRP: C-reaktives Protein, mg: Milligramm, dl: Deziliter, l: Liter

3.7 Definition von primärem Endpunkt und sekundären Endpunkten

Der primäre Endpunkt wurde als vollständige Remission der entzündlichen Krankheitsaktivität beim letzten Follow-up definiert.

Sekundäre Endpunkte waren:

- Erreichen einer partiellen oder keiner Remission beim letzten Follow-up
- Erreichen einer vollen, partiellen oder keiner Remission beim ersten Follow-up
- Verlauf der Laborparameter CRP und SAA
- Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen als PGA
- Veränderung der Frequenz der Krankheitsschübe
- Veränderung der Dauer der Krankheitsschübe
- Körpertemperatur im Krankheitsschub
- Reduktion der Schubintensität definiert als Kombination aus Reduktion der Frequenz und Dauer der Krankheitsschübe sowie Reduktion der Körpertemperatur während des Schubs.
- Reduktion der Schubintensität in mindestens einer der Kategorien (Frequenz, Dauer, oder Körpertemperatur)
- Vorhandensein einer Proteinurie
- Colchizindosis und Dosisanpassungen
- Therapieeskalation mit IL-1 Inhibitoren aufgrund der Krankheitsaktivität und persistierender Entzündungsaktivität
- Nebenwirkungen von Colchizin
- Vorherige Steroidtherapie in der PFAPA Subgruppe

3.8 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe der Analyse-Programme Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA), SPSS 25 (IBM, Armonk, USA), JMP (SAS, Cary, USA) und R (RStudio, Boston, USA) durchgeführt. Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwerte, Mediane und Häufigkeiten berechnet. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test. Da die Daten nicht normalverteilt

waren, wurde anhand des Steel-Dwass Test untersucht, ob es in den jeweiligen Messwerten statistisch signifikante Veränderungen über die Zeit gibt. Die verwendete Nullhypothese war, dass die Colchizintherapie keinen Einfluss auf die Messwerte zum Zeitpunkt t1 und t2 hat, es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ vorausgesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

In die Studie wurden 33 Patienten eingeschlossen, davon waren 13 (39%) weiblich. Das mediane Alter der Patienten betrug bei Erstdiagnose 3,6 Jahre (Spannweite 0,8-11,9 Jahre) und bei Therapiebeginn 3,8 Jahre (Spannweite 0,8-12,6 Jahre). Neun Patienten (27%) hatten eine klinische Diagnose von FMF ohne Nachweis einer pathogenen *MEFV* Variante. Bei acht Patienten (24%) wurden CAPS mit Genvarianten von *NLRP3* mit niedriger Penetranz (zwei Patienten *V198M*, sechs Patienten *Q703K*) diagnostiziert. Bei 14 Patienten (42%) wurde PFAPA diagnostiziert und zwei Patienten (6%) hatten eine unklassifizierte, autoinflammatorische Erkrankung.

Fast zwei Drittel (64%) der Patienten gab an, einen mediterranen familiären Hintergrund zu haben, dabei war der Anteil der Patienten mit mediterranem familiären Hintergrund in der FMF Subgruppe mit 8/9 (89%) am höchsten.

4.2 Outcome

4.2.1 Colchizin-Ansprechen

4.2.1.1 Primärer Endpunkt

Beim letzten Follow-up (t2) erreichten 17 Patienten (55%) eine volle Remission. In der FMF Subgruppe war der Anteil der Patienten mit vollständiger Remission mit 63% am höchsten, in der PFAPA Kohorte zeigten 54% eine volle Remission und in den anderen beiden Subgruppen jeweils 50% der Patienten.

4.2.1.2 Weitere Ergebnisse

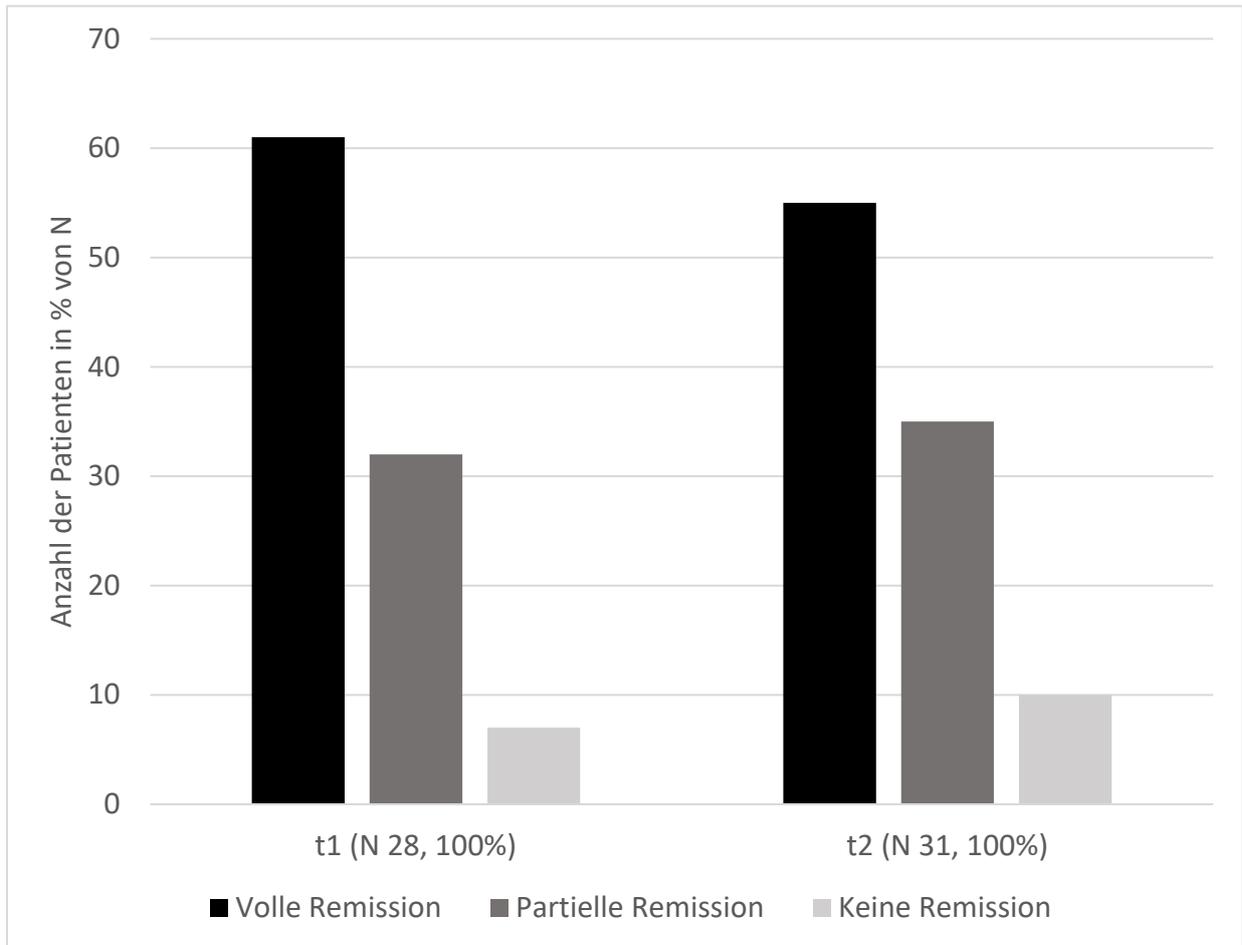


Abbildung 2: Colchizin-Ansprechen der Studienkohorte

Dargestellt ist das Colchizin-Ansprechen (vollständige Remission, partielle Remission oder keine Remission) der Studienkohorte an den Untersuchungszeitpunkten (t_0 , t_1 , t_2), N gibt die Anzahl der auswertbaren Datensätze bei t_1 bzw. t_2 an. Bei t_1 erreichten 17/28 Patienten (61%) eine vollständige Remission, neun Patienten (32%) zeigten eine partielle Remission und zwei Patienten (7%) erreichten keine Remission. Bei t_2 erreichten 11/31 Patienten (35%) eine partielle Remission, drei Patienten (10%) erreichten keine Remission; übersetzt aus [168].

Abkürzungen: t_0 : Ausgangsuntersuchung, t_1 : Erster Follow-up, t_2 : Letzter Follow-up, N : Anzahl der Patienten

Insgesamt zeigten also bei t_1 93% und bei t_2 90% der Patienten ein Ansprechen (partiell oder vollständig) auf die Therapie mit Colchizin.

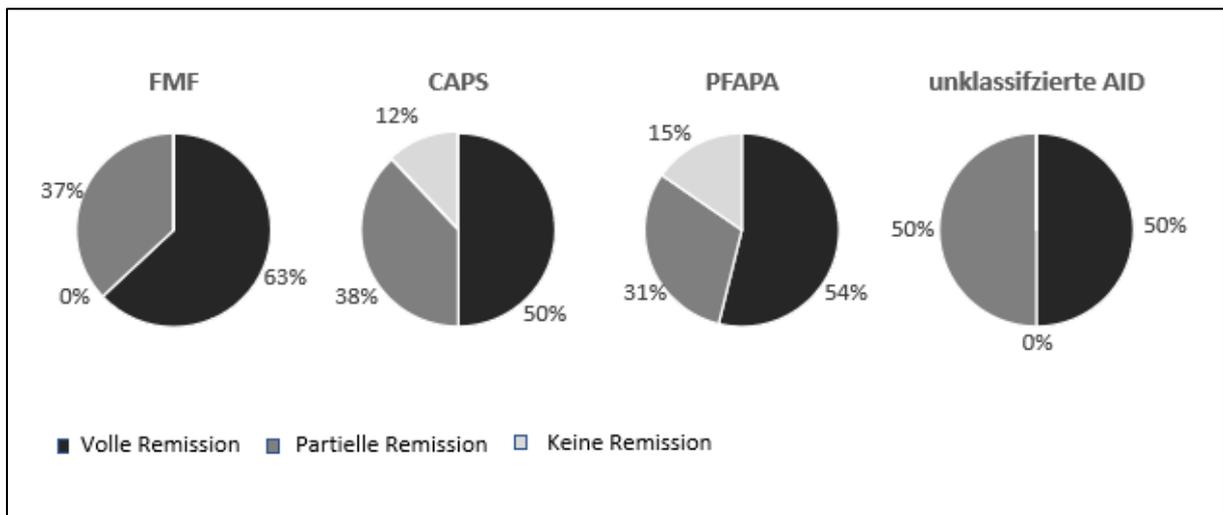


Abbildung 3: Colchizin-Ansprechen in den Subgruppen

Dargestellt ist das Colchizin-Ansprechen (vollständige Remission, partielle Remission oder keine Remission) in den einzelnen Subgruppen bei t2 in % von N. In den Subgruppen zeigte sich in der FMF Subgruppe das höchste Ansprechen (partiell oder vollständig) mit 100% bei t2, davon 63% mit vollständiger Remission. In der CAPS Subgruppe kam es bei 54% der Patienten bei t2 zu einer vollständigen Remission und in der PFAPA Subgruppe zeigten die Hälfte der Patienten (50%) eine vollständige Remission.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten, FMF: Familiäres Mittelmeerfieber, PFAPA: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, AID: autoinflammatorische Erkrankung

4.2.2 Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität der Studienkohorte bei der Ausgangsuntersuchung zeigte sich insgesamt moderat mit einem medianen PGA von 4 (Spannweite 2-8). Zwei Patienten (6%) zeigten eine hohe Krankheitsaktivität mit einem PGA von >5, ein Patient zeigte eine milde Krankheitsaktivität (PGA ≤2).

Die Krankheitsaktivität zeigte eine signifikante Reduktion im Steel-Dwass-Test, sowohl von t0 bis t1 (p<0,0001) als auch von t0 zu t2 (p <0,0001). (siehe Abbildung 4).

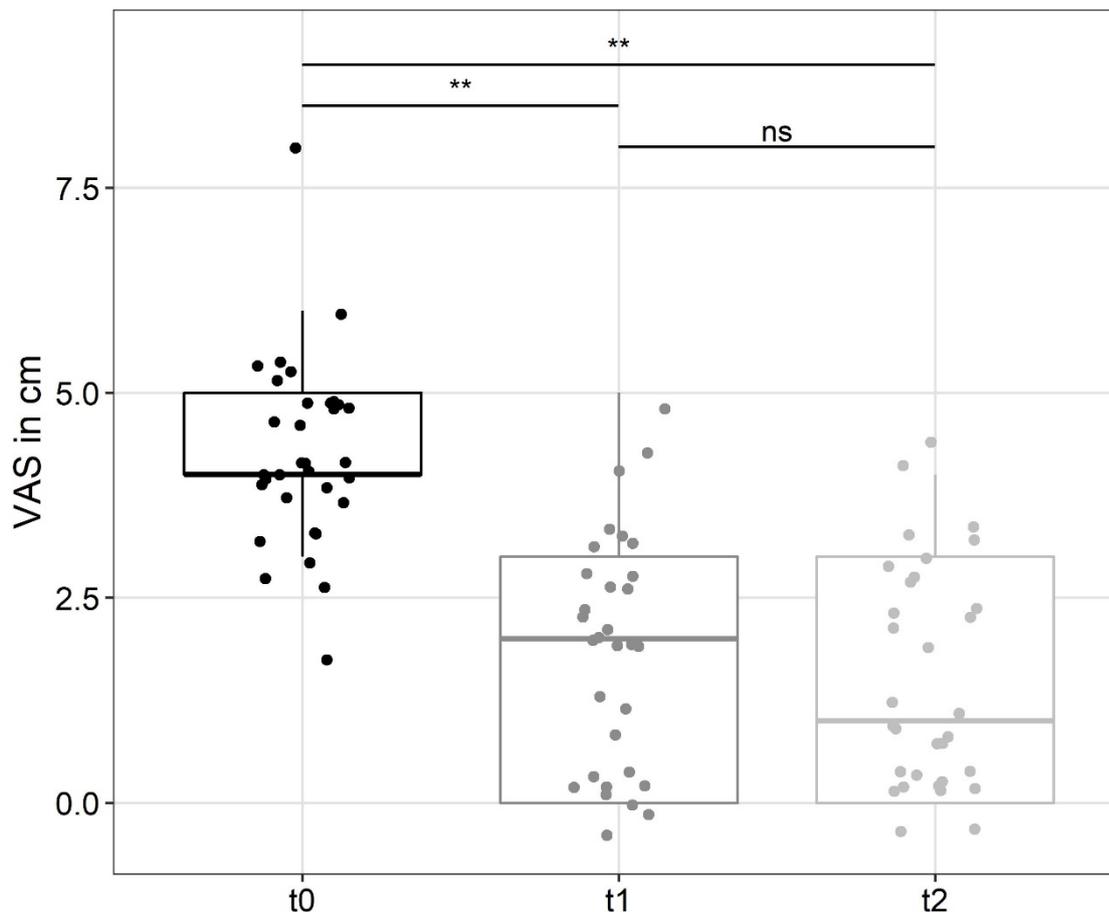


Abbildung 4: Krankheitsaktivität

Dargestellt ist die Krankheitsaktivität PGA gemessen als VAS in cm zu den Untersuchungszeitpunkten t0 (schwarz), t1 (grau) und t2 (hellgrau) als Boxplot mit unterem und oberem Quartil, sowie Median. Die Signifikanzwerte sind mit Sternchen gekennzeichnet. Die Krankheitsaktivität reduziert sich signifikant von t0 zu t1 ($p < 0,0001$) und von t0 zu t2 ($p < 0,0001$), zwischen t1 und t2 gab es keine signifikante Veränderung; übersetzt aus [168].

