

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

**Retrospektive monozentrische Analyse des
Therapiemanagements bei Patienten mit Interleukin-1
vermittelten autoinflammatorischen Erkrankungen – der Weg
zu „Treat-to-Target“-Strategien**

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

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

**vorgelegt von
Zapf, Beate Magdalena
2024**

Dekan: Professor Dr. Bernd Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. J. Kümmerle-Deschner
2. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Klein

Tag der Disputation: 11.12.2024

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
<u>1. EINLEITUNG</u>	11
1.1. Interleukin-1 vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen	11
1.1.1. Historie	11
1.1.2. Wichtige Interleukin-1 vermittelte Krankheitsbilder	12
1.1.2.1. Familiäres Mittelmeerfieber	12
1.1.2.2. Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome.....	14
1.1.2.3. Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom	16
1.1.2.4. Mevalonatkinase-Defizienz.....	17
1.1.3. Diagnose- und Klassifikationskriterien	18
1.1.4. Genetik.....	23
1.2. Therapieoptionen der IL-1 AID	24
1.2.1. Colchicin	24
1.2.2. Interleukin-1 Inhibitoren.....	26
1.2.2.1. Anakinra (Kineret®).....	26
1.2.2.2. Rilonacept (Arcalyst®).....	26
1.2.2.3. Canakinumab (Ilaris®).....	26
1.2.3. Andere Therapieoptionen	27
1.2.3.1. Interleukin-6 Inhibitoren	28
1.2.3.2. Tumornekrose-Faktor-Inhibitoren	28
1.2.3.3. Experimentelle Ansätze	29
1.3. Management von IL-1 AID	29

1.3.1. Monitoring der Krankheitsaktivität.....	29
1.3.1.1. Autoinflammatory Disease Activity Index und Autoinflammatory Disease Damage Index	29
1.3.1.2. Physician Global Assessment und Patient/Parent Global Assessment.....	30
1.3.1.3. Laborparameter (C-reaktives Protein, Serum Amyloid A)	30
1.3.2. Treat-to-Target-Strategien.....	31
1.4. Prognose von IL-1 AID	31
1.5. Fragestellung und Ziel der Dissertation	33
<u>2. MATERIAL UND METHODEN.....</u>	34
2.1. Studiendesign	34
2.2. Datenmanagement, Umgang mit „missing data“	35
2.3. Erfassung der Therapie und Definition Therapieanpassung	35
2.4. Erfassung und Definition der Krankheitsaktivität.....	36
2.5. Primäres Studienziel	36
2.6. Sekundäre Studienziele	37
2.7. Statistische Auswertung	37
<u>3. ERGEBNISSE</u>	39
3.1. Stichproben-Charakteristika	39
3.2. Primäres Studienziel	42
3.2.1. Veränderung der Krankheitsaktivität.....	42
3.2.2. Therapieanpassungen.....	43
3.3. Sekundäre Studienziele	45
3.3.1. Potenzielle genetische Einflussfaktoren auf die Krankheitsaktivität und Therapieanpassungen	45

3.3.1.1. Hetero-/Homozygotie und pathogene Genvarianten bei FMF	45
3.3.1.2. Pathogenität der Varianten und Verlauf der Krankheitsaktivität nach Therapieeskalation	46
3.3.2. PGA und PPGA bei erster und letzter Studienvisite	49
3.3.3. Medikamentöse Therapie in der ersten und letzten Studienvisite	50
3.3.3.1. Erste Studienvisite.....	50
3.3.3.2. Letzte Studienvisite	50
3.3.3.3. Dosierung der Medikation.....	53
3.3.3.4. Verwendung von Präparaten im In-/Off-Label-Use	54
<u>4. DISKUSSION.....</u>	57
4.1. Zusammenfassung der Studie und Ergebnisse	57
4.2. Individualisiertes Therapiemonitoring und Therapiemanagement/ personalisierte Medizin	58
4.3. Phänotyp, Genotyp und Therapieanpassungen	63
4.4. Therapien im Off-Label-Use	65
4.5. Limitationen der Studie.....	67
4.6. Schlussfolgerung und Ausblick.....	69
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	70
<u>6. ANHANG</u>	73
6.1. Ergänzende Tabellen	73
<u>7. LITERATURVERZEICHNIS</u>	77
<u>8. VERÖFFENTLICHUNGEN</u>	94
<u>9. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....</u>	95
<u>10. DANKSAGUNG</u>	96

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Krankheitsaktivität bei erster und letzter Studienvisite.....	42
Abbildung 2:	Darstellung der Therapieanpassungen (Therapieeskalationen)	43
Abbildung 3:	Verlauf des Physician Global Assessment (PGA) nach Therapieeskalation in Abhängigkeit vom Genotyp	46
Abbildung 4:	Verlauf des Patient/Parent Global Assessment (PPGA) nach Therapieeskalation in Abhängigkeit vom Genotyp.....	47
Abbildung 5:	Verlauf des Serum Amyloid A nach Therapieeskalation abhängig vom Genotyp	48
Abbildung 6:	Physician Global Assessment und Patient/Parent Global Assessment bei erster und letzter Studienvisite	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Diagnosekriterien für FMF	19
Tabelle 2:	Diagnosekriterien für CAPS	20
Tabelle 3:	Klassifikationskriterien für IL-1 AID	20
Tabelle 4:	Initialdosierung von Canakinumab	27
Tabelle 5:	Definition der Krankheitsaktivität	36
Tabelle 6:	Demographische und genetische Merkmale	40
Tabelle 7:	Genvarianten in der Studienpopulation	41
Tabelle 8:	Medikamenteneinsatz bei erster und letzter Studienvisite ..	52
Tabelle 9:	Zulassungssituation der Wirkstoffe	54
Tabelle 10:	In- und Off-Label-Use in der Studienpopulation	55
Tabelle 11:	Krankheitsaktivität und Therapieeskalation in Abhängigkeit vom Genotyp	73
Tabelle 12:	Krankheitsaktivität und Therapieeskalation bei FMF	74
Tabelle 13:	Medikamentendosierungen in der Studienpopulation	75
Tabelle 14:	Medikamentendosierungen in der Subgruppe FMF	76

Abkürzungsverzeichnis

ACMG:	American College of Medical Genetics and Genomics
ADDI:	Autoinflammatory Disease Damage Index
AID:	Autoinflammatory Disease (Autoinflammatorische Erkrankung)
AIDAI:	Autoinflammatory Diseases Activity Index
arcT:	autoinflammation reference center Tübingen
ARDIS:	Arthritis und Rheumatologie, Dokumentation und Informationssystem
bDMARDs:	biologic Disease modifying anti-rheumatic drugs
CAPS:	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome
CIAS 1:	Cold induced autoinflammatory syndrome 1
CINCA:	Chronic infantile, neurologic, cutaneous and, articular-syndrome
CrP:	C-reaktives Protein
CYP3A4:	Cytochrom P450 3A4
EMA:	European Medicines Agency
EULAR:	European Alliance of Associations for Rheumatology
FCAS:	Familial cold inflammatory syndrome (familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom)
FDA:	U.S. Food & Drug Administration
FMF:	Familiäres Mittelmeerfieber
HIDS:	Hyper-IGD-Syndrom
IgD:	Immunglobulin D
ID:	Identifikationsnummer
IL:	Interleukin

IL-1 AID:	Interleukin-1 vermittelte autoinflammatorische Erkrankung(en)
i.v.:	intravenös
IQR:	interquartile range/ Interquartilsabstand
<i>MEFV</i> -Gen:	Mediterranean Fever-Gen
MKD:	Mevalonatkinase-Defizienz
mROS:	reaktive Sauerstoffradikale
<i>MVK</i> -Gen:	Mevalonatkinase-Gen
MWS:	Muckle-Wells Syndrom
NFκB:	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NGS:	Next generation sequencing
NLR:	Nucleotide-binding and oligomerization domain receptor (NOD-like-receptor)
NLRP3:	NOD-like receptor family Pyrin domain containing protein 3
NOMID:	Neonatal-onset, multisystem inflammatory disease
p.o.:	per os
PD:	Pharmakodynamik
PGA:	Physician Global Assessment
PK:	Pharmakokinetik
PopPK:	Population pharmacokinetic modeling
PPGA:	Patient/Parent Global Assessment
PRO-KIND:	PROjekte zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der KINDerrheumatologie
PROMs/PREMs:	Patient-Reported Outcome and Experience Measures
SAA:	Serum Amyloid A

s.c.:	subkutan
SD:	Standardabweichung
sJIA:	Systemische juvenile idiopathische Arthritis
T2T:	Treat-to-Target
TDM:	therapeutic drug monitoring
TNF:	Tumornekrosefaktor
TNFRSF1A:	TNF-Rezeptor superfamily member 1A
TRAPS:	TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom
VAS:	Visuelle Analogskala
VUS:	Variant of uncertain significance (Variante unklarer Signifikanz)
ZNS:	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Interleukin-1 vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen

Autoinflammatorische Erkrankungen („autoinflammatory diseases“, AID) sind seltene, chronisch verlaufende Erkrankungen. Betroffen sein können sowohl Kinder als auch Erwachsene, wobei sich die Erkrankung häufig schon im Kindesalter manifestiert. Zu den charakteristischen Symptomen der Interleukin (IL)-1 vermittelten AID (IL-1 AID) zählen rezidivierendes Fieber, Entzündungen von Gelenken, serösen Membranen, Augen und der Haut, die meist gekoppelt sind mit hohen laborchemischen Entzündungszeichen (1). Bei den IL-1 AID kommt es durch krankheitsverursachende Genvarianten, die für das Inflammasom codieren, zu einer Ausschüttung von pro-(inflammatorischen) Zytokinen. Inflammasome spielen eine Schlüsselrolle im angeborenen Immunsystem (2). Es handelt sich um Molekülkomplexe, die eine Kaskade von Protein-Protein Interaktionen auslösen und zur Produktion und Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-1 β und IL-18, sowie einer gestörten Signalvermittlung oder auch zu einer sogenannten „Pyroptosis“, einem entzündungsvermittelten Zelltod führen können (2, 3). Für die IL-1 AID ist vor allem das hochpotente, proinflammatorische Zytokin IL-1 β von Bedeutung. Nach Aktivierung des Inflammasoms wird zunächst ein inaktiver Vorläufer, das pro-IL-1 β , von Monozyten und Makrophagen ausgeschüttet. Im Anschluss ist das IL-1 β -konvertierende Enzym, besser bekannt als Caspase-1, notwendig, um pro-IL-1 β in seine aktive Form, das IL-1 β , zu überführen (2, 4, 5).

1.1.1. Historie

Der Begriff „Autoinflammation“ wurde 1999 durch McDermott et al. geprägt. Vorgeschlagen wurde diese Begrifflichkeit, um die Abgrenzung zu den „klassischen“ Autoimmunerkrankungen zu verdeutlichen (6). Im Gegensatz zu den AID liegt bei Autoimmunerkrankungen eine Störung des adaptiven Immunsystems vor, mit Bildung von Autoantikörpern und/oder antigenspezifischen T-Zellen (6, 7). Heute weiß man, dass die strikte Trennung von

Autoinflammation und Autoimmunität nicht immer möglich ist und es Überlappungen gibt (8).

Krankheitsbilder, die man heutzutage als AID bezeichnen würde, lassen sich schon seit vielen Jahrzehnten in der Literatur finden (9). Die erstmalige Beschreibung der genetischen Ursache des familiären Mittelmeerfiebers erfolgte im Jahr 1997 (10, 11). Für das Tumornekrose-Faktor-assoziierte periodische Syndrom und die Mevalonatkinase-Defizienz wurden die entsprechenden Gene im Jahr 1999 identifiziert (6, 12, 13). Für die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome ist seit 2001 das verantwortliche Gen bekannt (14). Bei den IL-1 AID weiß man heute, dass atypische klinische Präsentationen durch somatische Mosaik, low-penetrance-Varianten oder Varianten unklarer Signifikanz verursacht sein können (15). Die Diagnosestellung und das therapeutische Management ist bei dieser Patientengruppe eine besondere Herausforderung (16, 17). Der in den letzten Jahren erzielte technologische Fortschritt und die Verfügbarkeit von Sequenzierungsmethoden, wie z.B. next generation sequencing (NGS), hat zu einer Zunahme bekannter Genvarianten und zu einer kontinuierlichen Erweiterung des Spektrums der AID geführt (18, 19).

1.1.2. Wichtige Interleukin-1 vermittelte Krankheitsbilder

1.1.2.1. Familiäres Mittelmeerfieber

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist die häufigste IL-1 vermittelte Erkrankung. Es sind sowohl autosomal-rezessive als auch autosomal-dominante Vererbungsmuster beschrieben (10, 11), wobei man inzwischen weiß, dass die Erkrankung keinen ‚klassischen‘ mendelschen Erbgang folgt, sondern vielmehr eine Gen-Dosis-Beziehung vorliegt (20, 21). Weit verbreitet ist das FMF bei Menschen mit Herkunft aus dem Nahen Osten bzw. aus Anrainerstaaten des Mittelmeeres. Bei Türken, Armeniern, Arabern und Nicht-Ashkenazi-Juden kommt die Erkrankung mit einer hohen Prävalenz von bis zu 1:400-1:1000 vor (22). Die epidemiologischen Daten für Deutschland sind lückenhaft. 2017 gingen Foeldvari et al. von deutschlandweit knapp 6000 Erkrankten aus, mit einer Neudiagnoserate unter Erwachsenen von ca. 1000 pro Jahr (23). Die

tatsächliche Anzahl Erkrankter in Deutschland dürfte durch Globalisierung und Migrationsbewegungen darüber liegen.

Das für das FMF verantwortliche Gen, das „Mediterranean Fever“-Gen (*MEFV*-Gen), wurde 1997 von zwei unabhängigen Konsortien auf Chromosom 16 identifiziert. Das Gen codiert für einen Nucleotide-binding and oligomerization domain receptor (NOD-like receptor/NLR), genannt Pyrin oder auch Marenstrin (10, 11). Dieser Rezeptor ist für die Bildung des Inflammasoms von großer Bedeutung (24). Beim FMF scheint es hauptsächlich durch Missense-Mutationen zu einem ‚Gain-of-function‘ an einer Domäne des Pyrinmoleküls zu kommen und so zu einer Aktivierung des Inflammasoms. Dies führt zu einer über die Caspase-1 vermittelten Aktivierung von IL-1 β und IL-18, wodurch letztlich die Entzündungsreaktion im Körper ausgelöst wird (24, 25).

Die klinische Präsentation des FMF ist gekennzeichnet durch wiederkehrende, schubförmig verlaufende Attacken mit zwischen einem bis zu drei Tagen andauerndem Fieber, häufig einhergehend mit durch eine Serositis hervorgerufenen Bauchschmerzen, Thoraxschmerzen sowie einer Arthritis, Myalgien und erysipelartigen Hauterscheinungen (26). Die Attacken wechseln sich ab mit symptomfreien Episoden. Nicht behandelt kann es zu einer Amyloidose kommen, da sich im Rahmen der Entzündungsprozesse ausgeschüttetes Serum Amyloid A (SAA) in verschiedenen Organsystemen ablagern kann; häufig sind hiervon die Nieren betroffen (26, 27).

In der internetbasierten Datenbank Infevers, einem Register für Mutationen bei AID, sind derzeit 398 Mutationen im *MEFV*-Gen gelistet (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=1>, letzter Zugriff 12. April 2024). Ein Großteil der FMF-Erkrankungen geht einher mit den Genvarianten *M694V*, *M680I*, *M694I*, *V726A* und *E148Q* (28). Als assoziiert mit einer hohen Krankheitsaktivität und dem Risiko der Ausbildung einer Amyloidose gilt das homozygote Vorliegen der pathogenen Varianten *M694V* und *M680I*. Auch heterozygote Träger einer solchen Variante können eine subklinische inflammatorische Aktivität aufweisen (22, 29). Eine Variante unklarer Signifikanz ist beispielsweise *E148Q* (30). Insgesamt ist die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp bei FMF durch

kombiniert heterozygot vorkommende Varianten sowie durch die hohe klinische Heterogenität häufig herausfordernd (20).

1.1.2.2. Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome

Bei den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) handelt es sich um ein Krankheitsspektrum mit drei phänotypischen Ausprägungen unterschiedlicher Schwere und nicht, wie anfangs angenommen, um eigenständige Erkrankungen (16). Dabei stellt die familiäre Kälteurtikaria (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) die mildeste Ausprägung dar und das Muckle-Wells Syndrom (MWS) eine intermediäre Form. Der schwerste klinische Phänotyp ist das Chronic infantile, neurological, cutaneous, and articular-syndrome (CINCA)-Syndrom, welches auch Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) genannt wird. Sich überlappende Krankheitsbilder sind möglich (31). Weltweit wird die Inzidenz von CAPS bei 1-2 Fälle/Mio./Jahr angegeben (32). In Deutschland kann von einer jährlichen Neudiagnoserate von zwei bis sieben Patienten unter 16 Jahren ausgegangen werden (33).

CAPS wird durch Genvarianten im NOD-like receptor family pyrin domain containing protein3-Gen (*NLRP3*-Gen), früher *CIAS1*-Gen – cold-induced autoinflammatory syndrome 1 – Gen, verursacht (14, 34). Krankheitsverursachend können jedoch auch *de novo* Mutationen oder somatische Mosaik sein. Ebenso kann die Diagnose klinisch ohne Möglichkeit eines Mutationsnachweises gestellt werden (35, 36). Das *NLRP3*-Gen codiert für das Protein NLRP3, ehemals Cryopyrin genannt. Dieses gehört zu den NLRs (NOD-like-receptors), ist somit Teil der angeborenen Immunabwehr und maßgeblich an der Bildung des NLRP3-Inflammasoms beteiligt (37, 38). Bei CAPS kommt es durch Gain-of-Function-Mutationen zu Strukturveränderungen des Proteins. Hieraus resultiert eine vermehrte Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms, was zu einer Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und vor allem zur Sekretion von IL-1 β führt (7, 38).

Klinisch können selbst bei Vorliegen derselben Genvariante Krankheitsschwere und Symptome interindividuell stark variieren. Dennoch gibt es Korrelationen

zwischen Geno- und Phänotyp (39). Der Erkrankungsbeginn liegt meist im Kindesalter. Bei Vorliegen von somatischen Mutationen sind auch Erstmanifestationen im Erwachsenenalter möglich (40). Im Kindesalter stehen vorwiegend fieberassoziierte Symptome im Vordergrund, während bei Erwachsenen häufig chronische Beschwerden wie eine andauernde Fatigue oder ein Hörverlust die Kardinalsymptome darstellen (41).

Das FCAS, die mildeste Form der CAPS, ist charakterisiert durch rezidivierend auftretendes Fieber und Schüttelfrost, Gelenkschmerzen und einen nicht-juckenden, urtikaria-ähnlichen Ausschlag (neutrophile Dermatitis). Zudem können Konjunktividen, Kopf- und Muskelschmerzen sowie eine Fatigue auftreten. Die Beschwerden können, müssen aber nicht zwangsläufig, durch Kälteexposition getriggert werden, sind selbstlimitierend und dauern meist um die 24 Stunden an (42). Bei der moderaten Form, dem MWS, kommt es charakteristischerweise neben wiederkehrendem Fieber, neutrophiler Dermatitis, Arthralgien, Myalgien, Konjunktivitis und einer oft ausgeprägten Fatigue zu einer Innenohrschwerhörigkeit im Hochtonbereich (4-10 kHz) (41, 43, 44). Bedingt durch den Entzündungsprozess kann es zu einer Amyloid A-Amyloidose kommen, bei der sich Entzündungseiweiße in Organen ablagern, was zu einem Funktionsverlust der Organe führen kann. Auch hier ist oft die Niere betroffen, was bis hin zu einer Nierenersatztherapie führen kann (45). Bei dem schwersten klinischen Phänotyp, dem CINCA/NOMID-Syndrom, beginnen die Symptome in der Regel direkt nach der Geburt oder während der Neugeborenenperiode. Die Erkrankung ist charakterisiert durch die Trias einer neutrophilen Dermatitis, Arthropathien und Entzündungen mit Pathologien im zentralen Nervensystem (ZNS) (46). Fieber kann intermittierend vorkommen, aber auch subfebrile und fieberfreie Verläufe sind möglich. Für das ZNS sind eine chronische aseptische Meningitis, schwere neurologische Beeinträchtigungen mit Hirndruckerhöhung und konsekutivem Hydrocephalus, mentale Retardierung und Papillenödem beschrieben. Durch die Inflammation der Cochlea kann ein Hörverlust resultieren (39, 47, 48). Die Arthropathien haben ihre Ursache in einem gestörten enchondralen Knochenwachstum und können von einem gestörten

Längenwachstum bis hin zu Knochendeformitäten und Gelenkkontrakturen reichen (49).

Die Datenbank Infevers listet aktuell 275 Sequenz-Varianten im *NLRP3*-Gen (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=4>, letzter Zugriff 12. April 2024). Wichtige pathogene Varianten im *NLRP3*-Gen, einhergehend mit einer hohen Krankheitsaktivität sind *A439V*, *E311K* und *T348M* (50). Zu den häufigsten Varianten unklarer Signifikanz zählen *Q703K* und *V198M*. Diese gehen meist mit einem milderem Krankheitsverlauf und geringerem Risiko für schwere Organschäden (Amyloidose, Innenohrschwerhörigkeit) einher; phänotypisch stehen häufiger Fieber und gastrointestinale Beschwerden im Vordergrund (17).

1.1.2.3. Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom

Das Tumornekrosefaktor (TNF)-Rezeptor1-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS) kann prinzipiell in allen ethnischen Gruppen vorkommen. Die Inzidenz in Europa wird auf etwa 1:1.000.000 geschätzt (1). In Deutschland liegt die Neudiagnoserate bei Patienten im Alter unter 16 Jahren bei sechs bis zehn Fällen jährlich (51). Der Erkrankung zu Grunde liegen autosomal dominant vererbte Varianten im tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A-Gen (*TNFRSF1A*-Gen) (6). In der Datenbank Infevers werden derzeit 183 Sequenzvarianten im *TNFRFS1A*-Gen gelistet (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=2>, letzter Zugriff 12. April 2024).

