

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie, Rheumatologie

**Colchicin-Verträglichkeit bei Familiärem
Mittelmeerfieber Ein
Vergleich unterschiedlicher Colchicinpräparate
Die CoV-FM-Studie**

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

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

**vorgelegt von
Markowski, Fynn, geb. Kreilos
2026**

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Berg

Tag der Disputation: 06.08.2026

Für meine Großväter

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und wissenschaftliche Grundlage	8
1.1 Allgemeines zum Familiären Mittelmeerfieber	8
1.2 Epidemiologie	9
1.3 Klinik	10
1.3.1 Klinische Manifestation	10
1.3.2 Laborparameter	12
1.3.3 Pathophysiologie und Genetik	13
1.3.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation	17
1.3.5 Gen-Dosis-Effekt	17
1.3.6 Verlaufsformen/Typen	18
1.3.7 Diagnostik	18
1.3.8 Komplikationen	23
1.4 Colchicin	24
1.4.1 Historisches	24
1.4.2 Chemische Struktur	25
1.4.3 Präparate	25
1.4.4 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	26
1.4.5 Dosierung und Wirksamkeit	27
1.4.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	28
1.4.6.1 Arzneimittelinteraktionen	28
1.4.7 Pharmakologische Alternativen	29
2. Material und Methoden	30
2.1 Ethik	30
2.2 Patient*innenkollektiv	30
2.2.1 Rekrutierung	30
2.2.2 Einschlusskriterien	30
2.3 Datenerfassung	30
2.3.1 Der Fragebogen	31
2.3.2 Bildung des GI-UAW-Scores	32
2.3.3 Erfassung von klinischen Daten aus den Krankenakten	33
2.4 Statistische Testverfahren	33
2.5 Ziel der Studie	34

2.5.1 Primäres Ziel	34
2.5.2 Sekundäre Ziele	34
3. Ergebnisse	34
3.1 Allgemeine Beschreibung der Kohorten	34
3.1.1 Voroperationen	37
3.1.2 Mutationsprofil	39
3.2 Der Fragebogen	40
3.2.1 Therapiedosis	40
3.2.2 UAW und hierdurch verhinderte Dosissteigerungen	42
3.2.3 Stuhlfrequenz und Beschaffenheit	46
3.2.4 Subjektive Verträglichkeit	50
3.2.5 GI-UAW-Score	52
3.2.6 Korrelationsanalysen	53
4. Diskussion	55
4.1 Gastrointestinale Nebenwirkungen unter Colchicintherapie	56
4.2 Unterschiedliche Präparate und Einfluss auf die Verträglichkeit	57
4.3 Einfluss gastrointestinaler Nebenwirkungen auf die Dosierbarkeit der Therapie	58
4.4 Vergleiche der untersuchten Colchicinpräparate	59
4.5 Voroperationen	60
4.6 Bedeutung der Patient*innenperspektive	62
4.7 Limitationen	63
4.8 Stärken der Studie	64
4.9 Ausblick	65
5. Zusammenfassung	66
6. Literaturverzeichnis	69
7. Appendix	78
7.1 Der Fragebogen	78
Colchicin-Verträglichkeit bei Familiärem Mittelmeerfieber – Befragung - CoV-FMF	78
8. Erklärung zum Eigenanteil	82
9. Danksagung	83

Abkürzungen

AID	Autoinflammatorische Erkrankung
ASC	apoptosis-associated speck-like proteins with a CARD
BSC	Bristol Stool Chart
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
CD	Colchicum Dispert
CO	Colchicin Opocalcium
CRP	C-reaktives Protein
CT	Colchicum Tiofarma
CY	Colchicum Ysat
CYP450	Cytochrom-P-450-System
DAMP	damage-associated molecular pattern
EE	Erysipelartige Exantheme
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
HIDS	Hyper-IgD-Syndrom
HRM	Hochrisikomutation
IL-18	Interleukin-18
IL-1 β	Interleukin-1 β
NLPR3	Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine-rich Repeat and Pyrin domain containing
OP	Operation
PBMC	Mononukleären Zellen des peripheren Blutes
PFAPA	Pharyngitis und zervikaler Adenitis
RhoA	Ras homology family member A
SAA	Serum Amyloid A
SD	Standardabweichung
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom
UE	Untereinheit
VUS	Variante unklarer Signifikanz
WT	Wildtyp

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bristol Stool Chart (Creative Commons Attribution ShareAlike 3.0 Unported).	
Quelle: Wikimedia Commons.....	32
Abbildung 2: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs.....	36
Abbildung 3: Mutationsprofil des Gesamtkollektivs.....	40
Abbildung 4: Täglich eingenommene Tablettenmenge nach Präparat	41
Abbildung 5: Höchste eingenommene Colchicindosis	42
Abbildung 6: UAW des Gesamtkollektivs.....	42
Abbildung 7: UAW nach Präparat	44
Abbildung 8: Gründe für Verhinderung einer Dosiserhöhung beim Gesamtkollektiv	45
Abbildung 9: Gründe für Verhinderung einer Dosiserhöhung nach Präparat	46
Abbildung 10: Tägliche Stuhlfrequenz des Gesamtkollektivs	47
Abbildung 11: tägliche Stuhlfrequenz nach Präparat	47
Abbildung 12: Stuhlbeschaffenheit des Gesamtkollektivs.....	49
Abbildung 13: Stuhlbeschaffenheit nach Präparat	50
Abbildung 14: Subjektive Verträglichkeit des Gesamtkollektivs.....	51
Abbildung 15: Subjektive Verträglichkeit nach Präparat	52
Abbildung 16: GI-UAW-Score des Gesamtkollektivs.....	53
Tabelle 1: Diagnosekriterien Tel-Hashomer (Livneh et al., 1997).....	19
Tabelle 2: Diagnosekriterien Livneh (Livneh et al., 1997)	19
Tabelle 3: Yalcinkaya-Özen-Kriterien Pädiatrie (Yalçinkaya et al., 2009).....	21
Tabelle 4: Eurofever/Printo Kriterien (Gattorno et al., 2019).....	22
Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der Studienkohorte	34
Tabelle 5: Patient*innenkollektiv nach Präparat und Geschlecht	37
Tabelle 7: Voroperationen des Gesamtkollektivs	38

1. Einleitung und wissenschaftliche Grundlage

Das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine autosomal-rezessive autoinflammatorische Erkrankung (AID), charakterisiert durch rezidivierende, selbstlimitierende Fieberschübe von zwölf bis 72 Stunden Dauer, die von klinischen Anzeichen einer Peritonitis, Pleuritis und/oder Arthritis begleitet sein können. Besonderes Augenmerk gilt der sekundären A-Amyloidose als potenziell schwerwiegender Komplikation der chronischen Entzündungsreaktion.

Als medikamentöse Standardtherapie wird Colchicin eingesetzt, um Frequenz und Dauer der Fieberattacken zu reduzieren und eine chronische, gegebenenfalls subklinisch verlaufende Entzündungsreaktion zu verhindern. Colchicin ist ein aus der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*) extrahiertes Alkaloid, das seit vielen hundert Jahren als anti-inflammatorisches Mittel verwendet wird und seit 1972 integraler Bestandteil der FMF-Behandlung ist (Cerquaglia et al., 2005).

In vielen Fällen verhindern Nebenwirkungen der Colchicin-Präparate eine adäquate Dosierung. Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Verträglichkeit der verfügbaren Colchicin-Präparate bei FMF-Patient*innen zu untersuchen. Dabei sollen insbesondere Zusammenhänge zwischen dem jeweiligen Präparat und den häufigsten Nebenwirkungen analysiert werden. Darüber hinaus wird geprüft, ob unerwünschte Arzneimittelwirkungen die medikamentöse Compliance sowie die subjektive Lebensqualität beeinflussen.

1.1 Allgemeines zum Familiären Mittelmeerfieber

Das FMF ist die häufigste AID und tritt vor allem in der Mittelmeerregion auf, insbesondere bei Patient*innen mit türkischer, armenischer, arabischer oder nicht-aschkenasisch-jüdischer Herkunft. Bei etwa 90 % der Betroffenen erfolgt die Erstmanifestation vor dem 21. Lebensjahr (Livneh & Langevitz, 2000).

Die akut auftretenden Fieberschübe mit Körpertemperaturen bis 40 °C sind selbstlimitierend, dauern zwölf bis 72 Stunden und gehen typischerweise mit sterilen, jedoch stark schmerzhaften Polyserositiden (v. a. Peritonitis, Pleuritis und Arthritis) sowie erhöhten Entzündungsparametern (CRP, BSG) einher.

Seltenere Manifestationen umfassen erysipelartige Exantheme, Orchitiden, Epididymitiden, Myalgien sowie protrahierte, meist nicht erosive Arthritiden.

1.2 Epidemiologie

Das FMF ist vorwiegend im Mittelmeerraum verbreitet. Mit geschätzten 100.000 Patientinnen und Prävalenzen zwischen 1:500 und 1:1.000 (Ben-Chetrit & Touitou, 2009; Sohar et al., 1967) ist insbesondere die Türkei betroffen. Eine multizentrische Studie der Turkish FMF Study Group (2005) mit 2838 Patientinnen zeigte eine Träger*innenrate von etwa 1:5 sowie ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 9,6 Jahren (SD: 8,55) und ein Diagnosealter von 16,4 Jahren (SD: 11,57) (Yalçinkaya & Group, 2005).

Israel weist mit etwa 10.000 Betroffenen und Prävalenzen leicht über 1:1.000 die zweithöchsten Fallzahlen auf (Daniels et al., 1995), gefolgt von Armenien mit einer Prävalenz von etwa 1:500 und rund 6.000 Patient*innen (Ben-Chetrit & Touitou, 2009).

Durch Migrationsbewegungen rückt das FMF zunehmend auch in Ländern mit ursprünglich niedriger Prävalenz in den Fokus. So wurden beispielsweise auch in Japan Fälle beschrieben (Sugiura et al., 2008; Tomiyama et al., 2008). Eine Studie aus Deutschland zeigt eine Prävalenz von etwa 0,005 % bei Kindern unter 16 Jahren, während sie in der türkischstämmigen Bevölkerung derselben Altersgruppe bei etwa 0,1 % liegt und rund 75 % der Neudiagnosen ausmacht (Lainka et al., 2012).

Aufgrund der genetischen Grundlage manifestiert sich die Erkrankung überwiegend früh: etwa zwei Drittel der Fälle treten vor dem zehnten und 90 % vor dem 20. Lebensjahr auf, mit leicht überwiegendem Anteil weiblicher Patientinnen (Livneh & Langevitz, 2000; Sohar et al., 1967). Spätmanifestationen nach dem 40. Lebensjahr sind selten (<1 %) und verlaufen meist milder (Tamir et al., 1999).

1.3 Klinik

1.3.1 Klinische Manifestation

Das klinische Bild des FMF ist inter- und intraindividuell heterogen, sowohl hinsichtlich Dauer und Frequenz der Schübe als auch der Symptomkombination. Die Symptomatik ist in der Regel selbstlimitierend auf 12–72 Stunden und remittiert nach Ende der inflammatorischen Attacken, deren Frequenz von wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren variieren kann (Ben-Zvi & Livneh, 2011; HELLER et al., 1958; Sohar et al., 1967).

Als mögliche Trigger wurden unter anderem Stressereignisse, Menstruation und physische Belastung beschrieben (Samuels et al., 1998; Sohar et al., 1967; Yenokyan & Armenian, 2012). Die Symptomentwicklung erfolgt meist abrupt und wird bei etwa 50 % der Patient*innen von Prodromalsymptomen begleitet, die sich entweder als lokale Schmerzen im späteren Anfallsgebiet (70 %) oder als unspezifische Beschwerden (30 %) äußern und bis zu 24 Stunden vor Beginn auftreten können (Lidar et al., 2006). Mit zunehmendem Alter nehmen Schwere und Frequenz der Attacken in der Regel ab (Ben-Chetrit & Levy, 1998a, 1998b).

Im Folgenden werden die wichtigsten klinischen Manifestationen dargestellt.

1.3.1.1 Fieber

Fieber ist das häufigste Symptom und begleitet die meisten Schübe. Die Körpertemperatur steigt dabei typischerweise auf 38-40 °C, während mildere Attacken mit geringeren Temperaturerhöhungen einhergehen können. Etwa 20-30 % der Patient*innen berichten über Schüttelfrost vor Fieberbeginn (Ben-Chetrit & Levy, 1998a).

1.3.1.2 Peritonitis

Die sterile Peritonitis tritt bei bis zu 95 % der Patient*innen im Krankheitsverlauf auf (Livneh & Langevitz, 2000) und geht dem Fieber häufig um einige Stunden voraus. Sie stellt einen der häufigsten Vorstellungsgründe dar (Ben-Chetrit & Levy, 1998a).

Klinisch zeigt sich typischerweise das Bild eines akuten Abdomens mit Druckdolenz und Abwehrspannung, jedoch ohne Zeichen von Sepsis oder

Schock (Sohar et al., 1967). In der Folge kommt es nicht selten zu unnötigen chirurgischen Eingriffen, insbesondere Appendektomien und Cholezystektomien (30 - 40 %). Zudem wurden postoperative Irritationen seröser Häute als potenzielle Trigger weiterer Schübe beschrieben (Ben-Chetrit & Levy, 1998a).

Ein gehäuftes Auftreten von FMF-Diagnosen nach Appendektomie bei initialem Verdacht auf Appendizitis wurde beschrieben, wobei häufiger Frauen betroffen waren (Kisacik et al., 2013).

1.3.1.3 Arthritis

Arthritiden treten populationsabhängig unterschiedlich häufig auf und sind beispielsweise bei sephardischen Juden nordafrikanischen Ursprungs besonders häufig (Sarı et al., 2014; Sohar et al., 1967). Typischerweise handelt es sich um sterile Gelenkergüsse, die sich meist innerhalb weniger Tage zurückbilden, in Einzelfällen jedoch persistieren können (Samuels et al., 1998).

Es werden drei Formen unterschieden (Ben-Chetrit & Levy, 1998a) :

- Akute, nicht-destruktive Arthritis (häufigste Form, ~75 %): rascher Beginn, kurze Dauer, häufige Beteiligung großer Gelenke (Knie, Sprunggelenk, Handgelenk)
- Chronisch-destruktive Arthritis (selten, ggf. mit Sakroiliitis): mögliche bleibende Gelenkschädigung
- Polyartikuläre Verlaufsform: kann klinisch der rheumatoiden Arthritis ähneln und zu diagnostischen Abgrenzungsschwierigkeiten führen

1.3.1.4 Pleuritis und Perikarditis

Pleuritis tritt bei etwa 30 % der Patient*innen auf und ist in etwa 5 % der Fälle Vorstellungsgrund (Ben-Chetrit & Levy, 1998a; Livneh & Langevitz, 2000). Sie ist meist unilateral, schmerzhaft und kann mit auskultatorischen Auffälligkeiten einhergehen (Samuels et al., 1998).

Perikarditiden sind selten (0–5 %), können jedoch rezidivierend auftreten und zeigen meist einen chronifizierenden Verlauf (Ben-Chetrit & Levy, 1998a). In Einzelfällen wurde eine Perikarditis constrictiva beschrieben.

1.3.1.5 Erysipelartige Exantheme

Erysipelartige Exantheme treten bei 7 - 40 % der Patient*innen auf und betreffen meist die unteren Extremitäten (Ben-Chetrit & Levy, 1991; Sohar et al., 1967). Die Läsionen ähneln Zellulitiden oder Erysipelen, entwickeln sich rasch und bilden sich innerhalb weniger Tage spontan zurück (Ben-Chetrit & Levy, 1998a).

1.3.1.6 Myalgien

Myalgien betreffen vor allem die Extremitäten, können mit Arthritiden vergesellschaftet sein und persistieren in seltenen Fällen bis zu drei Wochen (Langevitz et al., 1994; Schwabe & Peters, 1974).

1.3.1.7 Sonstige Organbeteiligung

Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems ist untypisch, wenngleich Einzelfälle von Mollaret-Meningitis beschrieben wurden (Eliakim et al., 1981).

Seltene Manifestationen umfassen Orchitiden mit Skrotalödemen (Eshel et al., 1994). Eine Splenomegalie wurde bei 30 - 50 % der Patient*innen beschrieben, wobei ein Zusammenhang mit Amyloidablagerungen nicht gesichert ist (Yazici, 1997).

1.3.2 Laborparameter

Als Ausdruck der zugrunde liegenden Inflammation lassen sich im Schub deutlich erhöhte Entzündungsparameter nachweisen. Neben einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sind insbesondere C-reaktives Protein (CRP), Serum Amyloid A (SAA) sowie S100-Proteine erhöht und stellen beim FMF sensitive und zuverlässige Parameter zur diagnostischen Unterstützung dar (Duzova et al., 2003; Kallinich et al., 2010; Knieper et al., 2017; Korkmaz et al., 2002);. Das DAMP-Protein S100A12 wird vornehmlich von neutrophilen Granulozyten exprimiert und kann im Rahmen einer FMF-Attacke bis auf das 290-Fache ansteigen (Kallinich et al., 2010).

Nach Ende akuter Schübe fallen die Entzündungsparameter in der Regel wieder ab. Bei bis zu zwei Dritteln der Patient*innen können jedoch auch in symptomfreien Intervallen erhöhte Werte als Ausdruck einer subklinischen Entzündungsreaktion gemessen werden (Duzova et al., 2003; Korkmaz et al., 2002). Ein engmaschiges Monitoring der Laborparameter ist daher sinnvoll, um

eine chronisch persistierende Inflammation frühzeitig zu erkennen und langfristige Folgen wie Amyloidose, Anämie, verringerte Knochendichte oder Wachstumsverzögerungen zu vermeiden (Ben-Zvi & Livneh, 2011).