Abkürzungen: PGA: Physician global assessment, VAS: Visuelle Analogskala, cm: Zentimeter, ns: nicht signifikant ($p > 0,05$), ** $p < 0,0001$ im Steel-Dwass-Test; t0: Ausgangsuntersuchung, t1: Erster Follow-up, t2: Letzter Follow-up

4.2.3 Entzündungsparameter

Die Entzündungsparameter zeigten sich bei t0 in der gesamten Studienkohorte stark erhöht mit einem Mittelwert des CRP von 12,1 mg/dl (Standardabweichung 21,28 mg/dl) und des SAA von 289,2 mg/L (Standardabweichung 410,98 mg/L). Sowohl CRP

als auch SAA reduzierten sich signifikant von t0 bis t1 (CRP: $p < 0,005$; SAA: $p < 0,0001$) sowie von t0 bis t2 (CRP: $p < 0,005$; SAA: $p < 0,0001$), von t1 zu t2 zeigte sich keine signifikante Veränderung (CRP: $p = 1,0$; SAA $p = 0,938$) (Abbildung 5, 6).

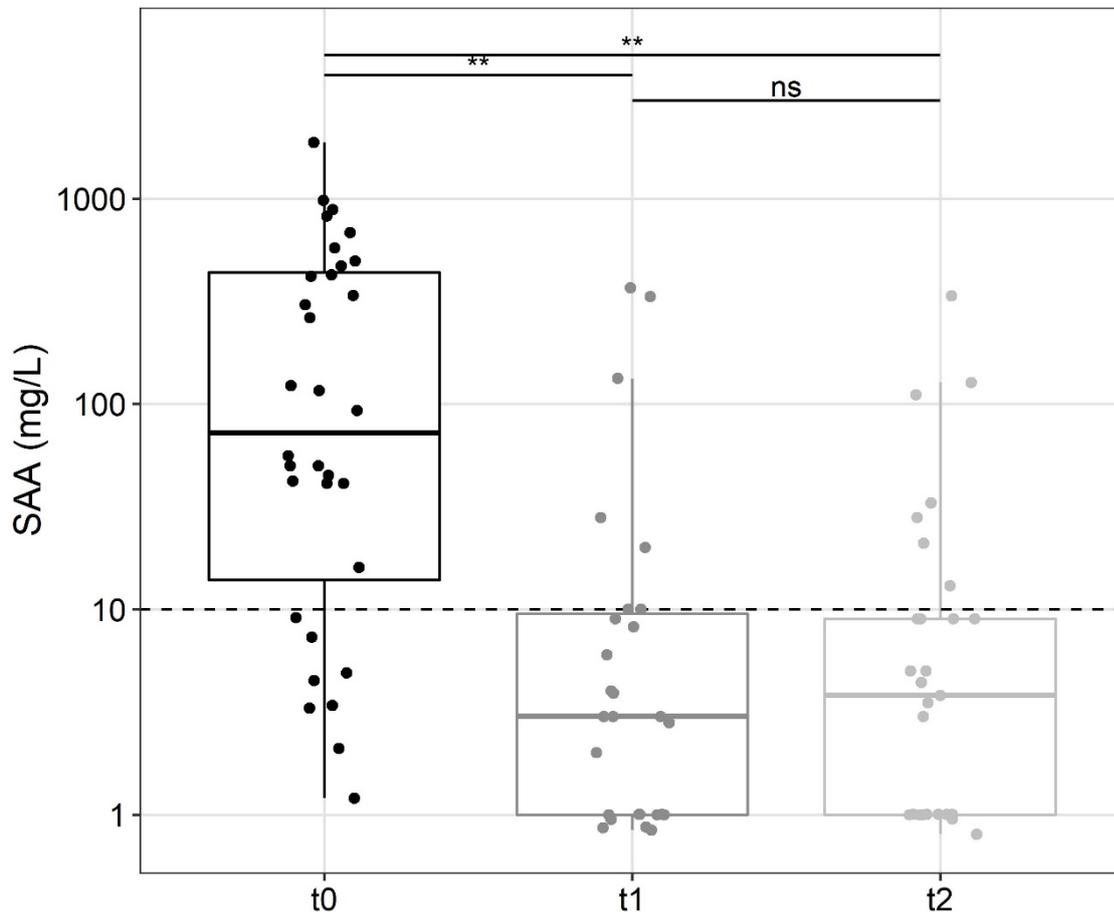


Abbildung 5: Serumamyloid A

Darstellung des SAA der Studienkohorte in mg/L zu den Untersuchungszeitpunkten t0 (schwarz), t1 (grau) und t2 (hellgrau) als Boxplot mit unterem und oberem Quartil, sowie Median. Die SAA Werte reduzieren sich signifikant von t0 zu t1 ($p < 0,0001$) und von t0 zu t2 ($p < 0,0001$). Zwischen t1 und t2 gibt es keine signifikante Veränderung. Die Signifikanzwerte sind mit Sternchen gekennzeichnet; übersetzt aus [168].

Abkürzungen: SAA: Serum Amyloid A, mg: Milligramm, L: Liter, ns: nicht signifikant ($p > 0,05$), ** $p < 0,0001$ im Steel-Dwass-Test; t0: Ausgangsuntersuchung, t1: Erster Follow-up, t2: Letzter Follow-up

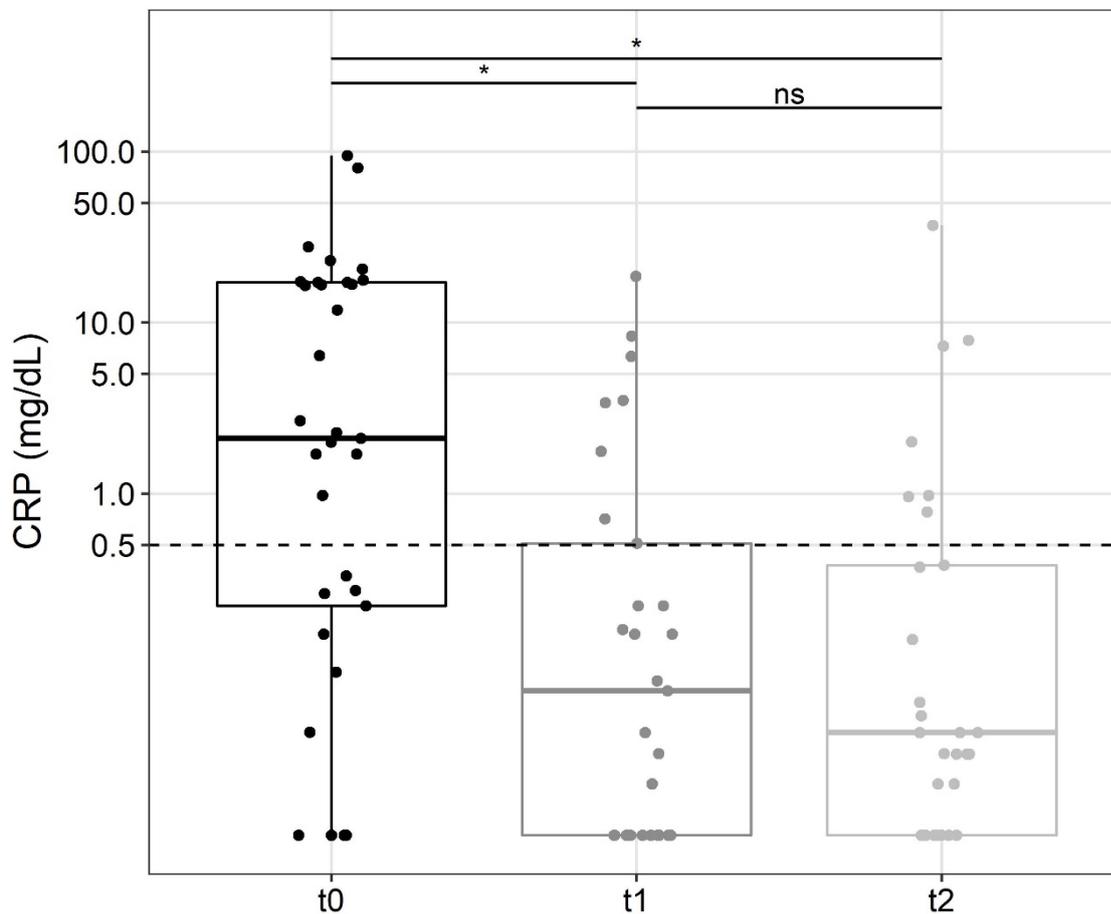


Abbildung 6: CRP

Darstellung des CRP der Studienkohorte in mg/dl zu den Untersuchungszeitpunkten t_0 (schwarz), t_1 (grau) und t_2 (hellgrau) als Boxplot mit unterem und oberem Quartil, sowie Median. Das CRP reduziert sich signifikant von t_0 zu t_1 ($p < 0,005$) und von t_0 zu t_2 ($p < 0,005$), zwischen t_1 und t_2 gab es keine signifikante Veränderung. Die Signifikanzwerte sind mit Sternchen gekennzeichnet; übersetzt aus [168].

Abkürzungen: CRP: C-reaktives Protein, mg: Milligramm, dL: Deziliter, ns: nicht signifikant ($p > 0,05$), * $p < 0,005$ im Steel-Dwass-Test; t_0 : Ausgangsuntersuchung, t_1 : Erster Follow-up, t_2 : Letzter Follow-up

4.2.4 Veränderung der Schubfrequenz

Die Schubfrequenz verbesserte sich bei 22/31 Patienten (71%). Bei t0 gaben neun Patienten (28%) an, alle 1-2 Wochen einen Schub zu haben. 11 Patienten (34%) gaben an, alle 3-4 Wochen einen Schub zu haben, vier (13%) hatten alle 5-6 Wochen einen Schub und acht Patienten (25%) gaben eine Schubfrequenz von weniger als alle sechs Wochen an. Im Median gab die Studienkohorte bei t0 eine Schubfrequenz von alle 3-4 Wochen (Kategorie 3, Spannweite 1-4). Bis t1 reduzierte sich der Median hierbei auf Kategorie 1 (Spannweite 0-3), also weniger als alle 6 Wochen Schübe zu haben. Bei t1 gaben 13/31 (42%) Patienten an, keine Schübe mehr zu haben, 12/31 (39%) Patienten gaben an, weniger als alle 6 Wochen einen Schub zu haben, ein Patient hatte noch alle 5-6 Wochen Schübe und fünf Patienten (16%) alle 3-4 Wochen. Keiner gab mehr an, alle 1-2 Wochen einen Schub zu haben.

Bei t2 gaben 16 Patienten (52%) an, keine Schübe mehr zu haben. Die mediane Schubfrequenz reduzierte sich von t1 zu t2 um eine Kategorie, die Studienkohorte gab im Median an, keine Schübe mehr zu haben. Bei t2 gab niemand mehr an, alle 1-2 Wochen Schübe zu haben, sechs Patienten (19%) hatten alle 3-4 Wochen Schübe, neun Patienten (29%) gaben an, weniger als alle 6 Wochen Schübe zu haben.

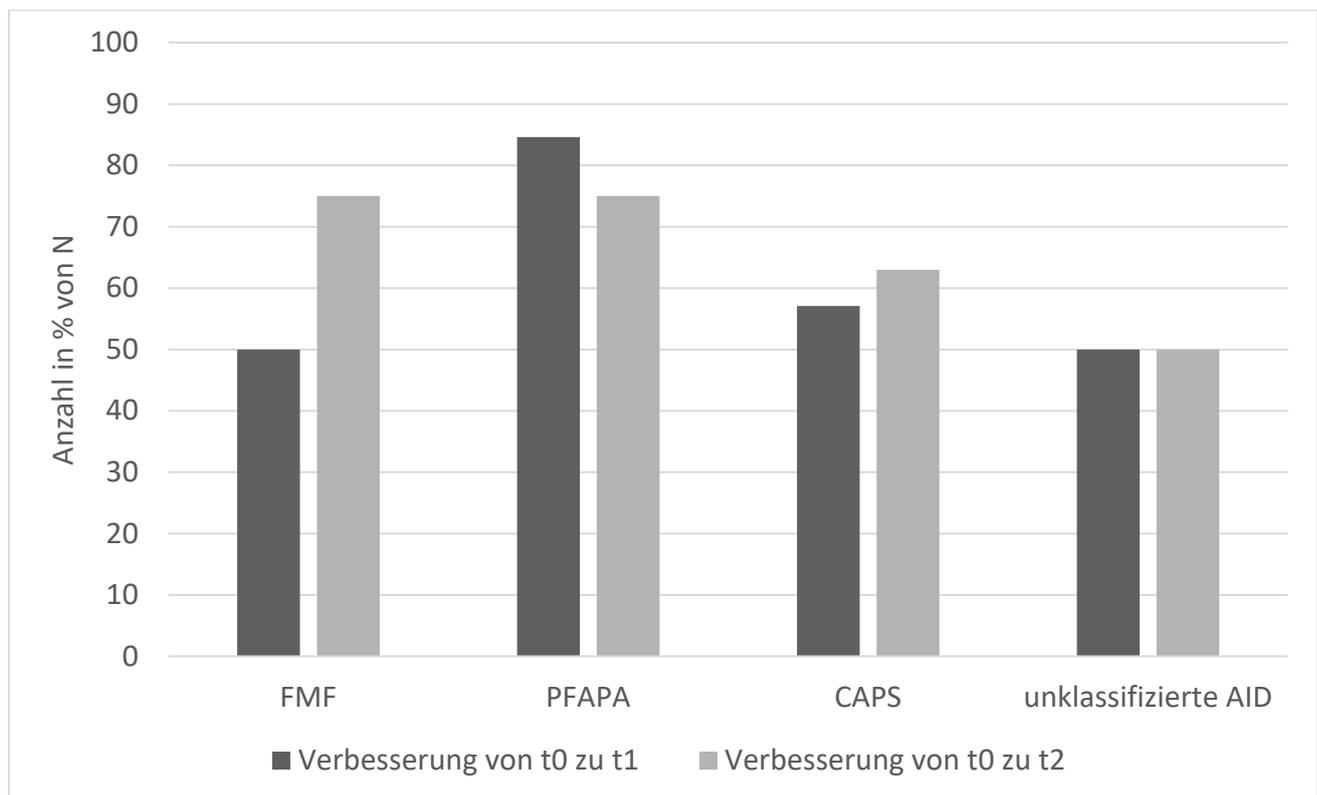


Abbildung 7: Reduktion der Schubfrequenz

Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Schubfrequenz von t_0 zu t_1 sowie von t_0 zu t_2 angegeben in % von N (N =Anzahl der Patienten) aufgeschlüsselt nach Diagnosen. In der PFAPA Subgruppe gab es hierbei mit 85% (11/13) den größten Anteil an Patienten, die eine Reduktion der Schubfrequenz zeigten.

Abkürzungen: N : Anzahl der Patienten, FMF: Familiäres Mittelmeerfieber, PFAPA: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, AID: autoinflammatorische Erkrankung, t_0 : Ausgangsuntersuchung, t_1 : Erster Follow-up, t_2 : Letzter Follow-up

Im Median zeigte sich die Schubfrequenz in der PFAPA Gruppe von t_0 zu t_1 von alle 3-4 Wochen (Kategorie 3, Spannweite 1-4) auf die niedrigste Kategorie (0 = keine Schübe) reduziert (Spannweite 0-3), bis t_2 erhöht sie sich allerdings wieder auf Kategorie 1, also weniger als alle 6 Wochen einen Schub zu haben (Spannweite 0-3).

4.2.5 Veränderung der Schubdauer

Die Schubdauer zeigte sich insgesamt bei 23/29 Patienten (79%) bei t2 reduziert. Bei t0 gaben 20/31 Patienten (65%) an, eine Schubdauer von mehr als fünf Tagen zu haben. 10 Patienten (32%) gaben eine Schubdauer von 3-4 Tagen und einer (3%) eine Schubdauer von 1-2 Tagen an. Im Median zeigte die Studienkohorte bei t0 eine Schubdauer von mehr als fünf Tagen (Kategorie 3, Spannweite 1-3). Dies reduzierte sich bis t1 auf Kategorie 2 (3-4 Tage, Spannweite 0-3) und bis t2 auf Kategorie 0 (Spannweite 0-3). Zum Zeitpunkt t1 gaben 13 Patienten (46%) an, keine Schübe mehr zu haben, ein Patient (4%) gab eine Schubdauer von 1-2 Tagen an, sechs Patienten (21%) eine Dauer von 3-4 Tagen und acht Patienten (29%) von mehr als 5 Tagen.