Die Pathophysiologie des TRAPS ist komplex und umfasst mehrere Pathomechanismen, welche zum Teil bis heute nicht vollständig erklärt werden können. Unter anderem kommt es durch die Mutation im *TNFRFS1A*-Gen zu einer Fehlfaltung des TNF-Rezeptors 1, wodurch dieser nicht an der Zelloberfläche exprimiert wird, sondern im intrazellulären Raum verbleibt und sich im endoplasmatischen Retikulum anhäuft (52, 53). Dies scheint zu verringerter Apoptose, Aktivierung des Transkriptionsfaktors nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells (NF- κ B) sowie Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 β , IL-6 und TNF α zu führen (54, 55). Darüber hinaus spielen reaktive Sauerstoffradikale (mROS) eine Rolle. Deren Produktion ist durch eine mitochondriale Funktionsstörung erhöht, was die

Autophagie der Zellen beeinträchtigt (55-57). Dies geht mit einer erhöhten NF- κ B-Aktivität und Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen einher und unterstützt so wiederum den Entzündungsprozess (56, 58).

Klinisch manifestiert sich das TRAPS meist im Kindesalter. Es kann zu schubartigen Verläufen mit hohem, über eine bis zu drei Wochen andauerndem Fieber kommen. Auch Krankheitsverläufe ohne schubartigen Charakter mit persistierenden Beschwerden sind beschrieben. Weitere typische assoziierte Symptome sind wandernde, mit flüchtigem Exanthem einhergehende Myalgien, starke Bauchschmerzen, eine Pseudocerebellitis, Lymphadenopathien und Augenbeteiligungen im Sinne einer Konjunktivitis oder Uveitis. Charakteristisch ist darüber hinaus ein periorbitales Ödem (59, 60). Unbehandelt besteht auch bei dieser Erkrankung das Risiko einer Amyloid-A Amyloidose (45).

1.1.2.4. Mevalonatkinase-Defizienz

Die Mevalonatkinase-Defizienz (MKD) kann in zwei klinische Phänotypen unterteilt werden. Überlappungen sind möglich, sodass es sich vielmehr um ein Krankheitsspektrum handelt. An einem Ende steht dabei das meist mild verlaufende Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), am anderen Ende die Mevalonazidurie, die mit einem schweren Krankheitsverlauf assoziiert ist (61). Die Erkrankung ist äußerst selten und betrifft hauptsächlich Kaukasier. In Deutschland wird die Inzidenz auf 0,39:1.000.000 geschätzt, was bedeutet, dass jährlich zwischen einem und zehn Patienten unter 16 Jahren neu diagnostiziert werden (62).

Der Erkrankung zu Grunde liegen Loss-of-Function-Varianten im Mevalonatkinase-Gen (*MVK-Gen*) (12, 13). Die Datenbank Infevers listet aktuell 284 Sequenzvarianten im *MVK-Gen* (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=3>, letzter Zugriff 12. April 2024). Durch die Veränderungen in diesem Gen kommt es zu einer verminderten Aktivität des Enzyms MVK, welches für die Cholesterol- und Isoprenoidbiosynthese maßgeblich ist. Die genaue Pathophysiologie wird noch erforscht. Eine wichtige Rolle scheinen jedoch die Akkumulierung von Mevalonat und die verminderte Bildung von Isoprenoid-Endprodukten zu spielen (63). Dabei könnte insbesondere der Mangel des nicht-steroidalen Isoprenoids Geranylgeranyl

Pyrophosphatase zu Entzündungsprozessen führen, da es in der Lage ist, durch Phosphorylierung bestimmter GTPasen die Aktivierung des Pyrin-Inflammasoms und somit die Ausschüttung von IL-1 β zu unterbinden (24, 64, 65). Darüber hinaus kommt es bei der MKD zu weiteren proinflammatorischen Prozessen, die während der Krankheitsschübe zur Freisetzung von IL-1 β sowie IL-6 und TNF α führen (66, 67).

Klinisch zeichnet sich die Erkrankung aus durch wiederkehrende, schubartig verlaufende Fieberepisoden mit einer Dauer von 4-6 Tagen im Wechsel mit symptomfreien Intervallen (68). Die Fieberschübe gehen häufig einher mit zervikaler Lymphknotenschwellung, abdominellen Beschwerden, Arthralgien und Arthritis der großen Gelenke, Myalgien, Kopfschmerzen, oralen Aphten und Hautauffälligkeiten (69, 70). Meist beginnt die Erkrankung im ersten Lebensjahr, wobei der erste Fieberschub oft durch eine Impfung ausgelöst wird. Auch im weiteren Verlauf können z.B. durch Impfungen, Infektionen oder Traumata Schübe ausgelöst werden, häufig lässt sich aber kein Trigger ausmachen (69, 71). Bedingt durch den Entzündungsprozess kann es zu der schwerwiegenden Komplikation einer Amyloid A-Amyloidose mit Ablagerung von Entzündungseiweißen in Organen kommen (45, 69).

1.1.3. Diagnose- und Klassifikationskriterien

Die Diagnosestellung bei IL-1 AID kann eine Herausforderung darstellen. Sei es, weil ausgehend von der phänotypischen Präsentation differentialdiagnostisch mehrere AID in Betracht kommen oder aufgrund atypischer klinischer Präsentation und/oder nicht klar einzuordnender Genvarianten bzw. noch nicht beschriebener Phäno- und Genotypen. Ziel ist es, durch Diagnose- und Klassifikationskriterien die Diagnose und auch die Erforschung dieser seltenen Erkrankungen zu vereinfachen. Diagnosekriterien sollten eine hohe Sensitivität und Spezifität haben, um eine möglichst treffsichere Diagnose für den einzelnen Patienten zu ermöglichen und die Heterogenität der verschiedenen Merkmale und Schweregrade einer Erkrankung widerspiegeln. Klassifikationskriterien sollten eine sehr hohe Spezifität haben, selbst wenn diese zu Lasten der

Sensitivität erreicht wird. Sie sind vor allem für die Bildung von Studienkohorten zu Forschungszwecken wichtig. Dafür sollte eine möglichst homogene Gruppe definiert werden, sodass diese über verschiedene Studien und geografische Regionen hinweg vergleichbar ist. Klassifikations- und Diagnosekriterien können sehr ähnlich sein (72). Für die IL-1 AID konnten zum Teil neben Klassifikationskriterien auch Diagnosekriterien publiziert werden.

Für das FMF wurden 1967 die ersten klinischen Diagnosekriterien, die „Tel-Hashomer-Kriterien“, durch Sohar et al. veröffentlicht (27), gefolgt von den 1997 veröffentlichten „Livneh-Kriterien“ (73). Beide orientieren sich an erwachsenen Patienten. Für pädiatrische Patienten mit dem Verdacht auf ein FMF wurden durch Yalcinkaya et al. 2009 Diagnosekriterien publiziert. Zunächst für eine türkische Patientenpopulation entwickelt (74), wurden diese 2016 für eine ‘EUROFEVER’-Kohorte validiert. Hier konnte gezeigt werden, dass die Kriterien den „Tel-Hashomer-“ und „Livneh-Kriterien“ in ihrer Sensitivität überlegen sind und auf ein europäisches Patientenkontinuum übertragen werden können (75). Nach Yalcinkaya et al. müssen für die Diagnose eines FMF mindestens zwei der in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien vorliegen (74):

Tabelle 1: Diagnosekriterien für FMF nach Yalcinkaya et al. (74)
Für die Diagnose eines FMF müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien vorliegen.

- *Mindestens drei Fieberepisoden mit einer Dauer von 6-72 Stunden, Körpertemperatur dabei mindestens 38°C*
- *Mindestens drei Bauschmerzepisoden mit einer Dauer von 6-72 Stunden*
- *Mindestens drei Episoden von Thoraxschmerzen mit einer Dauer zwischen 6-72 Stunden*
- *Mindestens drei Episoden einer Oligoarthritis mit einer Dauer von 6-72 Stunden*
- *Positive Familienanamnese für FMF*

Abkürzungen: FMF: familiäres Mittelmeerfieber

Für CAPS wurden 2016 durch Kuemmerle-Deschner et al. Diagnosekriterien veröffentlicht. Sie ermöglichen, auch bei fehlender Möglichkeit einer genetischen Testung die Diagnose eines CAPS zu stellen (36). Die zur Diagnosestellung notwendigen Kriterien sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Diagnosekriterien für CAPS nach Kuemmerle-Deschner et al. (36)

Zwingend notwendig: Erhöhte Entzündungsparameter (CrP/SAA)
+ <u>mindestens zwei</u> der folgenden Kriterien:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Urtikaria-ähnliche Hauteffloreszenzen ▪ Durch Kälte/Stress getriggerte Krankheitsschübe ▪ Innenohrschwerhörigkeit ▪ muskuloskelettale Beschwerden (Arthralgien/ Arthritis/ Myalgien) ▪ chronische aseptische Meningitis ▪ Knöcherner Deformitäten

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

Gattorno et al. veröffentlichten 2019 die Eurofever/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) Klassifikationskriterien für die IL-1 AID (76).

Tabelle 3: Klassifikationskriterien für Interleukin-1 vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen (IL-1 AID) modifiziert nach Gattorno et al. (76)

FMF	CAPS	TRAPS	MKD
<p><i>Pathogener/ wahrscheinlich pathogener MEFV-Genotyp</i></p> <p><u>+ mindestens eines der folgenden Kriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauer des Krankheitsschubes 1-3 Tage ▪ Bauchschmerzen ▪ Thoraxschmerzen ▪ Arthritis <p>ODER</p> <p><u>mindestens zwei der oben genannten Kriterien bei MEFV-Genotyp unklarer Signifikanz</u></p>	<p><i>Pathogener/ wahrscheinlich pathogener NLRP3-Genotyp</i></p> <p><u>+ mindestens eines der folgenden Kriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ urtikaria-ähnliche Hauteffloreszenzen ▪ Rote Augen (Konjunktivitis/ Episkleritis/ Uveitis) ▪ Innenohrschwerhörigkeit <p>ODER</p> <p><u>mindestens zwei der oben genannten Kriterien bei NLRP3-Genotyp unklarer Signifikanz</u></p>	<p><i>Pathogener/ wahrscheinlich pathogener TNFRSF1A-Genotyp</i></p> <p><u>+ mindestens eines der folgenden Kriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauer der Krankheitsepisoden ≥ 7 Tage ▪ Myalgien ▪ flüchtige/ wandernde Hauteffloreszenzen ▪ periorbitale Ödeme ▪ positive Familienanamnese für TRAPS <p>ODER</p> <p><u>mindestens zwei der oben genannten Kriterien bei TNFRSF1A-Genotyp unklarer Signifikanz</u></p>	<p><i>Pathogener/ wahrscheinlich pathogener MVK-Genotyp</i></p> <p><u>+ mindestens eines der folgenden Kriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gastrointestinale Symptome ▪ cervikale Lymphadenitis ▪ aphthöse Stomatitis

<p>ODER</p> <p>Kein Mutationsnachweis*</p> <p><u>mindestens sechs der folgenden</u></p> <p><u>Kriterien zutreffend:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauer des Krankheitsschubes 1-3 Tage ▪ Bauchschmerzen ▪ Thoraxschmerzen ▪ Arthritis ▪ Östlich-mediterrane Herkunft ▪ Abwesenheit einer aphthösen Stomatitis ▪ Abwesenheit makulopapulöser Hauteffloreszenzen ▪ Abwesenheit urtikaria-ähnlicher Hauteffloreszenzen ▪ Abwesenheit schmerzhafter Lymphknoten. 	<p>ODER</p> <p>Kein Mutationsnachweis*</p> <p><u>mindestens zwei der folgenden</u></p> <p><u>Kriterien zutreffend:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ urtikaria-ähnliche Hauteffloreszenzen ▪ Rote Augen (Konjunktivitis/ Episkleritis/ Uveitis) ▪ Innenohrschwerhörigkeit ▪ chronische aseptische Meningitis ▪ Auffälligkeiten des knöchernen Skeletts 	<p>ODER</p> <p>Kein Mutationsnachweis</p> <p><u>Errechnung eines Scores</u></p> <p><u>(Summe min. fünf Punkte):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieberdauer ≥ 7 Tage (2 Punkte) ▪ Fieberdauer 5-6 Tage (1 Punkt) ▪ Myalgien (1 Punkt) ▪ flüchtige/ wandernde Hauteffloreszenzen (1 Punkt) ▪ periorbitale Ödeme (1 Punkt) ▪ positive Familienanamnese für TRAPS (1 Punkt) ▪ Abwesenheit einer aphthösen Stomatitis (1 Punkt) ▪ Abwesenheit einer Pharyngotonsillitis (1 Punkt) 	<p>ODER</p> <p>Kein Mutationsnachweis</p> <p><u>mindestens drei der folgenden</u></p> <p><u>Kriterien zutreffend:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erstmanifestation im Alter < 1Jahr ▪ gastrointestinale Symptome ▪ cervikale Lymphadenitis ▪ aphthöse Stomatitis ▪ Triggerfaktoren, die zu Schüben führen ▪ makulopapulöse Hauteffloreszenzen
---	---	---	---

* Wahrscheinlich benigne oder benigne Varianten sollen betrachtet werden, als wäre die genetische Untersuchung ohne Ergebnis geblieben

Abkürzungen: FMF: familiäres Mittelmeerfieber, MEFV-Gen: Mediterranean fever-Gen, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, NLRP3-Gen: NOD-like receptor family pyrin domain containing protein 3, TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom, TNFRSF1A-Gen: Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A-Gen, MKD: Mevalonatkinase-Defizienz, MVK-Gen: Mevalonatkinase-Gen

1.1.4. Genetik

Bei Verdacht auf eine AID kann die genetische Untersuchung helfen, die Diagnose zu bestätigen und so die Risiko-Stratifizierung sowie die Auswahl des therapeutischen Regimes unterstützen.

In den letzten Jahren haben hier vor allem AID-Panel-Testungen einen großen Stellenwert erlangt (77). Führt die Panelsequenzierung trotz klinischen Verdachts zu keinem Ergebnis, kann mit der (whole)-Exomsequenzierung eine noch umfassendere Analyse vorgenommen werden. Dabei kann die Gesamtheit aller proteinkodierenden Regionen des menschlichen Genoms simultan ausgewertet werden (18, 77). Bei der Exomsequenzierung können etablierte Krankheitsgene betrachtet werden, zudem kann eine Analyse der vorhandenen Daten hinsichtlich neuer möglicherweise krankheitsverursachender Gene (Kandidatengene) erfolgen. Diese Methode findet, unter anderem aufgrund der hohen Kosten, derzeit vor allem im Bereich der Forschung Anwendung, zunehmend jedoch auch im klinischen Bereich (78).

Um die klinische Relevanz einer genetischen Variante korrekt und standardisiert einschätzen zu können, wurden durch das „American College of Medical Genetics and Genomics“ und die „Association for Molecular Pathology“ (ACMG) Bewertungskriterien entwickelt, nach denen Genvarianten in ein 5-stufiges Klassifizierungssystem eingeordnet werden (benigne, wahrscheinlich benigne, Varianten unklarer Signifikanz (VUS), wahrscheinlich pathogen, pathogen). Pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten werden, im Gegensatz zu wahrscheinlich benignen und benignen Varianten, als krankheitsverursachend betrachtet. Benigne und wahrscheinlich benigne Varianten werden im molekulargenetischen Diagnostikbefund in vielen Fällen nicht mehr aufgeführt (79, 80). Die Interpretation von VUS-Varianten stellt häufig eine Herausforderung dar (80). Von besonderer Bedeutung ist daher die Bewertung im klinischen Kontext und die interdisziplinäre Diskussion zwischen Klinikern und Humangenetikern (79).

1.2. Therapieoptionen IL-1 vermittelter AID

Zur Therapie der IL-1 AID sind heute je nach Erkrankung verschiedene Medikamente zugelassen, welche die überschießende Entzündungsreaktion hemmen und zu einer Remission führen sollen, sodass Langzeitschäden verhindert werden und die Lebensqualität der Betroffenen erhalten bleibt. Die Therapieziele werden im Rahmen der ‚Treat-to-Target‘ (T2T-) Strategien festgelegt, an denen sich anschließend das therapeutische Management orientiert (s. Abschnitt 1.3.3.).

1.2.1. Colchicin

Colchicin ist das Alkaloid der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*) und wird schon seit vielen Jahrhunderten als Heilmittel, unter anderem bei Gicht, angewendet (81, 82). Colchicin hat eine Halbwertszeit von 20-40 Stunden und bei oraler Applikation eine stark variierende Bioverfügbarkeit von 24-88% der verabreichten Dosis (83, 84). Ein Grund hierfür scheint die Wirkung von Colchicin auf das intestinale sowie hepatische Isoenzym Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und auf das Membranprotein P-Glykoprotein zu sein, deren Expression interindividuell variieren kann (85). Die antiinflammatorische Wirkung von Colchicin beruht auf mehreren unterschiedlichen Mechanismen, sowohl auf Zell- als auch auf Transkriptionsebene (86). Zum einen kommt es durch Bindung an Tubulin zu Colchicin-Tubulin Komplexen, welche die Polymerisation von Mikrotubuli stören und so die Funktionalität diverser Zellen beeinträchtigen (87). Durch Depolymerisation von Mikrotubuli wird die durch das Pyrin-Inflammasom vermittelte Caspase-1-Aktivierung vermindert und somit die Sekretion von IL-1 β und IL-18 reduziert (88). Auch die Ausschüttung von TNF α wird gedrosselt (89). Darüber hinaus scheint es eine von der Interaktion mit den Mikrotubuli unabhängige Wirkung von Colchicin auf Caspase-1 und somit auf die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine zu geben (90). Weitere antientzündliche Mechanismen sind eine Inhibition der Neutrophilenwanderung aus den Blutgefäßen zum Ort der Entzündung und die Suppression, der durch neutrophile Granulozyten produzierten und freigesetzten Superoxide (91, 92).

Bei Patienten mit FMF beschrieb Goldfinger 1972 eine Abnahme der Krankheitsaktivität unter Therapie mit Colchicin (93). Inzwischen ist Colchicin nicht nur Therapie der Wahl bei FMF, sondern findet auch breite Anwendung bei Patienten mit anderen Formen einer AID (94). Dennoch erhielt Colchicin die Zulassung zur Behandlung von Gicht und FMF durch die amerikanische U.S. Food and Drug Administration (FDA) erst 2009. In Deutschland ist seit 2017 Colchicin Tiofarma als erstes Colchicinpräparat für die Indikation eines FMF zugelassen (95). Gemäß der 2016 veröffentlichten European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Richtlinien sollte bei Kindern unter dem 5. Lebensjahr eine Colchicintherapie mit einer Dosis von 0,5mg täglich per os (p.o.) begonnen werden, bei Kindern zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr mit einer Dosis von 0,5-1mg täglich p.o.; Kinder über dem 10. Lebensjahr sowie Erwachsene sollten die Therapie mit einer Dosis von 1mg Colchicin täglich p.o. beginnen. Je nach Krankheitsaktivität oder bei bereits vorliegenden Komplikationen, wie einer Amyloidose, sind auch höhere Startdosen möglich. Als maximale Dosierung werden 2mg für Kinder unter 12 Jahren und 3mg für Kinder über 12 Jahren und Erwachsene empfohlen (96). In diesen Dosierungen sind schwerwiegende Nebenwirkungen selten.

Bei ca. 5-10% der Patienten treten jedoch auch schon bei Einnahme der empfohlenen Dosis Nebenwirkungen auf. Diese betreffen insbesondere den Gastrointestinaltrakt und umfassen Durchfälle, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Auch Transaminasenerhöhungen sind möglich (84, 97). Colchicin hat eine geringe therapeutische Breite, kann bei Überdosierung toxisch wirken und ein Cholera-ähnliches Krankheitsbild verursachen, das mit schwerster Dehydratation, Schock und Multiorganversagen einhergeht (84, 98). Hierbei ist besonders zu beachten, dass eine Intoxikation durch Drug-Drug Interaktionen hervorgerufen werden kann. Da Colchicin maßgeblich über CYP3A4 metabolisiert wird, ist es wichtig, eine Kombinationstherapie mit Medikamenten, die dieses Enzym inhibieren (CYP3A4 Inhibitoren/ GP-1 Inhibitoren) zu vermeiden, um einem übermäßigen Anstieg des Colchicinspiegels im Blut entgegenzuwirken. Ist eine solche Medikation unabdingbar, sollte die Colchicindosis angepasst werden (99).

1.2.2. Interleukin-1 Inhibitoren

Wie bereits eingangs beschrieben, spielt IL-1 eine zentrale Rolle bei den IL-1 AID. Eine Hemmung, Blockade oder Neutralisierung des IL-1 sind daher effektive Therapieoptionen (100, 101).

1.2.2.1. Anakinra (Kineret®)

Bei Anakinra handelt es sich um einen rekombinanten, humanen IL-1 Rezeptor Antagonisten (IL-1Ra), der die Aktivität von IL-1 α und IL-1 β blockiert, indem er um die Bindung am IL-1 Rezeptor konkurriert und so die Signalübertragung hemmt. Es hat eine kurze Halbwertszeit von vier bis sechs Stunden (102). Anakinra ist durch die FDA und die europäische European Medicines Agency (EMA) zugelassen für Kinder mit der Diagnose eines CAPS oder FMF ab dem 8. Lebensmonat und einem Körpergewicht von mindestens 10kg (103, 104). Als ZNS-gängiges Medikament ist es insbesondere für die Behandlung von CINCA /NOMID von Bedeutung (105). Empfohlen wird bei Kindern mit FMF oder CAPS und einem Körpergewicht unter 50kg täglich 1-2mg pro Kilogramm Anakinra subkutan (s.c.) als Startdosis, bei einem Körpergewicht über 50kg täglich 100mg s.c. Unerwünschte Nebenwirkungen unter Therapie beschränken sich meist auf Lokalreaktionen an der Einstichstelle (104).

1.2.2.2. Riloncept (Arcalyst®)

Riloncept ist ein dimeres Fusionsprotein, das die Signalwirkung von IL- β hemmt, indem es das Zytokin „einfängt“. Es erwies sich in verschiedenen Studien bei Patienten mit CAPS als wirksam (106, 107). Riloncept erhielt 2008 eine Zulassung durch die amerikanische FDA unter dem Orphan Drug Status für die Behandlung von CAPS bei Patienten ab dem 12. Lebensjahr (108), 2009 folgte die Zulassung durch die EMA. Heute ist Riloncept jedoch in der EU nicht mehr zugelassen (109).