1.3.3 Pathophysiologie und Genetik

Grundlage der autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung sind Mutationen des *Mediterranean-FeVer-Gens* (MEFV), welches im Jahre 1997 auf Chromosom 16p13.3 lokalisiert wurde, 10 Exons umfasst und für das 781 Aminosäuren umfassende Protein Pyrin (auch bekannt als Marenostin) codiert (F. F. Consortium, 1997; I. F. Consortium, 1997). Pyrin wird hauptsächlich von Neutrophilen und Eosinophilen Granulozyten, von Monozyten, Dendritischen Zellen, sowie synovialen Fibroblasten exprimiert (Centola et al., 2000) und ist ein wichtiges Protein des angeborenen unspezifischen Immunsystems. Zum Zeitpunkt September 2025 wurden 406 MEFV-Sequenzvarianten beschrieben (Infevers) wobei die wenigsten als pathogene Mutation angesehen werden, sondern größtenteils als „Varianten unklarer Signifikanz“ beschrieben sind. Es wurden insgesamt fünf Hauptmutationstypen, V726A, M694V, M694I, M680I und E180Q, erfasst, wobei lediglich die vier Erstgenannten als eindeutig pathogen klassifiziert werden konnten (Shinar et al., 2012) und die mit 74% für den Großteil der FMF-Phänotypen verantwortlich sind. Die Klassifikation von E180Q ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt. In der Vergangenheit wurde unter anderem diskutiert, ob sie als benigner Polymorphismus oder als pathogene Mutation mit geringer Penetranz einzusortieren sei (Ben-Chetrit et al., 2000; F. F. Consortium, 1997; Marek-Yagel et al., 2009; Samuels et al., 1998). Obwohl FMF klassischerweise als autosomal-rezessive Erkrankung verstanden wird, gibt es Beschreibungen über Gene (H478Y, T577S, T577A, T577N, M694del, M694I, E148Q und L110P), die einen dominant vererbten Phänotypen zur Folge haben sollen und in türkischen, spanischen, niederländischen, britischen, indischen und japanischen Populationen nachgewiesen wurden (Aldea et al., 2004; Booth et al., 2000; Fukushima et al., 2013; Ozen et al., 2014; Rowczenio et al., 2017; Stoffels et al., 2014).

Verschiedene Mutationskombinationen ergeben Phänotypen mit unterschiedlich starker Ausprägung des FMF, die in mild, moderat und schwer eingeteilt werden. Hierbei lassen sich anhand des Mutationsprofils teilweise prognostische Aussagen treffen. Ist der/die Betroffene Träger*innen zweier HRM, zu denen M680I, M694I und M694V gehören, wird er höchstwahrscheinlich einen schweren Phänotypen entwickeln (Soriano & Manna, 2012; Touitou, 2001).

Die Verteilung der MEFV-Mutationen verhält sich im östlichen Mittelmeerraum sehr ähnlich. M694V ist die häufigste Mutation bei Türk*innen (Yalçinkaya & Group, 2005), Armenier*innen (Moradian et al., 2010; Sarkisian et al., 2005), Jüd*innen (Padeh et al., 2003) und Araber*innen (El-Shanti, 2006), wobei sie in arabischen Populationen weniger häufig gefunden wird als bei den anderen (Majeed et al., 2002). In der türkischen Population ist M680I die zweithäufigste (Yalçinkaya & Group, 2005), bei Armenier*innen (Moradian et al., 2010; Sarkisian et al., 2005), Araber*innen (El-Shanti, 2006) und jüdischen Populationen (Padeh et al., 2003) ist es V726A. M680I ist die dritthäufigste bei Armenier*innen. M694I wird hauptsächlich bei arabischen Bevölkerungsgruppen gefunden (El-Shanti, 2006). In Populationen, die nicht Teil der Risikokohorte sind, werden die eben genannten HRM weniger häufig nachgewiesen. Dafür finden sich andere Mutationsprofile häufiger. In Japan ist beispielsweise E148Q die häufigste pathogene Mutation, gefolgt von M694I und L110P (Kishida et al., 2014).

Die vollständige Pathophysiologie des FMF ist bis heute nicht vollumfänglich verstanden, jedoch scheint für die (sub-)klinischen Entzündungsreaktionen die Sekretion von Interleukin-1 β (IL-1 β) entscheidend zu sein. Hierbei besonders durch die Induktion der vermehrten Bildung der Entzündungsparameter CRP und BSG, sowie der Ausbildung der charakteristischen Fiebersymptomatik (Sharma et al., 2017). Die beiden relevantesten Abschnitte des *Pyrin*-Moleküls sind die C-terminal gelegene B30.2-Domäne, welche die meisten identifizierten FMF-bezogenen Mutationen trägt, sowie die N-terminal befindliche PYRIN-Domäne, die auch PYD, PAAD oder DAPIN genannt wird (Chae et al., 2008).

Die Bildung von IL-1 β kann über verschiedene Wege induziert werden, im Kontext des FMF spielen aber vornehmlich die Pyrin-Inflammasome eine

tragende Rolle. Inflammasome sind zytosolische Multiproteinkomplexe des angeborenen Immunsystems, welche bei Aktivierung die proteolytische Spaltung, Reifeinduktion und Sekretion von Interleukinen initiieren (Latz et al., 2013). Besonderes Augenmerk gilt hierbei dem NLRP3-Inflammasom (Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine-rich Repeat and Pyrin domain containing), welches als NOD-like Rezeptor einen intrazellulären Sensor für PAMPs und DAMPs darstellt. Teil des NLRP3-Inflammasoms ist das ASC (apoptosis-associated speck-like proteins with a CARD), welches als Adapterprotein zwischen dem Sensorprotein (NLRP3) und zwei Pro-Caspase-1-Monomeren fungiert. ASC selbst besitzt keine enzymatischen Funktionen, spielt jedoch eine wichtige Rolle bei der räumlichen Anordnung der Proteine innerhalb des Inflammasoms und vermittelt durch spezifische Anordnung der beiden Pro-Caspase-1-Monomere deren autokatalytische Selbstspaltungen zu Caspase-1 (Latz et al., 2013). Die nun enzymatisch aktive Caspase-1 besteht aus einer p10 und einer p20 Untereinheit (UE). Bei dem nicht mutierten Wildtyp (WT) Pyrin werden diese nun durch die C-terminale B30.2 Domäne gebunden und an der p10p20-Dimerisierung gehindert. Im Falle einer vorliegenden Pyrimutation können die beiden Untereinheiten nicht gebunden werden, was zu einer Dimerisierung führt (Chae et al., 2008). Die nun aktive Caspase-1 spaltet das Pyrimolekül in ein 330-N-terminales und ein 451-C-terminales Fragment (Richards et al., 2001). Darüber hinaus bewirkt das p10p20-Heterodimer die proteolytische Aktivierung von Pro-IL-1 β zu IL-1 β , weswegen im Mutationsfall von einer verminderten Inhibition auszugehen ist, was hauptsächlich für die Inflammation zu sein scheint (Chae et al., 2008). Chae et. al haben 2006 nachgewiesen, dass mutiertes Pyrin besser durch Caspase-1 gespalten wird als der WT, da bei Patient*innen mit FMF mehr als 70% der Pyrimoleküle in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) in gespaltenen Form vorliegen, während bei gesunden Individuen Pyrin in voller Länge dominiert. Dabei konnte beobachtet werden, dass die drei Mutationstypen M680I, M694V und V726A auch die Caspase-1 binden können, die Interaktionsstärke aber deutlich reduziert ist. Dies wurde entweder auf die unterschiedlichen Bindungs- und Inhibitionseffekte zurückgeführt, oder mit einer Konformationsänderung

begründet (Chae et al., 2006). 2009 wurde von Chae et al. ein weiterer möglicher proinflammatorischer Mechanismus vorgestellt. Es wurde festgestellt, dass das 330-N-terminale Fragment in den Nucleus transloziert und dort ASC-unabhängig NF- κ B, einen wichtigen Transkriptionsfaktor in der Regulierung der Immunantwort, aktiviert und verstärkt. Hier gibt es zwei wesentliche Wirkmechanismen. Zum einen scheint das N-terminale-Fragment den Eintritt von p65 NF- κ B (einer κ B-UE) in den Nucleus zu erleichtern und somit die Produktion von Interleukinen zu erhöhen, zum anderen durch Spaltung des NF- κ B inhibierenden I κ B- α (Chae et al., 2009). Die Spaltung von I κ B- α geschieht Calpain vermittelt. Calpaine sind Kalzium-abhängige, nicht-lysosomale Cystein-Proteasen, bestehend aus zwei UE, welche I κ B- α binden und proteolytisch spalten können (Shumway et al., 1999). Im Zuge der Spaltung wird ein etwa 30 kDa großes Zwischenprodukt am N-terminalen Ende von I κ B- α abgespalten, was nicht vom klassischen Ubiquitin-Proteosom-Abbau detektiert werden kann (Schaecher et al., 2004). Dieses Zwischenprodukt konnte ebenfalls in den PBMC von Patient*innen mit FMF nachgewiesen werden. Somit könnte gespaltenes Pypin einen positiven Einfluss auf die Calpainaktivität haben, dadurch die inhibierende Wirkung von I κ B- α negativ beeinflussen und so letztlich die entzündungsvermittelnde Interleukinproduktion verstärken. Ob dies über einen direkten oder indirekten Einfluss geschieht ist derzeit noch nicht geklärt (Chae et al., 2009)

In einem FMF-Mausmodell konnte nachgewiesen werden, dass die Expression von mutiertem Pypin die Aktivität der Caspase-1 und somit der IL-1 β -Sekretion steigert. Die Mutationen hatten demnach eine stimulierende Wirkung auf das NLRP3-Inflammasoms im Sinne einer „gain-of-function“-Mutation (Chae et al., 2011).

Es wird vermutet, dass die MEFV-Mutationen ihren Träger*innen im Laufe der Evolution einen möglichen Selektionsvorteil verschafft haben. Die Bildung des Pypin-Inflammasoms wird durch die Inhibition von RhoA (Ras homology family member A), einer kleinen GTPase, induziert (Park et al., 2016; Xu et al., 2014). RhoA aktiviert die serine/threonine-Kinase C-related kinase (PKN oder PRK genannt), die Pypin direkt bindet und zwei Serinreste (S208 und S242)

phosphoryliert (Park et al., 2016). Die Proteine 14-3-3 ϵ und τ binden phosphoryliertes Pyrin und unterbinden somit die Inflammasomaktivierung, solange RhoA aktiv ist (Park et al., 2020). Da RhoA essenziell für die cytoskelettale Anordnung in Leukozyten ist, produzieren viele Erreger inaktivierende Toxine, um die Abwehrmechanismen des Wirtes zu unterdrücken. Einige *Yersinia spp.* (*Y. pestis*, *Y. tuberculosis* & *Y. enterocolitica*) produzieren darüber hinaus noch einen zusätzlichen Virulenzfaktor, YopM, der das Pyrin-Inflammasom spezifisch hemmt (Chung et al., 2016; Ratner et al., 2016). Park et al. konnten aufzeigen, dass FMF-assoziierte Pyrin-Mutationen gegenüber YopM eine biochemische Resistenz sowohl *ex vivo* unter Humanbedingungen als auch *in vivo* im Mausmodell aufweisen (Park et al., 2020). Diese Entdeckung unterstützt die Hypothese, es könne sich bei Pyrin-Mutationen um einen Selektionsvorteil bei Infektionskrankheiten im Allgemeinen und der Pest im Besonderen handeln.

1.3.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Entgegen der ursprünglichen Annahme eines obligat biallelischen Mutationsvorgangs ist heute bekannt, dass bei etwa einem Drittel aller molekulargenetisch analysierten Patient*innen nur eine Mutation nachweisbar ist, während bei etwa 10 % keine bekannte Mutation detektiert werden kann (Booty et al., 2009; Sohar et al., 1967; Toplak et al., 2012). Insgesamt ist davon auszugehen, dass abhängig von Gendosis und Penetranz der jeweiligen Mutationstypen eine unterschiedliche inflammatorische Schwere der Erkrankung vorliegt, wobei homozygote M694V-Träger*innen im Mittel die schwerste klinische Manifestation aufweisen (Kallinich et al., 2017). Bei monoallelischen Mutationsträger*innen scheint der Phänotyp stärker durch exo- und endogene Faktoren modifiziert zu werden als bei homozygoten oder kombiniert-heterozygoten Anlageträger*innen. Die Ätiopathogenese heterozygoter FMF-Phänotypen ist daher vermutlich eher multifaktoriell zu verstehen (Kallinich et al., 2017).

1.3.5 Gen-Dosis-Effekt

Obwohl das FMF klassischerweise als autosomal-rezessive Erkrankung angesehen wird, hat sich unter Berücksichtigung monoallelisch betroffener

Patient*innen und neuerer pathophysiologischer Erkenntnisse die Annahme einer Gen-Dosis-Beziehung etabliert.

Es konnte gezeigt werden, dass die IL-1 β -Sekretion ex vivo lipopolysaccharid-stimulierter Monozyten direkt mit Anzahl und Penetranz der MEFV-Mutationen korreliert. Das Hochrisikomutationsprofil M694V/M694V wies dabei den stärksten Sekretionseffekt auf, während dieser bei homozygoten niedrig-penetranten oder kombiniert-heterozygoten Mutationen geringer ausfiel. Auch gesunde Anlageträger*innen zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ohne Mutationen eine signifikant erhöhte IL-1 β -Sekretion (Omenetti et al., 2014).

Diese Beobachtung wird durch eine Studie von Stoler et al. gestützt, in der CRP, S100A12, Caspase-1 und IL-18 in neutrophilen Granulozyten verschiedener Patient*innengruppen verglichen wurden. Dabei zeigten homozygote M694V-Träger*innen trotz gut eingestellter Colchicintherapie die höchsten Werte, gefolgt von Homozygoten anderer pathogener Mutationen, asymptomatischen monoallelischen M694V-Träger*innen und schließlich gesunden Kontrollen (Stoler et al., 2020). Auch nach ex-vivo-Stimulation zeigte sich insbesondere für IL-18 eine deutliche Gen-Dosis-Wirkungsbeziehung. Bereits zuvor war eine Erhöhung von IL-18 bei gesunden Mutationsträger*innen beschrieben worden (Gohar et al., 2016). Darüber hinaus ließ sich die spontane Sekretion von IL-18 und S100A12 durch Colchicin senken (Stoler et al., 2020).

1.3.6 Verlaufsformen/Typen

Klinisch lässt sich das FMF in drei Verlaufsformen einteilen. Typ 1 entspricht dem klassischen Bild mit rezidivierenden Fieberschüben, sterilen Serositiden, Myalgien, Arthritiden und gegebenenfalls Orchitiden. Bei Typ 2 wird primär eine Amyloidose bei ansonsten asymptomatischen Patient*innen diagnostiziert. Typ 3 beschreibt Patient*innen mit homozygoter oder heterozygoter Mutationsanlage ohne klassisches Symptombild oder Amyloidose (Soriano & Manna, 2012).

1.3.7 Diagnostik

Die Diagnose des FMF erfolgt primär klinisch und kann durch molekulargenetische Untersuchungen unterstützt werden. Etabliert haben sich insbesondere die Tel-Hashomer-Kriterien, die in Haupt- und Nebenkriterien

unterteilt sind. Für die Diagnosestellung müssen entweder mindestens zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien erfüllt sein; beim Vorliegen eines Haupt- und eines Nebenkriteriums gilt die Diagnose als wahrscheinlich (Sohar, 1997). Die Kriterien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Diagnosekriterien Tel-Hashomer (Livneh et al., 1997)

Hauptkriterien	Nebenkriterien
AA-Amyloidose unklarer Genese	Positive Familienanamnese (1. Grad)
Rekurrente Fieberattacken mit Peritonitis, Arthritis oder Pleuritis	Rekurrente Fieberschübe unklarer Genese
Gutes Ansprechen auf Colchicin	Pseudoerysipiel / erysipelartige Exantheme

Livneh et al. stellten 1997 ein weiteres Diagnoseschema mit Haupt-, Neben- und Zusatzkriterien vor, das eine Sensitivität von >95 % und eine Spezifität von >97 % erreicht. Für die Diagnose müssen ≥ 1 Hauptkriterium, ≥ 2 Nebenkriterien oder ein Nebenkriterium in Kombination mit ≥ 5 Zusatzkriterien erfüllt sein (Livneh et al., 1997). Die Kriterien sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Diagnosekriterien Livneh (Livneh et al., 1997)

Kategorie	Kriterium
Hauptkriterium	Peritonitis (generalisiert)
Hauptkriterium	Pleuritis (unilateral) oder Perikarditis
Hauptkriterium	Monarthritis (Hüfte, Knie, Sprunggelenk)
Hauptkriterium	Alleiniges Fieber
Nebenkriterium*	Abdomen

Kategorie	Kriterium
------------------	------------------

Nebenkriterium*	Thorax
-----------------	--------

Nebenkriterium*	Gelenke
-----------------	---------

Nebenkriterium	Belastungsabhängiger Beinschmerz
----------------	----------------------------------

Nebenkriterium	Positives Ansprechen auf Colchicin
----------------	------------------------------------

Zusatzkriterium	Positive Familienanamnese auf FMF
-----------------	-----------------------------------

Zusatzkriterium	Passender ethnischer Hintergrund
-----------------	----------------------------------

Zusatzkriterium	Alter < 20 Jahre bei Krankheitsbeginn
-----------------	---------------------------------------

Zusatzkriterium	Schwere Attacken, Bettruhe erforderlich
-----------------	---

Zusatzkriterium	Spontane Remission
-----------------	--------------------

Zusatzkriterium	Symptomfreie Intervalle
-----------------	-------------------------

Zusatzkriterium	Passagere Entzündungsreaktion mit einem oder mehr abnormalen Testergebnissen für Leukozytenzahl, BSG, Serumamyloid A und/oder Fibrinogen
-----------------	--

Zusatzkriterium	Episodische Proteinurie / Hämaturie
-----------------	-------------------------------------

Zusatzkriterium	Ergebnislose Laparotomie oder Entfernung eines gesunden Appendix vermiformis
-----------------	---

Zusatzkriterium	Blutsverwandtschaft der Eltern
-----------------	--------------------------------

* Bei den Nebenkriterien werden unvollständige Attacken subsummiert, welche eine oder mehrere der genannten betroffenen Stellen beinhalten.