Bei t2 zeigten also 16 Patienten (53%) keine Schübe mehr, drei Patienten (10%) eine Schubdauer von 1-2 Tage, sechs Patienten (20%) gaben eine Dauer von 3-4 Tagen und noch fünf Patienten (17%) eine Schubdauer von mehr als fünf Tagen an.

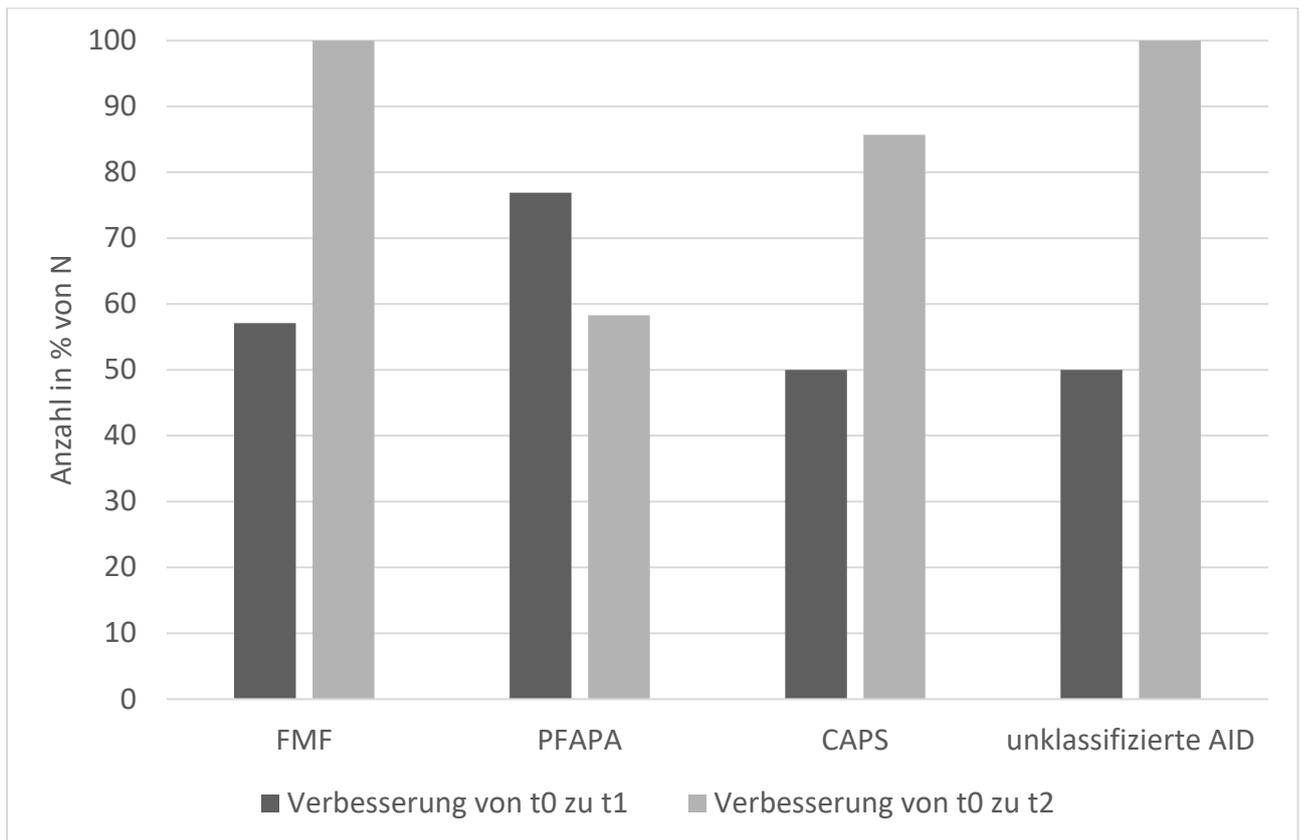


Abbildung 8: Reduktion der Schubdauer

Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Schubdauer von t_0 zu t_1 sowie von t_0 zu t_2 angegeben in % von N (N =Anzahl der Patienten) aufgeschlüsselt nach Diagnosen. In der FMF Subgruppe (8/8) und in der Subgruppe der Patienten mit unklassifizierten autoinflammatorischen Erkrankungen (2/2) weisen alle Patienten eine Verkürzung der Schubdauer von t_0 zu t_2 auf.

Abkürzungen: N : Anzahl der Patienten, FMF: Familiäres Mittelmeerfieber, PFAPA: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, AID: autoinflammatorische Erkrankung, t_0 : Ausgangsuntersuchung, t_1 : Erster Follow-up, t_2 : Letzter Follow-up

4.2.6 Körpertemperatur

Bei t0 gaben 32 Patienten (97%) an, unter Fieberschüben (mit Fieber definiert als Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) zu leiden. Bei t1 gaben noch 17/31 Patienten (55%) und bei t2 nur noch 13/31 Patienten (42%) Fieberschübe an.

Von allen Patienten, die eine Angabe zu der höchsten im Fieberschub gemessenen Körpertemperatur machten, war der Mittelwert bei t0 $40,0^{\circ}\text{C}$ (N = 30; SD $1,0^{\circ}\text{C}$) und verringerte sich zu t2 auf $39,7^{\circ}$ (N = 13; SD = $0,5^{\circ}\text{C}$). Im Mittel reduzierte sich die Körpertemperatur von allen Patienten, die eine Angabe zur höchsten gemessenen Körpertemperatur im Schub machten und bei den Folgeuntersuchungen noch weiterbestehende Fieberschübe angaben, bis t1 um $0,4^{\circ}\text{C}$ (N = 17, SD = $0,6^{\circ}\text{C}$) und bis t2 um $0,7^{\circ}\text{C}$ (N = 13, SD = $1,0^{\circ}\text{C}$). Eine Erhöhung der höchsten gemessenen Körpertemperatur von t0 bis t2 zeigte sich nur bei einem Patienten, bei acht reduzierte sie sich und bei vier blieb sie gleich.

4.2.7 Reduktion der Schubintensität

Von t0 zu t1 zeigten insgesamt 12/27 (44%) Patienten eine Reduktion der Schubintensität (also eine Reduktion in allen drei Kategorien: Schubdauer, Schubfrequenz und Körpertemperatur). Von t0 zu t2 waren es 16/29 (55%) Patienten. Es gab bei t1 von 27 Patienten vollständige Angaben zu allen drei Kategorien (N=27) und bei t2 von 29 (N=29).

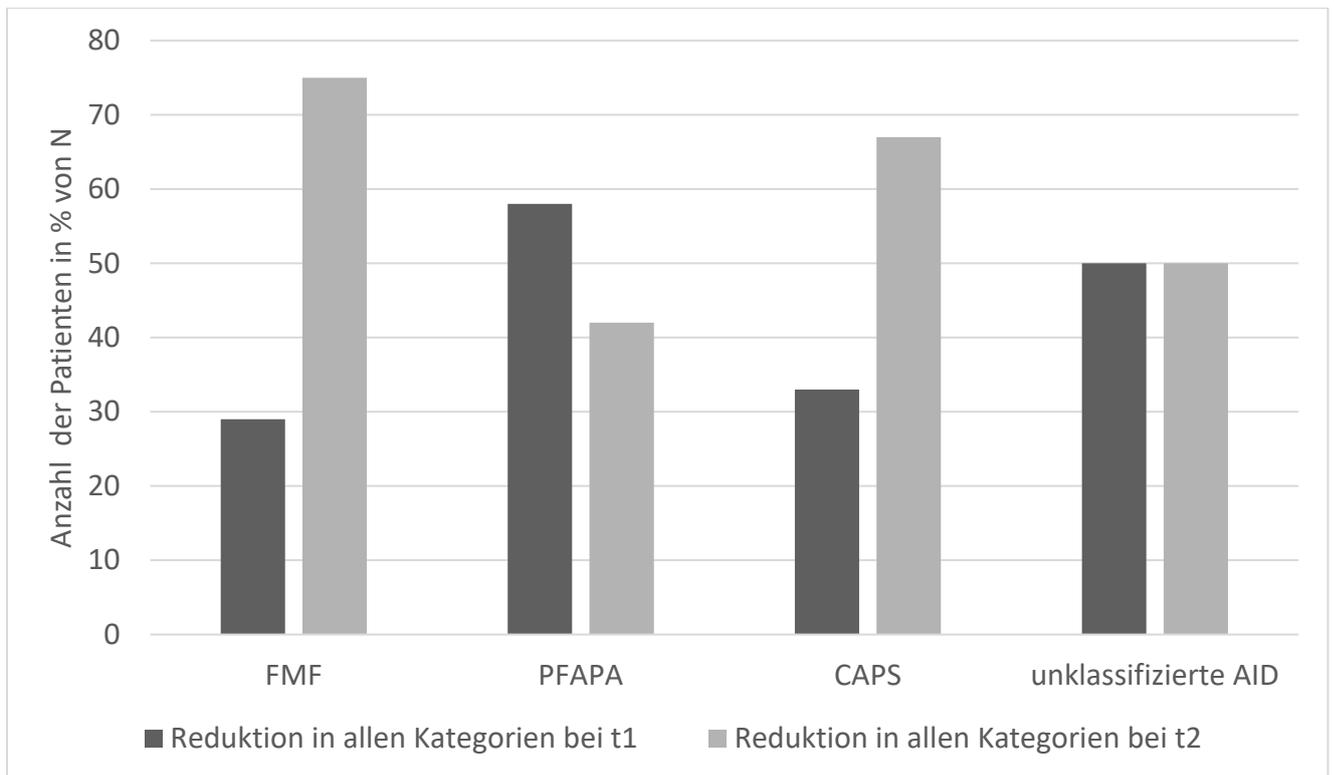


Abbildung 9: Reduktion in allen Kategorien

Anzahl der Patienten mit Reduktion in allen drei Kategorien (Schubdauer, -frequenz und Körpertemperatur) bei t1 und t2 in Prozent aufgeschlüsselt nach Diagnosen. Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion in allen Kategorien ist in der FMF Subgruppe bei t2 mit 75% am höchsten und in der CAPS Subgruppe mit 67% bei t2 am zweithöchsten und damit in beiden Gruppen mehr als doppelt so hoch wie bei t1.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten, FMF: Familiäres Mittelmeerfieber, PFAPA: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, AID: autoinflammatorische Erkrankung, t0: Ausgangsuntersuchung, t1: Erster Follow-up, t2: Letzter Follow-up

Bei t1 zeigten 81% der Patienten eine Verbesserung in mindestens einer Kategorie, bei t2 waren es sogar 93% der Patienten.

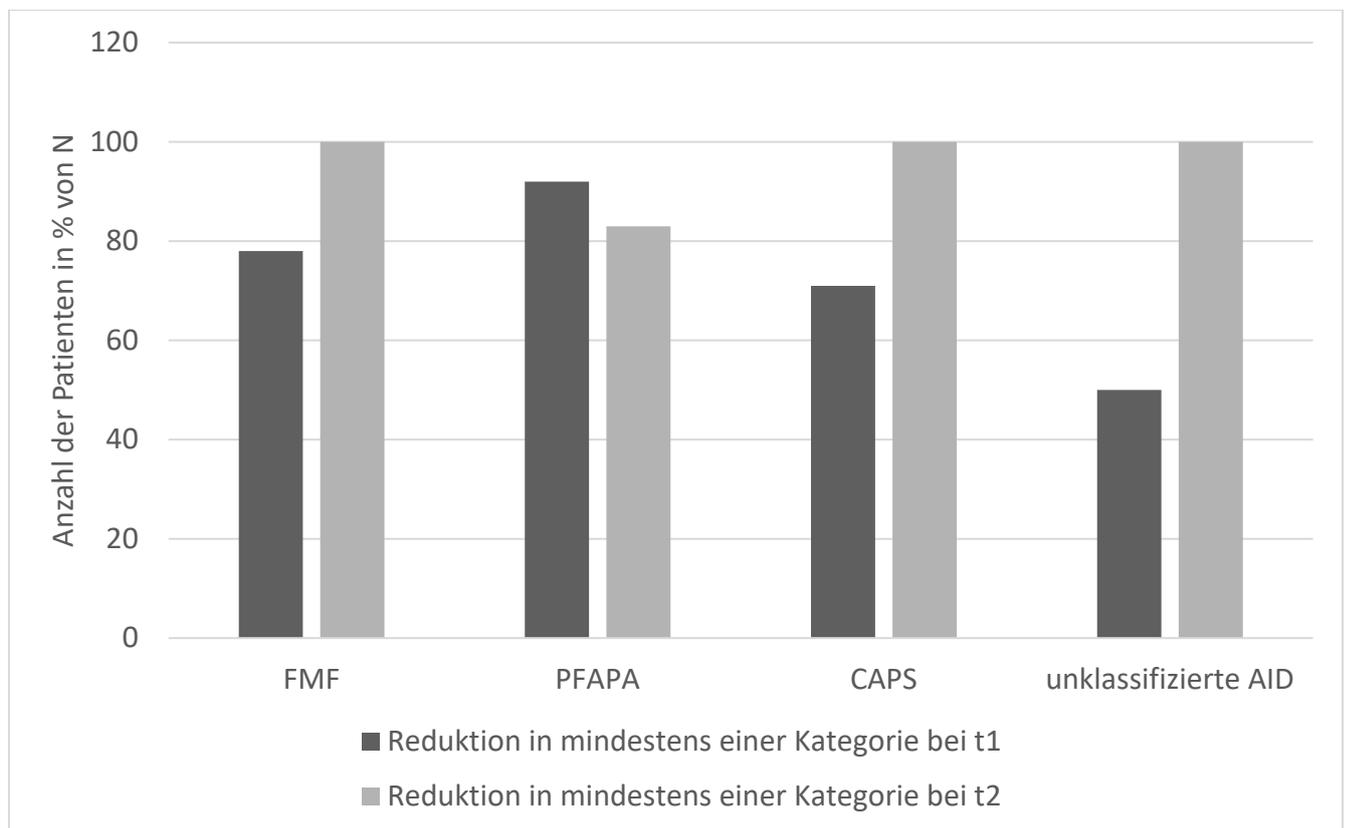


Abbildung 10: Reduktion in mindestens einer Kategorie

Anzahl der Patienten mit Reduktion in mindestens einer Kategorie (Schubdauer, -frequenz oder Körpertemperatur) bei t1 und t2 in Prozent aufgeschlüsselt nach Diagnosen. In der FMF und der CAPS Subgruppe zeigen sich bei t2 bei allen Patienten, bei denen Daten zur Schubintensität vorhanden waren, eine Verbesserung von mindestens einer Kategorie.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten, FMF: Familiäres Mittelmeerfieber, PFAPA: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, AID: autoinflammatorische Erkrankung, t0: Ausgangsuntersuchung, t1: Erster Follow-up, t2: Letzter Follow-up

4.2.8 Proteinurie

Es wurde zu keinem Zeitpunkt (t0, t1 und t2) bei einem Patienten eine Proteinurie nachgewiesen.