1.2.2.3. Canakinumab (Ilaris®)

Bei Canakinumab handelt es sich um einen monoklonalen anti-IL-1 β - Antikörper, der IL-1 β bindet und so die Bindung des Zytokins an den IL-1 Rezeptor

verhindert. Es hat eine vergleichsweise lange Halbwertszeit von ca. 21-28 Tagen (110). Die s.c. Anwendung von Canakinumab wurde erstmals 2009 sowohl durch die FDA als auch durch die EMA für Kinder ab dem 2. Lebensjahr und Erwachsene zugelassen (111, 112). Für die IL-1 AID ist es als Erstlinientherapie für die Behandlungsindikationen CAPS, MKD und TRAPS zugelassen, als Zweitlinientherapie bei FMF im Falle von Colchicinintoleranz oder -resistenz. Als Startdosierungen für die verschiedenen IL-1 AID wird durch die EMA Folgendes empfohlen (112):

Tabelle 4: Initialdosierung von Canakinumab nach (112)

Erkrankung	Intervall	Dosis ab 7,5kgKG	Dosis von 15 - 40kgKG	Dosis ab 40kgKG
TRAPS/MKD	<i>Alle 4 Wo</i>	<i>2mg/kgKG</i>	<i>2mg/kgKG</i>	<i>150mg</i>
FMF	<i>Alle 4 Wo</i>	<i>2mg/kgKG</i>	<i>2mg/kgKG</i>	<i>150mg</i>
CAPS	<i>Alle 8 Wo</i>	<i>4mg/kgKG</i>	<i>2mg/kgKG</i>	<i>150mg</i>

Abkürzungen: MKD: Mevalonatkinase-Defizienz, TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom, FMF: familiäres Mittelmeerfieber, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, mgkg/KG: Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht

2021 wurden basierend auf der Krankheitsaktivität und dem klinischen Phänotyp spezifische Empfehlungen für das CAPS publiziert. Die Dosierungsempfehlung liegt demnach für Kinder bis zu einem Körpergewicht von 40kg bei 2-8mg/kgKG. Bei einem Gewicht über 40kg und bei Erwachsenen werden 150mg-600mg Canakinumab empfohlen. Das empfohlene Applikationsintervall beträgt für FCAS und MWS acht Wochen, für CINCA/NOMID vier Wochen (113).

Die Behandlung mit Canakinumab hat sich in zahlreichen Studien als wirksam und gut verträglich erwiesen. Als häufigste Nebenwirkung wird eine Infektanfälligkeit beschrieben (114-116).

1.2.3. Andere Therapieoptionen

Manche Patienten mit IL-1 AID sprechen auf die beschriebenen und zugelassenen Therapieoptionen nur unzureichend an. Unter bestimmten Voraussetzungen kann dann ein individueller Heilversuch, meist im Off-Label-Use, mit Biologika erfolgen, deren Zulassung für andere Indikationen vorliegt.

1.2.3.1. Interleukin-6 Inhibitoren

IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das von verschiedenen Zellen des Immunsystems freigesetzt wird und eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen spielt (117). IL-6 Inhibitoren, wie z.B. Tocilizumab, werden in Betracht gezogen, wenn durch andere Therapien keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden konnte, da Tocilizumab in verschiedenen Fallberichten eine gute Wirkung erzielte (118-121). Henes et al. veröffentlichten kürzlich eine randomisierte, kontrollierte Phase II Studie mit vielversprechenden Ergebnissen zur Therapie mit Tocilizumab bei colchicinresistentem FMF (122). Tocilizumab kann intravenös (i.v.) oder s.c. injiziert werden und ist unter anderem zur Behandlung der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) in der EU seit 2009 zugelassen. Bei Kindern wird bei i.v. Verabreichung eine Dosis von 12mg/kgKG bis zu einem Körpergewicht von 30kg empfohlen, ab einem Gewicht von 30kg eine Dosis von 8mg/kgKG. Für die s.c. Therapie stehen Fertigspritzen mit einer Standarddosierung von 162mg zur Verfügung, die abhängig vom Gewicht des Kindes und der Behandlungsindikation alle 1-3 Wochen verabreicht wird. Die häufigsten Nebenwirkungen beinhalten eine Einschränkung der Leberfunktion mit Transaminasenerhöhungen, Veränderungen des Blutbildes mit Leuko- und Neutropenie sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit (123, 124).

1.2.3.2. Tumornekrose-Faktor-Inhibitoren

TNF- α ist ein Zytokin, das vielfältige Funktionen erfüllt. Es wirkt unter anderem proinflammatorisch und ist von Bedeutung für die Einleitung der Apoptose einer Zelle (125). Zur Blockade von TNF- α gibt es zum einen die monoklonalen Antikörper Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab, zum anderen das Rezeptoranalogen Etanercept. Für die AID haben TNF-Blocker eine untergeordnete Bedeutung. Eine Indikation besteht allerdings bei Patienten mit FMF und assoziierter Sakroiliitis (126). Darüber hinaus kann Etanercept bei TRAPS wirksam sein (127). Die Auswertung des Eurofever Registers durch Ter Haar et al. ergab jedoch, dass eine komplette Remission unter Etanercept nur bei einem Drittel der Patienten erreicht wurde (100).

1.2.3.3. Experimentelle Ansätze

Pathophysiologisch spielt bei der Gicht ebenso wie bei den IL1- AID eine Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms mit konsekutiver Ausschüttung des proinflammatorischen IL- β eine maßgebliche Rolle (90, 128). Bei diesem Krankheitsbild gibt es aussichtsreiche Forschung zu oral verfügbaren Medikamenten, die zu einer Inhibition des NLRP3-Inflammasoms führen können (129, 130). Analog zu Colchicin, welches zunächst nur eine Zulassung für die Behandlung der Gicht hatte, ist es denkbar, dass Medikamente, die sich bei Gicht als wirksam erweisen, in Zukunft auch für die IL-1 AID zur Zulassung gelangen. Darüber hinaus zeigen neue Ansätze zur Inhibition des NLRP3-Inflammasoms bei CAPS „ex-vivo“ vielversprechende Ergebnisse (131).

1.3. Management von IL-1 AID

1.3.1. Monitoring der Krankheitsaktivität

Das regelmäßige Monitoring der Krankheitsaktivität ist von großer Bedeutung, um die Therapie gegebenenfalls rechtzeitig umstellen oder eskalieren zu können, bevor es zu schwerwiegenden Langzeitfolgen kommt.

1.3.1.1. Autoinflammatory Diseases Activity Index und Autoinflammatory Disease Damage Index

Ein Bestandteil des Monitorings bei den IL-1 AID ist der Einsatz des 2014 durch Piram et al. validierten Patientenbeschwerdetagebuchs AIDAI (Autoinflammatory Diseases Activity Index). Geführt wird der AIDAI durch die Patienten bzw. deren Eltern, indem an jedem Tag des Monats eingetragen wird, ob ein Symptom wie z.B. Fieber besteht (gekennzeichnet durch die Ziffer 1) oder nicht (gekennzeichnet durch die Ziffer 0). Hieraus kann ein Score berechnet werden, der bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität Hilfestellung bietet und somit die Entscheidung, ob eine Re-Evaluation der Therapie notwendig ist, stützen kann (132). Ein verlässliches Instrument zur Evaluierung der krankheitsbezogenen Organschädigung bei den IL-1 AID ist der Autoinflammatory Disease Damage Index (ADDI) (133).

1.3.1.2. Physician Global Assessment und Patient/Parent Global Assessment

Beim Physician Global Assessment (PGA) und Patient/Parent Global Assessment (PPGA) erfolgt die Einschätzung der Krankheitsaktivität auf der visuellen Analogskala (VAS) durch die Angabe der Zahlen null (keinerlei Aktivität) bis zehn (maximale Aktivität). Der PGA wird durch den Arzt erhoben, der PPGA wird durch den Patienten bzw. im Falle jüngerer pädiatrischer Patienten durch die Eltern angegeben.

1.3.1.3. Laborparameter (C-reaktives Protein, Serum Amyloid A)

Zum Monitoring und zur Objektivierung der Krankheitsaktivität sowie zur Detektion einer möglicherweise subklinisch vorhandenen Krankheitsaktivität haben sich das C-reaktive Protein (CrP) und SAA etabliert. Darüber hinaus können S-100-Proteine eingesetzt werden. Beim CrP und SAA handelt es sich um akute-Phase-Proteine, die im Rahmen von Entzündungsprozessen ansteigen (134). Das CrP ist im klinischen Alltag ein wichtiger Verlaufsparemeter, um die Dynamik von Entzündungsprozessen beurteilen zu können. Es wird nach Stimulation durch Zytokine, vor allem durch IL-6 und IL-1, aus den Hepatozyten freigesetzt, kann innerhalb kurzer Zeit um ein Vielfaches ansteigen und hat eine Halbwertszeit im Plasma von 19 Stunden (135, 136). Auch SAA wird nach Stimulation durch Zytokine in der Leber synthetisiert und ist ein sehr dynamischer geschlechter- und altersunabhängiger Entzündungsparameter, der innerhalb von 24 Stunden um das 1000fache ansteigen kann (137). Bei anhaltend erhöhter SAA-Produktion und Sezernierung kann es zu einer AA-Amyloidose kommen, einer gefürchteten Krankheitskomplikation der IL-1 AID (45, 138). Insbesondere für das Monitoring von subklinischer Entzündung kommt dem SAA bei IL-1 AID ein großer Stellenwert zu. Bei Patienten mit FMF waren in einer Studie von Lachmann et al. CrP und SAA selbst im beschwerdefreien Intervall im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zum Teil erhöht (139). Dies unterstreicht die Relevanz der regelmäßigen Bestimmung dieser Werte bei den IL-1 AID.

1.3.2. Treat-to-Target-Strategien

Durch den Einsatz von Zytokin-neutralisierenden biologischen Disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) hat sich in den letzten Jahren nicht nur das Outcome bei autoimmunologischen rheumatischen Erkrankungen, sondern auch bei den IL-1 AID verbessert (140-144). Die Möglichkeit einer selektiven medikamentösen Inhibition von Zytokin-vermittelten Inflammationswegen hat die Entwicklung von T2T-Strategien in der Rheumatologie und seit kurzem auch bei IL-1 AID ermöglicht (142, 145-147). 2020 wurden im Rahmen der deutschen ‚PRO-KIND‘ (PROjekte zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der KINDerrheumatologie)-Initiative T2T-Consensus Therapiepläne für CAPS, TRAPS und MKD veröffentlicht (148). Für das FMF erschienen solche Therapiepläne im September 2023 (149). Die Schlüsselkomponente der T2T-Strategien ist die Definition eines Therapieziels wie Remission bzw. Erreichen der niedrigsten Krankheitsaktivität und die regelmäßige Evaluation, ob dieses Ziel erreicht worden ist (147). Im Falle eines nicht erreichten Behandlungsziels sind dann Anpassung der Medikation (z.B. Änderung der Dosierung, Kombination von Medikamenten oder Medikamentenwechsel) zu erwägen (147-150). Ein standardisiertes Monitoring der Krankheitsaktivität ist daher unabdingbar für die Umsetzung von T2T-Strategien (148, 149).

1.4. Prognose von IL-1 AID

Analog zu anderen chronischen Erkrankungen bedeutet eine IL-1 AID sowohl für die betroffenen Patienten als auch für die Familienangehörigen eine lebenslange Herausforderung. Insbesondere bei Kindern ist eine unkontrollierte entzündliche Aktivität bei IL-1 AID nicht nur mit gestörtem Wachstum und negativen Auswirkungen auf die Entwicklung assoziiert, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für Depressionen, Angststörungen, sozialer Isolation und somit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (151-153). Dabei betreffen die psychosozialen Krankheitsfolgen nicht nur das erkrankte Kind, sondern die ganze Familie. Bei hoher Krankheitsaktivität können zudem soziökonomische Probleme entstehen, da ggf. ein Elternteil seine Berufstätigkeit aufgeben muss.

Toplak et al. berichteten 2012 in einer Analyse des Eurofever-Registers von diagnostischen Verzögerungen von im Median 7,3 Jahren (154). Die Diagnose einer AID wird heute zwar zunehmend früher gestellt, jedoch kommt es weiterhin zu teils erheblichen Diagnoseverzögerungen (155). Eine möglichst frühe Diagnosestellung und eine effektive Therapie ist jedoch unabdingbar, um Morbidität, Mortalität und psychosoziale Krankheitsfolgen bei den IL-1 AID zu verhindern und eine möglichst hohe Lebensqualität und Teilhabe am gesellschaftlichen Leben der Betroffenen zu erreichen.

1.5. Fragestellung und Ziel der Dissertation

Die unkontrollierte Krankheitsaktivität einer AID führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Auch ist bekannt, dass Patienten mit schweren Krankheitsverläufen oder Kinder häufig deutlich höhere Dosen eines IL-1-Inhibitors benötigen um eine Remission zu erreichen, als dies im Allgemeinen zur Kontrolle der Krankheitsaktivität nötig ist (114). Um Folgeschäden zu vermeiden und allen Patienten eine gute Lebensqualität zu ermöglichen, sollte das therapeutische Management auf eine Remission oder eine minimale Krankheitsaktivität abzielen. Bisher gibt es keine Daten, die longitudinal das Therapiemanagement und das Outcome bei IL-1 AID beschreiben. Diese Daten sind dringend notwendig, um Erkenntnisse betreffend eines Krankheitsaktivität angepassten therapeutischen Managements zu gewinnen.

Das Ziel dieser Dissertation ist daher, das therapeutische Management in Abhängigkeit zur Krankheitsaktivität bei pädiatrischen Patienten, welche die Klassifikationskriterien für FMF, CAPS, TRAPS, oder MKD erfüllen, in Hinblick auf Einsatz, Dosierung und Therapieanpassungen sowie das Therapie-Outcome zu analysieren.

Durch die Analyse des bisherigen Therapiemanagements von IL-1 AID-Patienten am autoinflammation reference center Tübingen (arcT) sollen Erkenntnisse zur klinischen Umsetzung und bisherigen Therapiepraxis vor Veröffentlichung der T2T-Empfehlungen gewonnen werden. Mit diesen Informationen wird die Notwendigkeit gezielter, in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität getroffener Therapieanpassungen bewertet. Zudem wird ein Vergleich mit Analysen nach Veröffentlichung der T2T-Strategien ermöglicht. So können Schlüsselaspekte in Bezug auf Therapieanpassungen und Prognosefaktoren für das Outcome ausgearbeitet und in der Optimierung eines personalisierten Managements berücksichtigt werden.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Diese retrospektive, longitudinale, monozentrische Beobachtungsstudie untersucht den Verlauf der Krankheitsaktivität und den Effekt von Therapieanpassungen bei Patienten mit IL-1 AID. Zwischen dem 01.01.2016 bis zum 31.12.2019 wurden Kinder und Jugendliche im Alter ≤ 18 Jahre mit Erstvorstellung in der Kinderklinik, Abteilung pädiatrische Rheumatologie/arcT des Universitätsklinikums Tübingen und einer Diagnose von FMF, CAPS, TRAPS oder MKD FMF eingeschlossen, wenn sie (i) die Klassifikationskriterien nach Gattorno et al. (76) oder im Falle von FMF und CAPS alternativ die Diagnosekriterien (36, 74) erfüllten und (ii) eine Behandlung am arcT mit Colchicin, IL-1 Inhibition, IL-6 Inhibition und/oder TNF- α Inhibition erhielten.

Patienten, die unter einem Jahr in Behandlung am arcT waren bzw. solche mit weniger als drei dokumentierten klinischen Routinevisiten im Studienzeitraum, wurden ausgeschlossen. Die Datenerhebung in dieser Studie erfolgte bei jedem Patienten für (i) die Baseline-Visite, definiert als Erstvorstellung, (ii) die Follow-up Visiten, definiert als 3-6 monatliche klinische Verlaufskontrollen während des Studienzeitraums und (iii) die letzte Visite, definiert als die zuletzt dokumentierte klinische Routinevisite im Studienzeitraum (31.12.2019).

Die demographischen Merkmale der eingeschlossenen Patienten, Daten zum Krankheitsverlauf (Symptombeginn, Datum der Diagnosestellung), der Krankheitsaktivität, der Therapie (Medikament, Dosierung, Frequenz), zum klinischen Phänotyp und zum Genotyp wurden aus dem standardisierten elektronischen Dokumentationssystem „Arthritis und Rheumatologie, Dokumentation und Informationssystem“ (ARDIS) für die Visiten extrahiert und verschlüsselt in einem studienspezifischen Rohdatenblatt bearbeitet. Die Einordnung des Genotyps erfolgte für die Genvarianten gemäß den ACMG Klassifikationskriterien (80), nachdem anhand der Datenbank Infevers (156) die Pathogenität der Varianten überprüft wurde. In den Subanalysen wurden pathogen oder wahrscheinlich pathogen klassifizierte Genvarianten als „pathogen“ zusammengefasst. Für bestimmte Subanalysen bei FMF wurden die

pathogenen Varianten weiterhin hinsichtlich Hetero- bzw. Homozygotie, bzw. einer Compound heterozygoten Variante unterteilt. Patienten mit einer FMF-, CAPS-, TRAPS- oder MKD-Diagnose durch den Kliniker, trotz fehlender Genanalyse, fehlendem Nachweis einer Genvariante oder bei Nachweis einer als wahrscheinlich benigne oder benigne klassifizierten Genvariante wurden in Subanalysen als „klinisch diagnostiziert/klinische Diagnose“ zusammengefasst. Der Prüfplan wurde der Ethik-Kommission zur Beratung vorgelegt und am 23.02.2021 unter der Projektnummer 050/2021BO2 bewilligt.

2.2. Datenmanagement, Umgang mit „missing data“

In einem Screening-Enrollment-log wurde jedem Patienten eine Subjekt-Identifikationsnummer (ID) zugewiesen. Die Daten wurden anschließend verschlüsselt über die Subjekt-ID in dem studienspezifischen elektronischen Datenblatt erfasst. Wurden laborchemische Untersuchungen extern vor oder nach der Visite durchgeführt und nicht im Rahmen der Routinevisite am arcT, so wurden diese Laborwerte für die Erfassung der laborchemischen Entzündungsaktivität verwendet, sofern sie maximal eine Woche vor oder nach Vorstellung erhoben wurden. Im Falle anderer Einheiten (unterschiedliche Referenzwerte) wurden diese in die definierten Maßeinheiten (mg/dl bzw. mg/l) umgerechnet.

2.3. Erfassung der Therapie und Definition Therapieanpassung

In dieser Studie wurden in jeder Visite für Colchicin, die IL-1 Inhibitoren Canakinumab und Anakinra, für den IL-6 Inhibitor Tocilizumab und für die TNF Inhibitoren Adalimumab und Etanercept die Dosis, Applikationsfrequenz und Applikationsroute erfasst. Wurde die Dosis im Vergleich zur Vorvisite pro mg/kg erhöht, so wurde dies als Dosiserhöhung definiert, eine Reduktion der Medikamentendosis in mg/kg als Dosisreduktion. Eine Verkürzung des Applikationsintervalls zwischen den Visiten wurde als Frequenzerniedrigung definiert, eine Verlängerung des Applikationsintervalls als Frequenzerhöhung. Darüber hinaus wurde der Beginn einer medikamentösen Therapie sowie ein Medikamentenwechsel erhoben. Als Grundlage zur Beurteilung einer

Verwendung im In-Label- bzw. Off-Label-Use wurden die Zulassungsdaten der EMA herangezogen, bzw. im Fall von Colchicin die Zulassungsdaten der FDA.

2.4. Erfassung und Definition der Krankheitsaktivität

Zur Erfassung der Krankheitsaktivität wurden der PGA und der PPGA (VAS 0–10cm, 0: keine Krankheitsaktivität, 10: maximale Krankheitsaktivität), sowie das CrP und SAA verwendet. Angelehnt an bereits publizierte Studien und deren Cut-off-Parameter (143, 148, 157-159) wurde in dieser Studie die Krankheitsaktivität als Konglomerat aus dem PGA und den Entzündungsparametern (SAA/ CrP) als minimal, moderat oder schwer definiert (siehe Tabelle 5). Sollte in einer Visite kein CrP oder SAA vorhanden gewesen sein, wurde die Definition nur basierend auf dem PGA vorgenommen. Im Falle eines unauffälligen Labors bei gleichzeitig hohem PGA wurde der PGA als führender Parameter für die Einordnung der Krankheitsaktivität verwendet.

Tabelle 5: Definition der Krankheitsaktivität

Krankheitsaktivität	PGA	+ CrP/SAA
<i>Minimal</i>	<i>PGA ≤ 2cm</i>	<i>+CRP < 1.5mg/dl und/oder SAA < 30mg/l</i>
<i>Moderat</i>	<i>PGA > 2-5cm</i>	<i>+CRP ≥ 1.5 < 2.5mg/dl und/oder SAA ≥ 30 < 50mg/l</i>
<i>Schwer</i>	<i>PGA > 5cm</i>	<i>+CRP ≥ 2.5mg/dl und/oder SAA ≥ 50mg/l</i>

Abkürzungen: PGA: Physician Global Assessment, CrP: C-reaktives Protein, SAA: Serum Amyloid A, mg: Milligramm, l: Liter, dl: Deziliter

2.5. Primäres Studienziel

Das primäre Studienziel dieser Dissertation war es, die Therapieanpassungen in Hinblick auf die Krankheitsaktivität bei pädiatrischen Patienten mit IL-1 AID zu erfassen, um die Bedeutung des therapeutischen Managements für das Therapie-Outcome zu untersuchen.

2.6. Sekundäre Studienziele

Die Sekundären Studienziele waren zu untersuchen:

- (i) ob die Krankheitsaktivität und die Therapieanpassungen in Abhängigkeit vom Genotyp (pathogene Varianten versus VUS) variieren bzw. abhängig davon, ob die Diagnose nur klinisch gestellt wurde.
- (ii) ob die Krankheitsaktivität und die Therapieanpassungen bei FMF in Abhängigkeit von Vorliegen einer heterozygoten, homozygoten oder compound heterozygoten pathogenen Variante variieren.
- (iii) ob und wie sich PGA, PPGA und die Entzündungsparameter CrP und SAA nach erfolgter Therapieeskalation verändern.
- (iv) ob und wie PPGA und PGA sich im Vergleich von erster zu letzter Studienvisite in Hinblick auf die Gesamtkohorte und in den IL-1 AID-Subgruppen unterscheiden.
- (v) ob es Dosierungsunterschiede innerhalb der gewählten Medikamentengruppe in Bezug auf den Genotyp gibt.
- (vi) inwiefern die verschiedenen Medikamentengruppen zwischen den IL-1 AID zum Therapiebeginn und zur letzten Studienvisite in Bezug auf
 - a) Häufigkeit des Präparats,
 - b) notwendiger Kombinationstherapien,
 - c) In/Off-Label-Use variieren.