Sowohl die Livneh- als auch die Tel-Hashomer-Kriterien weisen insbesondere bei erwachsenen Patient*innen eine hohe Spezifität auf, während diese bei Kindern mit etwa 54,6 % deutlich geringer ist. Dies wird unter anderem darauf zurückgeführt, dass Kinder Schwierigkeiten haben, Symptome hinsichtlich

Lokalisation und Schweregrad präzise zu beschreiben, und die Symptombdauer häufig kürzer ausfällt (Demirkaya et al., 2016; Kondi et al., 2010; Yalçinkaya et al., 2009).

Da sich das FMF häufig im Kindesalter manifestiert, wurden 2009 von Yalçinkaya et al. spezifische pädiatrische Kriterien entwickelt. Bei Vorliegen von mindestens zwei der fünf Kriterien ergibt sich eine Sensitivität von 86,5 % und eine Spezifität von 93,6 % (Yalçinkaya et al., 2009). Die Kriterien sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Yalcinkaya-Özen-Kriterien Pädiatrie (Yalçinkaya et al., 2009)

Nr. Kriterium	Definition / Spezifikation
1 Fieber	Axilläre Temperatur > 38,0 °C; Dauer 6–72 h; ≥ 3 Attacken
2 Abdominelle Schmerzen	Dauer 6–72 h; ≥ 3 Attacken
3 Thorakaler Schmerz	Dauer 6–72 h; ≥ 3 Attacken
4 Arthritis	Dauer 6–72 h; ≥ 3 Attacken
5 Positive Familienanamnese für FMF	FMF bei Verwandten 1. Grades

Im Jahr 2015 wurden von Federici et al. die Eurofever-Kriterien entwickelt, um mit einem differentialdiagnostischen Tool verschiedene periodische Fiebersyndrome erfassen zu können. Für das FMF wurde, anders als die bisher vorgestellten Kriterien, ein Score-System entwickelt mit einer Sensitivität von 68% und einer Spezifität von 87% (Federici et al., 2015). Bei dieser Klassifikation wurden molekulargenetische Befunde vernachlässigt, woraufhin 2019 die überarbeitete Version Eurofever/PRINTO vorgestellt wurde. Nach dieser ist ein FMF diagnostizierbar, wenn gemeinsam mit einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Mutation (heterozygot bei autosomal-dominant oder homozygot oder als kombinierte Heterozygotie bei autosomal-rezessiv) mindestens eine der folgenden Kriterien vorliegt:

1. Dauer der Episoden 1-3 Tage
2. Arthritis
3. Abdomineller Schmerz
4. Thorakaler Schmerz

Ergibt die molekulargenetische Analyse eine kombinierte Heterozygotie mit einer pathogenen Mutation und einer Variante unklarer Signifikanz (VUS) oder einer biallelischen VUS oder eine Heterozygotie mit einer pathogenen Mutation, dann müssen von den oben genannten Kriterien mindestens zwei zutreffend sein, um die Diagnose stellen zu können. Diese überarbeitete Version kommt auf eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 95% bei einer Treffergenauigkeit von 98% (Gattorno et al., 2019). Die Kriterien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Eurofever/Printo Kriterien (Gattorno et al., 2019)

FMF klinisch	FMF klinisch und genetisch gesichert	
Nachweis von mindestens 6 der folgenden 9 Symptome	Nachweis einer sicher pathogenen MEFV-Mutation und vorliegen von mindestens einem folgenden Symptom	Nachweis einer nicht-sicher pathogenen MEFV-Mutation und vorliegen von mindestens zwei folgenden Symptomen
Herkunft Mittlerer Osten		
Dauer der Attacke ein bis drei Tage		
Brustschmerzen		
Bauchschmerzen		
Abwesenheit von: ➤ aphtöser Stomatitis ➤ schmerzhafte Lymphadenopathie ➤ makulopapulöses Exanthem ➤ urtikarieller Ausschlag	Arthritiden	

Eine Evaluation der Eurofever/PRINTO-Kriterien zeigte eine höhere Sensitivität im Vergleich zu den Tel-Hashomer- und Yalçinkaya-Özen-Kriterien (96 % vs. 88,4 % bzw. 93,4 %), jedoch eine geringere Spezifität (73,11 % vs. 92,6 % bzw. 84,1 %) (Sag et al., 2020). Homozygote oder kombiniert-heterozygote Mutationsträger*innen erfüllen die Kriterien zuverlässig, während dies bei heterozygoten Träger*innen seltener der Fall ist. In dieser Konstellation bleibt daher die klinische Beurteilung einschließlich Familienanamnese und Ansprechen auf Colchicin entscheidend (Sag et al., 2020; Tanatar et al., 2020).

Differentialdiagnostisch sind insbesondere andere autoinflammatorische Erkrankungen und periodische Fiebersyndrome zu berücksichtigen, darunter HIDS, CAPS, PFAPA, TRAPS und das PAPA-Syndrom. Trotz teilweise ähnlicher klinischer Präsentation unterscheiden sich diese Erkrankungen in Verlauf und Manifestation. Für die meisten dieser Syndrome existieren genetische Korrelate, sodass zur Abgrenzung eine molekulargenetische Diagnostik sinnvoll ist (Herold, 2021). Ergänzend kann die Bestimmung von S100A12 hilfreich sein, das insbesondere beim FMF und bei der juvenilen idiopathischen Arthritis nachweisbar ist (Wittkowski et al., 2008).

Eine Studie der Turkish FMF Study Group zeigte zudem, dass sich die Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung über die Jahrzehnte hinweg kontinuierlich verkürzt hat (Yalçinkaya & Group, 2005).

1.3.8 Komplikationen

Die gefürchtetste Komplikation im Krankheitsverlauf des FMF ist die sekundäre AA-Amyloidose. Dabei kommt es zu Ablagerungen von Amyloid A, einem Spaltprodukt des Akute-Phase-Proteins Serum-Amyloid A (SAA), das im Rahmen von Entzündungsreaktionen in der Leber gebildet wird. Bei chronischer Überproduktion übersteigt die Menge die Phagozytosekapazität der Makrophagen, sodass es zu irreversiblen Ablagerungen in verschiedenen Organen mit konsekutiver Funktionseinschränkung kommt (Herold, 2021).

Besonders häufig sind die Nieren betroffen, daneben auch Leber, Gastrointestinaltrakt, Milz sowie bei fortgeschrittenem Verlauf Herz und Testes (Ben-Chetrit & Levy, 1998a). Die daraus resultierende Niereninsuffizienz stellt eine der Haupttodesursachen bei FMF dar. Regelmäßige Screeninguntersuchungen auf Proteinurie und Hämaturie sind daher essenziell; bei auffälligen Befunden ist zur Diagnosesicherung eine Biopsie erforderlich (Ozen et al., 2016; Yalçinkaya & Group, 2005).

Vor Einführung der Colchicintherapie verstarben bis zu 90 % der Patient*innen vor dem 40. Lebensjahr an den Folgen einer Amyloidose (Sohar et al., 1967) und ein Großteil der Überlebenden zeigte klinische Manifestationen (Gafni et al., 1968).

Unter Colchicintherapie liegt die Prävalenz der Amyloidose in verschiedenen Populationen zwischen 6,3 % und 12,9 % (Akar et al., 2012; Kaşifoğlu et al., 2009; Yalçinkaya & Group, 2005). Als relevante Risikofaktoren wurden unter anderem eine verzögerte Diagnosestellung sowie eine positive Familienanamnese identifiziert (Yalçinkaya & Group, 2005).

Eine internationale multizentrische Studie zeigte zudem, dass Umweltfaktoren einen wesentlichen Einfluss auf das Amyloidoserisiko haben. Patient*innen aus der Türkei, Armenien oder arabischen Ländern wiesen ein etwa dreifach erhöhtes Risiko auf, unabhängig von ihrer ethnischen Herkunft. Zusätzlich war die homozygote Mutation M694V mit einem erhöhten Risiko assoziiert, während die Krankheitsdauer einen geringeren Einfluss zeigte (Touitou et al., 2007).

Diese Beobachtungen werden durch weitere Studien gestützt, die eine höhere Amyloidoseprävalenz in endemischen Regionen im Vergleich zu migrierten Populationen zeigen (Schwabe & Peters, 1974).

1.4 Colchicin

1.4.1 Historisches

Bereits Padanius Dioscorides beschrieb in seinem Arzneibuch *De Materia Medica* den Wiesensafran beziehungsweise die Herbstzeitlose als therapeutisch nutzbare Pflanze (Cerquaglia et al., 2005). Die Anwendung von Colchicin zur

Behandlung akuter Gichtanfälle wurde 1764 durch Baron Anton von Storch beschrieben (Molad, 2002). Nachdem Pelletier und Caventon Colchicin 1820 als aktives Alkaloid isoliert hatten, fand es Anwendung bei verschiedenen inflammatorischen Erkrankungen (Molad, 2002).

Die Wirksamkeit von Colchicin bei FMF wurde 1972 durch S. Goldfinger beschrieben, nachdem sich bei einem Patienten mit Gicht und FMF neben der Gicht auch die FMF-Symptomatik unter Colchicin gebessert hatte (Goldfinger, 1972). Seither ist Colchicin ein integraler Bestandteil des Krankheits- und Therapiemanagements bei FMF. Darüber hinaus wurde seine Wirksamkeit auch bei weiteren Erkrankungen untersucht, unter anderem bei primär biliärer Zirrhose, Psoriasis, nekrotisierender Vaskulitis und Morbus Behçet (Hazen & Michel, 1979; Ikeda et al., 1996; Kershenovich et al., 1988; McKendry et al., 1993; Sander & Randle, 1986).

1.4.2 Chemische Struktur

Die Summenformel von Colchicin lautet $C_{22}H_{25}NO_6$. Es handelt sich um einen trizyklischen Alkohol, bestehend aus einem Trimethoxyphenyl-Ring, einem heptagonalen Ring mit Acetamid-Gruppe sowie einem Tropolon-Ring. Aufgrund eines Stereozentrums existieren zwei Enantiomere, von denen in der Natur ausschließlich (S)-Colchicin vorkommt (Cerquaglia et al., 2005)

1.4.3 Präparate

In Deutschland sind verschiedene Colchicinpräparate verfügbar, darunter Tablettenpräparate mit 0,5 mg (CT/CY) oder 1 mg (CO) Colchicin pro Tablette sowie flüssige Zubereitungen. Die verfügbaren Tablettenpräparate weisen einen hohen Reinheitsgrad auf und werden aus den Blüten von *Colchicum autumnale* gewonnen. Das früher erhältliche Präparat Colchicum-Dispert ist nicht mehr regulär auf dem deutschen Markt verfügbar. Als Gründe werden Unterschiede im Reinheitsgrad und in der Zusammensetzung genannt, da es aus den Samen gewonnen wurde und neben Colchicin einen höheren Anteil an Nebenalkaloiden enthielt.

Das Flüssigpräparat wird ebenfalls aus den Blüten von *Colchicum autumnale* gewonnen und erlaubt eine gute Dosierbarkeit. Daneben existieren Präparate mit höherer Wirkstoffmenge pro Tablette.

1.4.4 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Colchicin ist neutral und nur schwach wasserlöslich, jedoch gut lipidlöslich, was eine rasche Aufnahme in Körpergewebe ermöglicht. Nach intravenöser Gabe kommt es zu einem schnellen Anstieg und anschließenden Abfall der Plasmakonzentration; die initiale Halbwertszeit beträgt etwa $19,3 \pm 7,5$ Minuten (Wallace et al., 1970).

Nach oraler Applikation wird Colchicin im Jejunum und Ileum resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 25 und 50 % (Ben-Chetrit & Levy, 1998b; Molad, 2002; Rochdi et al., 1994). Die Plasmahöchstwerte werden nach etwa zwei Stunden erreicht, die Halbwertszeit beträgt ungefähr vier Stunden. In Leukozyten kann Colchicin jedoch noch bis zu zehn Tage nach Applikation nachgewiesen werden (Molad, 2002). Hinweise auf einen zweiten Konzentrationsanstieg nach mehreren Stunden sprechen für eine enterohepatische Rezirkulation (Ferron et al., 1996). Die Ausscheidung erfolgt teils biliär, teils renal; nach oraler Einnahme werden etwa 10 - 25 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden (Molad, 2002; Sabouraud et al., 1994).

Die Metabolisierung erfolgt überwiegend hepatisch über das Cytochrom-P450-System, insbesondere über CYP3A4 (Tateishi et al., 1997). Bei Patient*innen mit renaler und/oder hepatischer Insuffizienz ist die Colchicin-Clearance signifikant vermindert, sodass ein engmaschiges Monitoring und gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich sind (Ben-Chetrit & Levy, 1998b; Ben-Chetrit et al., 1994; Leighton et al., 1991; Ozen et al., 2016). Bei stillenden Patientinnen wurden zwar geringe Mengen Colchicin in der Muttermilch nachgewiesen, diese gelten jedoch als unbedenklich für den Säugling (Ben-Chetrit et al., 1996; Ozen et al., 2016).

Der therapeutische Effekt von Colchicin beruht auf der Hemmung inflammatorischer Prozesse. Durch die Bindung an β -Tubulin wird die Bildung von Mikrotubuli gehemmt, wodurch insbesondere Aktivierung, Migration und

Degranulation neutrophiler Granulozyten beeinträchtigt werden (Andreu & Timasheff, 1982; VANDECANDELAERE et al., 1997). Darüber hinaus reduziert Colchicin die Produktion und Wirkung verschiedener proinflammatorischer Mediatoren, darunter TNF- α , Leukotrien B₄, Cyclooxygenase-2-abhängige Mediatoren sowie weitere an der Entzündungsreaktion beteiligte Signalwege (Ding et al., 1990; Li et al., 1996; Martinon et al., 2006; Pouliot et al., 1998; Reibman et al., 1986; Roberge et al., 1996; Serhan et al., 1984; Zurier et al., 1973).

Zusammenfassend beruht die wichtigste prophylaktische Wirkung von Colchicin auf der Hemmung der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten. Dieser Effekt wird bereits bei geringen Konzentrationen erreicht und dürfte wesentlich zur klinischen Wirksamkeit bei FMF beitragen (Asako et al., 1992; Cerquaglia et al., 2005; Cronstein et al., 1995; Fordham et al., 1981).

1.4.5 Dosierung und Wirksamkeit

Colchicin besitzt ein enges therapeutisches Fenster und sollte in der verabreichten Dosis so niedrig wie möglich und so hoch wie nötig gewählt werden. Hauptziel der Therapie beim FMF ist die Verhinderung inflammatorischer Schübe und latenter Entzündungsreaktionen, um die Entwicklung einer Amyloidose zu verhindern (Kallinich et al., 2019). Daher sollte die Therapie mit Auftreten erster klinischer Manifestationen begonnen werden (Ozen et al., 2016).

Bei Kindern unter fünf Jahren sollte mit einer Startdosis von 0,5 mg Colchicin/Tag, im Alter zwischen fünf und zehn Jahren mit 1,0 mg/Tag und bei Kindern über zehn Jahren sowie Erwachsenen mit 1,5 mg/Tag begonnen werden. Persistieren Attacken und/oder subklinische Inflammation, kann die Dosis in Schritten von 0,5 mg/Tag gesteigert werden. Die Tagesmaximaldosis beträgt bei Kindern 2,0 mg/Tag und bei Erwachsenen 3,0 mg/Tag (Kallinich et al., 2007; Ozen et al., 2016). Die Tagesdosis kann als Einzeldosis oder auf zwei Einnahmen verteilt verabreicht werden. Die Wirksamkeit unterscheidet sich hierbei nicht (Polat et al., 2016) eine Aufteilung kann jedoch die Therapieadhärenz verbessern (Kallinich et al., 2019).

Ein Teil der Patient*innen ist aufgrund lebensqualitätsbeeinträchtigender Nebenwirkungen nicht in der Lage, die notwendige Tagesdosis konstant einzunehmen; in diesem Zusammenhang spricht man von einer Colchicin-Unverträglichkeit. Bei anderen kommt es trotz maximal tolerierter Dosis weiterhin zu inflammatorischen Schüben oder persistierender Entzündungsaktivität. Für die Colchicin-Resistenz existiert keine einheitliche wissenschaftliche Definition. Ein möglicher Ansatz ist das Auftreten von mindestens einer Attacke pro Monat über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten trotz Einnahme der maximal tolerierten Dosis, wobei die tatsächliche Einnahme gesichert sein muss (Ozen et al., 2016).