4.3 Colchizintherapie

Zu Therapiebeginn (t0) erhielten 91% der Patienten eine Startdosis von 0,5 mg/Tag, nur drei Patienten (9%) erhielten 1 mg/Tag. Bis zum ersten Follow-up (t1) musste die Dosis bei 18 Patienten (55%) angepasst werden, dabei wurde die Dosis bei 13 Patienten verdoppelt (1 mg/Tag) und bei dreien sogar verdreifacht (1,5 mg/Tag). Bei einem Patienten wurde die Dosis reduziert (von 1 mg auf 0,5 mg/Tag). Zudem wurde die Colchizintherapie bei einem Patienten beendet und eine Behandlung mit IL-1 Inhibitoren begonnen. Im Median betrug die Zeit bis zur Dosisanpassung 5,2 Monate (Spannweite 1,8 – 9 Monate). Der Mittelwert der Colchizindosis betrug bei t1 0,8 mg/Tag. Zwischen t1 und t2 wurde bei insgesamt 13 Patienten die Dosis angepasst, bei 4 Patienten reduziert und bei 9 Patienten erhöht. Zum Zeitpunkt t2 erhielten damit 14 Patienten (44%) 0,5 mg/Tag, 10 Patienten (31%) 1 mg/Tag und 8 Patienten (25%) 1,5 mg/Tag. Daraus ergibt sich ein Mittelwert von 0,9 mg/Tag an applizierter Colchizindosis bei t2 für die gesamte Studienkohorte.

4.4 Therapieeskalation mit IL-1 Inhibitoren

Ein Patient aus der PFAPA Subgruppe beendete die Colchizintherapie zwischen t0 und t1 aufgrund mangelnder Wirkung und begann eine Therapie mit IL-1 Inhibitoren.

4.5 Nebenwirkungen bei Colchizintherapie

Bei fünf Patienten (15%) wurde eine Dosisreduktion notwendig, meist wegen gastrointestinalen Symptomen wie Bauchschmerzen, Diarrhö und Übelkeit. Eine Dosisreduktion von 1 mg zu 0,5 mg/Tag führte bei vier Patienten zu einem Sistieren der gastrointestinalen Symptome, ein Patient berichtete über immer wieder auftretende leichte Bauchschmerzen. Es kam zu keinem Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die unter Colchizin beobachtet wurden, waren Diarrhö (24%) und Bauchschmerzen (12%).

4.6 Vorherige Therapie mit Glukokortikoiden

Aus der PFAPA-Subgruppe wurden 50% der Patienten (7/14) vor der Colchizintherapie bereits mindestens einmal mit Glukokortikoiden behandelt.

5 Diskussion

Diese Studie untersucht erstmalig die Wirkung einer Colchizin-Monotherapie bei Kindern mit klinischer Diagnose einer autoinflammatorischen Erkrankung ohne Nachweis einer klar pathogenen Genvariante. Dabei erwies sich Colchizin als sichere und wirksame Therapieoption. Bei Beobachtungsbeginn zeigte die Studienkohorte eine moderate Krankheitsaktivität (Medianer PGA 4) mit erhöhten Entzündungsparametern (CRP 12,1 mg/dl; SAA 289,2 mg/L), 97% aller Patienten berichtete über häufige und schwere Fieberschübe. Über die Hälfte aller Patienten (55%) erfuhr unter der Colchizin-Therapie eine vollständige Remission, also eine Normalisierung der Entzündungsparameter (CRP $\leq 0,5$ mg/dl und/oder SAA ≤ 10 mg/L) sowie eine Reduktion der Krankheitsaktivität auf die niedrigste Kategorie „mild“ (PGA ≤ 2). Zudem zeigten 35% der Patienten zumindest ein teilweises Ansprechen (partielle Remission mit PGA $> 2 \leq 5$ plus CRP $> 0,5$ mg/dl ≤ 5 mg/dl und/oder SAA > 10 mg/L ≤ 50 mg/L).

Unter der Therapie konnte im Untersuchungszeitraum von t0 bis t2 eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität ($p < 0,0001$) sowie der Entzündungsparameter (SAA: $p < 0,0001$; CRP: $p < 0,005$) im Steel-Dwass-Test beobachtet werden.

93% aller Patienten zeigten eine Reduktion der Schubintensität in mindestens einer Kategorie (Frequenz, Dauer oder Fieber/Körpertemperatur) und immerhin 58% aller Patienten berichteten über ein Ausbleiben der Fieberschübe bei der letzten Folgeuntersuchung.

5.1 Patienten

In unsere Studie wurden 33 Patienten eingeschlossen, die die Einschlusskriterien erfüllten. Ein Patient zeigte kein Ansprechen auf Colchizin, so dass eine Therapie mit Interleukin-1 Inhibitoren noch vor dem Zeitpunkt t1 begonnen werden musste. Da es sich um eine „real-life“ Studienkohorte handelt, die retrospektiv analysiert wurde, waren nicht zu allen Zeitpunkten alle Daten für die Beschreibung der sekundären Endpunkte verfügbar. Die fehlenden Daten wurden an den jeweiligen Stellen markiert.

5.2 PFAPA Subgruppe

Colchizin ist aktuell für die Behandlung des PFAPA nicht zugelassen. In dieser Studie war Colchizin in der PFAPA Subgruppe sehr gut wirksam, 85% der PFAPA Patienten zeigten ein Ansprechen auf Colchizin (volle oder partielle Remission). 83% der Patienten berichteten über eine Reduktion der Schubintensität in mindestens einer Kategorie bei t2. 75% der PFAPA Patienten berichteten von einer Reduktion der Schubfrequenz. In der Literatur wird ebenfalls eine Reduktion der Schubfrequenz unter Colchizintherapie beschrieben. Tasher et al [169] beobachteten, dass 8 von 9 PFAPA Patienten (89%), die mit Colchizin behandelt wurden, eine signifikante Reduktion der Schubfrequenz aufwiesen. Ebenso konnten auch Butbul Aviel et al. [170] in der mit Colchizin behandelten Studienkohorte bestehend aus 8 Kindern mit PFAPA, eine deutliche Reduktion der Schubfrequenz finden, während es in der Kontrollgruppe keine Veränderung gab. In einer Studie von Gunes et al. [171] wurden 400 Kinder mit PFAPA untersucht, dabei zeigte sich sogar ein noch besseres Ansprechen auf Colchizin bei einer deutlich größeren Kohorte, was die Aussage unserer Studie unterstützt. 85% der Patienten berichtet über eine Verlängerung der Intervalle zwischen den Krankheitsschüben. Außerdem konnte hier beobachtet werden, dass sich bei circa einem Viertel aller PFAPA Patienten eine heterozygote *MEFV* Variante, am häufigsten *M694V*, nachweisen ließ. In der klinischen Ausprägung der Symptome gab es keine signifikanten Unterschiede zu Patienten ohne *MEFV* Variante, aber interessanterweise fand sich, dass Patienten mit Nachweis einer *MEFV* Variante besser auf die Colchizintherapie ansprachen (96%) als Patienten ohne *MEFV* Variante (80%) [171]. Dass Patienten mit klassischem FMF und *MEFV* Mutationen gut auf Colchizin ansprechen, wurde hinreichend belegt [157, 172]. Es kann also durchaus postuliert werden, dass das Vorliegen einer *MEFV* Variante bei PFAPA Patienten eine Determinante für ein besseres Ansprechen auf Colchizin ist.

PFAPA stellt im Gegensatz zu den anderen, hier beschriebenen Entitäten eine vergleichsweise gutartige Erkrankung dar, denn die Entwicklung und das Wachstum der Patienten sind meist nicht beeinträchtigt und in vielen Fällen kommt es zu einer Spontanremission der Erkrankung bis zum Erwachsenenalter [173]. In einer Studie von Wurster et al. zeigten 50 von 59 Patienten eine spontane Remission bis zum Alter von 21 Jahren [173]. In anderen Studien, die kürzere Beobachtungszeiträume aufwiesen, erreichten allerdings nur 20-32% aller Patienten eine Spontanremission [159, 169, 174]. Es ist also möglich, dass es bei einigen der hier untersuchten PFAPA-

Patienten auch ohne Colchizintherapie zu einer Spontanremission der Symptomatik gekommen wäre und der Colchizineffekt damit überschätzt wird.

Insgesamt lässt sich jedoch festhalten, dass auch die veröffentlichten Daten unsere Ergebnisse unterstützen und sich daraus schließen lässt, dass Colchizin auch bei PFAPA Schübe effektiv reduzieren kann.

5.3 CAPS Subgruppe

Auch in der CAPS Subgruppe war die Colchizintherapie wirksam. Alle Patienten mit klinischer Diagnose von CAPS und Nachweis einer Mutationsvariante mit niedriger Penetranz waren zu Studienbeginn symptomatisch und therapiebedürftig. In verschiedenen Studien wurde berichtet, dass für *NLRP3* Varianten mit niedriger Penetranz ein geringeres Risiko für schwere Organmanifestationen wie neurologische Beeinträchtigung, neurosensorische Hörminderung oder okuläre Manifestationen besteht [8],[101],[175]. In unserer Studie sprachen 88% aller CAPS Patienten auf Colchizin an, davon erfuhren vier eine vollständige Remission und drei eine partielle Remission. Interessanterweise gaben alle Patienten (100%) bei t2 an, dass Colchizin einen positiven Effekt auf die Krankheitsschübe hatte, der sich bei 89% (8/9) der Patienten in einer Verkürzung der Schubdauer zeigte, bei 67% (6/9) in einer Verkürzung der Schubintervalle und bei 55% (5/9) in einer Reduktion des Fiebers. Es gibt bisher keine systematischen Untersuchungen zur Colchizintherapie bei CAPS Patienten mit Varianten niedriger Penetranz. In einem Fallbericht einer älteren Dame mit milden CAPS Symptomen und pathogener *NLRP3* Variante (A439V) sowie zusätzlicher *MEFV* Variante (E148Q) war die Colchizintherapie ebenfalls wirksam [176]. Von den 94 CAPS Patienten, die im EUROFEVER Register untersucht wurden und von denen bei 84% eine pathogene *NLRP3*-Variante nachgewiesen worden war, wurde keiner mit Colchizin behandelt [147]. In den aktuellen Therapieempfehlungen finden sich IL-1 Inhibitoren für das gesamte CAPS Spektrum, Colchizin wird aktuell nicht empfohlen [148]. Die Daten dieser Studie deuten an, dass Colchizin durchaus als Therapieoption diskutiert werden sollte und vor allem bei Patienten mit milder bis moderater Krankheitsaktivität, sowie niedrigem Risiko für schwere Organmanifestation als First-Line Therapie in Frage kommen kann. Da Colchizin im Vergleich zu den IL-1 Inhibitoren zudem ein bekanntes, gut zugängliches und günstiges Präparat darstellt,

könnte es auch besonders für Patienten in Ländern mit eingeschränkten medizinischen Möglichkeiten als günstige Therapieoption von Interesse sein.

5.4 Unklassifizierte autoinflammatorische Erkrankungen

Bei Patienten mit unklassifizierter autoinflammatorischer Erkrankung fand sich ebenfalls ein gutes Ansprechen auf Colchizin, alle Patienten erlebten einen positiven Einfluss auf die Krankheitsschübe, davon ein Patient eine volle Remission und ein Patient eine partielle Remission. Beide Patienten (100%) zeigten bei t2 eine Reduktion der Schubdauer. Eine Kohorte bestehend aus zwei Patienten ist natürlich sehr klein und die Aussagekraft daher eingeschränkt. Die Entität der unklassifizierten autoinflammatorischen Erkrankungen ist schwierig zu beschreiben, und es gibt daher in der Literatur bisher nur wenige Berichte über ihre Behandlung. Papa et al. konnten einen positiven Effekt von Colchizin bei 14/18 (78%) Patienten mit undifferenziertem wiederkehrendem Fieber ohne Nachweis pathogener Genvarianten nachweisen [95]. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Chandrakasan et al. [177], die bei 15 Patienten mit klinischer Diagnose von periodischen Fiebersyndromen und fehlendem oder unklarem genetischen Nachweis einen positiven Effekt von Colchizin fanden. Diese Berichte unterstützen die Ergebnisse unserer Studie.

5.5 FMF Subgruppe

Wie zu erwarten, war Colchizin bei den FMF-Patienten eine wirksame Therapie. Alle Patienten mit FMF ohne Nachweis pathogener Mutation sprachen auf die Colchizintherapie an, davon 63% mit einer vollen und 37% mit einer partiellen Remission. Bei allen Patienten (100%) hatte Colchizin einen positiven Einfluss auf die Krankheitsschübe bei t2, bei allen (100%, 9/9) war die Schubdauer reduziert und bei 78% (7/9) waren die Schubintervalle verlängert. Colchizin gehört zum Mittel der ersten Wahl bei klassischem FMF und hat sich gut bewährt, indem es effektiv Krankheitsschübe verhindert bzw. in der Intensität reduziert [157, 172]. Vergleicht man unsere Daten mit den Ergebnissen des EUROFEVER Registers [147], sieht man ein ähnliches Ansprechen. Von den 121 Patienten mit FMF hatten 79% zwei *MEFV* Varianten, 17% eine und drei Patienten keine nachweisbare Variante, zwei wurden nicht getestet. Alle erhielten Colchizin und es zeigte sich in 62% eine volle Remission und in 36% ein partielles Ansprechen. Zwei Patienten zeigten kein Ansprechen. Diese Beobachtung stützt unsere Beobachtung, dass Patienten mit FMF ohne genetischen

Nachweis einer pathogenen Variante genauso von einer Colchizintherapie profitieren, wie Patienten mit genetisch gestützter Diagnose.

5.6 Glukokortikoidtherapie bei PFAPA

Von den PFAPA Patienten gaben 50% an, vor Beginn der Colchizintherapie bereits mindestens einmal mit Glukokortikoiden behandelt worden zu sein. Veröffentlichte Daten berichten über ein gutes Ansprechen von PFAPA auf eine Therapie mit Glukokortikoiden. So wurden beispielsweise 81 von 92 PFAPA Patienten des EUROFEVER Register mit Kortikosteroiden behandelt, darunter verschwand bei 90% das Fieber [147]. Allerdings kam es in einigen Fällen zu einer Zunahme der Schubfrequenz [159], [160]. In einer Studie von Feder und Salazar wurden 72 von 105 Patienten mit Prednisolon behandelt. Es sprachen bis auf zwei alle auf die Therapie an, davon 85% bereits nach einer einmaligen Dosis von 1 mg/kg. Gleichzeitig zeigte sich jedoch bei 50% der Patienten eine Verkürzung der Schubintervalle. Interessanterweise kam es bei 20% der 105 Patienten zu einer Spontanremission ihrer Erkrankung [159]. In einer älteren Studie von Thomas et al. wurde ebenfalls ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon) beobachtet. Allerdings berichteten auch hier neun Familien über eine Verkürzung der Schubintervalle unter der Therapie. 34 von den hier eingeschlossenen 83 PFAPA Patienten, also 41%, zeigten zudem eine Spontanremission ihrer Erkrankung [115]. Diese Daten lassen also darauf schließen, dass Glukokortikoide in der kurzfristigen Therapie im Schub durchaus eine wirksame Option sind. Allerdings stellt dies keine präventive Wirkung dar, vielmehr kommt es bei der Hälfte der Patienten zu einer Verkürzung der Schubintervalle [178, 179]. Zudem ist wohl die Therapiecompliance aufgrund der Angst vor steroidassoziierten Nebenwirkungen reduziert. Die Studienlage hierzu ist jedoch dürftig, die häufigste beschriebene Nebenwirkung neben der Intervallverkürzung ist Ruhelosigkeit [160]. Unser Patientenkollektiv wurde in einem Zentrum für autoinflammatorische Erkrankungen behandelt. Folglich bestand das untersuchte Patientenkollektiv aus Patienten mit hochaktivem PFAPA-Syndrom ohne Ansprechen auf Glukokortikoide.