2.7. Statistische Auswertung

Zur elektronischen Datenerfassung und statistischen Datenanalyse wurde das Programm Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet sowie SPSS 28.0.1.1. (IBM Corporation, Statistics for Windows, 2021, Armonk, NY, USA) und das Statistikpaket STATA 12.1 (StataCorp LLC, College Station, USA).

Die Verteilung der untersuchten Parameter wurde mit deskriptiven Statistiken dargestellt. Kategoriale Merkmale sind als absolute Zahlen in Prozentwerten am Gesamtkollektiv angegeben. Stetige Merkmale sind, sofern sie normalverteilt waren, als Mittelwerte und Standardabweichung (SD) aufgezeigt. Bei schiefen

Verteilungen werden sie als Median und Interquartilsabstände (IQR, 25. und 75. Perzentil) angegeben. Die definierten Outcomes wurden zu jeder Visite bestimmt. In den Längsschnittdaten wurden Therapiewechsel bzw. Dosisanpassungen zur Vorvisite berechnet. Die Dosierung im Zeitverlauf wurde als Median und maximale Dosis pro Patient dargestellt.

Die Veränderung der klinischen Parameter zur Beschreibung der Krankheitsaktivität (PGA, PPGA, CrP, SAA) wurde mittels gemischter generalisierter linearer Modelle unter Adjustierung des Ausgangswertes zur ersten Erhebung analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

Ob es in der Bewertung der Krankheitsaktivität durch PGA bzw. PPGA einen signifikanten Unterschied gibt, wurde mittels eines t-tests für verbundene Stichproben untersucht. Dieser Test hat eine hohe Teststärke, ist relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme und wurde verwendet, da die Stichprobengröße bei $n > 30$ lag und nur eine geringe Varianz der Werte bestand (160-162). Die verwendete Nullhypothese war, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Werten gibt. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ vorausgesetzt.

3. Ergebnisse¹

3.1. Stichproben-Charakteristika

In diese Studie wurden 56 Patienten eingeschlossen, von denen 19 (34%) weiblich waren. Die häufigste Diagnose war mit 46/56 Patienten (82%) FMF, gefolgt von der Diagnose CAPS bei neun Patienten (16%; Subgruppen: 8/9 MWS, 1/9 FCAS) und TRAPS bei einem Patienten (2%).

Das mediane Alter bei Symptombeginn war 2.5 Jahre (IQR 0.5; 4.1). Bei Erstdiagnose waren die Patienten im Median 4.9 Jahre alt (IQR 3.0; 7.7). Die Dauer zwischen Symptombeginn und der Diagnosestellung betrug im Median 24.0 Monate (IQR 6.5; 41.3).

Das mediane Follow-up der untersuchten Kohorte betrug 2.1 Jahre (IQR 1.4; 2.7) und beinhaltete 361 Visiten.

Eine pathogene/wahrscheinlich pathogene Genvariante lag bei 28/56 (50%) der Patienten vor, eine VUS bei 11/56 (20%). Bei 17/56 (30%) wurde die Diagnose klinisch, im Falle eines FMF basierend auf den 2009 durch Yalcinkaya veröffentlichten Diagnosekriterien bzw. für CAPS basierend auf den 2016 durch Kümmerle-Deschner veröffentlichten Diagnosekriterien, gestellt. Die demographischen und genetischen Merkmale der untersuchten Stichprobe zeigt Tabelle 6.

¹ Ein Teil der Ergebnisse wurde bereits vorab im ‚Journal of Clinical Medicine‘ veröffentlicht (163) und als Poster im Rahmen der 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR). Berlin, 31.08.-03.09.2022. präsentiert (164).

Tabelle 6: Demographische und genetische Merkmale

	Gesamt n=56	FMF n=46	CAPS n=9	TRAPS n=1
<u>Demographische Merkmale</u>				
Weiblich, n (%)	19 (34)	17 (37)	2 (22)	0
Symptombeginn (Alter in Jahren), Median (IQR)	2.5 (0.5; 4.1)	2.9 (1.6; 4.7)	0.3 (0.2; 0.5)	2.7 (2.7; 2.7)
Diagnosestellung (Alter in Jahren), Median (IQR)	4.9 (3.0; 7.7)	5.1 (3.6; 7.5)	2.8 (1.9; 4.5)	12.9 (12.9; 12.9)
Dauer Symptom- beginn zu Diagnose (in Monaten), Median (IQR)	24 (6.5; 41.3)	22.9 (6.3; 39.5)	27.6 (16.8; 48.3)	123.2 (123.2; 123.2)
<u>Genetische Varianten</u>				
pathogen/ wahrscheinlich pathogen, n (%)	28 (50)	25 (54)	2 (22)	1 (100)
VUS, n (%)	11 (20)	4 (9)	7 (78)	0
Keine Varianten, n (%)	17 (30)	17 (37)	0	0

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, IQR: interquartile range, FMF: familiäres Mittelmeerfieber, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom, VUS: Variante unklarer Signifikanz. Tabelle in Anlehnung an (163)

Tabelle 7 zeigt, welche verschiedenen Genvarianten in der untersuchten Stichprobe vorhanden waren sowie das Vorliegen einer Homozygotie bzw. Heterozygotie.

Tabelle 7: Genvarianten in der Studienpopulation

	Varianten	Heterozygot	Homozygot/ Compound heterozygot
<u>FMF</u>			
n=46		n=21	n=8
Pathogen/wahrscheinlich pathogen n=25	M694V, V726A, M680Ile, K695N	17	8*
VUS n=4	V722M, E14Q, A511V	4	0
<u>CAPS</u>			
n=9		n=9	0
Pathogen/ wahrscheinlich pathogen n=2	E311K, D303N	2	0
VUS n=7	Q703K, V198M	7	0
<u>TRAPS</u>			
n=1		n=1	0
Pathogen n=1	C55R	1	0

*Homozygot: n=4, Compound heterozygot n=4

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, FMF: familiäres Mittelmeerfieber, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom, VUS: Variante unklarer Signifikanz. Tabelle in Anlehnung an (163)

3.2. Primäres Studienziel

3.2.1. Veränderung der Krankheitsaktivität

Im Verlauf des Beobachtungszeitraums kam es bei 36/56 (64%) der Patienten zu einem Anstieg der Krankheitsaktivität. Dabei veränderte sich die Krankheitsaktivität bei 17/36 (47.2%) von minimal zu moderat, bei 12/36 (33.3%) von minimal zu schwer und bei 7/36 (19.5%) von moderat zu schwer. Zwei Anstiege der Krankheitsaktivität während des Studienzeitraums konnten bei 17/56 der Kinder beobachtet werden. Dabei veränderte sich die Krankheitsaktivität bei 13/17 (76.5%) von minimal zu moderat und bei 4/17 (23.5%) von minimal zu schwer. Bei der ersten Visite lag bei 18/56 (32%) der Patienten eine minimale, bei 28/56 (50%) eine moderate und bei 10/56 (18%) eine schwere Krankheitsaktivität vor. Bei der letzten Visite hatten 44/56 (78.6%) der Patienten eine minimale, 10/56 (17.9%) eine moderate und 2/56 (3.6%) eine schwere Krankheitsaktivität (163, 164). Die Veränderung der Krankheitsaktivität von der ersten zur letzten Visite zeigt Abbildung 1.

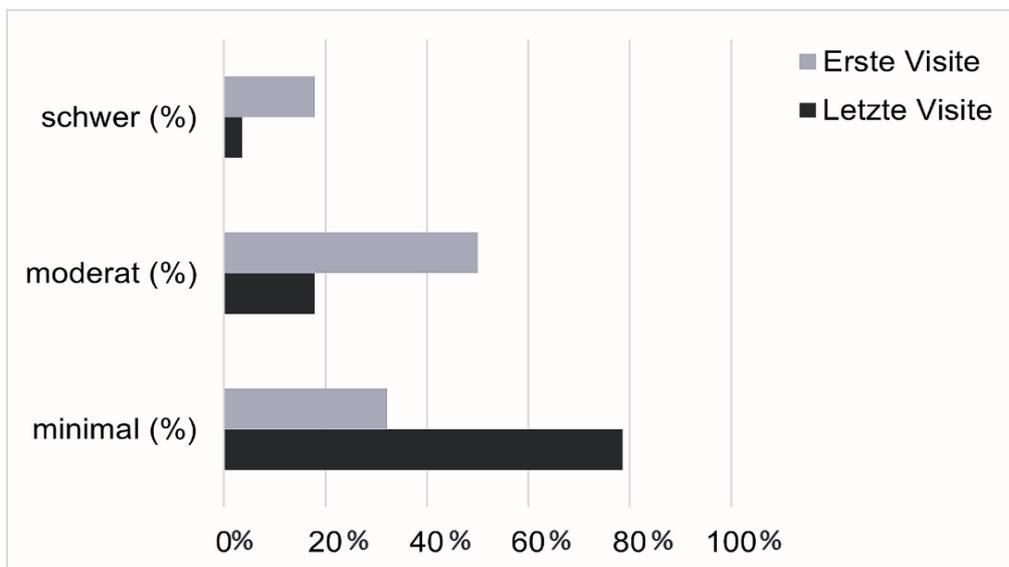


Abbildung 1: Krankheitsaktivität bei erster und letzter Studienvisite (n=56, 100%)

3.2.2. Therapieanpassungen

Eine Medikation erhielten bereits bei der ersten Visite 16/56 (28.6%) der Kinder. Es handelte sich dabei bei 15/16 um eine Colchicin Monotherapie; ein Kind erhielt eine Kombinationstherapie aus Anakinra und Colchicin. Bei der letzten Visite erhielten 46/56 (82.1%) der Patienten eine Medikation. Davon erhielten 42/46 (91.3%) eine Monotherapie, die sich auf Colchicin (n=38), Canakinumab (n=3) und Tocilizumab (n=1) verteilte. Eine Kombinationstherapie mit den Wirkstoffen Tocilizumab und Colchicin bzw. Anakinra und Colchicin bzw. Canakinumab und Colchicin erhielten 4/46 (8.7%) Patienten.

Wie in Abbildung 2 dargestellt, führte der einmalige Anstieg der KA während des Beobachtungszeitraums bei 28/36 (77.8%) der Patienten zu einer Anpassung der Therapie. Dabei wurde bei 19/36 (52.8%) der Kinder eine medikamentöse Therapie mit Colchicin bzw. Canakinumab, Anakinra oder Tocilizumab eingeleitet, bei 4/36 (11.1%) erfolgte ein Wechsel der Medikation. Eine Dosiserhöhung erfolgte bei 5/36 (13.9%) der Patienten.

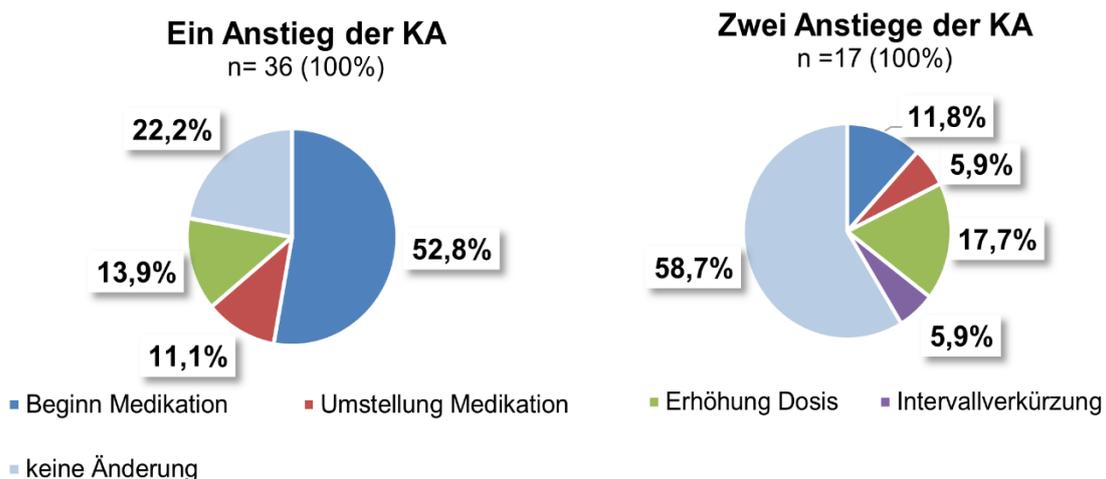


Abbildung 2: Darstellung der Therapieanpassungen (Therapieeskalationen) bei einem bzw. zwei Anstiegen der Krankheitsaktivität (KA) während des Beobachtungszeitraums *Abkürzungen: n=Anzahl der Patienten, bei denen es im Studienzeitraum zu mindestens einem bzw. zwei Anstiegen der Krankheitsaktivität kam. Farblich dargestellt sind die analysierten Modifikationen der Therapie (in %).*

Ein zweiter Anstieg der Krankheitsaktivität führte bei 7/17 (41.3%) Kindern zu einer Therapieanpassung, wie Abbildung 2 zeigt. Dabei wurde bei 2/17 (11.8%) eine medikamentöse Therapie mit Colchicin bzw. Canakinumab, Anakinra oder Tocilizumab eingeleitet; bei 1/17 (5.9%) erfolgte eine Umstellung der Therapie. Die Medikamentendosis wurde bei 3/17 (17.7%) der Kinder erhöht. Bei 1/17 (5.9%) der Patienten erfolgte eine Frequenzverkürzung (163). Bei 10/17 (58.7%) der Kinder wurde keine Änderung der Therapie vorgenommen.

3.3. Sekundäre Studienziele

3.3.1. Potenzielle genetische Einflussfaktoren auf die Krankheitsaktivität und Therapieanpassungen

Die Analyse des Einflusses des Genotyps (Tabelle 6 und 7) auf die Krankheitsaktivität zeigt, bezogen auf die Gesamtstichprobe, dass es bei den Patienten mit pathogenen Varianten (19/28, 67.9%) und VUS (7/11, 63.6%) häufiger zu mindestens einem Anstieg kam als bei den Patienten mit rein klinischer Diagnose (9/17, 31.1%). Bei Vorliegen einer pathogenen Variante kam es meist zum Übergang von moderater zu schwerer Krankheitsaktivität. Die Zunahme der Krankheitsaktivität führte in allen drei Subgruppen zu einer Therapieeskalation (Appendix 6.1., Tabelle 11).

3.3.1.1. Hetero-/Homozygotie und pathogene Genvarianten bei FMF

Insgesamt hatten 17 der 46 FMF-Patienten eine heterozygote wahrscheinlich pathogene oder pathogene genetische Variante. Acht FMF-Patienten hatten homozygote wahrscheinlich pathogene oder pathogene Varianten (vier Patienten homozygot, vier Patienten compound heterozygot; s. Tabelle 7). Zu einer Veränderung hin zu einer schweren Krankheitsaktivität kam es bei allen vier Patienten mit einer homozygot pathogenen Genvariante (100%). Ein solcher Anstieg auf eine schwere Krankheitsaktivität ließ sich bei den übrigen FMF-Patienten seltener beobachten (heterozygot: 58.4%, compound heterozygot: 50%). Basierend auf der Veränderung der Krankheitsaktivität kam es bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Therapieeskalation (Anhang 6.1., Tabelle 12).

3.3.1.2. Pathogenität der Varianten und Verlauf der Krankheitsaktivität nach Therapieeskalation

Bei 47/56 (83.9%) der Patienten kam es im Studienzeitraum zu einer Therapieeskalation. Diese betraf 7/9 (77.8%) der Patienten mit CAPS, 39/46 (84.8%) der Patienten mit FMF sowie den Patienten mit TRAPS. Eine pathogene/wahrscheinlich pathogene Genvariante lag bei 24/47 (51.1%), eine VUS bei 9/47 (19.1%) und eine klinisch gestellte Diagnose bei 14/47 (29.8%) vor. Abbildung 3 zeigt die Veränderung des PGA in Hinblick auf das Vorliegen einer pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Genvariante, einer VUS oder einer klinischen Diagnose für die gesamte Studienpopulation ausgehend von der Visite der Therapieeskalation, im Vergleich zur i) Visite nach der Therapieeskalation und zur ii) letzten Studienvisite. Es zeigt sich in allen drei Gruppen eine Reduktion des PGA nach erfolgter Therapieeskalation.

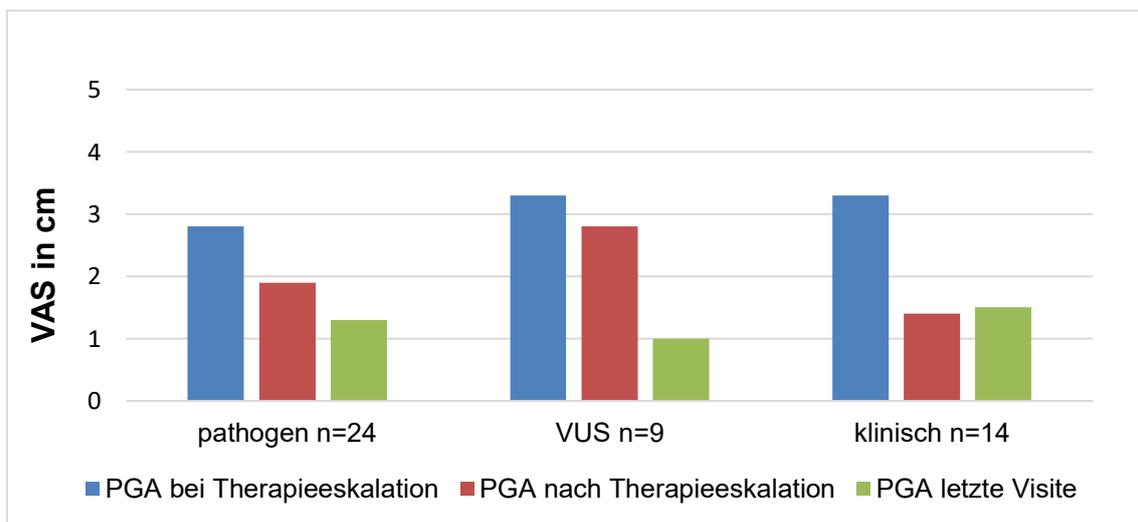


Abbildung 3: Verlauf des Physician Global Assessment (PGA) nach Therapieeskalation in Abhängigkeit vom Genotyp *Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, VAS: Visuelle Analogskala in cm (min-max: 0-10cm), VUS: Variante unklarer Signifikanz*

Auch zeigte sich eine Abnahme des PPGA nach Therapieeskalation, wie in Abbildung 4 dargestellt.

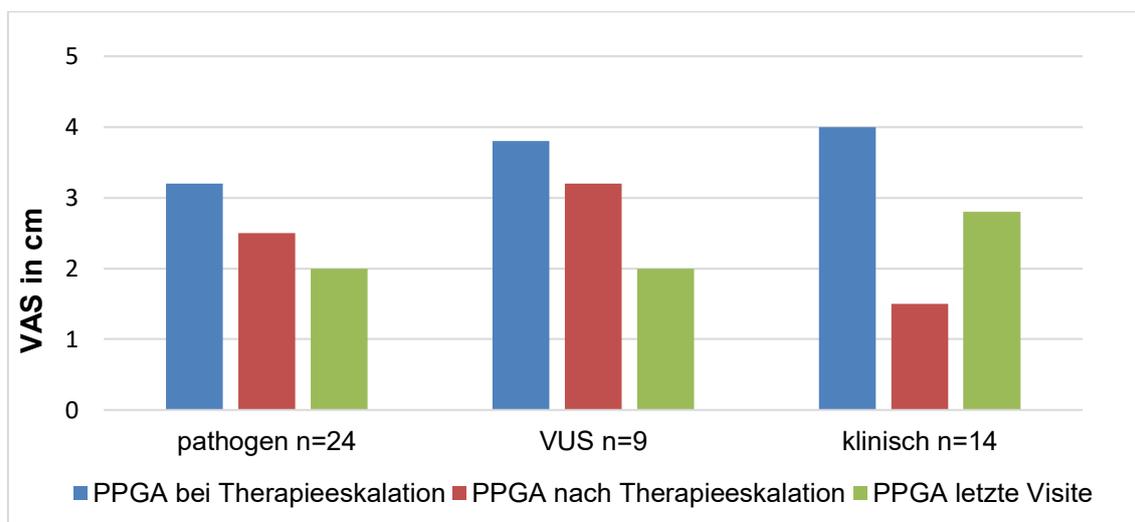


Abbildung 4: Verlauf des Patient/Parent Global Assessment (PPGA) nach Therapieeskalation in Abhängigkeit vom Genotyp *Abkürzungen:* n: Anzahl der Patienten, VAS: Visuelle Analogskala in cm (min-max: 0-10cm), VUS: Variante unklarer Signifikanz

Dabei zeigen sich vergleichbar mit dem Gesamtverlauf von PGA und PPGA zwischen Baseline und letzter Studienvsiste ebenso für die Visite der Therapieeskalation und die Folgevisite höhere PPGA- als PGA-Werte. Die Therapieeskalation resultierte bei den Kindern mit einer pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Variante oder einer VUS im Studienverlauf dennoch in einer kontinuierlichen Abnahme des PGA und PPGA (Abbildung 3 und 4). Patienten mit einer klinischen Diagnose zeigten hingegen bei der letzten Visite im Vergleich zur Visite bei Therapieeskalation einen erneuten Anstieg des PGA von im Mittel 1.4 (SD 1.4) auf 1.5 (SD 1.3) sowie des PPGA von 1.5 (SD zu 1.9) auf 2.8 (SD 2.7) (Abbildung 3 und 4). Die laborchemische Inflammation, dargestellt über das SAA, zeigte sich unabhängig von klinischer Diagnose und pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Varianten nach Therapieeskalation stark rückläufig (Abbildung 5). Der sekundäre Anstieg bei Patienten mit klinischer Diagnose auf einen SAA-Wert von 10.50 mg/L (SD 15.09) bei der letzten Visite, ausgehend von 6.09 (SD 4.36) mg/dl bei der Visite

nach Therapieeskalation (Visite mit Therapieeskalation SAA 94.07 (SD 258.72)) ist dabei als nicht klinisch relevant zu werten (Normalwert <10 mg/L).