1.4.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Innerhalb therapeutischer Dosierungen kann Colchicin abdominelle Krämpfe und Schmerzen, Diarrhoen, Hyperperistaltik, Übelkeit und Erbrechen verursachen (Ben-Chetrit & Levy, 1998b). Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen stellen die häufigste Ursache für eine eingeschränkte Therapieadhärenz dar und sind von zentraler Bedeutung für die klinische Anwendung von Colchicin.

Bei Überdosierungen können choleraartige Syndrome mit Dehydration, akutem Nierenversagen, Schock, Alopezie, Knochenmarksdepression, Leberversagen, disseminierter intravaskulärer Koagulation, epileptischen Krampfanfällen, Koma und Tod auftreten (Putterman et al., 1991).

Der Verlauf einer Colchicinintoxikation kann in drei sich teils überlappende Phasen eingeteilt werden (Simons & Kingma, 1989; Stapczynski et al., 1981). In der ersten Phase dominieren innerhalb der ersten 24 Stunden gastrointestinale Symptome mit teils erheblichem Flüssigkeitsverlust. Die zweite Phase zwischen 24 und 72 Stunden ist durch Multiorganversagen gekennzeichnet. In der dritten Phase kommt es zur Erholung des Knochenmarks und zur Rückbildung der Organmanifestationen, häufig begleitet von Alopezie (Ben-Chetrit & Levy, 1998b).

1.4.6.1 Arzneimittelinteraktionen

Colchicin beeinflusst die intestinale Aufnahme von Nährstoffen und anderen Arzneimitteln (Venho & Koivuniemi, 1978). So kann die orale Einnahme zu einer

Malabsorption von Vitamin B12 führen, vermutlich durch eine Reduktion der Intrinsic-Faktor-Rezeptoren im terminalen Ileum (Webb et al., 1968). Darüber hinaus wurden Laktoseintoleranzen im Zusammenhang mit einer Colchicintherapie beschrieben (Fradkin et al., 1995). Neben reduzierten Mitoseraten im Darm können Schleimhautverletzungen mit hyperplastischen Zotten- und Kryptenatrophiemustern auftreten (Cerquaglia et al., 2005).

Da Colchicin über das CYP450-System, insbesondere über CYP3A4, metabolisiert wird, bestehen Interaktionen mit Inhibitoren und Induktoren dieses Systems (Leighton et al., 1990). CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin, Diltiazem oder Naringin können den Abbau von Colchicin verlangsamen und damit die Plasmaspiegel erhöhen. Demgegenüber können Induktoren wie Rifampicin, Phenobarbital oder Phenytoin die Abbaugeschwindigkeit steigern, was bei der Dosierung berücksichtigt werden muss (Cerquaglia et al., 2005). Darüber hinaus kann die Co-Administration von Colchicin die Wirksamkeit anderer CYP3A4-Substrate beeinflussen, darunter Lovastatin, Cyclosporin, Steroide oder Östrogene.

1.4.7 Pharmakologische Alternativen

Für Patient*innen, die nicht ausreichend auf Colchicin ansprechen oder durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der täglichen Einnahme gehindert werden, besteht seit einigen Jahren die Möglichkeit einer IL-1-Antagonisierung mit Anakinra oder Canakinumab. Mehrere Fallberichte und Studien deuten auf eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit hin (Alpay et al., 2012; Ben-Zvi et al., 2017; De Benedetti et al., 2018; Ozdogan & Ugurlu, 2017; Roldan et al., 2008). Nachteilig bei der Therapie mit Canakinumab ist der hohe Kostenfaktor (Kallinich et al., 2019). Darüber hinaus werden auch TNF- α -Inhibitoren (Ozen et al., 2017) sowie der IL-6-Inhibitor Tocilizumab (Yilmaz et al., 2015) als mögliche Alternativtherapeutika diskutiert.

Somit bleibt Colchicin weiterhin die Grundlage der medikamentösen Therapie des FMF. Da die Behandlung jedoch immer wieder durch Unverträglichkeiten limitiert wird, setzt sich diese Arbeit mit den gängigen Präparaten auseinander

und untersucht mittels Fragebogen Unterschiede hinsichtlich Unverträglichkeiten und Nebenwirkungsprofil.

2. Material und Methoden

2.1 Ethik

Alle erhobenen Daten wurden in Einklang mit der Deklaration von Helsinki hinsichtlich der ethischen Grundsätze der medizinischen Forschung, sowie der Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg gewonnen und ausgewertet. Im Vorfeld der Datenerhebung erfolgte eine Genehmigung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und des Universitätsklinikums Tübingen unter der Projektnummer 1010/2020BO2.

2.2 Patient*innenkollektiv

2.2.1 Rekrutierung

Es wurde eine prospektive, monozentrische, nicht-interventionelle Kohortenstudie durchgeführt, bei der die Patient*innen über einen Zeitraum von 30 Monaten in der auf FMF spezialisierten Sprechstunde der rheumatologischen Ambulanz der medizinischen Universitätsklinik Tübingen rekrutiert wurden.

2.2.2 Einschlusskriterien

An der Studie konnten volljährige Männer und Frauen mit diagnostiziertem FMF teilnehmen, die gegenwärtig (oder in der Vergangenheit) medikamentös mit Colchicin eingestellt sind. Die Datenerhebung erfolgte nach eingehender mündlicher, sowie schriftlicher Aufklärung und anschließender schriftlicher Einverständniserklärung seitens der Patient*innen.

2.3 Datenerfassung

Die Datenerhebung setzte sich sowohl aus dem Auswerten der an die Patient*innen ausgeteilten Fragebögen als auch dem Informationsgewinn anhand der jeweiligen Patient*innenakten zusammen. Nach erfolgter Aufklärung hinsichtlich der Verschwiegenheit, Anonymisierung, und Berechtigung zum Abbruch der Studienteilnahme, wurden jenen Patient*innen, die die Einschlusskriterien erfüllten, ein Fragebogen zur Erfassung der momentanen und in der Vergangenheit eingenommenen Colchicindosis, erfolgten Voroperationen

und dem individuellen Nebenwirkungsprofil, ausgehändigt. Der im Weiteren vorgestellte Fragebogen, wurde durch den behandelnden Arzt im Rahmen der Sprechstunde ausgegeben, durch den Patient*innen ausgefüllt, im Verlauf an den Doktoranden weitergegeben und nicht durch den behandelnden Arzt eingesehen. Die Primärdaten wurden einfach verblindet und eine codierte Identifikationsliste wurde angelegt.

2.3.1 Der Fragebogen

Der eigens für die Studie angelegte Fragebogen enthält 13 Items (siehe Appendix) zu

- Abdominellen Voroperationen
- Art des Colchicin-Präparates (Name, Farbe der Tablette)
- Menge der eingenommenen Dosis (gegenwärtig, in der Vergangenheit)
- individuellem Nebenwirkungsprofil (allgemein und in Bezug auf das Therapieregime)
- Stuhlgang (Häufigkeit, Beschaffenheit, Veränderung während der Colchicintherapie)
- subjektivem Verträglichkeitsempfinden

Für ein Item wurde die Bristol-Stuhlformen-Skala (Bristol-Stool-Chart, siehe Appendix) herangezogen, welche von Kenneth Heaton und S.J. Lewis an der Universität Bristol entwickelt wurde und zwischen sieben Stuhltypen unterscheidet. Sie reicht von sehr fester, klumpiger Konsistenz (Typ 1) bis hin zu flüssigem Stuhl (Typ 7) und korrespondiert mit der Zeit der Darmpassage (Lewis & Heaton, 1997).

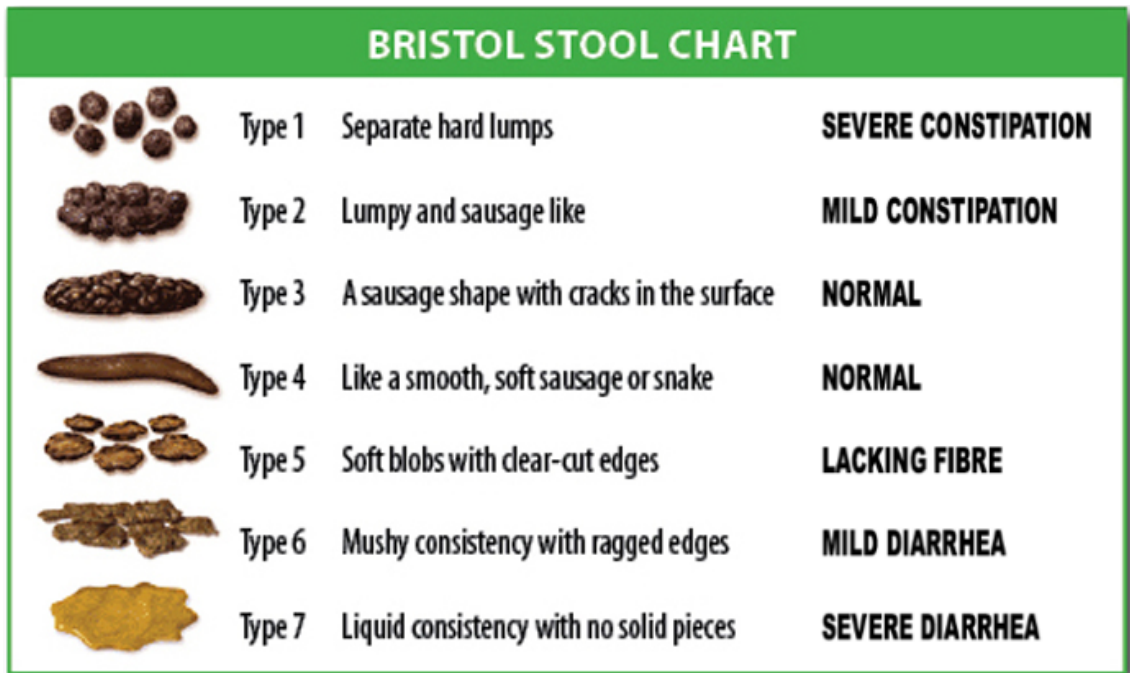


Abbildung 1: Bristol Stool Chart (Creative Commons Attribution ShareAlike 3.0 Unported). Quelle: Wikimedia Commons.

Da bei der Erhebung der Stuhlbeschaffenheit Mehrfachantworten möglich waren, wurde für die statistische Auswertung eine dichotome Variable gebildet, die zwischen dem Vorliegen harter (BSC 1 – 4) und weicher (BSC 5 – 7) Stuhlformen unterscheidet. Diese Variable wurde für den Präparatevergleich herangezogen.

2.3.2 Bildung des GI-UAW-Scores

Um die gastrointestinale Nebenwirkungsbelastung quantitativ zu erfassen wurde ein GI-UAW-Score gebildet. Hierfür wurden die vier unerwünschten Arzneimittelreaktionen des Gastrointestinaltraktes Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Emesis und Nausea zusammengefasst. Bei jeder Nebenwirkung wurde eine binäre Kodierung (0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden) durchgeführt. Der GI-UAW-Score ergab sich in der Folge aus der Summe der einzelnen Nebenwirkungen und konnte Werte zwischen 0 (keine gastrointestinalen UAW) und 4 (alle vier gastrointestinalen UAW) annehmen. Der Score wurde als ordinale Variable definiert.

Im Weiteren wurde eine dichotome Variable erstellt, welche abbildet, ob eine Dosissteigerung durch eine gastrointestinale Nebenwirkung verhindert wurde.

Hierzu wurden die entsprechenden Einzelitems zu einer gemeinsamen Variable zusammengefasst. Der Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Nebenwirkungsbelastung und einer dosislimitierenden Wirkung wurde mittels Kreuztabellenanalyse und dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Die Effektstärke wurde anhand von Cramér's V angegeben.

2.3.3 Erfassung von klinischen Daten aus den Krankenakten

Im Rahmen der Datenerhebung wurde neben dem Fragebogen noch fehlende Informationen aus den Krankenakten der Patient*innen bezogen. Hierbei wurde vor allem das Geschlecht, das Alter und die im Medikationsplan festgehaltene Dosierung der Colchicin-Tagesmenge erhoben, sofern die Patient*innen dies im Fragebogen nicht angegeben hatten. Ebenfalls wurde die populationsbezogene Abstammung, sofern diese bei den Patient*innen im Verlauf erfragt wurde, der statistischen Vollständigkeit halber erfasst. Bezüglich der Therapiedauer ließ sich kein einheitlicher Informationsgewinn herstellen, da viele Patient*innen von externen Zuweisern unter laufender Colchicintherapie überwiesen wurden und sich die exakte Therapiedauer über die Krankenakten in den meisten Fällen nicht mehr klar rekonstruieren ließ. Daher wurde diese, sofern möglich, auf die Dauer in Jahren auf-, beziehungsweise abgerundet.

2.4 Statistische Testverfahren

Die erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics (Version 28.1.0.1 IBM Corporation, USA) zusammengefasst und ausgewertet. Als statistische Testverfahren wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, sowie die univariate Varianzanalyse ANOVA durchgeführt. Bei erwarteten Zelhäufigkeiten < 5 wurde anstelle des Chi-Quadrat-Tests der Fisher-Exact-Test verwendet. Ebenfalls Anwendung fand die Spearman-Rangkorrelation, wobei die Analyse unter paarweisem Ausschluss fehlender Werte erfolgte. Die Mittelwerte wurden für kategoriale Variablen in Prozentwerten und für metrische Variablen mit Standard-Abweichungen (SD) angegeben. Im Fall von Mehrfachantworten wurde ein entsprechendes Mehrfachantworten-Set erstellt und mit dem Chi-Quadrat-Set ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auf 0.05 (5%) festgelegt.

Auf Grund der sehr geringen Fallzahl in der CO-Gruppe erfolgte die interferenzstatistische Analyse einzelner Items primär zwischen den Gruppen CT/CY und CD. Die im Folgenden angegebenen p-Werte beziehen sich daher lediglich auf den Vergleich zwischen den Gruppen CT/CY und CD. Die CO-Kohorte wurde primär deskriptiv ausgewertet.

2.5 Ziel der Studie

2.5.1 Primäres Ziel

Die primäre Fragestellung der Studie sollte klären, ob und inwieweit Colchicin als tägliche Dauertherapie bei Patient*innen mit FMF vertragen wird, wie die Verteilung hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils ist und ob es Präparat-bezogene Unterschiede hierbei gibt.

2.5.2 Sekundäre Ziele

Zu den sekundären Zielen gehörte die Abklärung, ob es in der Anamnese relevante (abdominelle) Voroperationen gab und ob diese im Rahmen einer diagnostischen Fokussuche stattfanden oder unter gezielten therapeutischen Aspekten erfolgten. Darüber hinaus sollte in Erfahrung gebracht werden, wie sehr die Patient*innen sich mit ihrer tatsächlichen Colchicin-Dosis und den von ihnen eingenommen Präparaten auskennen.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Beschreibung der Kohorten

Es wurden über einen Zeitraum von 30 Monaten insgesamt 112 Patient*innen mit FMF, von denen 59 (52,7%) weiblich und 53 (47,3%) männlich waren, rekrutiert. Bei 7 Patient*innen wurde der Fragebogen im Hinblick auf die subjektive Verträglichkeit nicht ausgefüllt und eine Person hatte keine Angaben zu der Art des Präparats gemacht. Hierbei ließ sich das eingenommene Präparat auch nicht der Patient*innenakte entnehmen, weshalb die entsprechenden Patient*innen aus den statistischen Auswertungen gänzlich exkludiert wurden. Dadurch verblieben insgesamt 104 Patient*innen, wovon 55 (52,9%) weiblich und 49 (47,1%) männlich waren.

Tabelle 5: Baseline-Charakteristika der Studienkohorte

(Daten dargestellt als Median (Interquartilsabstand) oder n (%). Prozentangaben beziehen sich auf verfügbare Daten.)

Variable	Gesamt (n =104)
Alter (Jahre)	19 – 62
Median (IQR)	36
Geschlecht	
weiblich	55 (52,9%)
männlich	49 (47,1%)
Therapiedauer (Jahre)	1 – 35
Median (IQR)	9
Präparate	
CT/CY	58 (55,77%)
CD	40 (38,46%)
CO	6 (5,77%)
Mutationsprofil	
Homozygot	24 (23,1%)
Heterozygot	30 (28,8%)
Compound Heterozygot	42 (40,4%)
Keine Mutation nachgewiesen	8 (7,7%)
Populationsbezogene Abstammung	
Türkei	77 (74%)

Variable	Gesamt (n =104)
Griechenland	5 (4,8%)
Deutschland	4 (3,8%)
Syrien	4 (3,8%)
Afghanistan	2 (1,9%)
Armenien	2 (1,9%)
Jordanien	2 (1,9%)
Algerien	1 (1%)
Eritrea	1 (1%)
Irak	1 (1%)
Italien	1 (1%)
Libanon	1 (1%)
Nicht erfasst	3 (2,9%)

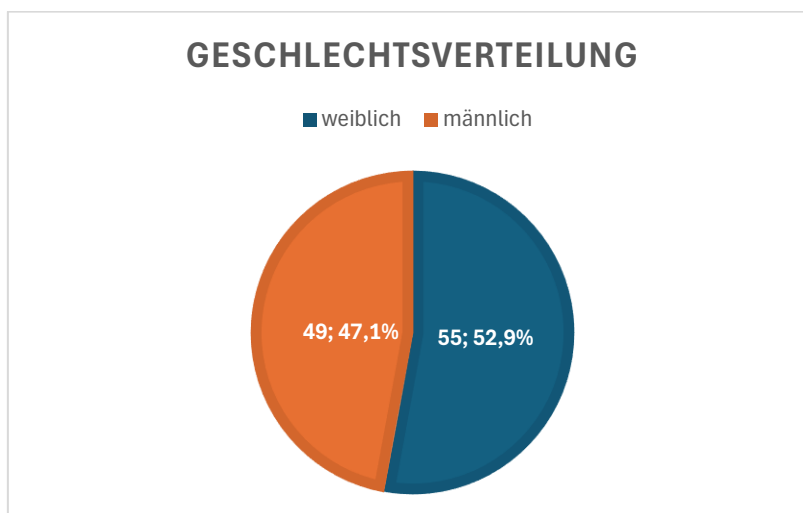


Abbildung 2: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs

Die Patient*innen waren zwischen 19 und 62 Jahre alt, mit einem Mittelwert von 35,9 Jahren und einer SD von 11,3.