5.7 Colchizindosis

Eine Colchizindosis von 0,5 mg bis 1 mg pro Tag zeigte sich bei der Mehrheit unserer Patienten als wirksam und sicher. 91% der Patienten erhielten zu Studienbeginn 0,5

mg/Tag und 9% erhielten 1 mg/Tag. Darunter ließ sich bis zur ersten Folgeuntersuchung (t1) eine deutliche Reduktion der Entzündungsmarker sowie der Krankheitsaktivität beobachten. Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie zu optimieren, erfolgten Dosisanpassungen, so dass bei der letzten Folgeuntersuchung (t2) noch 44% der Patienten 0,5 mg/Tag Colchizin erhielten, 31% 1 mg/Tag und 25% 1,5 mg/Tag. Bei fünf Kindern erfolgte eine Dosisreduktion von 1 mg/Tag auf 0,5 mg/Tag aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden.

Alle Patienten aus der PFAPA Subgruppe erhielten zu Beginn 0,5 mg/Tag. Bei der letzten Folgeuntersuchung musste die Dosis bei über der Hälfte der Patienten erhöht werden, es erhielten 31% der Patienten 1 mg/Tag und 23% 1,5 mg/Tag.

Vanoni et al. empfehlen für PFAPA Patienten eine Colchizindosis von 0,5 mg bis 1 mg täglich [178]. Hofer et al. empfehlen Colchizin vor allem für PFAPA Patienten, bei denen es unter Corticosteroiden zu einer gesteigerten Schubfrequenz kommt [180]. Die Therapiempfehlungen der CARRA PFAPA Arbeitsgruppe, die kürzlich veröffentlicht wurden, nennen eine Colchizindosis zwischen 0,5 mg und 1,25 mg/Tag zur Schubprophylaxe [116].

In unserer Studie erhielt der Großteil der CAPS Patienten zu Beginn eine Dosis von 0,5 mg/Tag, nur ein Patient bekam 1 mg/Tag. Bei der letzten Folgeuntersuchung wurden noch 38% mit 0,5 mg/Tag, ebenfalls 38% mit 1 mg/Tag und 25% mit 1,5 mg/Tag behandelt. Von den beiden Kindern mit unklassifizierter autoinflammatorischer Erkrankung bekam eines zu Studienbeginn 0,5mg/Tag und eines 1 mg/Tag. Bei t2 waren es bei beiden 0,5 mg/Tag. Aktuell gibt es weder für CAPS Patienten noch für Patienten mit unklassifizierten autoinflammatorischen Erkrankungen Therapieempfehlungen für eine Colchizintherapie.

In der FMF Subgruppe wurden zu Therapiebeginn fast alle Patienten mit 0,5 mg/Tag behandelt, nur einer erhielt 1 mg/Tag. Bei t2 war die Dosis bei einem Drittel noch unverändert auf 0,5 mg/Tag, bei einem weiteren Drittel bei 1 mg/Tag und beim letzten Drittel bei 1,5 mg/Tag. Kein Patient benötigte eine weitere Dosissteigerung auf 2mg/Tag. In der Literatur finden sich sowohl in den EULAR Therapieempfehlungen für FMF [157] als auch in den deutschen Therapieempfehlungen für FMF Patienten [181] ein altersadaptiertes Dosisschema mit einer Startdosis von $\leq 0,5$ mg/Tag (bzw. $\leq 0,6$ mg/Tag falls keine niedriger dosierten Präparate als 0,6 mg/Tablette erhältlich) für Kinder <5 Jahren sowie eine Startdosis von 0,5 – 1 mg/Tag (bzw. 1,2 mg/Tag) für

Kinder zwischen 5 und 10 Jahren. Kinder über 10 Jahre und Erwachsene sollten eine Anfangsdosis zwischen 1 – 1,5 mg/Tag (bzw. 1,8 mg/Tag) erhalten. Die maximale Colchizintagesdosis soll bei Kindern 2 mg nicht übersteigen, bei Erwachsenen 3 mg [157, 181].

Aktuelle Studien legen nahe, dass die individuell benötigte Dosis abhängig vom Genotyp ist [182, 183]. Nach Ben-Zvi et al. benötigen FMF Patienten ohne Genvariante deutlich niedrigere Colchizindosen als homozygote Träger einer Variante (M694V) [182]. Knieper et al. fanden, dass es zwar keine Unterschiede in den durchschnittlichen Colchizindosen zwischen Patienten mit homozygoten oder compound heterozygoten Genvarianten gab (M694V; M680I; M694V/M680I; M694V/V726A), allerdings Patienten mit dem Genotyp M694/E148Q oder einer anderen heterozygoten Variante deutlich niedrigere Colchizindosen benötigten [183]. FMF Patienten ohne Genvariante könnten also von einer Dosissteigerung profitieren, vor allem wenn die Startdosis von Colchizin niedrig war [183]. Bei höheren Dosen (1,5 – 2 mg/Tag) scheint eine weitere Dosissteigerung nicht mehr so effektiv zu sein [183].

In dieser Studie variierte die Startdosis von Colchizin zwischen 0,5 mg/Tag (91%) und 1 mg/Tag (9%). Dies führte zu einer signifikanten Reduktion der Krankheitsaktivität sowie der Entzündungsparameter in der ersten Folgeuntersuchung. Aufgrund dieser Daten kann empfohlen werden, bei Kindern mit autoinflammatorischen Erkrankungen ohne Nachweis einer pathogenen Genvariante, die Colchizintherapie mit einer Dosis von 0,5 mg/Tag zu beginnen, Dosissteigerungen können dann im Verlauf nötig sein.

5.8 Amyloidose

Bei keinem unserer Patienten trat im Beobachtungszeitraum eine Proteinurie auf. Wie oben bereits beschrieben, stellt die AA Amyloidose eine schwerwiegende Komplikation von autoinflammatorischen Erkrankungen dar, eine Nierenschädigung mit konsekutiver Proteinurie ist dabei eine häufige Manifestation [12, 162]. Während die Amyloidose bei FMF eine relativ häufige Komplikation ist (31%), tritt sie bei HIDS (3%) und TRAPS (10%) deutlich seltener auf [162]. Bei FCAS scheint die Amyloidose eher selten zu sein (2-4%), während die Häufigkeit bei MWS Patienten mit 25% wieder höher ist [33, 184].

Dass Colchizin eine protektive Wirkung auf die Entwicklung einer Amyloidose bei FMF Patienten hat, und die Colchizintherapie auch eine bereits bestehende Nierenschädigung positiv beeinflussen kann, ist bekannt [162, 163].

Da es zur Colchizintherapie bei den hier beschriebenen Krankheitsentitäten bisher noch wenig Literatur gibt, wäre es durchaus interessant, Erkenntnisse zu gewinnen, inwiefern die langfristige Colchizintherapie eine protektive Wirkung hinsichtlich der Entstehung einer Amyloidose bei FMF ohne Mutationsnachweis, CAPS Patienten mit Nachweis einer Mutation mit niedriger Penetranz oder Diagnose von HIDS oder TRAPS hat. Diese Studie war aufgrund der Konzeption und des verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeitraums nicht dazu geeignet, über diese Fragestellung Aufschluss zu geben, die Erhebung eines Langzeit-Follow-up unseres Patientenkollektivs wäre aber durchaus interessant.

5.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Sicherheit

Die häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren gastrointestinale Beschwerden (24% Diarrhoe und 12% Bauchschmerzen). Es ist bekannt, dass Colchizin bei Überdosierung gastrointestinale Symptome verursacht, allerdings selbst bei empfohlener Dosierung in ca. 5-10% der Patienten gastrointestinale Symptome, insbesondere Diarrhö, auftreten [152]. Da gastrointestinale Symptome durchaus auch zum Symptomspektrum der autoinflammatorischen Erkrankungen gehören, ist die Differenzierung zwischen Symptom und unerwünschter Arzneimittelwirkung nicht immer eindeutig möglich. Bei vier unserer Patienten sistierten die Beschwerden nach einer Dosisreduktion, so dass davon auszugehen ist, dass die Beschwerden mit der Colchizin-Einnahme zusammenhängen. Bei keinem unserer Patienten trat im Beobachtungszeitraum eine schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung auf, so dass von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann.

5.10 Limitierungen der Studie

Die untersuchte Kohorte dieser Studie ist mit einer Stichprobengröße von 33 relativ klein. Das liegt daran, dass die autoinflammatorischen Erkrankungen zu den „rare

diseases“ zählen und dass diese Untersuchung eine spezifisch eingegrenzte Zielgruppe hatte, nämlich Patienten mit klinischer Diagnose einer autoinflammatorischen Erkrankung ohne eindeutige pathologische Genmutation. Da das Autoinflammations-Referenz-Zentrum Tübingen (arcT) ein europaweit führendes Zentrum für Diagnose und Management von autoinflammatorischen Erkrankungen ist, werden hier ausgewählte Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, unklaren genetischen Befunden und einer Indikation für intensivierete Therapie behandelt. Durch die ausführlichen klinischen, hochspezialisierten diagnostischen und genetischen Untersuchungen, inklusive Funktionsdiagnostik, spezifischer Fragebögen und Labordiagnostik, kann bei einem Großteil der zugewiesenen Patienten, bei denen initial nur ein Verdacht auf eine autoinflammatorische Erkrankung bestand, eine genetische Variante detektiert und eine eindeutige Diagnose gestellt werden. Des Weiteren werden am arcT viele Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und komplexen Verläufen sowie Krankheitskomplikationen betreut, so dass häufig eine Indikation zur biologischen Therapie gegeben ist. Hinzu kommt, dass die klassischen PFAPA Patienten mit leichter bis moderater Krankheitsaktivität oder einem guten Ansprechen auf bedarfsorientierte Glukokortikoidtherapie nicht an diesem hochspezialisierten Zentrum gesehen werden. Dies erklärt, warum nur relativ wenige Patienten unsere sehr klar definierten und restriktiven Einschlusskriterien erfüllten. Da die Daten dieser Untersuchung im Rahmen klinischer Vorstellungen erhoben wurden und nicht innerhalb eines vorgegebenen Studienprotokolls, gab es teils Lücken in den Messdaten. Trotzdem konnten durch standardisierte Diagnosetools wie zum Beispiel den AIDAI [143] und die Erfassung in der eigens erstellten, institutseigenen Datenbank ARDIS („Arthritis and Rheumatism Database and Information System“) [185] verhältnismäßig hochwertige qualitative und aussagekräftige Daten erhoben werden.

Die hier untersuchten Krankheitsbilder verlaufen schubförmig. Da unsere Messdaten jeweils zu den klinischen Verlaufskontrollen erhoben wurden, stellen sie immer nur eine Momentaufnahme dar. Besonders für die Entzündungsparameter wäre eine detailliertere Aufzeichnung interessant, allerdings auch technisch aufwendig und teuer. So erfolgten unsere Laboruntersuchungen nicht immer im Krankheitsschub, allerdings ist bei aktiver Krankheit auch mit subklinischer Entzündungsaktivität zu rechnen, die dann in erhöhten Entzündungsparametern resultiert. Für die Erhebung der Krankheitsaktivität, der Schubdauer und -frequenz waren die anamnestischen Angaben der Patienten und Eltern daher von besonderer Bedeutung.

5.11 Schlussfolgerung

Diese Studie belegt, dass Colchizin eine sichere und wirksame Therapieoption für Kinder mit autoinflammatorischen Erkrankungen ohne Nachweis einer pathogenen Genvariante darstellt. Vor allem für Kinder mit milder bis moderater Krankheitsaktivität und einem niedrigen Risiko für Organmanifestationen, kann Colchizin als wirksame Erstlinientherapie genutzt werden. Colchizin kann zu einer signifikanten Reduktion der systemischen Entzündungsaktivität, der subjektiven und objektiven Krankheitsaktivität führen. Zudem führt es zu einer Verminderung der Schubfrequenz und der Schubdauer. Colchizin ist eine sichere und kostengünstige Therapieoption.

6 Zusammenfassung

Für diese retrospektive Kohortenstudie wurden Daten von Patienten, die zwischen 01/2009 und 12/2018 am Zentrum für autoinflammatorische Erkrankungen der Universitätskinderklinik Tübingen behandelt wurden analysiert. Das Ziel war, die Wirksamkeit einer Colchizinthherapie bei pädiatrischen Patienten mit klinischer Diagnose einer autoinflammatorischen Erkrankung ohne Nachweis einer pathogenen Genvariante inklusive Patienten mit PFAPA-Syndrom oder mit nachgewiesener NLRP3-Variante mit niedriger Penetranz, zu untersuchen. Klinische und laborchemische Charakteristika wurden zu den drei Untersuchungszeitpunkten erhoben. Zudem wurden demographische Daten, Colchizindosierung und Nebenwirkungen dokumentiert. Die Einschätzung der Krankheitsaktivität erfolgte durch den untersuchenden Arzt/Ärztin (PGA) mittels visueller Analogskala (VAS).

Als primärer Endpunkt wurde das Erreichen einer vollständigen Remission (PGA ≤ 2 plus CRP ≤ 0.5 mg/dL und/oder SAA ≤ 10 mg/L) beim letzten Follow-up (t2) definiert. Sekundäre Endpunkte waren eine partielle oder keine Remission, bzw. Remission beim ersten Follow-up, Schubcharakteristika und Bedarf von Therapieeskalation.

Es konnten 33 Patienten, von denen 39% weiblich waren über einen medianen Zeitraum von 14.1 Monaten untersucht werden. Es wurden Patienten mit klinischer Diagnose von CAPS (24%), FMF (27%), PFAPA (43%) und unklassifizierter autoinflammatorischer Erkrankung (6%) eingeschlossen. Bei der Ausgangsuntersuchung war die mediane Krankheitsaktivität der Studienkohorte moderat (PGA 4), die Entzündungsparameter waren erhöht (CRP 12.1 mg/dL; SAA 289.2 mg/L) und 97% der Patienten gab an, fieberhafte Schübe zu haben. Über den Studienzeitraum zeigten 55% der Patienten eine vollständige und 35% eine partielle Remission. Ebenso fand sich unter der Colchizin-Therapie eine signifikante Reduktion der Entzündungsparameter (SAA: $p < 0.0001$, CRP: $p < 0.005$) sowie der Krankheitsaktivität ($p < 0.0001$)

Die Schubfrequenz war bei 71% der Patienten bis t2 erniedrigt, die Schubdauer bei 79%. Insgesamt erfuhren 93% aller Patienten eine Reduktion der Schubintensität in mindestens einer der Kategorien (Schubdauer, Schubfrequenz oder Körpertemperatur).

Das beste Ansprechen zeigte sich in der FMF Subgruppe, dies ist nicht verwunderlich, da ja Colchizin bei Patienten mit klassischem FMF bereits zur Standardtherapie gehört. Colchizin war in dieser Untersuchung auch bei FMF Patienten ohne Nachweis einer pathogenen Mutation eine gute Therapieoption. Auch in der CAPS Subgruppe zeigte sich mit 88% ein gutes Ansprechen auf Colchizin. Vor allem für Patienten mit milder oder moderater Krankheitsaktivität, bei denen Interleukin-1-Inhibitoren nicht indiziert sind, kann Colchizin eine gute und kostengünstige Therapieoption sein.

Die PFAPA-Patienten sprachen ebenfalls gut auf Colchizin an (85% Ansprechen). Im Gegensatz zu Prednisolon, das vor allem als kurzzeitige „On demand“-Therapie im Schub angewendet wird und bei einigen Patienten eine Verkürzung der Schubintervalle zeigt, führt Colchizin zu einer Reduktion der Schubfrequenz.

Bei keinem Patienten trat eine Proteinurie auf. Um zu untersuchen, ob mit einer langfristigen Colchizintherapie das Auftreten einer Amyloidose verhindert werden kann, müsste eine Beobachtung der Patienten über einen längeren Zeitraum erfolgen.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö und Bauchschmerzen, es kam zu keiner schweren UAW. Die Colchizintherapie erweist sich somit als sicher.