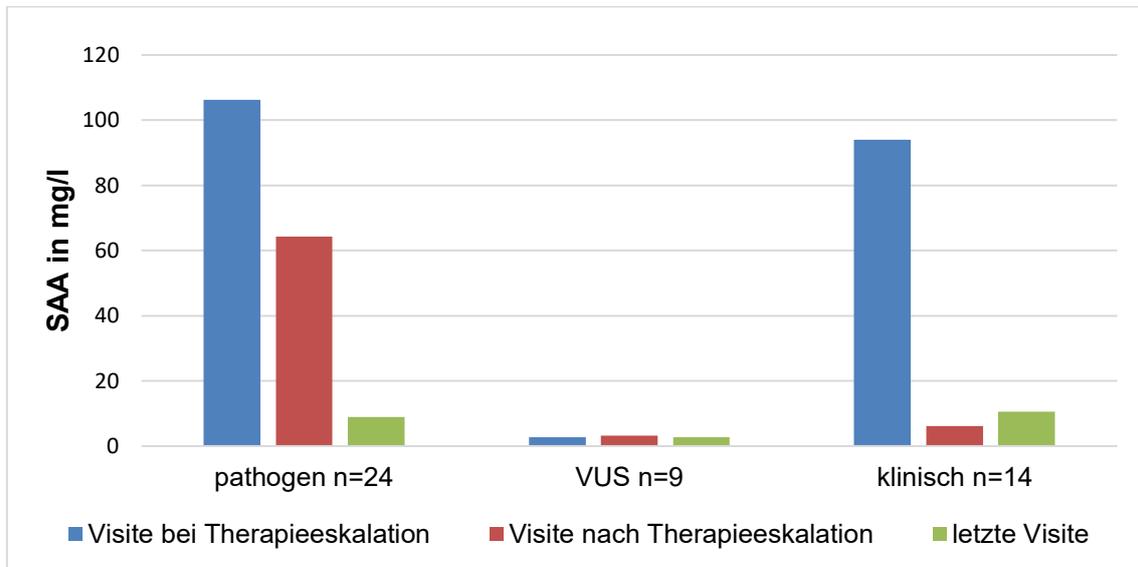


Abbildung 5: Verlauf des Serum Amyloid A nach Therapieeskalation abhängig vom Genotyp *Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, mg/l: Milligramm pro Liter, SAA: Serum Amyloid A, VUS: Variante unklarer Signifikanz*

Bei den Kindern mit Nachweis einer pathogenen Genvariante kam es im Verlauf nach Therapieeskalation zu einer deutlichen Reduktion des SAA von 106.25 (SD 219.21) mg/dl auf zunächst 64.25 (SD 174.6) mg/dl und 9.00 (SD 19.87) mg/dl bei letzter Visite. Sowohl das SAA als auch das CrP war bei den Studienpatienten mit VUS zu allen drei Beobachtungszeitpunkten normwertig. Bei den Kindern mit klinischer Diagnose war das CrP bei Therapieeskalation mit 1.5mg/dl grenzwertig erhöht und im Verlauf normwertig, ebenso bei den Kindern mit Nachweis einer pathogenen Variante. Hier betrug das CrP zur Visite bei Therapieeskalation 1.63 (SD 3.33) und bei letzter Visite 0.24 (SD 0.51) mg/dl.

3.3.2. PGA und PPGA bei erster und letzter Studienvisite

Bei 48/56 Patienten waren PGA und PPGA sowohl für die erste und letzte Studienvisite verfügbar, bei den übrigen Patienten lag nur isoliert der PGA vor. Abbildung 6 zeigt den PGA und PPGA jeweils bei erster und bei letzter Visite.

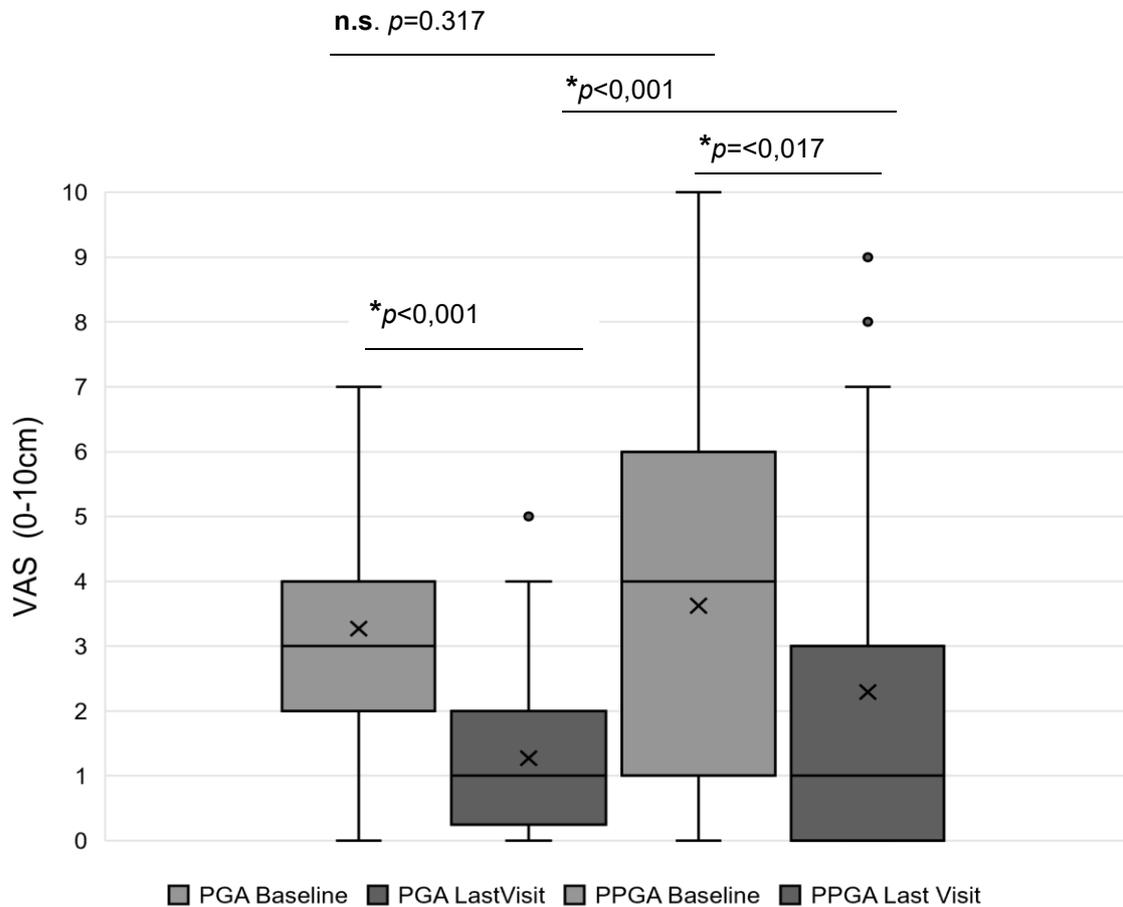


Abbildung 6: Physician Global Assessment und Patient/Parent Global Assessment bei erster und letzter Studienvisite *Abkürzungen:* VAS: Visuelle Analogskala, PGA: Physician global assesment, PPGA: Patient/ parent global assesment. *Legende:* x Mittelwert (PGA Baseline 3.2, PGA Last Visit 1.2, PPGA Baseline 3.6, PPGA Last Visit 2.2); — Median (PGA Baseline 3, PGA Last Visit 1, PPGA Baseline 4, PPGA Last Visit 1) * p-Wert<0,05, n.s nicht signifikant. Abbildung modifiziert nach (163)

Es zeigt sich eine signifikante Reduktion in der Einschätzung der Krankheitsaktivität, sowohl durch den Arzt (t-Test für verbundene Stichproben $p<0,001$) als auch durch die Patienten (Vergleich PPGA erste und letzte Visite

durch t-Test für verbundene Stichproben $p < 0,017$) zwischen Baseline und letzter Studienvisite.

Sowohl in der ersten Visite als auch in der letzten Visite zeigte sich ein höherer PPGA im Vergleich zum PGA. Der Unterschied in der Beurteilung war dabei bei der letzten Visite mit einem PGA im Mittel von 1.2 (SD 1.1) und einem PPGA im Mittel von 2.2 (SD 2.6) stärker ausgeprägt als bei der ersten Visite, bei der der PGA im Mittel bei 3.2 (SD 1.5) und der PPGA bei 3.6 (SD 2.9) lag. Dabei war der Unterschied zwischen dem PGA und dem PPGA bei erster Visite statistisch nicht signifikant (t-test für verbundene Stichproben p -Wert 0.317). In der letzten Studienvisite hingegen war der Unterschied statistisch signifikant (t-Test für verbundene Stichproben, p -Wert $< 0,001$) (163).

3.3.3. Medikamentöse Therapie in der ersten und letzten Studienvisite

3.3.3.1. Erste Studienvisite

Wie in 3.2.2. beschrieben, erhielten insgesamt 16/56 (28.6%) der Kinder eine Medikation bereits bei der ersten Studienvisite. Alle 16 Patienten bekamen Colchicin, davon 15/16 (93.75%) eine Colchicin Monotherapie und ein Patient eine Kombinationstherapie mit Anakinra und Colchicin (Tabelle 8). Bei 15/16 der Kinder lag die Diagnose eines FMF vor, 10/15 (66.7%) hatten eine pathogene Genvariante (2x *M694V* homozygot, *M694V* heterozygot, 3x *K695N* heterozygot, 1x *V726A* heterozygot und 1x *V726A* und *R761H* compound heterozygot). Ein Patient mit Colchicintherapie wurde mit CAPS diagnostiziert und war Träger einer VUS (Variante *Q703K*).

3.3.3.2. Letzte Studienvisite

In der letzten Studienvisite erhielten 46/56 (82.1%) der Kinder eine medikamentöse Therapie. Insgesamt erhielten 42 Patienten eine Monotherapie, die sich auf Colchicin, Canakinumab und Tocilizumab verteilte. Wie Tabelle 8 zeigt, hatten von den mit einer Colchicin-Monotherapie behandelten Patienten 35/38 (92.1%) ein FMF, bei 21/35 (60%) dieser Patienten lag eine pathogene Genvariante vor (4x *M694V* homozygot, 8x *M694V* heterozygot, 2x compound

heterozygot *M694V* und *R202Q*, 1x compound heterozygot *M694V* und *K695N*, 4x *V726A* heterozygot, 1x compound heterozygot *V726A* und *R761H*, 1x *M680Ile* heterozygot). Eine Therapie mit bDMARDs erhielten drei Patienten. Canakinumab wurde bei einem TRAPS-Patient mit pathogener Variante (*C55R* heterozygot) und zwei CAPS-Patienten (1x pathogene Variante *D303N* und 1x VUS *Q703K* heterozygot) verabreicht. Ein CAPS-Patient mit Nachweis einer VUS (*V198M* heterozygot) erhielt eine Monotherapie mit Tocilizumab.

Eine Kombinationstherapie mit den Wirkstoffen Tocilizumab und Colchicin bzw. Anakinra & Colchicin bzw. Canakinumab & Colchicin erhielten insgesamt vier Patienten. Tocilizumab in Kombination mit Colchicin erhielt ein CAPS-Patient mit einer VUS (*V198M* heterozygot), nachdem zuvor eine Kombinationstherapie mit Colchicin & Canakinumab nicht zu einer ausreichenden Kontrolle der Krankheitsaktivität geführt hatte. Darüber hinaus erhielten drei FMF-Patienten, alle drei mit heterozygotem Nachweis der als wahrscheinlich pathogen klassifizierten Variante *K695N*, eine Kombinationstherapie mit Colchicin und Anakinra.

Tabelle 8: Medikamenteneinsatz bei erster und letzter Studienvisite unterteilt nach den IL-1 AID

Erste Visite			
Medikamentös behandelte Patienten gesamt n=16			
	FMF n=15	CAPS n=1	
Colchicin (mono) n=15	14	1	
Kombinationstherapien n=1	1	-	
Letzte Visite			
Medikamentös behandelte Patienten gesamt n=46			
	FMF n=38	CAPS n=7	TRAPS n=1
Colchicin (mono) n=38	35	3	-
Canakinumab (mono) n=3	-	2	1
Tocilizumab (mono) n=1	-	1	-
Kombinationstherapien n=4	3	1	-

Abkürzungen: IL-AID: Interleukin-1 vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen n: Anzahl der medikamentös behandelten Patienten, mono: Monotherapie, FMF: familiäres Mittelmeerfieber, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom, angelehnt an (163)

Von den o.g. drei FMF-Patienten wurde ein Patient bereits in der ersten Visite mit einer Kombination aus Anakinra & Colchicin behandelt und während des Beobachtungszeitraums auf Canakinumab & Colchicin umgestellt. Während des Beobachtungszeitraums reduzierte sich seine Krankheitsaktivität von schwer zu minimal. Die anderen beiden Kinder wurden von einer Monotherapie mit Colchicin auf eine Kombinationstherapie umgestellt. Dabei erhielt ein Kind eine Kombination aus Anakinra & Colchicin, das andere Kind erhielt Canakinumab & Colchicin. Bei beiden Patienten kam es hierunter zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität.

3.3.3.3. Dosierung der Medikation

Die Dosierungsunterschiede innerhalb der eingesetzten Präparate in den AID-Subgruppen zeigt Tabelle 13 im Anhang 6.1. Die Dosen von Colchicin lagen im median bei den FMF-Patienten zwischen 0,75mg und 1mg. Etwas höhere mediane Colchicindosen von 1mg und 1,5mg erhielten die Patienten mit CAPS. Bei Patienten mit CAPS wurden zudem höhere Canakinumabdosen (maximal 6,13mg/kgKG) eingesetzt als bei dem Patienten mit TRAPS (max. 2.78mg/kg) und den Patienten mit FMF (max. 4.2mg/kg).

Die Dosierungsunterschiede der Präparate bei Patienten mit FMF in Abhängigkeit vom Nachweis einer Genvariante (pathogen homozygot, pathogen heterozygot, pathogen compound heterozygot, VUS, keine Variante) zeigt Tabelle 14 im Appendix 6.1. Es konnte beobachtet werden, dass Patienten mit Nachweis einer pathogenen Genvariante häufiger mit Biologika behandelt wurden als die Patienten mit VUS oder klinischer Diagnose. Bei den Kindern mit homozygoter, pathogener Variante war sowohl die mediane als auch die maximale Colchicindosis am höchsten (163).

3.3.3.4. Verwendung von Präparaten im In-/Off-Label-Use

In dieser Studie wurden die untersuchten pädiatrischen Patienten im Studienzeitraum zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2019 mit den Wirkstoffen Colchicin, Anakinra, Canakinumab und Tocilizumab behandelt. Die Zulassung für die genannten Wirkstoffe in Hinblick auf die Diagnose und das Patientenalter gemäß EMA bzw. für Colchicin durch die FDA fasst Tabelle 9 zusammen.

Tabelle 9: Zulassungssituation der Wirkstoffe (nach Alter und Indikation)

	Colchicin	Anakinra	Canakinumab	Tocilizumab
FMF	FDA: 10/2009	04/2020 ^a ab 8. LM	02/2017 ab 2. Lj	Keine Zulassung
CAPS	Keine Zulassung	11/2013 ab 8. LM	10/2009 ab 4.Lj, seit 12/1012 ab 2. Lj	Keine Zulassung
TRAPS	Keine Zulassung	Keine Zulassung	02/2017 ab 2. Lj	Keine Zulassung

^a Soweit möglich in Kombination mit Colchicin

Abkürzungen: FMF: familiäres Mittelmeerfieber, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom, Lj: Lebensjahr, LM: Lebensmonat

Demnach ist Colchicin für das FMF gemäß FDA seit 2009 zugelassen. Im Verlauf des gesamten Studienzeitraums erhielten 41 FMF-Patienten und fünf CAPS-Patienten eine Therapie mit Colchicin. Eine In-Label-Therapie mit Colchicin erfolgte daher bei den FMF-Patienten, während die 5/9 (55.6%) CAPS-Patienten eine Off-Label-Therapie erhielten.

Eine Zulassung für Anakinra besteht seit 11/2013 für CAPS und erst seit 03/2020 für FMF. Keiner der CAPS-Patienten erhielt eine Therapie mit Anakinra. Allerdings erhielten 4/46 (8.7%) der FMF-Patienten eine Off-Label-Therapie im Studienzeitraum. Canakinumab ist seit 10/2009 durch die EMA für die Behandlung von CAPS zugelassen, seit 02/2017 für TRAPS und für Colchicin-

resistentes FMF. Im Studienzeitraum erhielten ein TRAPS- und ein FMF-Patient (2.2%) folglich eine In-Label-Therapie. Tocilizumab hat weder für FMF noch für CAPS oder TRAPS eine Zulassung. Beide CAPS-Patienten (22.2%) wurden im Beobachtungszeitraum somit Off-Label mit Tocilizumab behandelt.

Insgesamt erhielten 9/56 (16.0%) Patienten 12 Präparate für die Therapie im Off-Label-Use. Von diesen neun Patienten erhielten drei (33.3%) zweimalig Präparate außerhalb der Zulassung. Eine Übersicht über den In-Label- und Off-Label-Gebrauch bei den Studienpatienten fasst Tabelle 10 zusammen.

Tabelle 10: In- und Off-Label-Use in der Studienpopulation

	FMF (n=46, 100%)	CAPS (n=9, 100%)	TRAPS (n=1, 100%)
In-Label-Use (n, %)			
Colchicin	42 (91.3)	0	0
Anakinra	0	0	0
Canakinumab	1 (2.2)	4 (44.4)	1 (100)
Tocilizumab	0	0	0
Off-Label-Use (n, %)*			
Colchicin	0	5 (55.6)	0
Anakinra	4 (8.7)	0	0
Canakinumab	1 (2.2)	0	0
Tocilizumab	0	2 (22.2)	0

*Insgesamt wurden neun Patienten Off-Label behandelt, bei drei Patienten wurden zweimalig Therapien außerhalb der Zulassung eingesetzt.

Abkürzungen: FMF: familiäres Mittelmeerfieber, CAPS: Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom, TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom, n= Anzahl der Patienten

Der Off-Label-Use begründete sich in dieser Kohorte unter anderem damit, dass (i) der verwendete Wirkstoff erst im Verlauf der Therapie bzw. nach Studienende zugelassen wurde, (ii) der Wirkstoff für das Patientenalter (<2 Jahren) nicht zugelassen war bzw. (iii) keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität unter der zugelassenen First-Line Therapie erreicht wurde, sodass ein Second-Line Therapieansatz eingeleitet wurde.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Studie und Ergebnisse

Diese Dissertation untersucht erstmalig basierend auf der Krankheitsaktivität das Therapiemanagement (Einsatz, Dosierung und Therapieanpassungen) und das Therapie-Outcome bei pädiatrischen Patienten mit FMF, CAPS, TRAPS und MKD. Bei der ersten Visite lag bei 18/56 (32.1%) der Patienten eine minimale, bei 28/56 (50.0%) eine moderate und bei 10/56 (17.9%) eine schwere Krankheitsaktivität vor. Bei der letzten Visite hatten 44/56 (78.6%) der Patienten eine minimale, 10/56 (17.9%) eine moderate und 2/56 (3.6%) eine schwere Krankheitsaktivität. Die getroffenen Entscheidungen zur Therapieanpassung führten somit zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität im Vergleich von erster zu letzter Studienvisite. Während des untersuchten Zeitraums kam es bei 36/56 (64.3%) der Kinder zu einem Anstieg der Krankheitsaktivität, was bei 28/36 (77.8%) zu einer Änderung der Therapie führte. Bei 17/56 (30.4%) kam es zu zwei Anstiegen der Krankheitsaktivität im Studienzeitraum. In diesem Fall wurde bei 7/17 (41.2%) das Therapiemanagement geändert (163, 164).

In dieser Studie zeigte sich, dass der PGA (PGA im Mittel von 1.2 (SD 1.1)) niedriger als der PPGA (PPGA im Mittel von 2.2 (SD 2.6), $p < 0.001$) war und dass die Unterschiede in der Beurteilung über den Studienzeitraum zunahmen; wobei die Patienten eine höhere Aktivität der Erkrankung empfanden als die Ärzte (163). In Bezug auf den Genotyp zeigte sich, dass Patienten mit pathogenen Varianten (19/28, 67.9%) und VUS (7/11, 63.6%) häufiger trotz Therapie mindestens einen Anstieg der Krankheitsaktivität erlebten, als es bei Patienten mit klinischer Diagnose (9/17, 31.1%) der Fall war. Dabei stieg die Krankheitsaktivität bei pathogenen Varianten häufiger von mild oder moderat zu schwer. Nach Therapieeskalation konnte die Krankheitsaktivität erfolgreich reduziert werden, was sich im PGA, PPGA und laborchemisch zeigte, wobei die Reduktion bei den Patienten mit pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Varianten besonders deutlich war. Zur Krankheitsaktivitäts-Kontrolle erhielten in dieser Studie Patienten mit klinischer FMF-Diagnose und VUS eine höhere

mediane maximale Colchicindosis (1mg) als Patienten mit pathogener Variante (0.75mg). Kinder mit pathogener Variante wurden jedoch häufiger mit bDMARDs behandelt. Die höchste mediane maximale Colchicindosis (1.75mg) erhielten die Patienten mit einer homozygoten pathogenen Variante (163).

Um das Therapieziel einer Remission bzw. einer geringstmöglichen Krankheitsaktivität zu erreichen, wurden bei neun Patienten 12-mal Therapieanpassungen im Off-Label-Use nötig.

Diese Studie zeigt, dass die Krankheitsaktivität bei den IL-1 AID trotz Einleitung einer Therapie über den Krankheitsverlauf zunehmen kann. Eine regelmäßige Kontrolle mit standardisierter Erfassung der Krankheitsaktivität, Überprüfung und Anpassung des Therapiemanagements ist somit von großer Bedeutung. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die Variabilität der Erkrankungsverläufe bei den IL-1 AID mit der Notwendigkeit einer individualisierten Therapie und die Herausforderungen im Therapiemanagement. Sie unterstreichen damit die Relevanz der kürzlich veröffentlichten T2T-Strategien und zeigen, dass die regelmäßige Erfassung der Krankheitsaktivität mit daraus folgenden gezielten Therapieanpassungen die Patientenversorgung weiter optimieren und das Therapie-Outcome verbessern kann.