Bei 97 Patient*innen konnte die Therapiedauer den Patient*innenakten entnommen werden, hierbei wurde jeweils ab dem Jahresbeginn das volle Jahr gezählt. Die Therapiedauer in Jahren erstreckte sich von einem Jahr bis zu 35 Jahren mit einem Mittelwert von 11,1 Jahren und einer SD von 8,7 Jahren.

Die Patient*innen besaßen populationsbezogene Abstammungen aus 11 Nationen, wobei die Türkei mit 74% am häufigsten repräsentiert war. Gefolgt von Griechenland (4,8%), Syrien und Deutschland (je 3,8%), Afghanistan, Armenien und Jordanien (je 3,8%) und Algerien, Eritrea, Irak, Italien und Libanon (je 1%). Bei 3 Patient*innen war die populationsbezogene Abstammung nicht erhoben worden.

58 Patient*innen (55,8%) nahmen entweder Colchicin Tiofarma (CT) (40,3%) oder Colchicin Ysat (CY) (15,4%). Auf Grund der praktischen Gleichheit der Präparate wurden diese als gemeinsame Kohorte zusammengefasst. 40 (38,5%) nahmen Colchicum Dispert (CD) und 6 (5,8%) Colchicin Opocalcium (CO).

*Tabelle 6: Patient*innenkollektiv nach Präparat und Geschlecht*

		Präparat			Gesamt
		CT&CY	CD	CO	
Geschlecht:	weiblich	35	17	3	55
	männlich	23	23	3	49
Gesamt		58	40	6	104

3.1.1 Voroperationen

Insgesamt gaben 59 (56,7%) an eine Bauchoperation in der Anamnese gehabt zu haben, während 44 (42,3%) dies verneinten. Eine Person gab an dies nicht zu wissen. Von den 59 Patient*innen, welche angaben sich einer Bauchoperation in der Vergangenheit unterzogen zu haben, nahmen 37 (62,71%) Colchicum

Tiofarma oder Colchicum Ysat, 19 (32,2%) Colchicum Dispert und 3 (5,08%) Colchicin Opocalcium ein.

37 Patient*innen (36,54% der Gesamtheit) berichteten von einer Appendektomie, was, bezogen auf das Patient*innenkollektiv mit Bauchoperationen in der Anamnese, 62,71% entspricht. Hinsichtlich derjenigen Patient*innen, die appendektomiert wurden, nahmen 60,53% (23 Patient*innen) CT oder CY, 34,21% (13 Pat.) CD und 5,26% (2) CO ein. Hierbei kam bezüglich Appendektomien bei Patient*innen mit unterschiedlichen Präparaten ein p-Wert von 0.759 heraus.

Die weiteren Auswahlmöglichkeiten bezüglich der Genese vorangegangener Bauchoperationen wurden von so wenigen Patient*innen ausgewählt, dass eine Aufschlüsselung nach eingenommenen Präparaten nicht sinnvoll erscheint.

11 Patient*innen (10,6% der Gesamtheit) hatten eine Cholecystitis, was innerhalb des voroperierten Kollektiv 18,64% entspricht. 9 Patient*innen wurden wegen einer Ovarialzyste operiert. Bezogen auf den weiblichen Anteil der Grundgesamtheit entspricht dies 16,36%. Von denjenigen Patient*innen, welche im Rahmen der Frage zu Voroperationen am Bauch mit „Ja“ antworteten, waren insgesamt 33 (55,93%) weiblich. Dementsprechend beläuft sich der Anteil derjenigen Patientinnen, die sich unter Colchicintherapie einer OP wegen einer Ovarialzyste unterziehen mussten auf 27,25% im untersuchten Kollektiv.

3 (5,08%) Patient*innen wurden wegen eines Ileus operiert. Bei je einem (1,69%) Patient*in lag eine Tubargravidität, eine Divertikulitis oder ein unbekannter Operationsgrund vor.

Tabelle 7: Voroperationen des Gesamtkollektives

(Prozentuale Werte beziehen sich auf die Gesamtmenge derjenigen mit abdominalen Voroperationen)

Operationsgrund	Patient*innen mit OPs in der Anamnese (n=59)
Appendizitis	38 (64,41%)
Cholecystitis	11 (18,64%)
Divertikulitis	1 (1,69%)

Ileus	3 (3,39%)
Ovarialzyste	9 (15,25%)
Tubargravidität	1 (1,69%)
Hernien	9 (15,25%)
Sonstige gynäkologische Eingriffe	6 (10,17%)
Diagnostische Laparoskopien	4 (6,78%)
Sectiones	3 (5,08%)
Splenektomie	2 (3,39%)
Bariatrische OP	2 (3,39%)

3.1.2 Mutationsprofil

Von den insgesamt 104 Patient*innen wurden bei 99 Patient*innen genetische Testungen durchgeführt, hierbei konnte festgestellt werden, dass 85 (81,7%) Träger*innen mindestens einer HRM sind. 11 (10,6%) Patient*innen sind Träger*innen von Mutationen die nicht als HRM eingestuft sind, beziehungsweise Träger*innen von VUS. Bei 8 (7,7%) lagen keine Angaben hinsichtlich der Genetik vor.

Bei denjenigen Patient*innen, bei denen eine genetische Testung erfolgte, lag zu 43,75% eine Compound Heterozygotie, bei 31,25% eine einfache Heterozygotie und bei 25% eine Homozygotie vor.

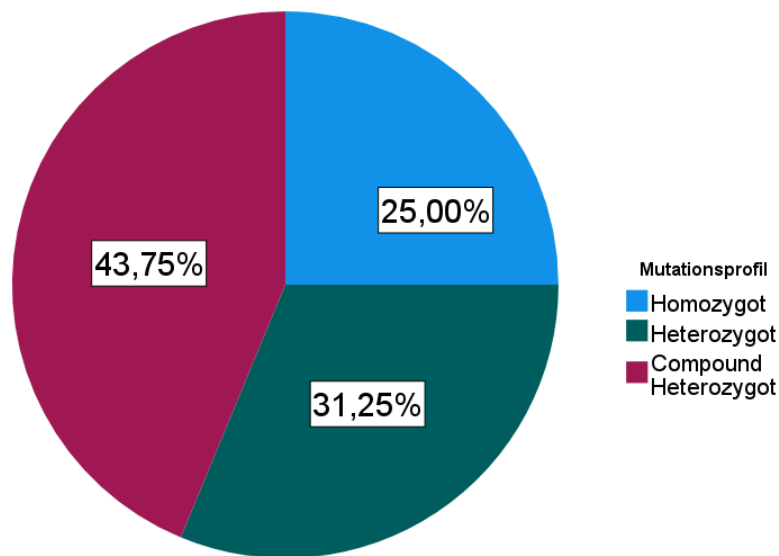


Abbildung 3: Mutationsprofil des Gesamtkollektivs

3.2 Der Fragebogen

3.2.1 Therapiedosis

Hinsichtlich der Menge an eingenommenen Tabletten pro Tag gaben 8 (7,69%) Patient*innen an eine Tablette, 36 (34,62%) zwei, 26 (25%) drei, 25 (24,04%) vier, 7 (6,73%) fünf und 2 (1,92%) sechs einzunehmen. In Bezug auf die Art des Präparats und die Menge an eingenommenen Tabletten pro Tag lassen sich am besten die CT/CY- und die CD-Kohorte vergleichen. Bei beiden Gruppen besteht eine ähnliche Verteilung, wobei der Großteil zwei Tabletten pro Tag nimmt, gefolgt von drei und vier Tabletten pro Tag (Mittelwerte CT/CY 3,02 und CD 2,88). Dies deckt sich mit der üblichen Dosierungsmenge von 1 mg pro Tag, mit welcher die Colchicintherapie bei Patient*innen mit FMF gestartet wird.

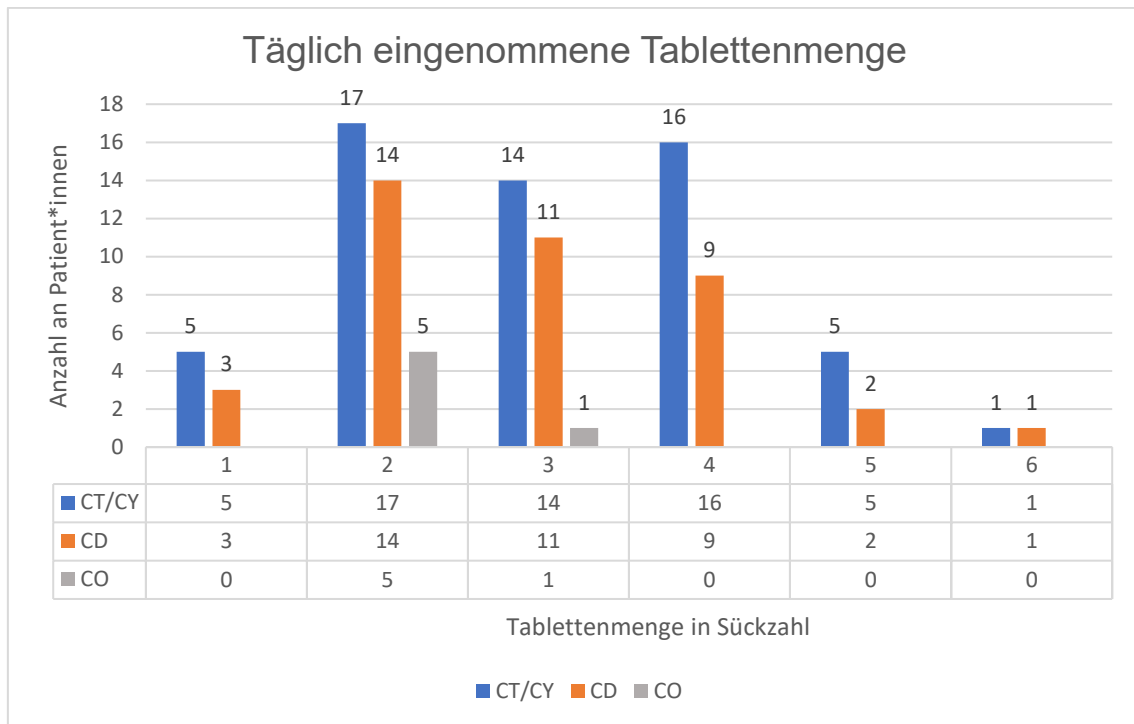


Abbildung 4: Täglich eingenommene Tablettenmenge nach Präparat

Von insgesamt 104 Patient*innen beantworteten 83 die Frage nach der höchsten eingenommenen Colchicindosis. Der Großteil (34,9%) gab hierbei eine eingenommene Menge von 2 mg an. Je 14,5% gaben an 0,5 mg, 1 mg und 1,5 mg einzunehmen. 7,2% nahmen maximal 2,5 mg, 10,8% 3mg und 3,6% 4mg täglich ein.

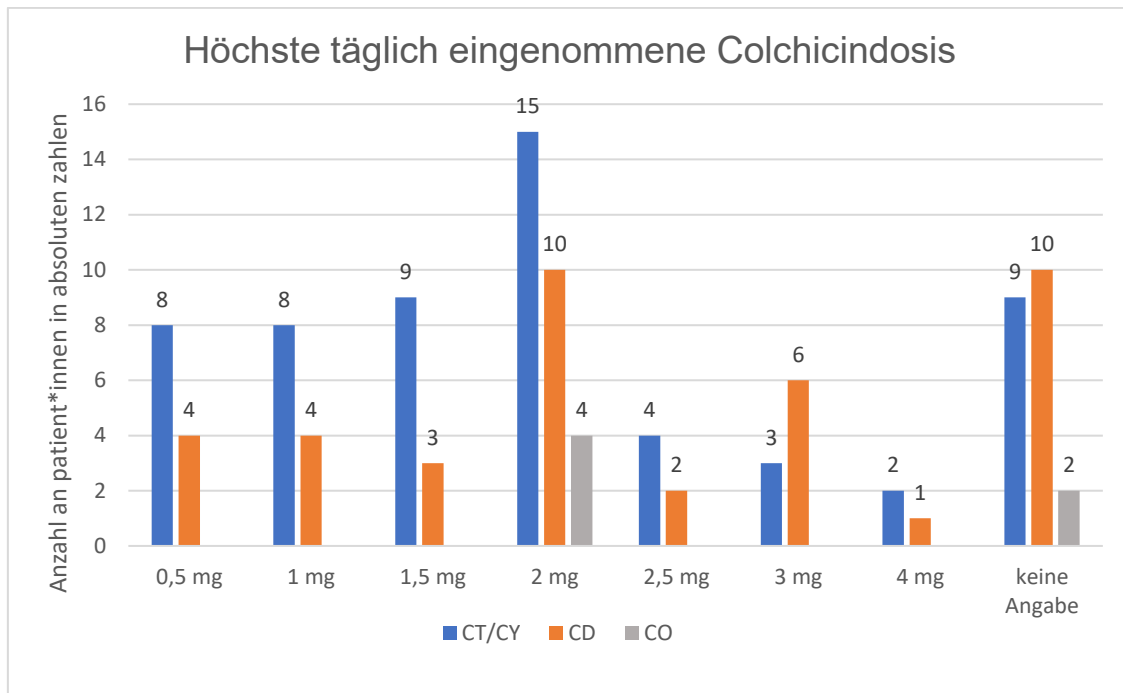


Abbildung 5: Höchste eingenommene Colchicindosis/Tag

3.2.2 UAW und hierdurch verhinderte Dosissteigerungen

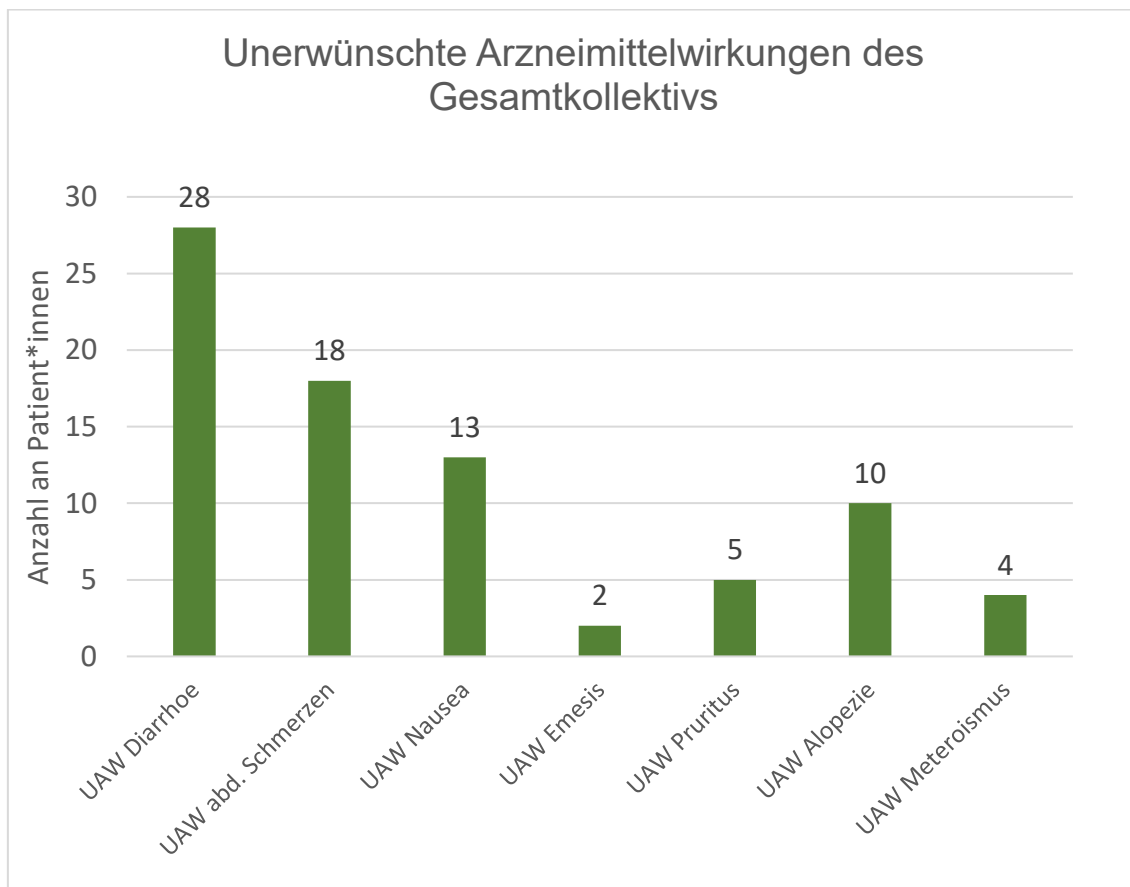


Abbildung 6: UAW des Gesamtkollektivs

Wegen der sehr geringen Fallzahl der CO-Gruppe ($n = 6$), erfolgte der Präparatevergleich primär zwischen der CT/CY- und CD-Gruppe; CO wurde in erster Linie deskriptiv dargestellt.