Es zeigte sich in allen Subgruppen eine Wirksamkeit von Colchizin. Daher kann Colchizin als kostengünstige Therapie für autoinflammatorische Erkrankungen, für die primär kein organschädigender Verlauf zu erwarten ist, eingesetzt werden.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krankheitsspektrum der CAPS modifiziert aus [15]	21
Abbildung 2: Colchizin-Ansprechen der Studienkohorte.....	46
Abbildung 3: Colchizin-Ansprechen in den Subgruppen.....	47
Abbildung 4: Krankheitsaktivität.....	48
Abbildung 5: Serumamyloid A	49
Abbildung 6: CRP	50
Abbildung 7: Reduktion der Schubfrequenz	52
Abbildung 8: Reduktion der Schubdauer	54
Abbildung 9: Reduktion in allen Kategorien	56
Abbildung 10: Reduktion in mindestens einer Kategorie	57

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für FMF nach Yalcinkaya-Ozen.....	20
Tabelle 2: Diagnosekriterien des FCAS nach Hoffman	22
Tabelle 3: Diagnosekriterien für CAPS nach Kümmerle-Deschner et al.....	23
Tabelle 4: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Konsensus-Therapiepläne für PFAPA der CARRA PFAPA Arbeitsgruppe	24
Tabelle 5: Klassifikationskriterien nach Gattorno et al.	27
Tabelle 6: Definition der Remissionskriterien modifiziert nach Kümmerle-Deschner et al.....	42
Tabelle 7: Demographische Daten, übersetzt aus [168].	74
Tabelle 8: Mediane Krankheitsaktivität und Mittelwerte der Entzündungsparameter der Studienkohorte sowie der einzelnen Subgruppen nach Untersuchungszeitpunkten, übersetzt aus [168].	75
Tabelle 9: Verteilung des Colchizin-Ansprechens definiert als vollständige, partielle oder keine Remission in den Subgruppen über die Zeitpunkte t1 und t2; übersetzt aus [168].	77
Tabelle 10: Übersicht über das Verhalten der Schubfrequenz, Schubdauer und dem Vorhandensein von Fieberschüben unter der Colchizintherapie in der Studienkohorte	

sowie in den jeweiligen Subgruppen zu den Untersuchungszeitpunkten t0, t1 und t2;
übersetzt aus [168]. 78

7.3 Demographische Daten

Tabelle 7: Demographische Daten, übersetzt aus [168].

	FMF	CAPS	PFAPA	Unklassifizierte	Studienkohorte
	N= 9	N= 8	N= 14	AID	N= 33
				N= 2	
Weibliches Geschlecht, N (%)	4 (44)	3 (38)	6 (43)	0 (0)	13 (39)
Mediterrane Herkunft, N (%)	8 (89)	5 (63)	7 (50)	1 (50)	21 (64)
Alter bei Diagnosestellung in Jahren, Median (Spannweite)	3.6 (0.9-7.8)	3.8 (0.8-6.1)	3.3 (0.9-8.5)	9.1 (6.2-11.9)	3.6 (0.8-11.9)
Alter bei Therapiebeginn in Jahren Median (Spannweite)	3.6 (1.2-10)	3.9 (0.8-7.5)	3.5 (1.2-9.1)	9.5 (6.3-12.6)	3.8 (0.8-12.6)

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten, FMF: Familiäres Mittelmeerfieber, PFAPA: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, AID: autoinflammatorische Erkrankung.

7.4 Krankheitsaktivität und Entzündungsparameter

Tabelle 8: Mediane Krankheitsaktivität und Mittelwerte der Entzündungsparameter der Studienkohorte sowie der einzelnen Subgruppen nach Untersuchungszeitpunkten, übersetzt aus [168].

	FMF N= 9	CAPS N= 8	PFAPA N= 14	Unklassifizierte AID N= 2	Studienkohorte N= 33
Krankheitsaktivität als Physician Global Assessment (PGA), VAS in cm (0 bis 10 cm)					
t0, Median (Spannweite)	4 (2-5)	4.5 (3-8)	4.5 (3-6)	3.5 (3-4)	4 (2-8)
t1 Median (Spannweite)	2 (0-4)	2.5 (0-4)	2 (0-5)	1 (0-2)	2 (0-5)
t2 Median (Spannweite)	1 (0-3)	1.5 (0-3)	2 (0-4)	0.5 (0-1)	1 (0-4)
CRP in mg/dL (N <0.5 mg/dL)					
t0 Mittelwert ± SD (getestet)	18 ± 30.35 (9/9)	14.7 ± 27.49 (8/8)	8.5 ± 8.72 (14/14)	0.05 ± 0.06 (2/2)	12.1 ± 21.28 (33/33)
t1 Mittelwert ± SD (getestet)	1.2 ± 2.15 (8/9)	2 ± 3.38 (6/8)	1.7 ± 5.15 (13/14)	0.01 ± 0.00 (2/2)	1.5 ± 3.85 (29/33)
t2 Mittelwert ± SD (getestet)	1.7 ± 3.13 (6/9)	1 ± 2.55 (8/8)	3 ± 10.22 (13/14)	0.49 ± 0.67 (2/2)	2 ± 7.01 (29/33)
SAA in mg/L (N <10 mg/L)					
t0, Mittelwert ± SD (getestet)	442.9 ± 668.45 (8/9)	97.0 ± 117.22 (8/8)	349.5 ± 320.26 (14/14)	22.1 ± 28.21 (2/2)	289.2 ± 410.9 (32/33)
t1 Mittelwert ± SD (getestet)	66.8 ± 147.73 (6/9)	6.7 ± 9.70 (7/8)	39.1 ± 95.33 (13/14)	0.8 ± 0 (1/2)	35.4 ± 94.42 (27/33)
t2, Mittelwert ± SD (getestet)	6.7 ± 9.54 (6/9)	52 ± 125.46 (8/8)	16.9 ± 34.22 (13/14)	56 ± 77.78 (2/2)	25.6 ± 66.90 (29/33)

Mittelwert ± SD (getestet)	(7/9)	(7/8)	(13/14)	(2/2)	(29/33)
Proteinurie, N (%)					
t0 (getestet)	0 (0) (5/9)	0 (0) (3/8)	0 (0) (12/14)	0 (0) (2/2)	0 (0) (22/33)
t1 (getestet)	0 (0) (6/9)	0 (0) (5/8)	0 (0) (10/14)	0 (0) (2/2)	0 (0) (23/33)
t2 (getestet)	0 (0) (7/9)	0 (0) (7/8)	0 (0) (11/14)	0 (0) (2/2)	0 (0) (27/33)

Abkürzungen: *N*: Anzahl der Patienten, *FMF*: Familiäres Mittelmeerfieber, *PFAPA*: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis, *CAPS*: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, *AID*: autoinflammatorische Erkrankung, *PGA*: Physician Global Assessment, *t0*: Ausgangsuntersuchung, *t1*: Erster Follow-up, *t2*: Letzter Follow-up, *VAS*: visuelle Analogskala, *CRP*: C-reaktives Protein, *SAA*: Serum Amyloid A, *mg*: Milligramm, *dL*: Deziliter, *L*: Liter, *cm*: Zentimeter, *SD*: Standardabweichung

7.5 Colchizin- Ansprechen

Tabelle 9: Verteilung des Colchizin-Ansprechens definiert als vollständige, partielle oder keine Remission in den Subgruppen über die Zeitpunkte t1 und t2; übersetzt aus [168].

	FMF N= 9	CAPS N= 8	PFAPA N= 14	Unklassifizierte AID N= 2
Vollständige Remission, N (%) definiert als PGA ≤ 2 cm plus CRP ≤ 0.5 mg/dL und/oder SAA ≤ 10 mg/L				
t1, (getestet)	3 (43) (7/9)	3 (43) (7/8)	9 (75) (12/14)	2 (100) (2/2)
t2, (getestet)	5 (63) (8/9)	4 (50) (8/8)	7 (54) (13/14)	1 (50) (2/2)
Partielle Remission, N (%) definiert als PGA >2 ≤5 cm plus CRP >0.5 mg/dL ≤5 mg/dL und/oder SAA >10 mg/L ≤50 mg/L				
t1, (getestet)	4 (57) (7/9)	3 (43) (7/8)	2 (17) (12/14)	0 (2/2)
t2, (getestet)	3 (37) (8/9)	3 (38) (8/8)	4 (31) (13/14)	1 (50) (2/2)
Keine Remission, N (%) definiert als PGA > 5 und/oder CRP > 5 mg/dL und/oder SAA > 50 mg/L				
t1, (getestet)	0 (7/9)	1 (14) (7/8)	1 (8) (12/14)	0 (2/2)
t2, (getestet)	0 (8/9)	1 (12) (8/8)	2 (15) (13/14)	0 (2/2)
Bedarf einer Behandlung mit IL-Inhibitoren, N (%)				
t1			1 (7)	
t2			1 (7)	
Reduktion der Schubintensität in mindestens einer Kategorie, N (%) (Reduktion von Schubfrequenz und/oder -dauer und/oder Reduktion der Körpertemperatur)				
t1, (getestet)	7 (78) (9/9)	5 (71) (7/8)	12 (92) (13/14)	1 (50) (2/2)
t2, (getestet)	9 (100) (9/9)	7 (100) (7/8)	10 (83) (12/14)	2 (100) (2/2)

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten, FMF: Familiäres Mittelmeerfieber, PFAPA: Periodisches Fieber, apthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis, CAPS: Cryopyrin-assoziierte

periodische Syndrome, *AID*: autoinflammatorische Erkrankung, *t0*: Ausgangsuntersuchung, *t1*: Erster Follow-up, *t2*: Letzter Follow-up, *PGA*: Physician Global Assessment, *CRP*: C-reaktives Protein, *SAA*: Serum Amyloid A, *mg*: Milligramm, *dL*: Deziliter, *L*: Liter, *cm*: Zentimeter, *SD*: Standardabweichung, *IL*: Interleukin

7.6 Schubveränderungen

Tabelle 10: Übersicht über das Verhalten der Schubfrequenz, Schubdauer und dem Vorhandensein von Fieberschüben unter der Colchizinthherapie in der Studienkohorte sowie in den jeweiligen Subgruppen zu den Untersuchungszeitpunkten t0, t1 und t2; übersetzt aus [168].

	FMF N= 9	CAPS N= 8	PFAPA N= 14	unklassifizierte AID N= 2	Studienkohorte N= 33
Schubfrequenz, Median (Spannweite)					
Kategorien: 0: keine Schübe, 1: > alle 6 Wochen, 2: alle 5-6 Wochen, 3: alle 3-4 Wochen, 4: alle 1-2 Wochen oder öfter					
t0	2 (1-4)	3 (1-4)	3 (1-4)	2 (1-3)	3 (1-4)
t1	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-1)	1 (0-3)
t2	0 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-1)	0 (0-3)
Schubdauer, Median (Spannweite)					
Kategorien: 0: keine Schübe, 1: 1-2 Tage, 2: 3-4 Tage, 3: ≥5 Tage					
t0	2 (1-3)	3 (3)	3 (2-3)	3 (3)	3 (1-3)
t1	2 (0-3)	2 (0-3)	0 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-3)
t2	0 (0-2)	0 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-1)	0 (0-3)
Patienten mit Fieberschüben, N (%)					
definiert als Körpertemperatur ≥38.0° Celsius im Schub					
t0	8 (89)	8 (100)	14 (100)	2 (100)	32 (97)
(getestet)	(9/9)	(8/8)	(14/14)	(2/2)	(33/33)
t1	6 (67)	5 (63)	5 (42)	1 (50)	17 (55)
(getestet)	(9/9)	(8/8)	(12/14)	(2/2)	(31/33)
t2,	2 (22)	4 (50)	6 (50)	1 (50)	13 (42)
(getestet)	(9/9)	(8/8)	(12/14)	(2/2)	(31/33)

Abkürzungen: *N*: Anzahl der Patienten, *FMF*: Familiäres Mittelmeerfieber, *PFAPA*: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Lymphadenitis, *CAPS*: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, *AID*: autoinflammatorische Erkrankung, *t0*: Ausgangsuntersuchung, *t1*: Erster Follow-up, *t2*: Letzter Follow-up,

8 Literaturverzeichnis

1. Moliner AM, Waligora J: **The European Union Policy in the Field of Rare Diseases**. *Adv Exp Med Biol* 2017, **1031**:561-587.
2. Rauchenberger R, Hacker U, Murphy J, Niewohner J, Maniak M: **Coronin and vacuolin identify consecutive stages of a late, actin-coated endocytic compartment in Dictyostelium**. *Curr Biol* 1997, **7**(3):215-218.
3. Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, Hoffman HM, Latz E: **The inflammasomes and autoinflammatory syndromes**. *Annu Rev Pathol* 2015, **10**:395-424.
4. Kuemmerle-Deschner JB, Quartier P, Kone-Paut I, Hentgen V, Marzan KA, Dedeoglu F, Lachmann HJ, Kallinich T, Blank N, Ozen S *et al*: **Burden of illness in hereditary periodic fevers: a multinational observational patient diary study**. *Clin Exp Rheumatol* 2020, **38 Suppl 127**(5):26-34.
5. Lachmann HJ: **Periodic fever syndromes**. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2017, **31**(4):596-609.
6. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, Livneh A, Quartier P, Kone-Paut I, Zeft A, Spalding S, Gul A, Hentgen V *et al*: **International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome**. *Arthritis Care & Research* 2017, **69**(4):578-586.
7. Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, Rowczenio D, Maurier F, Lazaro E, Aggarwal M, Lemelle I, Mura T, Belot A *et al*: **Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review**. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018, **55**(6):432-442.
8. Kuemmerle-Deschner JB, Verma D, Endres T, Broderick L, de Jesus AA, Hofer F, Blank N, Krause K, Rietschel C, Horneff G *et al*: **Clinical and Molecular Phenotypes of Low-Penetrance Variants of NLRP3: Diagnostic and Therapeutic Challenges**. *Arthritis & rheumatology* 2017, **69**(11):2233-2240.
9. Cipolletta S, Giudici L, Punzi L, Galozzi P, Sfriso P: **Health-related quality of life, illness perception, coping strategies and the distribution of dependency in autoinflammatory diseases**. *Clin Exp Rheumatol* 2019.
10. Makay B, Emiroglu N, Unsal E: **Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever**. *Clin Rheumatol* 2010, **29**(4):375-379.

11. Giese A, Ornek A, Kilic L, Kurucay M, Sendur SN, Lainka E, Henning BF: **Anxiety and depression in adult patients with familial Mediterranean fever: a study comparing patients living in Germany and Turkey.** *Int J Rheum Dis* 2017, **20**(12):2093-2100.
12. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Lachmann HJ: **AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes.** *Arthritis Rheum* 2013, **65**(4):1116-1121.
13. Broderick L: **Hereditary Autoinflammatory Disorders: Recognition and Treatment.** *Immunol Allergy Clin North Am* 2019, **39**(1):13-29.
14. Martinon F, Mayor A, Tschopp J: **The inflammasomes: guardians of the body.** *Annu Rev Immunol* 2009, **27**:229-265.
15. Kümmerle-Deschner J: **Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)**, vol. vol 1. Auflage. Bremen: UNI-MED; 2011.
16. Hoffman HM, Broderick L: **The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **138**(1):3-14.
17. de Torre-Minguela C, Mesa Del Castillo P, Pelegrin P: **The NLRP3 and Pypin Inflammasomes: Implications in the Pathophysiology of Autoinflammatory Diseases.** *Front Immunol* 2017, **8**:43.
18. Broz P, Dixit VM: **Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling.** *Nature Reviews Immunology* 2016, **16**:407.
19. Yu JW, Wu J, Zhang Z, Datta P, Ibrahim I, Taniguchi S, Sagara J, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES: **Cryopyrin and pypin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization.** *Cell Death Differ* 2006, **13**(2):236-249.
20. Martinon F, Burns K, Tschopp J: **The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta.** *Mol Cell* 2002, **10**(2):417-426.
21. Fink SL, Cookson BT: **Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells.** *Infect Immun* 2005, **73**(4):1907-1916.
22. Afonina IS, Muller C, Martin SJ, Beyaert R: **Proteolytic Processing of Interleukin-1 Family Cytokines: Variations on a Common Theme.** *Immunity* 2015, **42**(6):991-1004.
23. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L: **Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide.** *Autoimmun Rev* 2012, **12**(1):22-30.
24. Caso F, Costa L, Nucera V, Barilaro G, Masala IF, Talotta R, Caso P, Scarpa R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F: **From autoinflammation to autoimmunity: old and recent findings.** *Clin Rheumatol* 2018, **37**(9):2305-2321.