4.2. Individualisiertes Therapiemonitoring und Therapiemanagement/ personalisierte Medizin

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass individuelle, von der Krankheitsaktivität abhängige Therapieanpassungen zu einer Verbesserung der Therapieeinstellung führen und dass Patienten mitunter eine höhere Krankheitsaktivität verspüren, als Arzt und Labor widerspiegeln. In den Therapieentscheidungen sollten daher neben der diagnostizierten IL-1 AID und dem Genotyp (Pathogenität, Penetranz) auch die Patienteneinschätzung sowie die persönlichen Lebensumstände der Patienten Berücksichtigung finden. Da Krankheitsschübe durch Stress, Infektionen oder Schlafmangel ausgelöst werden können und Kinder sowie Patienten mit schweren AID-Phänotypen häufig höhere Medikamentendosen benötigen (114, 165), muss die Erfassung der Krankheitsaktivität multidimensionale Aspekte vereinen. Die individuelle

Erfassung der Krankheitsaktivität mit personalisierter Therapie soll dabei eine Über- oder Untertherapie vermeiden. Dies ist wichtig, da eine zu niedrige Dosierung zu einer unkontrollierten Krankheitsaktivität mit vermehrten Krankheitsschüben führen oder in einer subklinischen Inflammation münden kann, mit der Gefahr möglicher Langzeitschäden (139, 166). Eine zu hohe Dosis kann mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen oder, insbesondere im Falle eine Therapie mit bDMARDs, mit Infektionen einhergehen (167, 168).

Darüber hinaus ist eine Übertherapie mit finanziellen Belastungen der Gesundheitssysteme und sozioökonomischen Folgen verbunden (169, 170). Die sozioökonomischen Aspekte kommen vornehmlich in der Pädiatrie zum Tragen, da die zugelassenen IL-1 Inhibitoren vor allem in Erwachsenendosen verfügbar sind. Durch das geringere Körpergewicht der Kinder, auf welches Medikamentendosierungen bezogen werden, sind oft kleinere Mengen des Medikaments notwendig als auf dem Markt verfügbar. Dies führt dazu, dass Teile teurer Medikamente verworfen werden müssen oder aber versucht wird, ein Medikament auf mehrere Patienten aufzuteilen, um ein Wegwerfen zu vermeiden. Die geringere absolut benötigte Dosis macht zusätzlich ein Umfüllen der Medikamente aus den von den Pharmafirmen angebotenen Injektionsspritzen in andere Applikatoren nötig, was eine spezifische Anleitung des Patienten, der Eltern oder die Beauftragung einer häuslichen Pflegeorganisation bedarf.

Neben diesen Herausforderungen kann sich die eigentliche Verabreichung von Medikamenten bei Kindern schwierig gestalten. An die Krankheitsaktivität angelehnte Therapieanpassungen müssen dabei nicht nur eine Therapieeskalation beinhalten, sondern können auch als Entscheidungshilfe beim Ausschleichen der Therapie dienen (149). Da teilweise bereits die regelmäßige Einnahme von Tabletten zu großem emotionalem Stress bei Kindern und ihren Eltern führen kann, ist ein regelmäßiges Therapiemonitoring in Bezug auf Eskalation und Deeskalation wichtig. Während eine Tabletteneinnahme so trainiert werden kann, dass negative Assoziationen weitgehend ausbleiben (171), können invasive Prozeduren wie eine Infusion oder s.c. Injektionen bis hin zu posttraumatischen Belastungsstörungen, genereller

Angst vor Kontakt zu Einrichtungen der Gesundheitsversorgung und mangelnder Compliance bis ins Erwachsenenalter hinein führen (172, 173). Invasive Maßnahmen bei Kindern müssen daher gut indiziert sein. Dies zeigt die Notwendigkeit der regelmäßigen Beurteilung der Therapiewirksamkeit mit Erfassung der Krankheitsaktivität und Evaluation des Therapieansprechens. Auch wenn es für die AID noch keine qualitativ hochwertigen Daten gibt, so konnte für andere inflammatorische, rheumatische Erkrankungen gezeigt werden, dass nach Erreichen einer Remission geringere Medikamentendosierungen oder weniger häufige Applikationen notwendig sind, um eine kontinuierlich fortbestehende Kontrolle der Krankheitsaktivität aufrechtzuerhalten (174, 175). Die individuell optimale Balance zwischen der geringstmöglichen Dosis bei ausreichender klinischer Wirkung und Kontrolle der Krankheitsaktivität bleibt aktuell in der Therapie der IL-1 AID eine Herausforderung. Allerdings existieren bereits heute vielversprechende Ansätze, wie mittels des therapeutic drug monitoring (TDM) die Therapie entzündlicher rheumatologischer Erkrankungen in der Erwachsenenmedizin personalisiert werden kann (176-178).

Die TDM-modulierte, an der Krankheitsaktivität ausgerichtete Therapie könnte in Zukunft auch im Rahmen der T2T-Strategien eine personalisierte Therapie und sicheres Tapering im Bereich der IL-1 AID ermöglichen (179). Für die erfolgreiche Anwendung von TDM sind jedoch alters- und krankheitsabhängige Daten über die Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) der eingesetzten Medikamente und ein entsprechendes PK-PD-Verständnis nötig. Diese Daten sind im Bereich der pädiatrischen Rheumatologie und vor allem in der Autoinflammation noch unzureichend vorhanden (179, 180).

Basierend auf den Resultaten dieser Arbeit zeigt sich, dass die aus klinischen und laborchemisch verfügbaren Parametern zusammengesetzte Krankheitsaktivität und die daran angepasste Therapie ein wichtiger erster Schritt in Richtung personalisierter Medizin ist. Allerdings muss diskutiert werden, ob die Patienteneinschätzung stärker abgebildet werden sollte.

Zum Effektivitätsvergleich von Medikamenten bedarf es validierter Instrumente. Für die IL-1 AID gibt es den 2014 validierten AIDAI (132), dieser ist jedoch

lizenziert. In vielen Studien wird das Therapieansprechen und die Krankheitsaktivität daher durch Verwendung des PGA und/oder PPGA erhoben, zum Teil in Kombination mit laborchemischen Inflammationsparametern, was auch in dieser Dissertation der Fall war (143, 157-159). Je nach Studie variieren allerdings die Definitionen der Krankheitsaktivität bzw. des Therapieansprechens, selbst wenn Kollektiv und untersuchtes Medikament identisch sind. Dies erschwert dem Kliniker eine wissenschaftlich fundierte Entscheidung, vorrangig dann, wenn zugelassene First-Line-Therapien versagen und Second-Line- oder Off-Label-Therapien eingesetzt werden müssen. Instrumente, die zur Erfassung der Krankheitsaktivität und/oder des Therapieansprechens für alle AID anwendbar sind, gibt es nicht und durch das expandierende teils heterogene AID-Spektrum mit stark variierenden klinischen Phänotypen (19, 181) ist die Erarbeitung eines ‚universellen Goldstandards‘ äußerst schwierig. Erschwerend kommt hinzu, dass bei der Kombination von subjektiven und objektiven Parametern die Verfügbarkeit von für AID spezifischen Laborparametern umfassend bedacht werden muss.

Besonders herausfordernd ist hierbei die Adressierung der subklinischen Inflammation, die zum Beispiel beim FMF sehr gut über S100A8/A9 und S100A12 abgebildet werden kann (182, 183). Bei diesen calciumbindenden, proinflammatorischen Proteinen (S100A8, S100A9 und S100A12) handelt es sich um Parameter, die bei nicht-infektiös verursachten Entzündungsprozessen als diagnostische Marker und zum Beispiel bei der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis sowie dem FMF als Remissions-Monitoring unter Therapie eingesetzt werden können (184, 185).

In dieser Studie zeigte sich die Wichtigkeit der Erhebung spezifischer autoinflammatorischer Parameter, wie zum Beispiel des SAA (s. Abschnitt 3.3.1.2., Abbildung 5). Zum Zeitpunkt der Visite bei Therapieeskalation war bei den Kindern mit pathogenen Genvarianten und mit klinischer Diagnose das SAA deutlich erhöht, während das CrP eine leichte bzw. grenzwertige Erhöhung zeigte. Ein systematisches Review zur Verwendung von CrP oder SAA bei FMF zeigte jedoch eine heterogene Studienlage, sodass keine klare Empfehlung für den einen oder anderen Laborparameter gegeben werden konnte (186).

Deutlich zeigt sich in dieser Arbeit, dass zur Erfassung der KA i) objektivierbare Werte, wie beispielsweise die Laborparameter CrP/SAA mit ii) subjektiven Einschätzungen des Betroffenen (PPGA) und iii) dem Arzturteil (PGA) kombiniert verwendet werden sollten, um einen personalisierten Therapieansatz basierend auf der Krankheitsaktivität zu ermöglichen. Diese Kombination mit Berücksichtigung der Patienten/Eltern-Einschätzung scheint wichtig, da wie in der Studie gezeigt und in Einklang mit bereits bestehender Literatur, der PGA und der PPGA über den Krankheitsverlauf signifikant differieren können und die Patienten die Krankheitsaktivität meist höher bewerten als der Arzt (187-192). Anders als in unserer Erhebung war in den angeführten Studien die Diskrepanz bei hoher Krankheitsaktivität besonders ausgeprägt (187, 188). Mögliche Erklärungen für die PGA- und PPGA-Diskrepanz sind, dass die ärztliche Beurteilung vor allem auf objektivierbaren Parametern wie der körperlichen Untersuchung und Laborwerten basiert (191, 193), während das Globalurteil von Patienten auch von unspezifischen Schmerzzuständen, Komorbiditäten, psychischer Belastung und beeinträchtigter sozialer Teilhabe beeinflusst wird (191, 194).

Da sich die Compliance und das Outcome verbessern lassen, wenn Patienten und behandelnder Arzt gemeinsam in therapeutische Entscheidungen im Sinne des ‚shared decision making‘ einbezogen werden (195, 196), sollten in der Beurteilung der Krankheitsaktivität bei AID neben dem Arzturteil und objektivierbaren Befunden zunehmend auch sog. ‚patient reported outcome and experience measures‘ (PROMs/PREMs) berücksichtigt werden. PROMs beinhalten die subjektive, strukturierte Erhebung von Gesundheitsinformationen direkt durch die Patienten bzw. deren Eltern, ohne dass eine Interpretation durch weitere Personen stattfindet. Sie beinhalten beispielsweise Angaben über Art und Schwere der Symptome, Nebenwirkungen von Medikamenten und Auswirkungen von Krankheit und Behandlung auf die Lebensqualität (197, 198). PREMs sollen ein möglichst objektives Bild über die Erfahrungen eines Patienten während des Behandlungsprozesses geben und beinhalten beispielsweise Fragen zu Wartezeiten, ob die betreffenden Patienten in die Entscheidungsprozesse mit einbezogen wurden und ob Befürchtungen ernst

genommen wurden (199).

Die im September 2023 im Rahmen der PRO-KIND-Initiative veröffentlichte Publikation zu den T2T-Strategien für FMF beschäftigt sich mit der komplexen Fragestellung eines geeigneten Instruments für die Einschätzung der Krankheitsaktivität als Basis für die Definition umfassender Behandlungsziele. Hier wird erstmals für eine der IL-1 AID ein Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität vorgeschlagen, welches die verschiedenen Dimensionen bezogen auf Arzt, Patienten, Labor, sozialer Partizipation und Organschäden beinhaltet. Bisher wurde dies noch nicht in größeren Studien oder im Vergleich zu etablierten Tools untersucht (149).

Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass eine genaue multidimensionale und regelmäßige Erfassung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens bei IL-1 AID unabdingbar ist, um eine personalisierte Therapie mit Remission, Verhinderung von Folgeschäden und einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu etablieren.

4.3. Phänotyp, Genotyp und Therapieanpassungen

Verschiedene Faktoren können die Krankheitsaktivität beeinflussen und somit Einfluss auf Therapieanpassungen haben. Dazu gehören die bereits erwähnten äußeren Faktoren wie Stress, Schlafmangel oder Infektionen, aber auch genetische Faktoren bzw. der klinische/genetische Phäno-/Genotyp. Die phänotypische Ausprägung mit der assoziierten Krankheitsschwere und Therapieansprechen kann trotz Vorliegens desselben Genotyps interindividuell stark variieren (39, 200). Es ist bekannt, dass Alter, Verteilungsvolumen und Krankheitsschwere die Pharmakokinetik von Medikamenten beeinflussen können (201). Es gibt Daten, die belegen, dass insbesondere Säuglinge und Kleinkinder je nach Medikament niedrigere Plasmaspiegel als Erwachsene haben können, sofern keine Dosisanpassungen erfolgen (202). Auch ist bekannt, dass CAPS-Patienten mit der schwersten Ausprägung, wie dem CINCA/NOMID, häufig höhere Therapiedosen als Patienten mit milden Phänotypen benötigen, um eine Remission zu erreichen (114, 165). Ebenso geht man bei FMF von einer Gen-Dosis Beziehung aus (20, 21).

Im Rahmen des Delphi-Verfahrens 2021 zur Definition einer Colchicinintoleranz/-resistenz gab eine Mehrheit der beteiligten Experten an, dass der vorliegende Genotyp in ihre Einschätzung der Krankheitsaktivität einfließt (203), auch wenn die klinische Relevanz hetero- bzw. homozygot vorliegender pathogener Mutationen kontrovers diskutiert wird (149). Ein gewisser Einfluss der Variante auf das Therapieansprechen und die Höhe der benötigten Colchicindosis wird vermutet. So scheinen Patienten ohne Mutationsnachweis mit niedrigeren Colchicindosen eine Remission zu erreichen (204), während homozygote FMF-Patienten deutlich höhere Dosen benötigen und eher eine Colchicinresistenz zeigen (205). Ein erfolgreiches Absetzen einer Colchicintherapie ohne Wiederaufflammen klinischer Symptome oder einer Inflammation insbesondere bei Kindern mit heterozygotem Trägerstatus und vormaliger Diagnose eines FMF ist beschrieben worden (206-208).

In dieser Doktorarbeit ließen sich für Patienten mit klinischer FMF-Diagnose und VUS höhere maximale Colchicindosen ermitteln, wobei Patienten mit pathogener Variante häufig in Kombination mit bDMARDs behandelt wurden.

Altersabhängig werden unterschiedliche Dosierungen für Colchicin empfohlen. Bei Kindern unter dem 5. Lebensjahr liegt die Empfehlung bei einer Startdosis von 0,5mg täglich p.o., zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr bei 0,5-1mg täglich und bei Kindern über dem 10. Lebensjahr sowie Erwachsenen bei 1mg Colchicin täglich. Je nach Krankheitsaktivität oder bei bereits vorliegenden Komplikationen sind auch höhere Dosierungen möglich, wobei maximale Dosierungen von 2mg für Kinder unter 12 Jahren und von 3mg täglich für Kinder über 12 Jahren und Erwachsene empfohlen werden (96).

Da das Alter der Kinder nicht in die Analyse miteinbezogen wurde, ist es nicht möglich, zu beleuchten, ob die höheren Colchicindosen bei den FMF-Patienten mit klinischer Diagnose und VUS ggf. aus dem Patientenalter resultieren. Die höchsten Colchicindosen erhielten auch in dieser Studie Kinder mit homozygoten pathogenen Varianten, konsistent zur Literatur (20, 21). In unserer Studie kam es bei den Patienten mit pathogenen Genvarianten häufiger zu einer Veränderung der Krankheitsaktivität hin zu einer schweren Krankheitsaktivität. Bei einem Großteil der Patienten aller Subgruppen (pathogene Genvariante,

VUS, klinische Diagnose) kam es während des Beobachtungszeitraums zu einer Therapieeskalation, die im Verlauf zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität führte. Bei den Kindern mit pathogener Variante sowie klinischer Diagnose sanken in unserer Studie SAA und CrP nach Therapieeskalation, wobei sich im Vergleich von Visite bei Therapieeskalation und letzter Visite bei den Patienten mit klinischer Diagnose ein, wenn auch leichter, klinisch nicht relevanter Anstieg von PGA, PPGA und SAA zeigte.

Mögliche Gründe für diese Beobachtung könnten sein, dass Patienten mit klinischen Diagnosen meist weniger schwerwiegende Krankheitskomplikationen entwickeln und häufig geringere Dosen zur Kontrolle der Krankheitsaktivität notwendig werden (204). Therapieentscheidungen könnten davon beeinflusst sein, sodass es im Zuge einer Therapieeskalation zu eher moderaten Dosiserhöhungen kommen könnte oder anstatt einer sofortigen Eskalation ein abwartendes Verhalten favorisiert wird. Insgesamt sind die Ergebnisse aufgrund der diskrepanten Anzahl der Patienten mit teils sehr kleinen Subgruppengrößen nur eingeschränkt beurteilbar. Die Beobachtungen sollten daher an einem größeren Patientenkollektiv verifiziert werden, da sie in Bezug auf Ursprungsdosierungen und dem weiteren Therapiemanagement bedeutend sind.

4.4. Therapien im Off-Label-Use

Kinder stellen im gesamten Feld der Medizin eine besondere Patientengruppe dar, in welcher häufig Medikamente im Off-Label-Use zum Einsatz kommen. Bei Kindern mit seltenen Erkrankungen kommt dies noch häufiger vor (209). Ethische Bedenken, beispielsweise „keine Medikamentenversuche an Kindern“, kleine Fallzahlen, aufgrund derer die für Zulassungen meist notwendigen randomisierten klinischen Studien erschwert sind, sowie ein geringer Absatzmarkt, der es für die Industrie unattraktiv macht, in teure Medikamentenversuche zu investieren, führen dazu, dass zahlreiche Präparate nicht für die Verwendung bei Kindern untersucht oder zugelassen sind (209-211). Daten aus der Erwachsenenmedizin lassen sich aber aufgrund pädiatrischer Spezifika zumeist nicht 1:1 auf Kinder übertragen, was sich für die Behandlung von Interferonopathien deutlich bei dem Januskinase-Inhibitor Baricitinib gezeigt hat (212). Durch fehlende Studien erfolgt oft ein Off-Label-Use, der für manche

Familien belastend ist und es resultiert die Gefahr von Fehldosierungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (213-215). Eine genaue und individuelle Abwägung der Therapieoptionen unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und der Risiken einer Off-Label-Behandlung ist somit unerlässlich.

In unserer Studienkohorte kam es bei neun Patienten zu Behandlungen im Off-Label-Use. Dabei erhielten drei Patienten zweimalig Präparate außerhalb der Zulassung. Drei FMF-Patienten wurden Off-Label mit Anakinra behandelt. Einer dieser Patienten erhielt anschließend Canakinumab, welches aufgrund des Lebensalters des Patienten von unter zwei Jahren ebenso eine Off-Label-Behandlung darstellte. Obwohl die IL-1 vermittelte Pathogenese bei FMF schon lange bekannt ist, wurde Anakinra erst 2020 für diese Indikation zugelassen, während Canakinumab 2017 die Zulassung für die Behandlung des FMF erhielt. Canakinumab, welches in der Regel alle 4 bis 8 Wochen appliziert werden muss, hat eine Zulassung für viele IL-1 AID ab dem 2. Lebensjahr. Anakinra muss täglich appliziert werden, hat aber für ausgewählte Indikationen bereits eine Zulassung ab dem Alter von acht Monaten. Interessant ist dabei, dass vor allem schwere CAPS-Formen bereits im Neugeborenenalter auftreten können, jedoch kein IL-1 Inhibitor hierfür zugelassen ist. Daraus wird ersichtlich, dass insbesondere die schweren Phänotypen (CINCA/ NOMID), die bereits perinatal manifest werden (46, 47), nur Off-Label behandelt werden können, um schwere Komplikationen zu verhindern (216).

Bei den in die Studie eingeschlossenen neun CAPS-Patienten lag mehrheitlich ein MWS (8/9) und bei einem Patienten die Diagnose FCAS vor. Sieben der Patienten hatten eine VUS, fünf dieser Patienten wurden im Verlauf der Erkrankung Off-Label mit Colchicin behandelt. Für die Patienten und auch sozioökonomisch stellt dies die Therapie der Wahl dar, da VUS ein geringeres Risiko für schwere Krankheitsverläufe und -komplikationen haben (39, 217) und so Nebenwirkungen der IL-1 Inhibition bei gleichzeitig guter Kontrolle der Krankheitsaktivität bei diesen Patienten vermieden werden können. Colchicin ist ein bereits seit langer Zeit bekanntes, sicheres Medikament, dessen Wirksamkeit bei CAPS mit VUS gezeigt wurde (94).

Kommt es bei IL-1 AID zu einem Therapieversagen der zugelassenen IL-1 Inhibitoren, kann der Einsatz von IL-6 Inhibitoren erwogen werden (118, 122, 148). Allerdings stellt Tocilizumab bis heute eine Off-Label-Therapie dar. Bei beiden mit Tocilizumab behandelten Patienten lag die Variante V198M vor, welche als Variante mit niedriger Penetranz und breiter phänotypischer Varianz beschrieben wird (16, 200). Ein Therapieversagen unter IL-1 Inhibition mit Notwendigkeit von Einsatz anderer bDMARDs wurde beschrieben (218). Beide Patienten sprachen auf die Off-Label-Therapie mittels IL-6 Inhibition gut an. Dies zeigt, dass, wie bereits in der Literatur dargestellt, auch VUS mit schwerer und anhaltender Krankheitsaktivität einhergehen können und die Zulassungssituation im Bereich der IL-1 AID gerade bei milden Phänotypen, VUS, sowie bei Neugeborenen herausfordernd ist. Klinische Erfahrung ist notwendig und bewusste, auf dem Krankheitsaktivitäts-Monitoring basierende Therapieentscheidungen zugunsten eines Off-Label-Use sind indiziert.

4.5. Limitationen der Studie

Die hier vorgelegte Studie hat mehrere Limitationen. Die in dieser Studie eingeschlossene Stichprobe ist klein (n=56). Es wurden jedoch klare Einschlusskriterien definiert, die die Diagnose sichern, die Krankheitsaktivität wurde klar definiert und es erfolgte eine standardisierte Erfassung in den Visiten durch das klinische Dokumentationssystem ARDIS, sodass qualitativ hochwertige Daten zur Verfügung stehen. Ebenso muss bedacht werden, dass die IL-1 AID zu den seltenen Erkrankungen zählen. Bei einer Gesamtpatientenzahl von 56 eingeschlossenen Patienten mit in Summe 361 untersuchten Visiten ist daher aufgrund des longitudinalen Charakters der Studie eine statistisch aussagekräftige Analyse möglich. Aufgrund der geringen Patientenanzahl in den Subgruppen bzgl. Pathogenität bzw. bzgl. Homo-Heterozygotie bei FMF ist hier nur eine deskriptive Aussage erreichbar. Für statistisch reliable Aussagen wären weitere Studien mit einer größeren Studiengruppe notwendig.