Auf die Frage nach unerwünschten Arzneimittelreaktionen berichteten 55 Patient*innen (52,9%) in der Vergangenheit Durchfall gehabt zu haben. 31 (29,8%) hatten Probleme mit abdominellen Schmerzen, und bei 22 (21,2%) trat Nausea auf, während lediglich bei 4 (3,8%) ebenfalls Emesis aufgetreten ist. Bezüglich der jeweiligen Präparate traten Diarrhoe in je etwa der Hälfte der beiden Hauptgruppen auf, in der CT/CY-Kohorte bei 48,28% und in CD bei 55%, der Unterschied war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0.513$). Von denjenigen Patient*innen, die CO einnahmen, gaben fünf von sechs Durchfälle an. Bei 17 von 58 (29,31%) Patient*innen aus der CT/CY-Kohorte verhinderten diese eine weitere Dosissteigerung, während dies bei der CD-Kohorte 14 von 40 (35%) angaben (Chi-Quadrat-Test, $p = 0.552$). Bei einem der sechs befragten Patient*innen, die CO einnahmen, musste durch das Auftreten von Diarrhoen von einer potenziellen Dosissteigerung abgesehen werden. Hierbei gaben 5 Patient*innen an je zwei Tabletten Colchicin Opocalcium einzunehmen, was mit je 1 mg pro Tablette eine Gesamttagesdosis von 2 mg ergibt.

Ähnlich verhält es sich mit abdominellen Schmerzen als UAW. Hier gaben aus der CT/CY-Kohorte 24,14% und aus der CD-Kohorte erneut 35% an, betroffen gewesen zu sein (Chi-Quadrat-Test, $p = 0.706$). In der CO-Kohorte war ein/e Patient*in betroffen. Das durch abdominelle Schmerzen bei den Patient*innen eine mögliche Dosissteigerung verhindert wurde, liegt bei CT/CY bei 24,14% und bei CD bei 35%. Bei CO gab eine Person eine hierdurch verhinderte Dosissteigerung an. Auch konnte hinsichtlich dem Auftreten von Nausea als UAW kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der CT/CY- und CD-Kohorte festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test, $p = 0.775$). Ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied lag beim Auftreten von Emesis vor (Exakter Test nach Fisher, $p = 1.000$)

Darüber hinaus ist bei 21 (20,19%) Patient*innen Alopezie (Chi-Quadrat-Test, $p = 0.729$) und bei 14 (13,46%) Pruritus (Chi-Quadrat-Test, $p = 0.103$) aufgetreten. Ferner berichteten 4 (3,85%) von Meteorismus und je ein (0,96%) Patient*in gab an Flush, thorakale Schmerzen, Fatigue und Arthralgien gehabt zu haben.

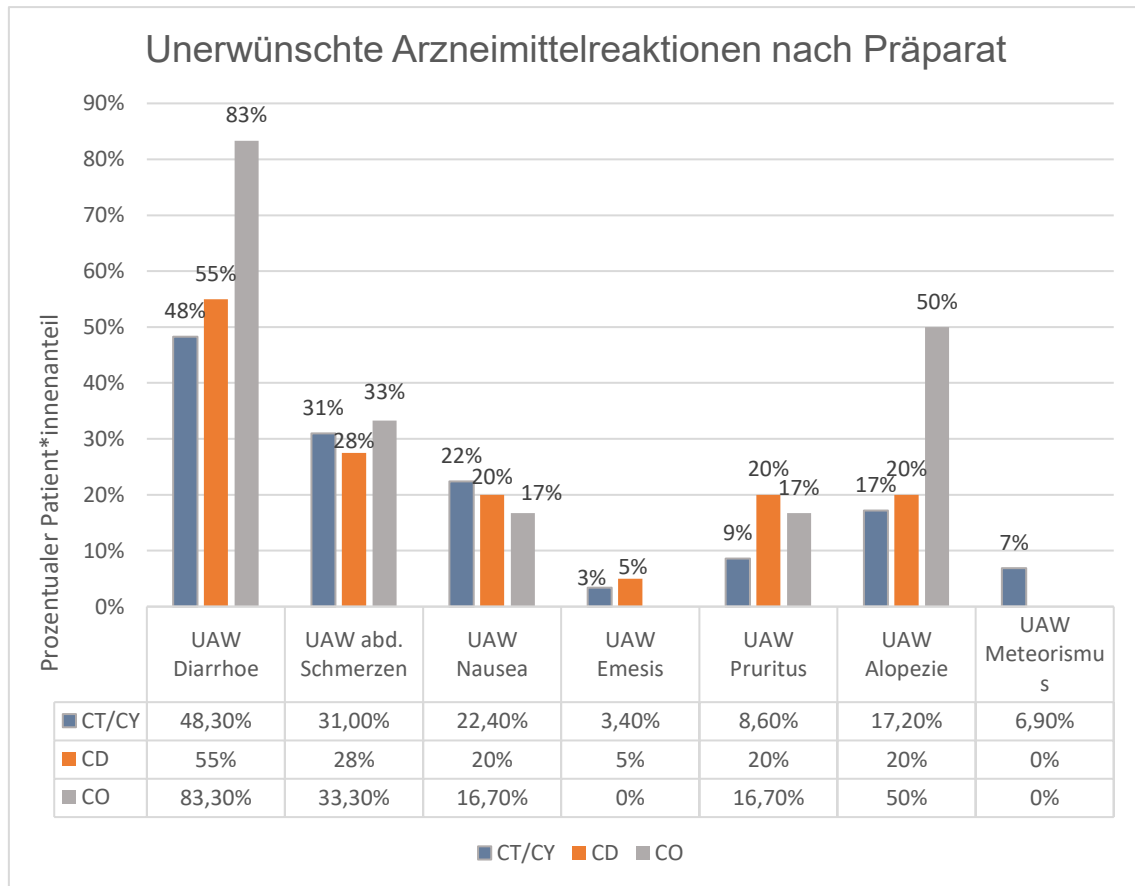


Abbildung 7: UAW nach Präparat

Die Nebenwirkungen waren teilweise Therapie limitierend, so gaben 32 aller Patient*innen (30,77%) an es sei auf Grund von aufgetretenen Diarrhoen nicht möglich gewesen die Dosis weiter zu steigern (Chi-Quadrat-Test, $p = 0.552$). 29 (27,88%) begründeten dies mit abdominellen Schmerzen (Chi-Quadrat-Test, $p = 0.242$), 12 (11,54%) mit Nausea (Exakter Test nach Fisher, $p = 0.514$), 9 (8,65%) mit Alopezie ($p = 0.668$), 5 (4,81%) mit Pruritus (Exakter Test nach Fisher, $p = 0.301$) und 3 (2,88%) mit Emesis (Exakter Test nach Fisher, $p = 0.565$). Derweil

war bei 32 (30,77%) Patient*innen keine weitere Dosiserhöhung notwendig gewesen (Chi-Quadrat-Test, $p = 0.241$).

Vor dem Hintergrund der häufig vorkommenden gastrointestinalen Nebenwirkungen bei den Colchicinpräparaten, wurden anschließend stuhlbezogenen Parameter, wie die Stuhlfrequenz und die Stuhlbeschaffenheit näher beleuchtet.

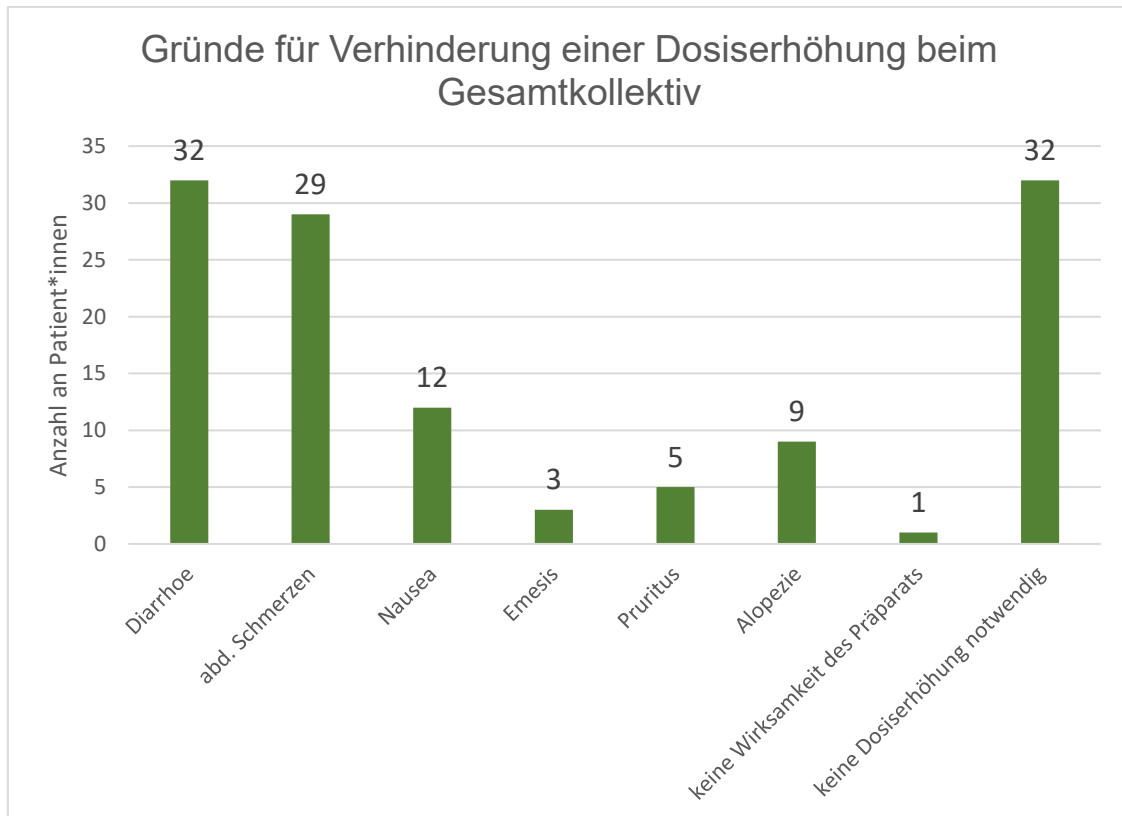


Abbildung 8: Angegebene Gründe für Verhinderung einer Dosiserhöhung beim Gesamtkollektiv

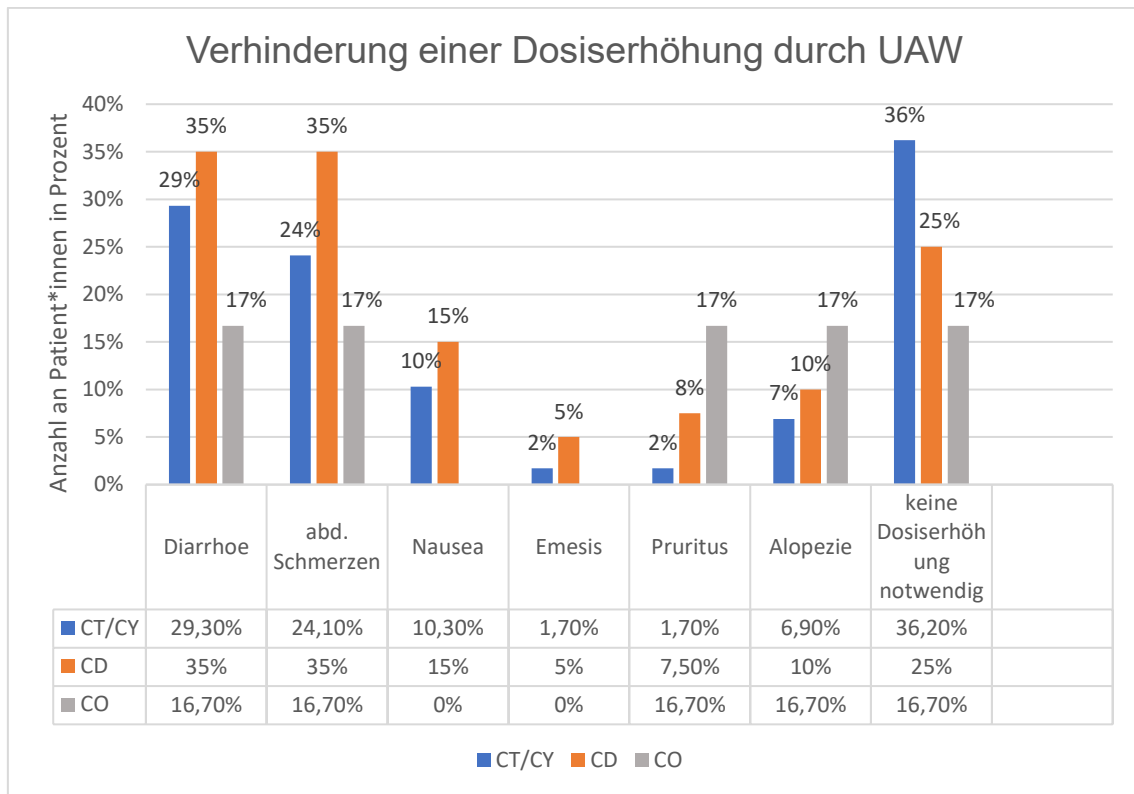


Abbildung 9: Gründe für Verhinderung einer Dosiserhöhung nach Präparat

3.2.3 Stuhlfrequenz und Beschaffenheit

Betreffend die Häufigkeit der Stuhlgänge pro Tag hatten 44,2% (46 Patient*innen) einmal, 11,5% (12 Pat.) ein bis zwei Mal, 13,5% (14 Pat.) zwei Mal, 7,7% (8 Pat.) zwei bis drei Mal, 11,5% (12 Pat.) drei Mal, 3,8% (4 Pat.) drei bis vier Mal, eine Person (1%) vier Mal, 2,9% (3 Pat.) vier bis fünf Mal und je 1,9% (2 Pat.) bis fünf und sechsmal am Tag Stuhlgang. Bezogen auf die unterschiedlichen Präparate konnte keine Signifikanz bezüglich der Korrelation hinsichtlich der Stuhlfrequenz festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test: $U = 1125$, $Z = -0.266$, $p = 0.790$). Insgesamt gaben 22 (21,15%) an seit Therapiebeginn eine höhere Stuhlfrequenz zu haben, während 55 (52,88%) dies verneinten und 27 (25,96%) angegeben haben dies nicht zu wissen. Hier konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den eingenommenen Präparaten hergestellt werden (Chi-Quadrat, $p = 0.157$): Patient*innen die „Ich weiß nicht“ angaben, wurden aus der interferenzstatistischen Auswertung exkludiert.