25. McGonagle D, McDermott MF: **A proposed classification of the immunological diseases.** *PLoS medicine* 2006, **3**(8):e297.
26. Puck J, Smith CIE, Ochs HD: **Primary Immunodeficiency Diseases : A Molecular & Cellular Approach**, vol. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
27. Consortium TFF: **A candidate gene for familial Mediterranean fever.** *Nat Genet* 1997, **17**(1):25-31.
28. Consortium TIF: **Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever.** The International FMF Consortium. *Cell* 1997, **90**(4):797-807.
29. Heilig R, Broz P: **Function and mechanism of the pyrin inflammasome.** *Eur J Immunol* 2018, **48**(2):230-238.
30. Chae JJ, Cho Y-H, Lee G-S, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, Katz SI, Kastner DL: **Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice.** *Immunity* 2011, **34**(5):755-768.
31. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, Gong YN, Peng X, Xi JJ, Chen S *et al*: **Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome.** *Nature* 2014, **513**(7517):237-241.
32. Ben-Chetrit E, Touitou I: **Familial mediterranean Fever in the world.** *Arthritis Rheum* 2009, **61**(10):1447-1453.
33. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD: **Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome.** *Nat Genet* 2001, **29**(3):301-305.
34. Petrilli V, Dostert C, Muruve DA, Tschopp J: **The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity.** *Curr Opin Immunol* 2007, **19**(6):615-622.
35. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, Fitzgerald KA, Latz E: **Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization.** *Nature immunology* 2008, **9**(8):847-856.
36. Hoffman HM, Brydges SD: **Genetic and molecular basis of inflammasome-mediated disease.** *The Journal of biological chemistry* 2011, **286**(13):10889-10896.
37. Ferrari D, Chiozzi P, Falzoni S, Dal Susino M, Melchiorri L, Baricordi OR, Di Virgilio F: **Extracellular ATP triggers IL-1 beta release by activating the purinergic P2Z receptor of human macrophages.** *The Journal of Immunology* 1997, **159**(3):1451-1458.
38. Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colón G, Smith BL, Rajendiran TM, Núñez G: **K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3**

- inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity* 2013, **38**(6):1142-1153.**
39. Manji GA, Wang L, Geddes BJ, Brown M, Merriam S, Al-Garawi A, Mak S, Lora JM, Briskin M, Jurman M *et al*: **PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappa B.** *J Biol Chem* 2002, **277**(13):11570-11575.
40. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Kone-Paut I, De Benedetti F, Neven B, Hofer M, Dolezalova P *et al*: **An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience.** *Annals of the rheumatic diseases* 2012, **71**(7):1177-1182.
41. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR: **Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis.** *J Pediatr* 1987, **110**(1):43-46.
42. Kolly L, Busso N, von Scheven-Gete A, Bagnoud N, Moix I, Holzinger D, Simon G, Ives A, Guarda G, So A *et al*: **Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013, **131**(6):1635-1643.
43. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M: **Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis.** *Current Rheumatology Reports* 2016, **18**(4):18.
44. Cochard M, Clet J, Le L, Pillet P, Onrubia X, Gueron T, Faouzi M, Hofer M: **PFAPA syndrome is not a sporadic disease.** *Rheumatology (Oxford)* 2010, **49**(10):1984-1987.
45. Stojanov S, Hoffmann F, Kery A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, Huss K, Fraunberger P, Malley JD, Zellerer S *et al*: **Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response.** *Eur Cytokine Netw* 2006, **17**(2):90-97.
46. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, Frenkel J, Dorland L, de Barse MM, Huijbers WA *et al*: **Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome.** *Nat Genet* 1999, **22**(2):175-177.
47. Houten SM, Frenkel J, Waterham HR: **Isoprenoid biosynthesis in hereditary periodic fever syndromes and inflammation.** *Cell Mol Life Sci* 2003, **60**(6):1118-1134.
48. Jurczyk J, Munoz MA, Skinner OP, Chai RC, Ali N, Palendira U, Quinn JM, Preston A, Tangye SG, Brown AJ *et al*: **Mevalonate kinase deficiency leads to decreased prenylation of Rab GTPases.** *Immunol Cell Biol* 2016, **94**(10):994-999.

49. Munoz MA, Jurczyk J, Simon A, Hissaria P, Arts RJW, Coman D, Boros C, Mehr S, Rogers MJ: **Defective Protein Prenylation in a Spectrum of Patients With Mevalonate Kinase Deficiency.** *Front Immunol* 2019, **10**:1900.
50. Henneman L, Schneiders MS, Turkenburg M, Waterham HR: **Compromized geranylgeranylation of RhoA and Rac1 in mevalonate kinase deficiency.** *J Inherit Metab Dis* 2010, **33**(5):625-632.
51. Akula MK, Shi M, Jiang Z, Foster CE, Miao D, Li AS, Zhang X, Gavin RM, Forde SD, Germain G *et al*: **Control of the innate immune response by the mevalonate pathway.** *Nat Immunol* 2016, **17**(8):922-929.
52. Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR: **A role for geranylgeranylation in interleukin-1beta secretion.** *Arthritis Rheum* 2006, **54**(11):3690-3695.
53. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ: **Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS.** *Nat Immunol* 2016, **17**(8):914-921.
54. Simon A: **Cholesterol metabolism and immunity.** *N Engl J Med* 2014, **371**(20):1933-1935.
55. Reboldi A, Dang EV, McDonald JG, Liang G, Russell DW, Cyster JG: **Inflammation. 25-Hydroxycholesterol suppresses interleukin-1-driven inflammation downstream of type I interferon.** *Science* 2014, **345**(6197):679-684.
56. Tricarico PM, Gratton R, Braga L, Celsi F, Crovella S: **25-Hydroxycholesterol and inflammation in Lovastatin-deregulated mevalonate pathway.** *Int J Biochem Cell Biol* 2017, **92**:26-33.
57. Drenth JP, Powell RJ, Brown NS, Van der Meer JW: **Interferon-gamma and urine neopterin in attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome.** *Eur J Clin Invest* 1995, **25**(9):683-686.
58. Drenth JP, van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Schalkwijk CG, van der Meer JW: **Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome.** *Blood* 1995, **85**(12):3586-3593.
59. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L, Pettersson T *et al*: **Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes.** *Cell* 1999, **97**(1):133-144.
60. Wajant H, Scheurich P: **TNFR1-induced activation of the classical NF-kappaB pathway.** *FEBS J* 2011, **278**(6):862-876.

61. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P: **Tumor necrosis factor signaling.** *Cell Death Differ* 2003, **10**(1):45-65.
62. Savic S, Dickie LJ, Wittmann M, McDermott MF: **Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: pathophysiology, diagnosis and new treatment perspectives.** *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012, **26**(4):505-533.
63. Rebelo SL, Amel-Kashipaz MR, Radford PM, Bainbridge SE, Fiets R, Fang J, McDermott EM, Powell RJ, Todd I, Tighe PJ: **Novel markers of inflammation identified in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) by transcriptomic analysis of effects of TRAPS-associated tumor necrosis factor receptor type I mutations in an endothelial cell line.** *Arthritis Rheum* 2009, **60**(1):269-280.
64. Black RA: **Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme.** *Int J Biochem Cell Biol* 2002, **34**(1):1-5.
65. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D: **Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors.** *J Exp Med* 1992, **175**(2):323-329.
66. Todd I, Radford PM, Daffa N, Bainbridge SE, Powell RJ, Tighe PJ: **Mutant tumor necrosis factor receptor associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome is altered antigenically and is retained within patients' leukocytes.** *Arthritis Rheum* 2007, **56**(8):2765-2773.
67. Lobito AA, Kimberley FC, Muppidi JR, Komarow H, Jackson AJ, Hull KM, Kastner DL, Sreaton GR, Siegel RM: **Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS).** *Blood* 2006, **108**(4):1320-1327.
68. Rigante D, Lopalco G, Vitale A, Lucherini OM, De Clemente C, Caso F, Emmi G, Costa L, Silvestri E, Andreozzi L *et al*: **Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome.** *Clin Rheumatol* 2014, **33**(9):1197-1207.
69. Bachetti T, Chiesa S, Castagnola P, Bani D, Di Zanni E, Omenetti A, D'Osualdo A, Fraldi A, Ballabio A, Ravazzolo R *et al*: **Autophagy contributes to inflammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS).** *Ann Rheum Dis* 2013, **72**(6):1044-1052.
70. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM: **Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases.** *Nat Rev Immunol* 2012, **12**(8):570-580.
71. Simon A, Park H, Maddipati R, Lobito AA, Bulua AC, Jackson AJ, Chae JJ, Ettinger R, de Koning HD, Cruz AC *et al*: **Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances**

- inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, **107**(21):9801-9806.
72. Negm OH, Singh S, Abduljabbar W, Hamed MR, Radford P, McDermott EM, Drewe E, Fairclough L, Todd I, Tighe PJ: **Patients with tumour necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) are hypersensitive to Toll-like receptor 9 stimulation.** *Clin Exp Immunol* 2019, **197**(3):352-360.
73. Bulua AC, Simon A, Maddipati R, Pelletier M, Park H, Kim KY, Sack MN, Kastner DL, Siegel RM: **Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS).** *J Exp Med* 2011, **208**(3):519-533.
74. Kamata H, Honda S, Maeda S, Chang L, Hirata H, Karin M: **Reactive oxygen species promote TNFalpha-induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases.** *Cell* 2005, **120**(5):649-661.
75. Savic SM, MF.: **Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS).** In: *Textbook of Autoinflammation*. Edited by Hashkes JP LR, Simon A: Springer Nature Switzerland AG; 2019: 329-345.
76. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soytürk M, Akar S, Tunca M *et al*: **Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations.** *Rheumatology* 2006, **45**(6):746-750.
77. Sack GH, Jr.: **Serum amyloid A - a review.** *Molecular medicine (Cambridge, Mass)* 2018, **24**(1):46.
78. Benditt EP, Eriksen N: **Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977, **74**(9):4025-4028.
79. Pepys MB: **Amyloidosis.** *Annu Rev Med* 2006, **57**:223-241.
80. Betts JC, Cheshire JK, Akira S, Kishimoto T, Woo P: **The role of NF-kappa B and NF-IL6 transactivating factors in the synergistic activation of human serum amyloid A gene expression by interleukin-1 and interleukin-6.** *J Biol Chem* 1993, **268**(34):25624-25631.
81. Edbrooke MR, Burt DW, Cheshire JK, Woo P: **Identification of cis-acting sequences responsible for phorbol ester induction of human serum amyloid A gene expression via a nuclear factor kappaB-like transcription factor.** *Mol Cell Biol* 1989, **9**(5):1908-1916.
82. Meinhardt FD-BK: **Untersuchungen zum zellulären Bildungsmechanismus und den strukturellen, biologischen**

Eigenschaften von Fibrillen des Serum Amyloid A Proteins.
Universität Ulm; 2018.

83. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN: **Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis.** *N Engl J Med* 2007, **356**(23):2361-2371.
84. Kluge-Beckerman B, Yamada T, Hardwick J, Liepnieks JJ, Benson MD: **Differential plasma clearance of murine acute-phase serum amyloid A proteins SAA1 and SAA2.** *Biochem J* 1997, **322** (Pt 2)(Pt 2):663-669.
85. Tillett WS, Francis T: **Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus.** *J Exp Med* 1930, **52**(4):561-571.
86. Gabay C, Kushner I: **Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.** *N Engl J Med* 1999, **340**(6):448-454.
87. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H: **Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987, **84**(20):7251-7255.
88. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I: **Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines.** *J Immunol* 1991, **146**(9):3032-3037.
89. Kaplan MH, Volanakis JE: **Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin.** *J Immunol* 1974, **112**(6):2135-2147.
90. Kindmark CO: **Stimulating effect of C-reactive protein on phagocytosis of various species of pathogenic bacteria.** *Clin Exp Immunol* 1971, **8**(6):941-948.
91. Pepys MB, Hirschfield GM: **C-reactive protein: a critical update.** *The Journal of Clinical Investigation* 2003, **111**(12):1805-1812.
92. Volanakis JE: **Human C-reactive protein: expression, structure, and function.** *Molecular Immunology* 2001, **38**(2):189-197.
93. Helmchen U, Velden J, Kneissler U, Stahl RAK: **Klinische Pathologie der renalen Amyloidosen.** *Der Nephrologe* 2008, **3**(3):203-215.
94. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, Anton J, Arostegui JI, Barron K, Ben-Cherit E *et al*: **Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers.** *Ann Rheum Dis* 2019, **78**(8):1025-1032.

95. Papa R, Rusmini M, Volpi S, Caorsi R, Picco P, Grossi A, Caroli F, Bovis F, Musso V, Obici L *et al*: **Next generation sequencing panel in undifferentiated autoinflammatory diseases identifies patients with colchicine-responder recurrent fevers.** *Rheumatology* 2019, **59**(2):344-360.
96. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H: **Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature.** *Am J Med* 1967, **43**(2):227-253.
97. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M: **Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever.** *Arthritis Rheum* 1997, **40**(10):1879-1885.
98. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, Kasapcopur O, Elhan AH, Doganay B, Ekim M *et al*: **A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood.** *Rheumatology (Oxford)* 2009, **48**(4):395-398.
99. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Kone-Paut I, Woo P, Doglio M, Amaryan G, Frenkel J, Uziel Y, Insalaco A *et al*: **Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry.** *J Rheumatol* 2016, **43**(1):154-160.
100. Rowczenio DM, Gomes SM, Arostegui JI, Mensa-Vilaro A, Omoyinmi E, Trojer H, Baginska A, Baroja-Mazo A, Pelegrin P, Savic S *et al*: **Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Caused by Somatic NLRP3 Mosaicism-UK Single Center Experience.** *Front Immunol* 2017, **8**:1410.
101. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Kone-Paut I, Cantarini L, Woo P, Naselli A, Bader-Meunier B, Insalaco A *et al*: **Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry.** *Ann Rheum Dis* 2015, **74**(11):2043-2049.
102. Hoffman H: **Familial cold autoinflammatory syndrome.** *Update* 2005.
103. Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, King KA, Butman JA, Plass N, Henderson C, Goldbach-Mansky R, Kim HJ: **Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations.** *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011, **145**(2):295-302.
104. Mehr S, Allen R, Boros C, Adib N, Kakakios A, Turner PJ, Rogers M, Zurynski Y, Singh-Grewal D: **Cryopyrin-associated periodic syndrome in Australian children and adults: Epidemiological, clinical and treatment characteristics.** *J Paediatr Child Health* 2016, **52**(9):889-895.
105. Hill SC, Namde M, Dwyer A, Poznanski A, Canna S, Goldbach-Mansky R: **Arthropathy of neonatal onset multisystem**

- inflammatory disease (NOMID/CINCA).** *Pediatr Radiol* 2007, **37**(2):145-152.
106. Neven B, Marvillet I, Terrada C, Ferster A, Boddaert N, Couloignier V, Pinto G, Pagnier A, Bodemer C, Bodaghi B *et al*: **Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome.** *Arthritis Rheum* 2010, **62**(1):258-267.
107. Goldbach-Mansky R: **Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA.** *Curr Rheumatol Rep* 2011, **13**(2):123-131.
108. Li C, Tan X, Zhang J, Li S, Mo W, Han T, Kuang W, Zhou Y, Deng J: **Gene mutations and clinical phenotypes in 15 Chinese children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS).** *Sci China Life Sci* 2017, **60**(12):1436-1444.
109. Finetti M, Omenetti A, Federici S, Caorsi R, Gattorno M: **Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) syndrome: a review.** *Orphanet J Rare Dis* 2016, **11**(1):167.
110. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, Kim HJ, Brewer C, Zalewski C, Wiggs E *et al*: **Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition.** *N Engl J Med* 2006, **355**(6):581-592.
111. Dollfus H, Hafner R, Hofmann HM, Russo RA, Denda L, Gonzales LD, DeCunto C, Premoli J, Melo-Gomez J, Jorge JP *et al*: **Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood.** *Arch Ophthalmol* 2000, **118**(10):1386-1392.
112. Parker T, Keddie S, Kidd D, Lane T, Maviki M, Hawkins PN, Lachmann HJ, Ginsberg L: **Neurology of the cryopyrin-associated periodic fever syndrome.** *Eur J Neurol* 2016, **23**(7):1145-1151.
113. Granel B, Philip N, Serratrice J, Ene N, Grateau G, Dodé C, Cuisset L, Disdier P, Berbis P, Delpech M *et al*: **CIAS1 mutation in a patient with overlap between Muckle-Wells and chronic infantile neurological cutaneous and articular syndromes.** *Dermatology* 2003, **206**(3):257-259.
114. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, Blank N, Hoffman HM, Weissbarth-Riedel E, Hugel B *et al*: **Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS).** *Annals of the rheumatic diseases* 2017, **76**(6):942-947.
115. Thomas KT, Feder HM, Jr., Lawton AR, Edwards KM: **Periodic fever syndrome in children.** *J Pediatr* 1999, **135**(1):15-21.

116. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, Yildirim-Toruner C, Haines K, Ferguson PJ, Lionetti G *et al*: **Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group.** *Pediatr Rheumatol Online J* 2020, **18**(1):31.
117. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, Rigante D, Hentgen V, Anton J, Brik R *et al*: **International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients.** *Rheumatology (Oxford)* 2014, **53**(6):1125-1129.
118. Broderick L: **Recurrent Fevers for the Pediatric Immunologist: It's Not All Immunodeficiency.** *Curr Allergy Asthma Rep* 2016, **16**(1):2.
119. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, Cattalini M, Anton J, Modesto C, Quartier P *et al*: **The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry.** *Arthritis Rheumatol* 2016, **68**(11):2795-2805.
120. Tanaka T, Yoshioka K, Nishikomori R, Sakai H, Abe J, Yamashita Y, Hiramoto R, Morimoto A, Ishii E, Arakawa H *et al*: **National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics.** *Mod Rheumatol* 2019, **29**(1):181-187.
121. Durel CA, Aouba A, Bienvenu B, Deshayes S, Coppere B, Gombert B, Acquaviva-Bourdain C, Hachulla E, Lecomte F, Touitou I *et al*: **Observational Study of a French and Belgian Multicenter Cohort of 23 Patients Diagnosed in Adulthood With Mevalonate Kinase Deficiency.** *Medicine (Baltimore)* 2016, **95**(11):e3027.
122. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, International HSG: **Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome.** *Medicine (Baltimore)* 2008, **87**(6):301-310.
123. Frenkel J SA: **Mevalonate Kinase Deficiency.** In: *Textbook of Autoinflammation*. Edited by Hashkes JP LR, Simon A: Springer Natur Switzerland AG 2019; 2019: 315-326.
124. Damian LO, Fufezan O, Farcau M, Tatar S, Lazar C, Farcau DI: **Ultrasonographic findings in hyperimmunoglobulin D syndrome: a case report.** *Med Ultrason* 2017, **19**(2):224-227.
125. Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, Mancini J, Leichsenring M, Gibson KM, Divry P, Hrebicek M, Lehnert W, Sartor K *et al*:

- Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria.** *Pediatrics* 1993, **91**(5):915-921.
126. Haas D, Hoffmann GF: **Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome.** *Orphanet J Rare Dis* 2006, **1**:13.
127. Poll-The BT, Frenkel J, Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, Dorland L, de Barse MM, Romeijn GJ, Wanders RJ *et al*: **Mevalonic aciduria in 12 unrelated patients with hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome.** *J Inherit Metab Dis* 2000, **23**(4):363-366.
128. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, Frenkel J, Anton J, Kone-Paut I, Cattalini M *et al*: **The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry.** *Ann Rheum Dis* 2014, **73**(12):2160-2167.
129. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, Dean J, Powell RJ, Kastner DL: **The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder.** *Medicine (Baltimore)* 2002, **81**(5):349-368.
130. Hashkes PB, KS.; Laxer, RM.; : **Clinical Approach to the Diagnosis of Autoinflammatory Diseases.** In: *Textbook of Autoinflammation.* Edited by L.R. Hashkes JP SA, Editor: Springer Natur Switzerland AG 2019: 203-223.
131. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, Anton J, Arostegui JI, Barron K, Ben-Cherit E *et al*: **Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers.** *Annals of the rheumatic diseases* 2019, **78**(8):1025-1032.
132. **Genetic Testing Registry** [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>]
133. Schnappauf O, Aksentijevich I: **Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases.** *Rheumatology (Oxford)* 2019, **58**(Supplement_6):vi44-vi55.
134. Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, Powis Z, Chao EC, Tippin Davis B, Baxter RM, Zeng W, Mroske C, Parra MC *et al*: **Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions.** *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2015, **17**(7):578-586.
135. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E *et al*: **Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics**

- and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015, **17**(5):405-424.
136. Cantarini L, Rigante D, Merlini G, Vitale A, Caso F, Lucherini OM, Sfriso P, Frediani B, Punzi L, Galeazzi M *et al*: **The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: clinical manifestations and long-term follow-up.** *Seminars in arthritis and rheumatism* 2014, **43**(6):818-823.
137. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D: **The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant?** *Human mutation* 2000, **15**(4):385-386.
138. Federici S, Calcagno G, Finetti M, Gallizzi R, Meini A, Vitale A, Caroli F, Cattalini M, Caorsi R, Zulian F *et al*: **Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population.** *Annals of the rheumatic diseases* 2012, **71**(12):1961-1965.
139. Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, Kambe N, Nakata-Hizume M, Yoshimoto M, Ohmori K, Okafuji I, Yoshioka T, Kusunoki T *et al*: **Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome.** *Arthritis Rheum* 2005, **52**(11):3579-3585.
140. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, Nishikomori R, Morimoto T, Kambe N, Goldbach-Mansky R *et al*: **High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study.** *Arthritis Rheum* 2011, **63**(11):3625-3632.
141. Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, Cañellas J, Takei S, Kobayashi N, Callejas-Rubio JL *et al*: **Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes.** *Annals of the rheumatic diseases* 2015, **74**(3):603-610.
142. Saito M, Nishikomori R, Kambe N, Fujisawa A, Tanizaki H, Takeichi K, Imagawa T, Iehara T, Takada H, Matsubayashi T *et al*: **Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients.** *Blood* 2008, **111**(4):2132-2141.
143. Piram M, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, Stojanov S, Simon A, Finetti M, Sormani MP *et al*: **Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes.** *Ann Rheum Dis* 2014, **73**(12):2168-2173.

144. Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, Benseler SM, Brogan PA, Cantarini L, Cattalini M *et al*: **Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI)**. *Ann Rheum Dis* 2017, **76**(5):821-830.
145. Ter Haar NM, van Delft ALJ, Annink KV, van Stel H, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, Benseler S, Brogan PA *et al*: **In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index**. *Ann Rheum Dis* 2018, **77**(11):1599-1605.
146. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M *et al*: **Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force**. *Annals of the rheumatic diseases* 2010, **69**(4):631-637.
147. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B *et al*: **Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review**. *Annals of the rheumatic diseases* 2013, **72**(5):678-685.
148. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Gateau G, Hentgen V *et al*: **Recommendations for the management of autoinflammatory diseases**. *Annals of the rheumatic diseases* 2015, **74**(9):1636-1644.
149. **Kineret : EPAR - Product Information**
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf]
150. **Ilaris : EPAR - Summary for the public**
[<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris>]
151. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, Weinstein SP, Belomestnov P, Yancopoulos GD, Stahl N *et al*: **Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies**. *Arthritis Rheum* 2008, **58**(8):2443-2452.
152. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S: **Colchicine: old and new**. *Am J Med* 2015, **128**(5):461-470.
153. Goldfinger SE: **Colchicine for familial Mediterranean fever**. *N Engl J Med* 1972, **287**(25):1302.
154. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E: **Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever**. *Arthritis & Rheumatism* 1991, **34**(8):973-977.
155. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL: **Colchicine: an ancient drug with novel applications**. *Br J Dermatol* 2018, **178**(2):350-356.

156. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J: **Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome.** *Nature* 2006, **440**(7081):237-241.
157. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN *et al*: **EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever.** *Annals of the rheumatic diseases* 2016, **75**(4):644-651.
158. Terkeltaub RA: **Colchicine update: 2008.** *Seminars in arthritis and rheumatism* 2009, **38**(6):411-419.
159. Feder HM, Salazar JC: **A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome).** *Acta Paediatr* 2010, **99**(2):178-184.
160. Tasher D, Somekh E, Dalal I: **PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed.** *Archives of disease in childhood* 2006, **91**(12):981-984.
161. Obici L, Merlini G: **Amyloidosis in autoinflammatory syndromes.** *Autoimmun Rev* 2012, **12**(1):14-17.
162. Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S: **Renal amyloidosis in children.** *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2011, **26**(8):1215-1227.
163. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J: **Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever.** *N Engl J Med* 1986, **314**(16):1001-1005.
164. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, Anton J, Hofer M, Chkirate B, Bouayed K *et al*: **Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD.** *Annals of the rheumatic diseases* 2016, **75**(6):958-964.
165. Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weissbarth-Riedel E, Schuetz C, Kallinich T, Krause K, Rietschel C *et al*: **Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome.** *Rheumatology (Oxford)* 2016, **55**(4):689-696.
166. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, Speziale A, Bhansali SG, Martini A, Lachmann HJ: **Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study.** *Annals of the rheumatic diseases* 2017, **76**(1):173-178.
167. Swart JF, van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM, de Roock S: **Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis.** *Annals of the rheumatic diseases* 2018, **77**(3):336-342.

168. Welzel T, Wildermuth AL, Deschner N, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB: **Colchicine - an effective treatment for children with a clinical diagnosis of autoinflammatory diseases without pathogenic gene variants.** *Pediatr Rheumatol Online J* 2021, **19**(1):142.
169. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E: **Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes.** *Acta Paediatr* 2008, **97**(8):1090-1092.
170. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R: **Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome.** *Seminars in arthritis and rheumatism* 2016, **45**(4):471-474.
171. Gunes M, Cekic S, Kilic SS: **Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants?** *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2017, **59**(6):655-660.
172. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, Ben-Chetrit E: **Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review.** *Rheumatology International* 2016, **36**(3):325-331.
173. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM, Jr., Edwards KM: **Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome.** *J Pediatr* 2011, **159**(6):958-964.
174. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH: **Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome.** *J Pediatr* 1999, **135**(1):98-101.
175. Naselli A, Penco F, Cantarini L, Insalaco A, Alessio M, Tommasini A, Maggio C, Obici L, Gallizzi R, Cimmino M *et al*: **Clinical Characteristics of Patients Carrying the Q703K Variant of the NLRP3 Gene: A 10-year Multicentric National Study.** *J Rheumatol* 2016, **43**(6):1093-1100.
176. Nakamichi S, Origuchi T, Fukui S, Yoda A, Matsubara H, Nagaura Y, Nishikomori R, Abe K, Migita K, Sakamoto N *et al*: **A Rare Case of Cryopyrin-associated Periodic Syndrome in an Elderly Woman with NLRP3 and MEFV Mutations.** *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2019, **58**(7):1017-1022.
177. Chandrakasan S, Chiwane S, Adams M, Fathalla BM: **Clinical and genetic profile of children with periodic fever syndromes from a single medical center in South East Michigan.** *J Clin Immunol* 2014, **34**(1):104-113.

178. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M: **PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome.** *Pediatr Rheumatol Online J* 2016, **14**(1):38.
179. Król P, Böhm M, Sula V, Dytrych P, Katra R, Nemcová D, Dolezalová P: **PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort.** *Clin Exp Rheumatol* 2013, **31**(6):980-987.
180. Hofer M: **Why and How Should We Treat Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome?** *Paediatric drugs* 2020, **22**(3):243-250.
181. Kallinich T, Blank N, Braun T, Feist E, Kiltz U, Neudorf U, Oommen PT, Weseloh C, Wittkowski H, Braun J: **[Evidence-based treatment recommendations for familial Mediterranean fever : A joint statement by the Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology and the German Society for Rheumatology].** *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2019, **78**(1):91-101.
182. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A: **Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study.** *Orphanet journal of rare diseases* 2015, **10**:34.
183. Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, Rietschel C, Oommen PT, Berendes R, Niehues T *et al*: **Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase.** *Rheumatology (Oxford)* 2017, **56**(9):1597-1606.
184. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH: **Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever.** *J Allergy Clin Immunol* 2001, **108**(4):615-620.
185. Kuemmerle-Deschner JB BJ, Ihle J, Orlikowski T, Dannecker GE.: **ARDIS - Arthritis and Rheumatism Database and Information System [abstract].** *Arthritis Rheum* 1999, **42**(Suppl):S327.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Doktorarbeit wurde unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner in der Abteilung Rheumatologie an der Universitätskinderklinik der Universität Tübingen durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte durch Anna Lena Wildermuth in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner und Dr. med. Tatjana Welzel.

Die Datenerhebung erfolgte durch Anna Lena Wildermuth in Supervision durch Dr. med. Tatjana Welzel.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch Anna Lena Wildermuth. Es erfolgte eine statistische Beratung durch Frau Anette Stauch vom Center for pediatric clinical studies (CPCS) Tübingen.

Die Diagramme wurden weitgehend eigenständig erstellt, das Schaubild SAA, CRP und VAS der Studienkohorte zu den Untersuchungszeitpunkten (t0, t1, t2) wurde mit Hilfe von Tamara van Donge erstellt.

Die Verfassung dieser Arbeit erfolgte eigenständig durch Anna Lena Wildermuth mit Beratung durch Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner und Dr. med. Tatjana Welzel.

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit wurden im September 2021 unter dem Titel „Colchicine – an effective treatment for children with a clinical diagnosis of autoinflammatory diseases without pathogenic gene variants“ in der Zeitschrift „Paediatric Rheumatology“ veröffentlicht.

Ich versichere, dass ich keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

Tübingen, den 25.10.2021

10 Danksagung

Ich danke meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner für die Bereitstellung des Themas dieser Doktorarbeit, sowie für all die Unterstützung und die kontinuierliche, freundschaftliche Motivation auch über Durststrecken hinaus.

Meiner Betreuerin Frau Dr. med. Tatjana Welzel danke ich für die großartige Betreuung, die vielen Stunden investierter Arbeit, die fachkundige Unterstützung und die aufbauenden Telefonate, ohne die ich diese Arbeit vermutlich nicht zu Ende gebracht hätte.

Christine Michler und dem Team des Autoinflammations Reference Center Tübingen danke ich für die nette Zusammenarbeit und moralische Unterstützung mit Kaffee und Schokolade.

Ich danke Prof. Dr. med. Susa Benseler für die zusätzliche wissenschaftliche Beratung, und Tamara van Donge für die Hilfe bei der Diagrammerstellung.

Außerdem möchte ich mich bei Lena Balles und bei meiner Schwester Sinja Theresa Schock für die konstruktiven Ideen und Korrekturen bedanken.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie für all die Unterstützung über die letzten Jahre, meiner Oma Lore, die nicht locker gelassen hat, bis ich diese Arbeit abgeschlossen habe und besonders meinem Mann Jakob Wildermuth, der mir den Rücken frei gehalten und das damit ermöglicht hat.