Da das arcT ein Referenzzentrum für Diagnose und Therapie der IL-1 AID repräsentiert, umfasst die untersuchte Kohorte vor allem Patienten mit

komplizierten Verläufen und hoher Krankheitsaktivität sowie Patienten, deren bereits eingeleitete Primärtherapie nicht zu einer Remission geführt hatte. Die durchgeführte Arbeit mit den Daten dieses Patientenkollektivs unterstreicht daher die Relevanz der Behandlung durch spezialisierte Zentren und die Bedeutsamkeit von an die Krankheitsaktivität angepassten Therapien. Diese Tatsache sowie das longitudinale Studiendesign erklärt, warum einige Patienten bei der ersten Studienvisite nicht therapienaiv waren.

In dieser Studie wurde das Patientenbeschwerdetagebuch AIDAI nicht für die Bewertung der Krankheitsaktivität genutzt. Der AIDAI wurde zwar 2014 validiert (132), wurde aber im Studienzeitraum am arcT noch nicht flächendeckend eingesetzt. Die Definition der Krankheitsaktivität in dieser Studie erfolgte daher angelehnt an andere publizierte Studien (143, 157-159) als Composite-Outcome aus PGA und den Laborwerten SAA/CrP. Auch lehnen sich die Cut-Off-Werte für die Einteilung der Krankheitsaktivität in mild, moderat und schwer an diese Studien sowie an die durch Hansmann et al. veröffentlichten T2T-Strategien an. Im Unterschied zu der Unterteilung der Krankheitsaktivität in keine Aktivität/Remission, minimale Krankheitsaktivität und moderate/schwere Krankheitsaktivität wie in den T2T-Strategien (148), wird in dieser Doktorarbeit zwischen einer moderaten und schweren KA differenziert. Die T2T-Strategien für FMF wurden erst im September 2023 veröffentlicht und wurden daher zwar diskutiert, dienten aber nicht als Grundlage für die durchgeführten Datenanalysen. Wie in den vorherigen Ausführungen dieser Doktorarbeit dargestellt, war das FMF jahrelang vor allem eine klinisch gestellte Diagnose. Die FMF-Patienten ohne Mutationsnachweis sind somit nach den zum Zeitpunkt der Analyse geltenden Kriterien eingeschlossen worden.

Die Definition eines Off- bzw. In-Label-Use basiert auf den Zulassungsdaten des jeweiligen Medikaments durch die EMA. Für Colchicin waren auch auf Nachfrage bei der EMA keine Zulassungsdaten für den europäischen Raum verfügbar. Daher wurde für die Definition des In-Label-Use von Colchicin die Zulassungsentscheidung der FDA aus dem Jahr 2009 zugrunde gelegt.

4.6. Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Studie untersucht erstmalig die Bedeutung einer regelmäßigen Erfassung der Krankheitsaktivität mit auf dieser basierenden gezielten Therapieanpassungen über den Krankheitsverlauf bei IL-1 AID. Es zeigt sich, dass die regelmäßige Erhebung der Krankheitsaktivität individuell zugeschnittene Therapieentscheidungen ermöglicht, das Therapie-Outcome verbessern und so die Patientenversorgung optimieren kann.

Diese Arbeit zeigt, dass in die Beurteilung der Krankheitsaktivität neben der Einschätzung des Arztes die Einschätzung des Patienten bzw. der Eltern, Laborparameter, etwaige Organschäden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität miteinfließen sollten. So kann eine personalisierte Therapie basierend auf der Krankheitsaktivität erfolgen und Komorbiditäten vermieden werden.

Die aktuell publizierten T2T-Strategien für CAPS, TRAPS, MKD und FMF sind bisher noch nicht prospektiv evaluiert, bieten aber die Möglichkeit, über verschiedene Zentren hinweg harmonisierte Therapieentscheidungen zu treffen und Outcome-Analysen durchzuführen.

Die Daten dieser Doktorarbeit bekräftigen die Notwendigkeit von an die Krankheitsaktivität angepassten Therapieentscheidungen, nicht nur in Bezug auf Therapieeskalationen, sondern auch in Bezug auf Therapiereduktionen (Tapering). Nur so kann eine Über- oder Unterdiagnostik/-therapie verhindert werden. Prospektive Datenerhebungen und Studien zu den Therapie-Outcomes nach Einführung der T2T-Strategien, insbesondere auch in Hinblick auf die Fragestellung des Verlaufs nach Absetzen von Therapien, sollten folgen und können helfen, eine stetige Verbesserung der Behandlung zu erreichen.

5. Zusammenfassung

Für diese retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie wurden Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter ≤ 18 Jahre mit Diagnose CAPS, TRAPS, MKD oder FMF eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2016 bis zum 31.12.2019 an der Kinderklinik, Abteilung pädiatrische Rheumatologie/autoinflammation reference center Tübingen (arcT) des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden. Eingeschlossen wurden jene Patienten, bei denen eine gesicherte Diagnose der o.g. Erkrankungen vorlag und die eine Behandlung am arcT mit Colchicin, IL-1 Inhibition, IL-6 Inhibition und/oder TNF- α Inhibition erhielten. Ausgeschlossen wurden die Patienten, die weniger als ein Jahr in Behandlung am arcT waren bzw. solche mit weniger als drei dokumentierten klinischen Routinevisiten im Studienzeitraum.

Neben demographischen Merkmalen der Patienten wurden der klinische Phänotyp und der Genotyp erfasst. Darüber hinaus wurden Daten zum Krankheitsverlauf (Symptombeginn, Diagnosestellung) und der Krankheitsaktivität sowie der Therapie erhoben. Ziel dieser Arbeit war es, die Therapieanpassungen in Hinblick auf die Krankheitsaktivität zu untersuchen, um Zusammenhänge von therapeutischem Management und Therapie-Outcome zu analysieren. Die sekundären Studienziele beinhalteten den Vergleich der Krankheitsaktivität geschätzt durch Arzt und Patienten (PGA und PPGA), die Analyse von Therapieanpassungen und Therapien sowie deren Abhängigkeit vom Genotyp (pathogene Varianten, VUS, klinische Diagnose) und der Notwendigkeit von Therapien im Off-Label-Use. Es konnten 56 Patienten eingeschlossen werden, von denen 34% weiblich waren. Die häufigste Diagnose war das FMF mit 82% der Patienten. Bei 16% lag ein CAPS vor, bei 2% TRAPS. Das mediane Follow-up betrug 2.1 Jahre und beinhaltete 361 Visiten. Während des Beobachtungszeitraums kam es bei 64.3% der Kinder zu einem und bei 30.4% zu zwei Anstiegen der Krankheitsaktivität. Das Therapiemanagement wurde bei 77.8% nach einem ersten Anstieg der Krankheitsaktivität geändert, nach einem zweiten Anstieg bei 41.2%. Bei der ersten Visite hatten 32.1% eine minimale Krankheitsaktivität, bei der letzten Visite 78.6%. Die getroffenen

Entscheidungen zur Therapieanpassung führten somit zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität im Vergleich von erster zu letzter Studienvisite.

Bei Vorliegen einer pathogenen Variante oder VUS kam es häufiger zu mindestens einem Anstieg der Krankheitsaktivität als bei den Patienten mit klinischer Diagnose. Dabei veränderte sich die Krankheitsaktivität bei den Kindern mit pathogener Variante häufiger von mild oder moderat zu schwer. In allen drei Subgruppen (pathogen, VUS, klinische Diagnose) kam es nach Therapieeskalation zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität.

Die Einschätzung der Krankheitsaktivität mittels PGA bzw. PPGA reduzierte sich signifikant von erster zu letzter Visite. Auffallend dabei war, dass die Patienten bzw. deren Eltern die Krankheitsaktivität bei letzter Visite als deutlich höher einschätzten als die behandelnden Ärzte, sodass sich hier ein signifikanter Unterschied in der Arzt- und Patienteneinschätzung feststellen ließ.

Laborchemisch sanken bei den Kindern mit pathogener Variante und klinischer Diagnose sowohl SAA als auch CrP nach Therapieeskalation, wobei das SAA sich deutlicher reduzierte als das CrP. Bei den Patienten mit VUS ergaben sich zu allen Beobachtungszeitpunkten Normwerte. Hinsichtlich der Medikation bei FMF erhielten in unserer Studienkohorte die Patienten mit klinischer Diagnose und VUS eine höhere Colchicindosis als die mit einer pathogenen Variante. Bei diesen Patienten wurden jedoch häufiger Biologika eingesetzt. Mit der höchsten Colchicindosis wurden die Kinder mit einer homozygoten pathogenen Variante behandelt. Zum Erreichen des Therapieziel einer Remission bzw. einer geringstmöglichen KA war bei neun Patienten der Einsatz von Therapien im Off-Label-Use notwendig. Dies war begründet durch fehlende Zulassung für die entsprechende IL-1 AID bzw. durch das Unterschreiten des Zulassungsalters.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die Variabilität der Krankheitsaktivität und der Erkrankungsverläufe bei den IL-1 AID sowie die Herausforderungen im Therapiemanagement bei diesen sehr seltenen Erkrankungen. Sie unterstreichen die Notwendigkeit einer individualisierten Therapie und somit die Relevanz der kürzlich veröffentlichten T2T-Strategien. Durch regelmäßige Kontrollen mit standardisierter Anwendung von T2T-Strategien und somit standardisierter Erfassung der Krankheitsaktivität können gezielte, auf den

Patienten zugeschnittene Therapieentscheidungen getroffen werden. Dies kann zu einer verbesserten Compliance führen und eine sehr gute Kontrolle der Krankheitsaktivität kann gelingen, was die Grundlage einer Remission bildet. Darüber hinaus werden so harmonisierte Therapieentscheidungen über verschiedene Zentren hinweg möglich, was eine Über- oder Unterdiagnostik/-therapie verhindern kann und eine Vergleichbarkeit zwischen den Zentren ermöglicht. Dies ist vor allem bei sehr seltenen Erkrankungen wie den IL-1 AID von großer Relevanz für eine optimale Patientenversorgung. Da Kinder aufgrund verschiedener physiologischer, psychologischer und medico-legaler Aspekte eine besondere Patientengruppe darstellen, ist hier eine genaue und individuelle Abwägung der Therapieoptionen und deren Risiken von außerordentlicher Bedeutung. T2T-Strategien können die Grundlage für entsprechende Therapieentscheidungen bilden. Auch muss diskutiert werden, ob in die Abbildung der Krankheitsaktivität zunehmend auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität und PROMs einbezogen werden sollten. Eine prospektive Evaluation des Therapie-Outcomes, basierend auf den 2020 und 2023 publizierten T2T-Strategien, ist dringend notwendig und sollte dabei nicht nur die Therapieeskalation, sondern auch Möglichkeiten zur Therapie-reduktion beleuchten. So kann eine stetige Verbesserung der Behandlung ermöglicht werden.

6. Anhang

6.1. Ergänzende Tabellen

Tabelle 11: Krankheitsaktivität und Therapieeskalation in Abhängigkeit vom Genotyp Dargestellt sind die Veränderungen der Krankheitsaktivität bei erstem/zweitem Anstieg und ob infolgedessen eine Therapieeskalation erfolgte. Analysiert wurde die Gesamtkohorte unterteilt nach Pathogenität des Genotyps ohne weitere Differenzierung der IL1-AID.

Veränderung der Krankheitsaktivität und Therapieeskalation bei erstem Anstieg der Krankheitsaktivität			
	Pathogen n=28	VUS n=11	Klinisch n=17
minimal-> moderat n (%)	6 (31.6)	5 (71.4)	6 (60.0)
minimal-> schwer n (%)	9 (47.4)	-	3 (30.0)
moderat-> schwer n (%)	4 (21.1)	2 (28.6)	1 (10.0)
Gesamt (ein Anstieg) n (%)	19 (67.9)	7 (63.6)	10 (58.8)
Therapieeskalation n (%)	15/19 (79.0)	6/7 (85.7)	7/10 (70.0)
Veränderung der Krankheitsaktivität und Therapieeskalation bei zweitem Anstieg der Krankheitsaktivität			
minimal-> moderat n (%)	5 (55.6)	6 (100.0)	11.8 (100.0)
minimal-> schwer n (%)	4 (44.4)	-	-
moderat-> schwer n (%)	-	-	-
Gesamt (zweiter Anstieg)	9 (23.1)	6 (54.6)	2 (11.8)
Therapieeskalation n (%)	2/9 (22.2)	3/6 (50.0)	2/2 (100.0)

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, VUS: Variante unklarer Signifikanz

Tabelle 12: Krankheitsaktivität und Therapieeskalation bei FMF Dargestellt ist der erste Anstieg der Krankheitsaktivität, wie diese sich veränderte und ob infolgedessen eine Therapieeskalation erfolgte. Analysiert wurden die FMF-Patienten, bei denen eine pathogene Mutation vorlag, differenziert nach Vorliegen einer Hetero-/Homozygotie bzw. compound heterozygot vorliegender Genvariante.

Veränderung der Krankheitsaktivität und Therapieeskalation bei erstem Anstieg der Krankheitsaktivität				
	Pathogen Gesamt n=25	heterozygot n=17	homozygot n=4	Compound heterozygot
minimal-> moderat n (%)	6 (35.3)	5 (41.7)	-	1 (50.0)
minimal-> schwer n (%)	8 (47.1)	5 (41.7)	2 (66.7)	1 (50.0)
moderat-> schwer n (%)	3 (17.7)	2 (16.7)	1 (33.3)	-
Gesamt (ein Anstieg) n (%)	17 (68.0)	12 (70.6)	3 (75.0)	2 (50.0)
Therapieeskalation n (%)	14/17 (82.4)	9/12 (75.0)	3/3 (100.0)	2/2 (100.0)

Abkürzungen: FMF: familiäres Mittelmeerfieber, n: Anzahl der Patienten

Tabelle 13: Medikamentendosierungen in der Studienpopulation Dargestellt ist jeweils die Anzahl der mit dem betreffenden Präparat behandelten Patienten, die mittlere (mediane) Dosierung, sowie die maximale Dosierung (im Median).

	FMF n=46	CAPS n=9	TRAPS n=1
Anakinra (mg/kgKG)	n=4 (8.7%)		
Median	1,55	-	-
Maximal (median)	1,62		
Canakinumab (mg/kgKG)	n=2 (4.4%)	n=4 (44.4%)	n=1 (100%)
Median	3,20	3,93	2,17
Maximal (median)	4,20	6,13	2,78
Tocilizumab (mg/kgKG)		n=2 (22.2%)	
Median	-	10,93	-
Maximal (median)		11,07	
Colchicin (absolut, in mg)	n= 42 (91.3%)	n= 5 (55.6%)	
Median	0,75	1,0	-
Maximal (median)	1,0	1,5	

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten, FMF: familiäres Mittelmeerfieber, CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom, mg/kgKG: Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht

Tabelle 14: Medikamentendosierungen in der Subgruppe FMF Dargestellt ist jeweils die Anzahl der mit dem betreffenden Präparat behandelten Patienten unterteilt nach Pathogenität der Variante (pathogen, VUS, klinische Diagnose), sowie im Falle der pathogenen Variante unterteilt nach Homo-/Heterozygotie bzw. compound heterozygoter Variante. Dargestellt ist zudem die mittlere (mediane) Dosierung, sowie die maximale Dosierung (im Median).

FMF	Pathogen	Pathogen heterozygot	Pathogen homozygot	Pathogen compound heterozygot	VUS	Klinisch
	n= 25	n= 17	n= 4	n= 4	n= 4	n= 17
Colchicin (absolut, in mg)	n=24 (96%)	n=16 (94.1%)	n=4 (100%)	n=4 (100%)	n=3 (75%)	n=15 (88.2%)
Median	0,75	0,75	1,15	0,5	0,75	1,0
Maximal (median)	0,75	1,0	1,75	0,5	1,0	1,0
Anakinra (mg/kgKG)	n=3 (12%)	n=3 (17.7%)				n=1 (5.9%)
Median	1,51	1,51	-	-	-	1,59
Maximal (median)	1,59	1,64				1,59
Canakinumab (mg/kgKG)	n=2 (8%)	n=2				
Median	3,20	3,20	-	-	-	-
Maximal (median)	4,20	4,20				

Abkürzungen: FMF: familiäres Mittelmeerfieber n: Anzahl der Patienten, VUS: Variante unklarer Signifikanz, mg/kgKG: Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht,

7. Literaturverzeichnis

1. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):596-609.
2. 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):417-26.
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. Cerretti DP, Kozlosky CJ, Mosley B, Nelson N, Van Ness K, Greenstreet TA, et al. Molecular cloning of the interleukin-1 beta converting enzyme. *Science.* 1992;256(5053):97-100.
5. Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR, Chapman KT, Howard AD, Kostura MJ, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. *Nature.* 1992;356(6372):768-74.
6. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, 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):133-44.
7. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621-68.
8. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297.
9. Adwan MH. A brief history of familial Mediterranean fever. *Saudi Med J.* 2015;36(9):1126-7.
10. 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.
11. French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997;17(1):25-31.
12. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet.* 1999;22(2):175-7.
13. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet.* 1999;22(2):178-81.
14. 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):301-5.

15. Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, Rowczenio D, Maurier F, Lazaro E, et al. Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(6):432-42.
16. Aksentijevich I, Putnam CD, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1273-85.
17. Kuemmerle-Deschner JB, Verma D, Endres T, Broderick L, de Jesus AA, Hofer F, et al. Clinical and Molecular Phenotypes of Low-Penetrance Variants of NLRP3: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(11):2233-40.
18. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet.* 2016;17(6):333-51.
19. Touitou I, Galeotti C, Rossi-Semerano L, Hentgen V, Piram M, Kone-Paut I, et al. The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:162.
20. Kallinich T, Orak B, Wittkowski H. [Role of genetics in familial Mediterranean fever]. *Z Rheumatol.* 2017;76(4):303-12.
21. Federici S, Calcagno G, Finetti M, Gallizzi R, Meini A, Vitale A, et al. Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1961-5.
22. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1447-53.
23. Foeldvari I BK, Kramps T, Mayerhoff L. Prevalence and Incidence of FMF in Germany – Results of the First Retrospective Analysis of Representative Claims Data [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/prevalence-and-incidence-of-fmf-in-germany-results-of-the-first-retrospective-analysis-of-representative-claims-data/>. [Accessed November 1, 2022].
24. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pysin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol.* 2016;17(8):914-21.
25. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur J Immunol.* 2018;48(2):230-8.
26. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1998;351(9103):659-64.
27. 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):227-53.

28. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1851-61.
29. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2000;27(7):1703-7.
30. 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? *Hum Mutat.* 2000;15(4):385-6.
31. I. Foeldvari and J. Kümmerle-Deschner KdaEiK, " *Z. Rheumatol.*, vol. 68, no. 9, pp. 726–732, 2009, <https://doi.org/10.1007/s00393-009-0487-6> [Accessed November 1, 2022].
32. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Le Bozec J, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):495-9.
33. Lainka E, Neudorf U, Lohse P, Timmann C, Bielak M, Stojanov S, et al. Analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Klin Padiatr.* 2010;222(6):356-61.
34. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in *CIAS1*, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet.* 2002;71(1):198-203.
35. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, 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):3625-32.
36. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):942-7.
37. Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic IL-1 mediated autoinflammatory and immunodeficiency syndromes: finding the right balance in response to danger signals. *Clin Immunol.* 2010;135(2):210-22.
38. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. *NALP3* forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity.* 2004;20(3):319-25.
39. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Kone-Paut I, Cantarini L, 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):2043-9.
40. Rowczenio DM, Gomes SM, Arostegui JI, Mensa-Vilaro A, Omoyinmi E, Trojer H, et al. Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Caused

by Somatic NLRP3 Mosaicism-UK Single Center Experience. *Front Immunol.* 2017;8:1410.

41. Kuemmerle-Deschner JB, Dembi Samba S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Marie I, Deschner N, et al. Challenges in diagnosing Muckle-Wells syndrome: identifying two distinct phenotypes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(5):765-72.
42. 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):615-20.
43. Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, King KA, Butman JA, Plass N, et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(2):295-302.
44. Mehr S, Allen R, Boros C, Adib N, Kakakios A, Turner PJ, et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome in Australian children and adults: Epidemiological, clinical and treatment characteristics. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(9):889-95.
45. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):1116-21.
46. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr.* 1981;99(1):79-83.
47. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;66:57-68.
48. Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2375-86.
49. 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):145-52.
50. Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K, Hansmann S, Plontke SK, Koitschev C, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):824-31.
51. Lainka E, Neudorf U, Lohse P, Timmann C, Stojanov S, Huss K, et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):987-91.
52. Lobito AA, Kimberley FC, Muppidi JR, Komarow H, Jackson AJ, Hull KM, et al. 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):1320-7.

53. 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):2765-73.
54. Nedjai B, Hitman GA, Yousaf N, Chernajovsky Y, Stjernberg-Salmela S, Pettersson T, et al. Abnormal tumor necrosis factor receptor I cell surface expression and NF-kappaB activation in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):273-83.
55. Rigante D, Lopalco G, Vitale A, Lucherini OM, De Clemente C, Caso F, et al. Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clin Rheumatol.* 2014;33(9):1197-207.
56. Bulua AC, Simon A, Maddipati R, Pelletier M, Park H, Kim KY, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med.* 2011;208(3):519-33.
57. 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):649-61.
58. Bachetti T, Chiesa S, Castagnola P, Bani D, Di Zanni E, Omenetti A, et al. Autophagy contributes to inflammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1044-52.
59. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(5):349-68.
60. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, 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):2160-7.
61. Simon A, Kremer HP, Wevers RA, Scheffer H, De Jong JG, Van Der Meer JW, et al. Mevalonate kinase deficiency: Evidence for a phenotypic continuum. *Neurology.* 2004;62(6):994-7.
62. Lainka E, Neudorf U, Lohse P, Timmann C, Bielak M, Stojanov S, et al. Incidence and clinical features of hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS) and spectrum of mevalonate kinase (MVK) mutations in German children. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):3253-60.
63. Munoz MA, Jurczyk J, Mehr S, Chai RC, Arts RJW, Sheu A, et al. Defective protein prenylation is a diagnostic biomarker of mevalonate kinase deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):873-5 e6.
64. van der Burgh R, Pervolaraki K, Turkenburg M, Waterham HR, Frenkel J, Boes M. Unprenylated RhoA contributes to IL-1beta hypersecretion in mevalonate kinase deficiency model through stimulation of Rac1 activity. *J Biol Chem.* 2014;289(40):27757-65.

65. Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1beta secretion. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3690-5.
66. Drenth JP, van der Meer JW, Kushner I. Unstimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with the hyper-IgD syndrome produce cytokines capable of potent induction of C-reactive protein and serum amyloid A in Hep3B cells. *J Immunol.* 1996;157(1):400-4.
67. Bekkering S, Arts RJW, Novakovic B, Kourtzelis I, van der Heijden C, Li Y, et al. Metabolic Induction of Trained Immunity through the Mevalonate Pathway. *Cell.* 2018;172(1-2):135-46 e9.
68. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001;345(24):1748-57.
69. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2795-805.
70. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore).* 1994;73(3):133-44.
71. van der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, van der Meer JWM, et al. 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):301-10.
72. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(7):891-7.
73. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85.
74. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(4):395-8.
75. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Kone-Paut I, Woo P, Doglio M, 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):154-60.
76. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025-32.
77. Schnappauf O. [Genetic diagnostics of autoinflammatory diseases]. *Z Rheumatol.* 2020;79(7):611-23.
78. Kosukcu C, Taskiran EZ, Batu ED, Sag E, Bilginer Y, Alikasifoglu M, et al. Whole exome sequencing in unclassified autoinflammatory diseases: more

monogenic diseases in the pipeline? *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):607-16.

79. Scholz T DA, Haack T, Elbracht M, Eggermann T, Roggia C, Riess C, Kurth I, Hempel M. Exomsequenzierung bei Kindern und Jugendlichen mit seltenen Erkrankungen Aktueller Stand, Herausforderungen, Perspektiven. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2021; <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01352-0>.

80. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, 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):405-24.

81. Hartung EF. History of the use of colchicum and related medicaments in gout; with suggestions for further research. *Ann Rheum Dis*. 1954;13(3):190-200.

82. Roberts WN, Liang MH, Stern SH. Colchicine in acute gout. Reassessment of risks and benefits. *JAMA*. 1987;257(14):1920-2.

83. Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, Venet R, Scherrmann JM. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46(4):351-4.

84. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(1):48-59.

85. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):672-8.

86. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(3):274-82.

87. Andreu JM, Timasheff SN. Interaction of tubulin with single ring analogues of colchicine. *Biochemistry*. 1982;21(3):534-43.

88. Van Gorp H, Saavedra PH, de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Vande Walle L, Matusiak M, et al. Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pylrin inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(50):14384-9.

89. Li Z, Davis GS, Mohr C, Nain M, Gemsa D. Inhibition of LPS-induced tumor necrosis factor-alpha production by colchicine and other microtubule disrupting drugs. *Immunobiology*. 1996;195(4-5):624-39.

90. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41.

91. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994-1002.

92. Chia EW, Grainger R, Harper JL. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol*. 2008;153(6):1288-95.
93. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302.
94. 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.
95. Diesinger C. SJ. Colchicin – gut informieren, sicher dosieren, *Bulletin für Arzneimittelsicherheit*, 4/2017. [Available from: <https://repositorypublissode/resource/fri:6429064/data> Accessed April 12, 2024].
96. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-51.
97. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr*. 2012;161(6):1142-6.
98. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21(3):143-55.
99. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2226-37.
100. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678-85.
101. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):633-52.
102. Federici S, Martini A, Gattorno M. The Central Role of Anti-IL-1 Blockade in the Treatment of Monogenic and Multi-Factorial Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2013;4:351.
103. American Food and Drug Administration (FDA). Kineret, Highlights of prescribing information [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103950s5136lbl.pdf f last accessed April 9, 2024].
104. European Medicines Agency (EMA). product information kineret. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf. last accessed April 9, 2024].

105. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*. 2006;355(6):581-92.
106. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plehn S, Barham B, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2432-42.
107. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2443-52.
108. American Food and Drug Administration (FDA). Acralyst - Highlights of prescribing information [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/125249lbl.pdf. last accessed April 17, 2024].
109. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Rilonacept Regeneron [Available from: https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/rilonacept-regeneron-epar-summary-public_de.pdf. last accessed April 17, 2024].
110. Chakraborty A, Tannenbaum S, Rordorf C, Lowe PJ, Floch D, Gram H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab, a human anti-interleukin-1beta monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(6):e1-18.
111. American Food and Drug Administration (FDA). Ilaris - Highlights of prescribing information [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/BLA125319_858687lbl.pdf. Last accessed April 17, 2024].
112. European Medicines Agency (EMA). Ilaris - summary of product characteristics [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_en.pdf. last accessed April 17, 2024].
113. Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron K, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis, Management and Monitoring of the Interleukin-1 Mediated Autoinflammatory Diseases: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency, and Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1102-21.
114. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095-102.

115. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):557-67.
116. Laskari K, Boura P, Dalekos GN, Garyfallos A, Karokis D, Pikazis D, et al. Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol.* 2017;44(1):102-9.
117. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J.* 2003;374(Pt 1):1-20.
118. Vaitla PM, Radford PM, Tighe PJ, Powell RJ, McDermott EM, Todd I, et al. Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1151-5.
119. Umeda M, Aramaki T, Fujikawa K, Iwamoto N, Ichinose K, Terada K, et al. Tocilizumab is effective in a familial Mediterranean fever patient complicated with histologically proven recurrent fasciitis and myositis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(11):1868-71.
120. Shendi HM, Devlin LA, Edgar JD. Interleukin 6 blockade for hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(2):103-5.
121. Musters A, Tak PP, Baeten DL, Tas SW. Anti-interleukin 6 receptor therapy for hyper-IgD syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
122. Henes JC, Saur S, Kofler DM, Kedor C, Meisner C, Schuett M, et al. Tocilizumab for the Treatment of Familial Mediterranean Fever-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *J Clin Med.* 2022;11(18).
123. European Medicines Agency (EMA). RoActemra - summary of product characteristics [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf. last accessed April 17, 2024].
124. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K, et al. Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1368-75.
125. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech.* 2000;50(3):184-95.
126. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(7):358-62.
127. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, Singh H, He DY, Muenz LR, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic

- syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):908-13.
128. Dinarello CA. How interleukin-1beta induces gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3140-4.
129. Kluck V, Jansen T, Janssen M, Comarniceanu A, Efde M, Tengesdal IW, et al. Dapansutrile, an oral selective NLRP3 inflammasome inhibitor, for treatment of gout flares: an open-label, dose-adaptive, proof-of-concept, phase 2a trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(5):e270-e80.
130. Yang G, Yeon SH, Lee HE, Kang HC, Cho YY, Lee HS, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome by oral treatment with sulforaphane alleviates acute gouty inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(4):727-36.
131. Weber ANR, Tapia-Abellan A, Liu X, Dickhofer S, Arostegui JI, Pelegrin P, et al. Effective ex vivo inhibition of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)-associated mutant NLRP3 inflammasome by MCC950/CRID3. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(10):e299-e313.
132. Piram M, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2168-73.
133. Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, et al. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):821-30.
134. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-54.
135. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
136. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1351-7.
137. Sack GH, Jr., Talbot CC, Jr. The human serum amyloid A (SAA)-encoding gene GSAA1: nucleotide sequence and possible autocrine-collagenase-inducer function. *Gene.* 1989;84(2):509-15.
138. Pepys MB. Pathogenesis, diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356(1406):203-10; discussion 10-1.
139. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):746-50.
140. Adrovic A, Yildiz M, Koker O, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Biologics in juvenile idiopathic arthritis-main advantages and major challenges: A narrative review. *Arch Rheumatol.* 2021;36(1):146-57.

141. Sterba Y, Ilowite N. Biologics in Pediatric Rheumatology: Quo Vadis? *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(7):45.
142. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med.* 2014;65:223-44.
143. Garg S, Wynne K, Omoyinmi E, Eleftheriou D, Brogan P. Efficacy and safety of anakinra for undifferentiated autoinflammatory diseases in children: a retrospective case review. *Rheumatol Adv Pract.* 2019;3(1):rkz004.
144. Brunner HI, Rider LG, Kingsbury DJ, Co D, Schneider R, Goldmuntz E, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group - over four decades of pivotal clinical drug research in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):45.
145. Ruperto N, Martini A. Current and future perspectives in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(5):360-70.
146. McCoy SS, Stannard J, Kahlenberg JM. Targeting the inflammasome in rheumatic diseases. *Transl Res.* 2016;167(1):125-37.
147. Smolen JS. Treat-to-target: rationale and strategies. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4 Suppl 73):S2-6.
148. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):17.
149. Ehlers L, Rolfes E, Lieber M, Muller D, Lainka E, Gohar F, et al. Treat-to-target strategies for the management of familial Mediterranean Fever in children. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023;21(1):108.
150. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636-44.
151. 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;37 Suppl 121(6):156-7.
152. Makay B, Emiroglu N, Unsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2010;29(4):375-9.
153. Giese A, Ornek A, Kilic L, Kurucay M, Sendur SN, Lainka E, et al. 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):2093-100.
154. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Kone-Paut I, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1177-82.
155. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(1):12-20.

156. Infevers. Infevers: an online database for autoinflammatory mutations. Copyright. [Available from: <https://infevers.umai-montpellier.fr/>. accessed February 2, 2023].
157. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1beta mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R34.
158. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):173-8.
159. Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weissbarth-Riedel E, et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):689-96.
160. Rasch D. The robustness of parametric statistical methods, Pabst Science Publishers, 2004; 46:[175-208 pp.].
161. Pagano RR. Ch. 14 Student's t Test for Correlated and Independent Groups. *Understanding statistics in the behavioral sciences*. Australia, Belmont: CA: Thomson Wadsworth.; 2010. p. 365-6.
162. Stone ER. t Test, Paired Samples. In: Salkind NJ, editor. *Encyclopedia of research design*. 1. Los Angeles: SAGE 2010. p. 1560-5.
163. Welzel T, Zapf B, Klotsche J, Satirer Ö, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Optimized Treatment of Interleukin (IL-1)-Mediated Autoinflammatory Diseases: Impact of Disease Activity-Based Treatment Adjustments. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(8):2319. <https://doi.org/10.3390/jcm13082319>. 2024.
164. Welzel T, Klotsche J, Zapf B, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Treat-to-target in Interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases. 32 Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) Berlin, 3108-03092022 German Medical Science GMS Publishing House; 2022. DocKI.13. Published: August 31, 2022.
165. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R33.
166. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):509-14.
167. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258-65.
168. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-

- analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):25-32.
169. Russell MD, Bukhari M, Galloway J. The price of good health care. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):931-2.
170. Grazziotin LR, Currie G, Twilt M, Ijzerman MJ, Kip MMA, Koffijberg H, et al. Evaluation of Real-World Healthcare Resource Utilization and Associated Costs in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Canadian Retrospective Cohort Study. *Rheumatol Ther*. 2021;8(3):1303-22.
171. Pelco LE, Kissel RC, Parrish JM, Miltenberger RG. Behavioral management of oral medication administration difficulties among children: a review of literature with case illustrations. *J Dev Behav Pediatr*. 1987;8(2):90-6.
172. Taddio A, Chambers CT, Halperin SA, Ipp M, Lockett D, Rieder MJ, et al. Inadequate pain management during routine childhood immunizations: the nerve of it. *Clin Ther*. 2009;31 Suppl 2:S152-67.
173. Diseth TH. Dissociation following traumatic medical treatment procedures in childhood: a longitudinal follow-up. *Dev Psychopathol*. 2006;18(1):233-51.
174. Hentgen V, Kone-Paut I, Belot A, Galeotti C, Grateau G, Carbasse A, et al. Long-Term Follow-Up and Optimization of Interleukin-1 Inhibitors in the Management of Monogenic Autoinflammatory Diseases: Real-Life Data from the JIR Cohort. *Front Pharmacol*. 2020;11:568865.
175. Verhoef LM, van den Bemt BJ, van der Maas A, Vriezekolk JE, Hulscher ME, van den Hoogen FH, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumour necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5(5):CD010455.
176. Bastida C, Huitema ADR, l'Ami MJ, Ruiz-Esquide V, Wolbink GJ, Sanmarti R, et al. Evaluation of dose-tapering strategies for intravenous tocilizumab in rheumatoid arthritis patients using model-based pharmacokinetic/pharmacodynamic simulations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(10):1417-25.
177. Busto-Iglesias M, Rodriguez-Martinez L, Rodriguez-Fernandez CA, Gonzalez-Lopez J, Gonzalez-Barcia M, de Domingo B, et al. Perspectives of Therapeutic Drug Monitoring of Biological Agents in Non-Infectious Uveitis Treatment: A Review. *Pharmaceutics*. 2023;15(3).
178. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispen T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):513-8.
179. Renton WD, Ramanan AV. Better pharmacologic data the key to optimizing biological therapies in children. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(2):271-2.
180. Verstegen RHJ, McMillan R, Feldman BM, Ito S, Laxer RM. Towards therapeutic drug monitoring of TNF inhibitors for children with juvenile idiopathic arthritis: a scoping review. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(2):386-97.

181. Savic S, Coe J, Laws P. Autoinflammation: Interferonopathies and Other Autoinflammatory Diseases. *J Invest Dermatol.* 2022;142(3 Pt B):781-92.
182. Jorch SK, McNally A, Berger P, Wolf J, Kaiser K, Chetrusca Covash A, et al. Complex regulation of alarmins S100A8/A9 and secretion via gasdermin D pores exacerbates autoinflammation in familial Mediterranean fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2023.
183. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):677-82.
184. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3762-71.
185. Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clin Chim Acta.* 2004;344(1-2):37-51.
186. Erer B, Demirkaya E, Ozen S, Kallinich T. What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review. *Rheumatol Int.* 2016;36(4):483-7.
187. Brites L, Dinis de Freitas J, Costa F, Luis M, Prata AR, Assuncao H, et al. Patient-Physician discordance in assessment of disease activity in Rheumatoid Arthritis patients. *Acta Reumatol Port.* 2021;46(2):103-9.
188. Floris A, Espinosa G, Serpa Pinto L, Kougkas N, Lo Monaco A, Lopalco G, et al. Discordance between patient and physician global assessment of disease activity in Behcet's syndrome: a multicenter study cohort. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):278.
189. Desthieux C, Hermet A, Granger B, Fautrel B, Gossec L. Patient-Physician Discordance in Global Assessment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(12):1767-73.
190. Elefante E, Tani C, Stagnaro C, Signorini V, Parma A, Carli L, et al. Articular involvement, steroid treatment and fibromyalgia are the main determinants of patient-physician discordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):241.
191. Challa DNV, Crowson CS, Davis JM, 3rd. The Patient Global Assessment of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: Identification of Underlying Latent Factors. *Rheumatol Ther.* 2017;4(1):201-8.
192. Lindstrom Egholm C, Krogh NS, Pincus T, Dreyer L, Ellingsen T, Glintborg B, et al. Discordance of Global Assessments by Patient and Physician Is Higher in Female than in Male Patients Regardless of the Physician's Sex: Data on Patients with Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis from the DANBIO Registry. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1781-5.
193. Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2814-23.

194. Ferreira RJO, de Wit M, Henriques M, Pinto AF, Duarte C, Mateus E, et al. 'It can't be zero!' Difficulties in completing patient global assessment in rheumatoid arthritis: a mixed methods study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):1137-47.
195. Starfield B, Wray C, Hess K, Gross R, Birk PS, D'Lugoff BC. The influence of patient-practitioner agreement on outcome of care. *Am J Public Health*. 1981;71(2):127-31.
196. El Miedany Y, El Gaafary M, Lotfy H, El Aroussy N, Mekkawy D, Nasef SI, et al. Shared decision-making aid for juvenile idiopathic arthritis: moving from informative patient education to interactive critical thinking. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):3217-25.
197. Lunt LE, Shoop-Worrall S, Smith N, Cleary G, McDonagh J, Smith AD, et al. Validation of novel patient-centred juvenile idiopathic arthritis-specific patient-reported outcome and experience measures (PROMs/PREMs). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):91.
198. Nelson EC, Eftimovska E, Lind C, Hager A, Wasson JH, Lindblad S. Patient reported outcome measures in practice. *BMJ*. 2015;350:g7818.
199. Rogge AA, Fischer F, Otto L, Rose M. [Assessment of Patient-reported Outcomes in Routine Medical Care: Patient-reported Outcome Measures (PROMs) and Patient-reported Experience Measures (PREMs)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2022;57(2):150-5.
200. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, Ross JB, Swan DC, Booth DR, et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2445-52.
201. Mahmood I. Pharmacokinetic Considerations in Designing Pediatric Studies of Proteins, Antibodies, and Plasma-Derived Products. *Am J Ther*. 2016;23(4):e1043-56.
202. Malik P, Edginton A. Pediatric physiology in relation to the pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(6):585-99.
203. Ozen S, Sag E, Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Hashkes PJ, et al. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3799-808.
204. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:34.
205. Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1597-606.
206. Tanatar A, Karadag SG, Sonmez HE, Cakan M, Aktay Ayaz N. Short-term follow-up results of children with familial Mediterranean fever after

- cessation of colchicine: is it possible to quit? *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1818-21.
207. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, Lidar M, Kivity S, Livneh A. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease—a case control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:3.
208. Aviel YB, Rawan S, Fahoum S, Wexler I, Berkun Y. Discontinuation of Colchicine Therapy in Children With Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2021;48(11):1732-5.
209. Fung A, Yue X, Wigle PR, Guo JJ. Off-label medication use in rare pediatric diseases in the United States. *Intractable Rare Dis Res*. 2021;10(4):238-45.
210. Muhlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(3):25-31.
211. Moore P. Children are not small adults. *Lancet*. 1998;352(9128):630.
212. Kim H, Brooks KM, Tang CC, Wakim P, Blake M, Brooks SR, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLE and SAVI Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(2):364-73.
213. Janzen RW, Ludwig WD, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft B. [Off-label therapy: current problems from the perspective of the Pharmaceutical Commission of the German Medical Profession]. *Z Rheumatol*. 2012;71(2):108-10, 12-8.
214. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):55-63.
215. Jonville-Bera AP, Bera F, Autret-Leca E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(3):231-6.
216. Neven B, Marvillet I, Terrada C, Ferster A, Boddaert N, Couloignier V, 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):258-67.
217. Naselli A, Penco F, Cantarini L, Insalaco A, Alessio M, Tommasini A, 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):1093-100.
218. Rowczenio DM, Trojer H, Russell T, Baginska A, Lane T, Stewart NM, et al. Clinical characteristics in subjects with NLRP3 V198M diagnosed at a single UK center and a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R30.

8. Veröffentlichungen

- Wissenschaftliches Poster im Rahmen der 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder und Jugendrheumatologie. Meeting Abstract: Welzel T, Klotsche J, Zapf B, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Treat-to-target in Interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases. 32 Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) Berlin, 3108-03092022 German Medical Science GMS Publishing House; 2022. DockI.13. Published: August 31, 2022;
- Welzel T, Zapf B, Klotsche J, Satirer Ö, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Optimized Treatment of Interleukin (IL-1)-Mediated Autoinflammatory Diseases: Impact of Disease Activity-Based Treatment Adjustments. Journal of Clinical Medicine. 2024; 13(8):2319. <https://doi.org/10.3390/jcm13082319>.

9. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Doktorarbeit wurde unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner und Frau Dr. med. Tatjana Welzel in der Abteilung Kinderheilkunde I, Zentrum für pädiatrische Rheumatologie an der Universitätskinderklinik der Universität Tübingen durchgeführt. Konzipiert wurde die Arbeit in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner und Dr. med. Tatjana Welzel. Die Datenerhebung erfolgte durch Frau Beate Zapf in Supervision durch Dr. med. Tatjana Welzel. Die statistische Auswertung erfolgte durch Beate Zapf mit Supervision durch Herrn PD Dr. Jens Klotsche vom deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin. Die longitudinalen Analysen zum Therapiewechsel bzw. Dosisanpassungen und zu den zeitlichen Veränderungen der Krankheitsaktivität (PGA, PPGA, CrP, SAA) erfolgte durch PD Dr. Jens Klotsche. Sämtliche Tabellen und Diagramme wurden durch Beate Zapf erstellt. Die Verfassung dieser Arbeit erfolgte eigenständig durch Beate Zapf mit Supervision durch Dr. med. Tatjana Welzel und Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner.

Teile der Ergebnisse dieser Doktorarbeit (Veränderung der Krankheitsaktivität und Therapieanpassungen) wurden im September 2022 auf der 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) in Berlin als Poster unter dem Titel „Treat-to-target in Interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases“ präsentiert.

Teile der Ergebnisse dieser Doktorarbeit (Veränderung der Krankheitsaktivität und Therapieanpassungen, medikamentöse Therapien in der Stichprobe, genetische Einflussfaktoren) wurden unter dem Titel „Optimized Treatment of Interleukin (IL-1)-Mediated Autoinflammatory Diseases: Impact of Disease Activity-Based Treatment Adjustments“ am 17.04.2024 im Journal of Clinical Medicine veröffentlicht (*Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(8):2319. <https://doi.org/10.3390/jcm13082319>).

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

Tübingen, den 22.04.2024

10.Danksagung

Diese Arbeit abschließen zu können bedeutet mir aus zahlreichen Gründen sehr viel. Meine Dankbarkeit hierfür ist schwer in Worte zu fassen.

Zuallererst danke ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner, die mir viele Jahre nach Ende meines Studiums die Möglichkeit gegeben hat doch noch eine Doktorarbeit schreiben zu können. Das ist nicht selbstverständlich und bedeutet mir sehr viel! Danke für die Unterstützung, Motivation und den Glauben an mich.

Frau Dr. med. Tatjana Welzel danke ich für die unglaublich großartige Betreuung, die vielen (Video)Telefonate und inspirierenden Gespräche, für all die Zeit, die sie sich für mich genommen hat, die stetige Unterstützung, die offenen Ohren und aufbauenden Worte - auch über die schweren und dunklen Zeiten hinweg. Ich bin wirklich froh Dich an meiner Seite gehabt zu haben.

Ich danke Jens Klotsche vom DRFZ Berlin für die Unterstützung durch seine statistische Expertise und für die Hilfe bei den Analysen.

Meinem Freund und „Cheerleader“ Florian Breitkopf danke ich für all die Liebe, die unterstützenden Worte und den unerschütterlichen Glauben in meine Fähigkeiten und in das Gelingen dieser Doktorarbeit.

Ganz besonders danke ich meiner Familie. Ihr seid das Licht, wenn um mich herum die Dunkelheit einbricht. Dass es euch gibt und ihr da seid, treibt mich an und lässt mich immer wieder aufstehen.

Und zu guter Letzt danke ich meinem inneren Kritiker, der mir fortwährend sagt ich sei nicht gut genug. Ohne ihn hätte ich diese Arbeit vermutlich weder in Angriff genommen noch fertig gestellt. Danke hierfür und dafür, dass Du inzwischen auch einfach mal still sein kannst.