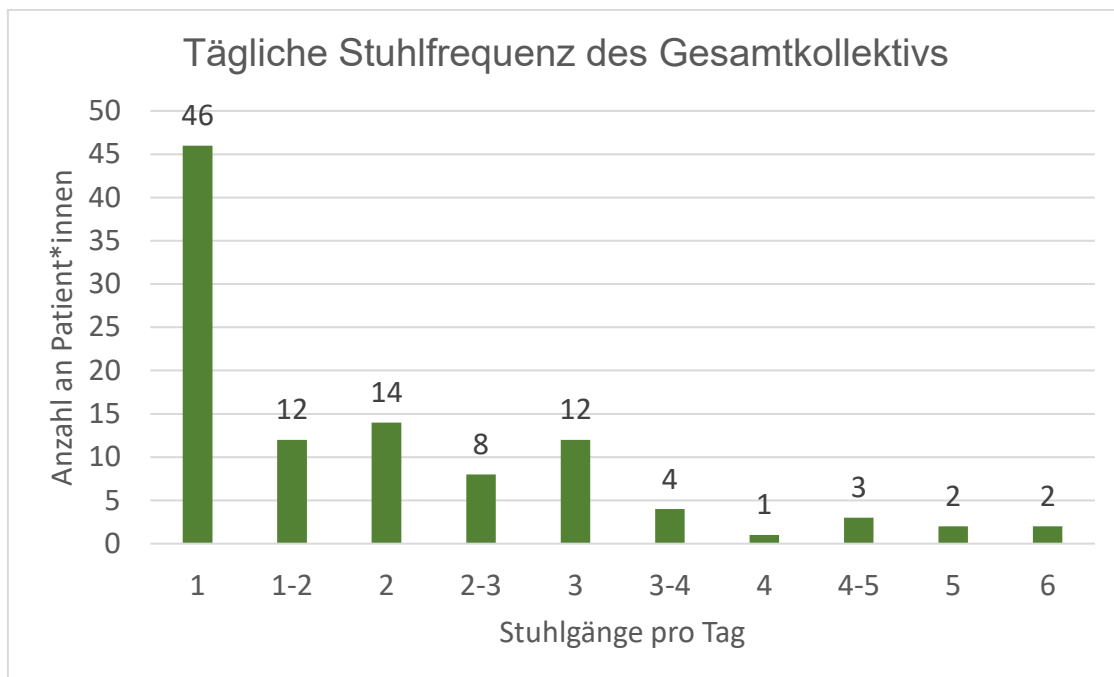


Abbildung 10: Tägliche Stuhlfrequenz des Gesamtkollektivs

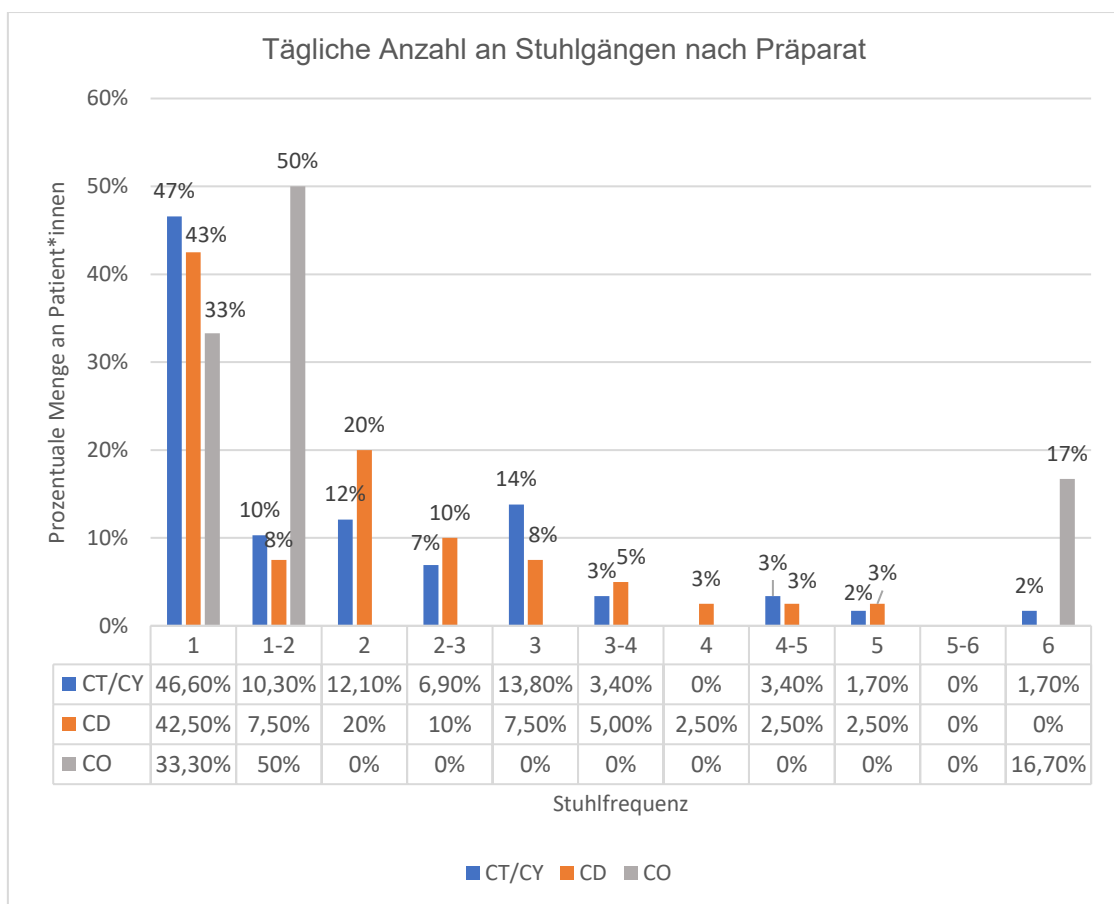


Abbildung 11: tägliche Stuhlfrequenz nach Präparat

In Bezug auf die Beschaffenheit des Stuhlgangs wurde der Bristol-Stool-Chart visuell auf dem Fragebogen dargestellt. Hierbei waren Mehrfachantworten möglich. Insgesamt fünf Patient*innen beantworteten dieses Item im Fragebogen nicht.

Im Vergleich zwischen den beiden Hauptgruppen fällt auf, dass diejenigen die CD einnehmen prozentual mehr flüssige Stuhlformen angeben als diejenigen, welche CT/CY als Medikation besitzen. Diese Unterschiede werden durch die Antworten auf die explizite Frage nach Diarrhoen als UAW in der Deutlichkeit nicht unterstützt. Bei der als normal angesehenen Stuhlformen 3 gibt es leichtgradige Unterschiede bezüglich des Vorkommens zwischen den Gruppen (CT/CY 30,91% vs. 18,42% bei CD). Die ebenfalls als normal gewertete Stuhlform 4 weist geringere Unterschiede zwischen CT/CY (25,45%) und CD (26,32%) auf. Vor allem in Bezug auf die Patient*innen, welche CD einnehmen sieht man hinsichtlich der Verteilung der Stuhlbeschaffenheit eine klare Tendenz in Richtung weicherer oder flüssigerer Stuhlformen (28,95% bei BSC 6 und je 18,42% für BSC 5 & 7). Innerhalb des CT/CY-Kollektivs liegt hingegen eine ausgewogenere Verteilung mit zwei Ausprägungsspitzen bei Stuhlform 3 und 6 (je 30,91%) vor. Auch hier gibt es eine Tendenz eher in Richtung flüssigeren Stuhlbeschaffenheiten, jedoch nicht so stark ausgeprägt wie bei der CD-Kohorte. Die sechs Patient*innen, welche CO einnehmen, weisen in ihrer Verteilung mehrheitlich Stuhlbeschaffenheiten vom BSC-Typ 3 und 4 auf, während niemand die flüssigen Stuhlformen BSC 6 und 7 angab.

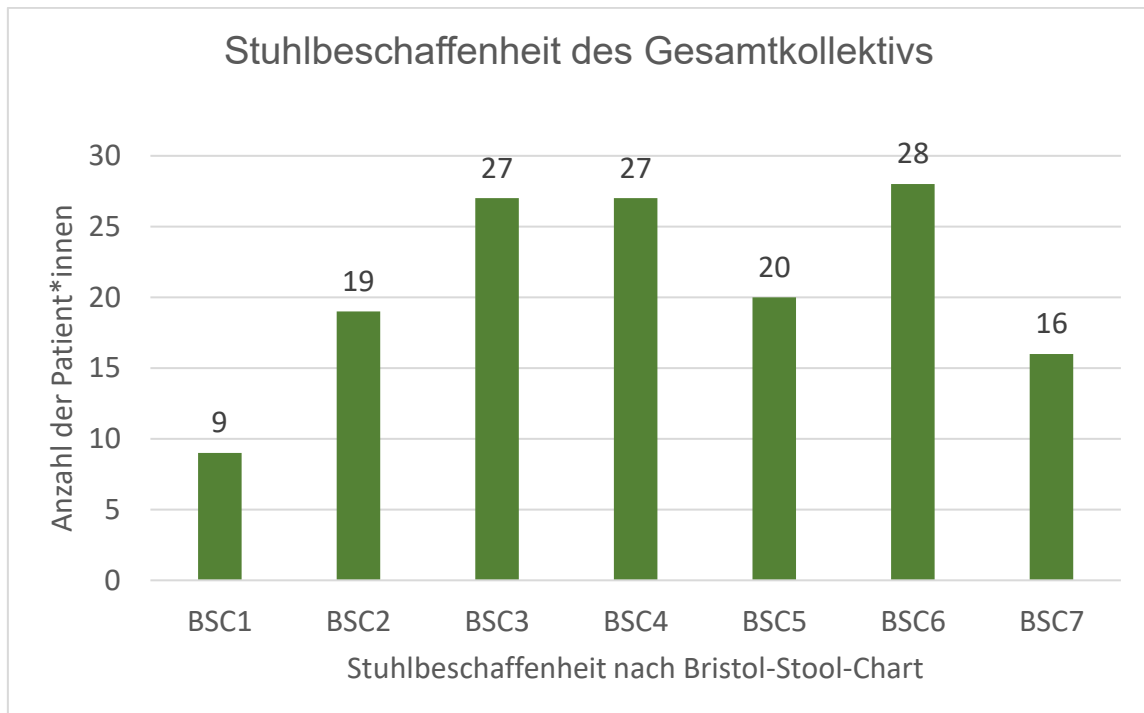


Abbildung 12: Stuhlbeschaffenheit des Gesamtkollektivs

Weiche oder flüssige Stuhlformen wurden als mindestens eine Angabe der Bristol-Stool-Typen 5–7 definiert. Zwischen den Präparatgruppen CT/CY und CD zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Anteil der Patient*innen mit Angabe weicher oder flüssiger Stuhlformen (Chi-Quadrat-Test, $p = 0.666$). Ebenfalls konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Präparatgruppen hinsichtlich des Auftretens harter Stuhlformen (BSC 1 und 2) festgestellt werden (Chi-Quadrat, $p = 0.926$).

Um die klinische Relevanz der gastrointestinalen Symptome für das individuelle Therapieerleben abzubilden, wurde im Folgenden die subjektive Verträglichkeit der Colchicintherapie im Gesamten und nach einzelnen Präparaten analysiert.

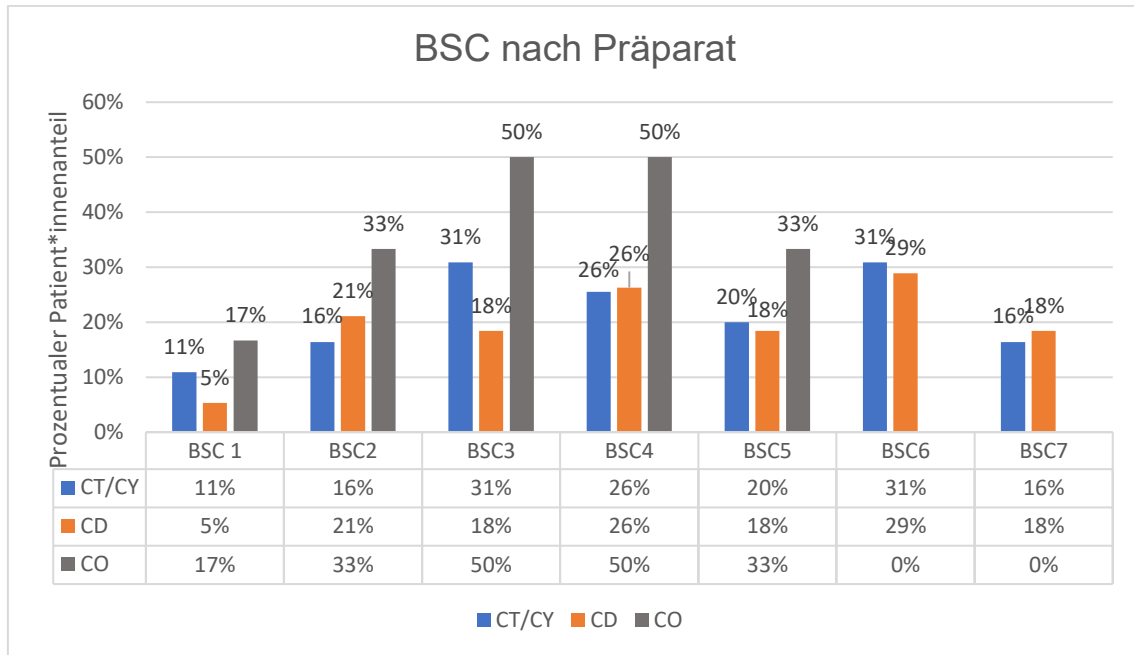


Abbildung 13: Stuhlbeschaffenheit nach Präparat

3.2.4 Subjektive Verträglichkeit

Die subjektive Verträglichkeit der Colchicinpräparate wurde auf einer visuellen Verhältnisskala von 0 – 10, wobei 0 sehr schlecht und 10 sehr gut war, abgefragt. Hierbei wurde von 30 (28,8%) eine subjektive Verträglichkeit von 10 angegeben, 17 (16,3%) sahen die Verträglichkeit bei 9, 20 (19,2%) bei 8, 14 (13,5%) bei 7, 4 (3,8%) bei 6, 7 (6,7%) bei 5, ebenfalls 4 (3,7%) bei 4 und bei 3, zwei Patient*innen (1,9%) bei 2 und je 1 (1%) bei 1 und 0 an.

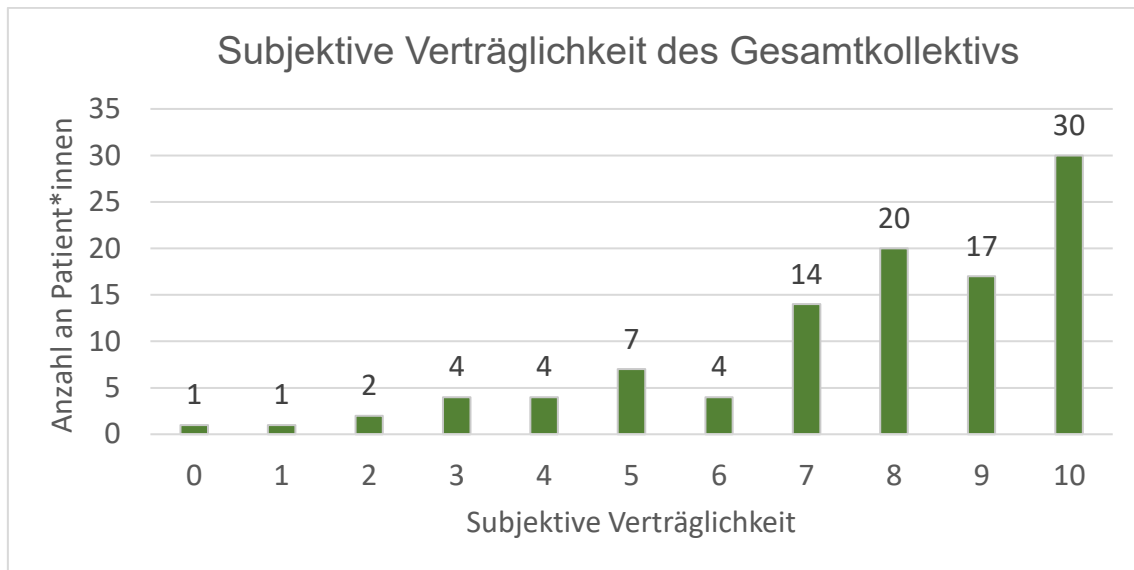


Abbildung 14: Subjektive Verträglichkeit des Gesamtkollektivs

Der Großteil der befragten Patient*innen empfindet die Verträglichkeit der jeweiligen Präparate als überwiegend gut bis sehr gut. Die CO-Kohorte wurde der Vollständigkeit halber in die graphische Auswertung mit einbezogen, auf Grund der sehr geringen Stichprobengröße eignet sich ein Vergleich mit den anderen beiden Gruppen allerdings nicht und wurde deshalb aus dem Vergleich ausgeschlossen. In Bezug auf die beiden Haupt-Kohorten CT/CY und CD liegen keine relevanten Verteilungsunterschiede hinsichtlich der subjektiven Verträglichkeitseinschätzung vor (Mittelwerte bei CT/CY 7,776 und CD 7,675). Dies deckt sich mit den Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests, bei denen keine signifikanten Unterschiede zwischen der subjektiven Verträglichkeit der beiden Präparatgruppen nachgewiesen werden konnten (Mann-Whitney-U-Test: $U = 1101$; $Z = -0.435$, $p = 0.664$). Die mittleren Ränge waren vergleichbar (CT/CY: 50,52; CD: 48,03).

Da zwischen den beiden Hauptpräparatgruppen keine signifikanten Unterschiede in der subjektiven Verträglichkeit aufgezeigt werden konnten, wurde im nächsten Schritt überprüft, ob die kumulative gastrointestinale Nebenwirkungsbelastung mit der subjektiven Verträglichkeit assoziiert ist.

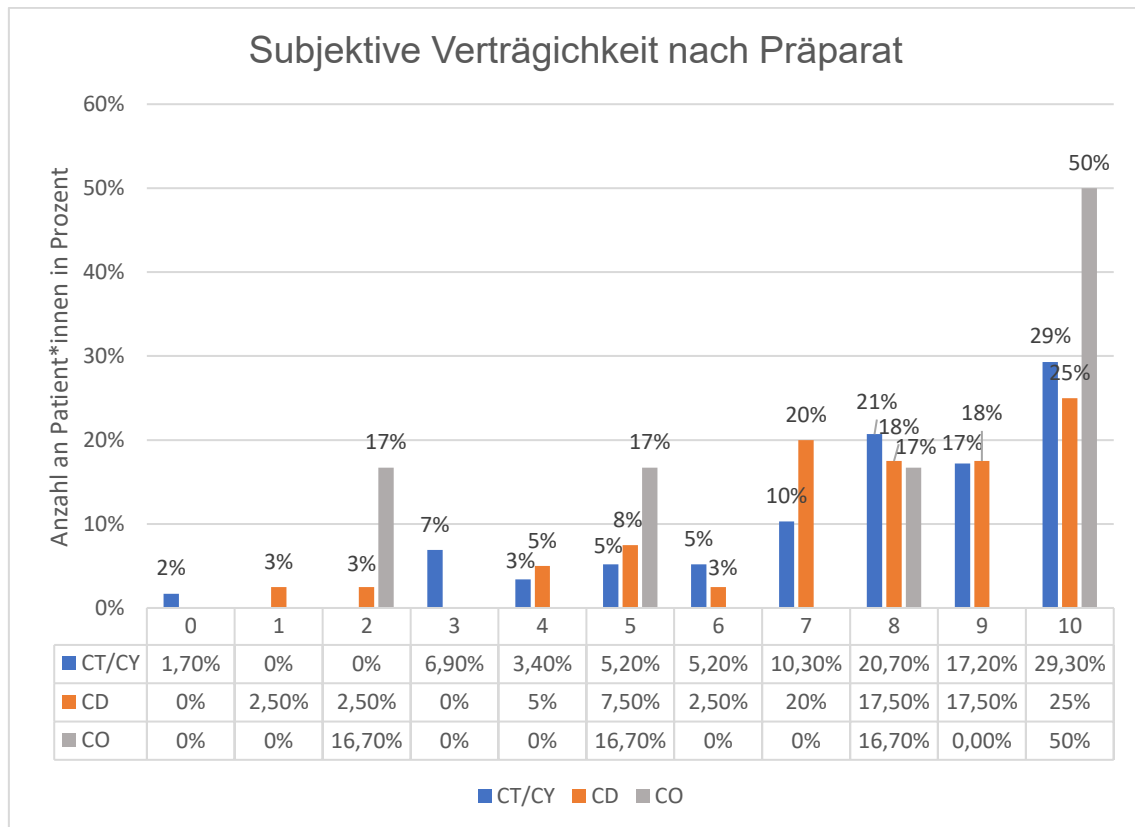


Abbildung 15: Subjektive Verträglichkeit nach Präparat

3.2.5 GI-UAW-Score

Im Rahmen des GI-UAW-Scores zeigte sich, dass bei 33 (31,7%) keinerlei gastrointestinale UAW auftraten, während es bei 42 (40,4%) eine, 19 (18,3%) zwei, 8 (7,7%) drei und bei zwei (1,9%) Patient*innen alle vier gastrointestinalen UAW waren.

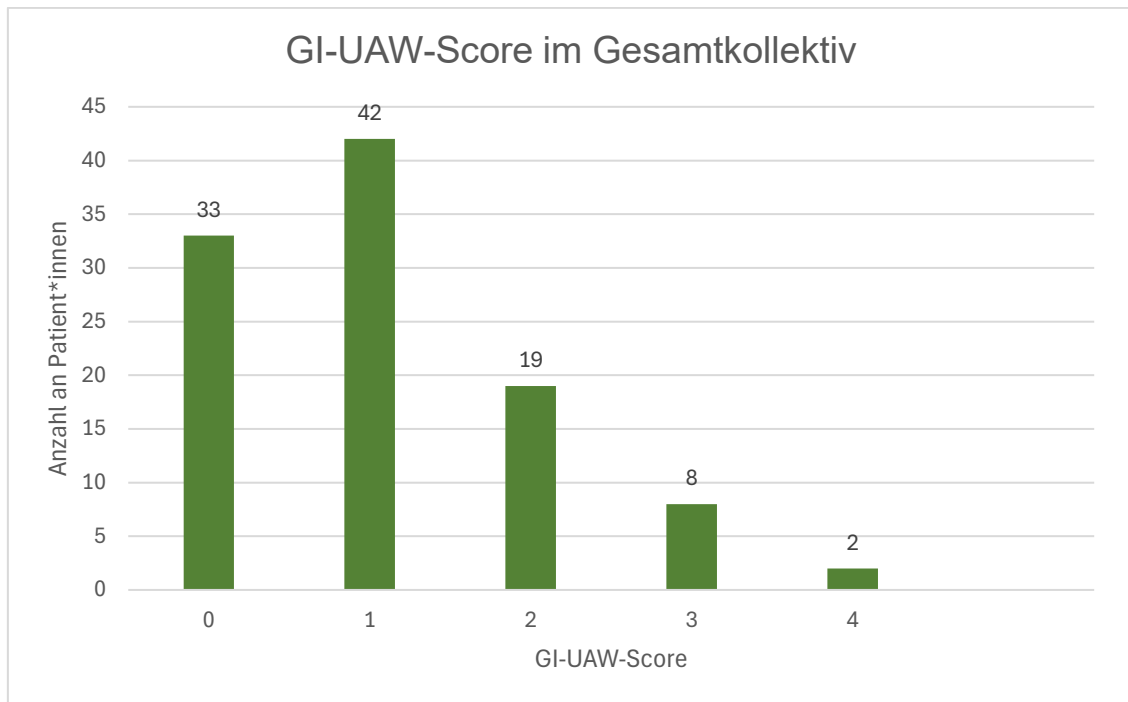


Abbildung 16: GI-UAW-Score des Gesamtkollektivs

Da sich bereits für die einzelnen Präparate keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens der jeweiligen gastrointestinalen UAW ergaben, wurde auf eine separate Präparat-Analyse des GI-UAW-Scores verzichtet.

Auf Basis dieser Befunde wurden weitere potenzielle Einflussfaktoren auf die subjektive Verträglichkeit im Rahmen von Korrelationsanalysen untersucht.

3.2.6 Korrelationsanalysen

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Therapiedauer und subjektiver Verträglichkeit der Colchicintherapie wurde eine Spearman-Rangkorrelation durchgeführt. Die Analyse ergab einen schwachen positiven, jedoch statistisch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der Therapiedauer und der subjektiven Verträglichkeitseinschätzung ($p = 0.105$; $p = 0.308$). In die Korrelationsanalyse gingen 97 Patient*innen mit vollständigen Angaben zu beiden Variablen ein.

In der nach Colchicinpräparat stratifizierten Analyse konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Therapiedauer und der subjektiven

Verträglichkeit der einzelnen Präparate nachgewiesen werden. Die Spearman-Korrelationskoeffizienten lagen für die Gruppen CT/CY ($\rho = 0.055$; $p = 0.692$; $n = 55$) und CD ($\rho = 0.047$; $p = 0.785$; $n = 36$) bei nahe null. Für die CO-Kohorte ergab sich zwar ein schwach positiver Korrelationskoeffizient ($\rho = 0.431$), auf Grund der äußerst geringen Fallzahl ($n = 6$), weist dieser jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0.393$) auf.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen der höchsten eingenommenen Colchicindosis (in mg) und der subjektiven Verträglichkeit wurde eine Spearman-Rangkorrelation durchgeführt. Hierbei mussten 21 Patient*innen aus der Auswertung exkludiert werden, da diese keine Angaben zur höchsten eingenommenen Colchicindosis machten. Es konnte keinerlei statistisch signifikanter Zusammenhang ($\rho = -0.035$; $p = 0.75$) im Teilkollektiv ($n = 83$) aufgezeigt werden.

Es konnte ebenfalls nicht in der nach Colchicinpräparat stratifizierten Analyse eine signifikante Korrelation zwischen der höchsten eingenommenen Colchicindosis und der subjektiven Verträglichkeit aufgezeigt werden. Für die CY/CT-Kohorte ergab sich eine schwach negative Korrelation (Spearman- $\rho = -0.102$; $p = 0.445$; $n = 58$), während die CD-Kohorte praktisch keinen Zusammenhang hierbei aufwies (Spearman- $\rho = 0,025$; $p = 0,881$; $n = 40$). Für CO-Kohorte konnte erneut ein vergleichsweise stärkerer negativer Korrelationskoeffizient dargestellt werden, jedoch bleibt hierbei wie gehabt das Ausbleiben statistischer Signifikanz auf Grund der geringen Stichprobengröße ($\rho = -0.660$; $p = 0.154$; $n = 6$).

Es liegt ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der subjektiven Verträglichkeit und der täglichen Stuhlfrequenz vor, entsprechend einer geringeren subjektiven Verträglichkeit bei höheren Stuhlfrequenzen (Spearman- $\rho = -0.263$; $p = 0.007$; $n = 104$)

Ergänzend zum Zusammenhang zwischen Stuhlfrequenz und subjektiver Verträglichkeit konnte eine noch stärkere negative Korrelation zwischen der kumulativen gastrointestinalen Nebenwirkungsbelastung (GI-UAW-Score) und der subjektiven Verträglichkeitseinschätzung beobachtet werden (Spearman- $\rho =$

-0.483; $p < 0.001$; $n = 104$). Eine höhere Anzahl an gastrointestinalen Arzneimittelreaktionen war dementsprechend mit einer schlechteren subjektiven Verträglichkeit assoziiert.

Ebenfalls konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung von gastrointestinalen Nebenwirkungen (GI-UAW-Score) und einer durch Nebenwirkungen verhinderten Dosisteigerung aufgezeigt werden. Patient*innen mit stärker ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen berichteten häufiger über einen entsprechend dosislimitierenden Charakter dieser Nebenwirkungen (Chi-Quadrat (4) = 32,04; $p = <0.001$). Die Effektstärke hierbei war groß (Cramér's $V = 0.56$).

Insgesamt scheint weniger das verwendete Präparat, als vielmehr das Ausmaß der gastrointestinalen Nebenwirkungen die subjektive Verträglichkeit der Colchicintherapie zu definieren.

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Verträglichkeit der unterschiedlichen Colchicinpräparate bei Patient*innen mit FMF zu untersuchen. Besonderer Fokus lag hierbei auf gastrointestinalen Nebenwirkungen und deren Einfluss auf die subjektive Verträglichkeit der Therapie aus Patient*innensicht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass gastrointestinale Nebenwirkungen einen wesentlichen Einfluss auf die subjektive Verträglichkeit der Colchicintherapie nehmen. Hierbei stellten Veränderungen der Stuhlfrequenz und Stuhlbeschaffenheit häufig auftretende UAW dar. Ferner konnte gezeigt werden, dass manche Nebenwirkungen bei einem Teil der Patient*innen eine weitere Dosiserhöhung verhinderten und somit potenziell einen negativen Einfluss auf die maximal tolerierbare Colchicindosis nehmen.

Da Colchicin nach wie vor die Standardtherapie für FMF darstellt und eine adäquate Dosierung essenziell für die Kontrolle der inflammatorischen Aktivität und somit für die Prävention einer AA-Amyloidose ist, besitzt die Verträglichkeit dieser eine besondere klinische Relevanz. Die Ergebnisse dieser Arbeit heben daher die Wichtigkeit einer differenzierten Betrachtung von Nebenwirkungsprofil

im Kontext der langfristigen Therapieadhärenz und somit der individuellen Therapieoptimierung von Patient*innen mit FMF hervor.

4.1 Gastrointestinale Nebenwirkungen unter Colchicintherapie

Gastrointestinale Nebenwirkungen stellen die häufigsten UAW bei Therapien mit Colchicin dar und präsentierten sich ebenfalls im Patient*innenkollektiv dieser Arbeit als zentrale Einschränkung der Therapie. Besonders eine Zunahme der Stuhlfrequenz, sowie das Auftreten von Diarrhoen wurden von einem relevanten Teil der befragten Patient*innen berichtet. Diese Beobachtung korreliert mit der bestehenden Literatur, in der gastrointestinale Nebenwirkungen als die häufigsten Nebenwirkungen von Colchicin beschrieben werden (Ben-Chetrit & Levy, 1998b).

Der pathophysiologische Mechanismus hinter diesen Nebenwirkungen ist mutmaßlich die Wirkung von Colchicin als Spindelgift auf die Mikrotubuli der intestinalen Epithelzellen. Da Colchicin an das β -Tubulin bindet, wird hierdurch die Polymerisation der Mikrotubuli inhibiert (Cerquaglia et al., 2005). Von diesem Effekt ist neben den Neutrophilen Granulozyten ebenso schnell proliferierendes Gewebe wie Darmepithel oder Haarfollikel betroffen. Die hierdurch bedingte Störung der Zellteilung und epithelialen Schranke kann neben einer gesteigerten intestinalen Motilität auch zu sekretorischen Veränderungen führen, welche sich infolgedessen klinisch als Diarrhoen oder abdominelle Beschwerden präsentieren können. Die oben genannte Wirkung auf sich-schnell-teilendes Gewebe kann ebenfalls ein Erklärungsansatz für das gehäufte Auftreten von Alopezie in der Selbstauskunft der Patient*innen sein.

In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen eingenommener Dosis und Ausprägung von gastrointestinalen Nebenwirkungen aufgezeigt werden. Ben-Chetrit und Levy beschrieben Diarrhoe, abdominale Schmerzen und Übelkeit als die häufigsten UAW unter therapeutischer Colchicindosierung. Obwohl bei der Mehrheit der betroffenen Patient*innen diese Symptome in milder bis moderater Ausprägung auftreten, kann es bei einem Teil der Patient*innen hierdurch zu einer relevanten Einschränkung der Therapietoleranz und -adhärenz kommen. (Ben-Chetrit & Levy, 1998b). Dies deckt sich mit

Beobachtungen neuerer Studien, in denen ebenfalls gastrointestinale Beschwerden als Hauptnebenwirkungsgruppe bestätigt und als häufig therapielimitierend identifiziert wurden (Sag et al., 2025; Yin et al., 2022). Hierbei liegt ein Zusammenhang zwischen der eingenommenen Therapiedosis und den Ausprägungen der Nebenwirkungen vor (Ozen et al., 2016).

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen diese Beobachtungen. Ein Teil der befragten Patient*innen berichtete von gastrointestinalen Beschwerden, die im weiteren Verlauf der Therapie eine notwendige Dosiserhöhung verhinderten. Die klinische Relevanz hierfür ergibt sich aus der daraus resultierenden potenziell unzureichenden Kontrolle der inflammatorischen Aktivität bei FMF.

4.2 Unterschiedliche Präparate und Einfluss auf die Verträglichkeit

Ein wesentlicher Schwerpunkt dieser Arbeit war, herauszuarbeiten, ob Unterschiede bezüglich der Verträglichkeit der jeweiligen Colchicinpräparate vorlagen. Obwohl alle untersuchten Präparate denselben Wirkstoff enthalten, kann durch Abweichungen der galenischen Zusammensetzungen und der physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffes ein potenzieller Einfluss auf die Verträglichkeit nicht ausgeschlossen werden. So können Unterschiede in Partikelgröße, Hilfsstoffen oder der Reinheit des Wirkstoffes Einfluss auf Auflösungsgeschwindigkeit, gastrointestinale Reizung und somit das Nebenwirkungsprofil nehmen (Cerquaglia et al., 2005; Slobodnick et al., 2015)

In der Literatur wurden bisher lediglich begrenzt mögliche Unterschiede zwischen einzelnen Colchicinpräparaten untersucht, da der Wirkstoff an sich als primärer Einflussfaktor für die pharmakologische Wirkung betrachtet wird. Es bestehen jedoch Hinweise darauf, dass Unterschiede in Hilfsstoffen oder in der Tablettenstärke einen Einfluss auf die entsprechende Verträglichkeit haben können. Besonders unterschiedliche Dosierungsschemata oder Tablettenstärken könnten eine wichtige Rolle spielen, da so eine präzisere Dosistitration einfacher möglich sein könnte (Yin et al., 2022).

Ebenfalls könnte die Reinheit des Wirkstoffes einen weiteren potenziellen Einflussfaktor darstellen. Die historische Gewinnung von Colchicin erfolgte aus unterschiedlichen Pflanzenteilen der Herbstzeitlosen, wodurch sich Unterschiede

im Anteil und Zusammensetzung der Begleitalkaloide ergeben konnten. Dies ist möglicherweise insbesondere vor dem Hintergrund der beiden Hauptpräparatgruppen CT/CY und CD interessant, da CT/CY jeweils aus den Blüten von *Colchicum autumnale* und CD aus dem Trockenextrakt der Samen gewonnen wird.

Obwohl die Ergebnisse dieser Arbeit keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Verträglichkeit der untersuchten Präparate aufzeigen konnte, müssen diese Ergebnisse insgesamt mit Hinblick auf die geringe Größe der untersuchten Gruppen mit Vorsicht interpretiert werden. Um einen möglichen Einfluss unterschiedlicher galenischer Eigenschaften der Präparate hinreichend zu untersuchen, bedarf es weiterer Studien mit größeren Patient*innenkollektiv, sowie einem angepassten Studiendesign.

4.3 Einfluss gastrointestinaler Nebenwirkungen auf die Dosierbarkeit der Therapie

Ein zentrales Ergebnis dieser Arbeit war die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen gastrointestinalen Nebenwirkungen und der maximal tolerierten Colchicindosis. Bei einem Teil der Patient*innen wurde eine weitere Dosiserhöhung durch das Auftreten von UAW verhindert.

Diesem Aspekt kommt eine gesteigerte klinische Bedeutung zu, da Colchicin als Standardtherapeutikum für FMF eine zentrale Rolle zur Kontrolle der (latenten) Krankheitsaktivität zukommt (Kallinich et al., 2019). Neben der Reduzierung von Schwere und Frequenz akuter Schübe, soll durch Colchicin die subklinische chronische Entzündungsaktivität eingeschränkt und somit das Risiko zur Entwicklung einer sekundären AA-Amyloidose gesenkt werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Wirksamkeit der Colchicintherapie bei FMF dosisabhängig ist. (Ozen et al., 2016).

Internationale Leitlinien empfehlen daher eine schrittweise individuelle Dosistitration bis zur maximal tolerierten Dosis. Hierbei sind gastrointestinale UAW zumeist der limitierende Faktor (Ozen et al., 2016).

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Sag et al. konnte dargestellt werden, dass die einmalige Einnahme der Tagesdosis verglichen mit dem Aufteilen dieser auf zwei halbe Dosen gleichwertig hinsichtlich der Verträglichkeit ist. Obwohl die Verträglichkeit insgesamt gut ist, wurden auch in dieser Studie gastrointestinale Nebenwirkungen als relevantester Nebenwirkungskomplex herausgearbeitet (Sag et al., 2025).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die klinische Relevanz dieses Zusammenhangs. Patient*innen mit ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden, erhöhten Stuhlfrequenzen und flüssigeren Stuhlformen berichten häufiger von einer subjektiv schlechteren Verträglichkeit oder der Verhinderung einer notwendigen Dosiserhöhung. Eine frühzeitige Identifizierung von potenziell therapielimitierenden Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen, die in einem für Patient*innen nicht hinnehmbaren Maße negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben, könnte hinsichtlich der Therapieadhärenz und Therapieeffizienz eine Schlüsselrolle zukommen. Hierbei bleibt noch zu klären, ob unterschiedliche Einnahmeregime, frühzeitige Präparatwechsel oder entsprechende Begleitfaktoren eine beeinflussbare Komponente darstellen.

4.4 Vergleiche der untersuchten Colchicinpräparate

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand in der Untersuchung möglicher Unterschiede in der Verträglichkeit verschiedener Colchicinpräparate. Es konnte in der vorliegenden Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen oder der subjektiven Verträglichkeit zwischen den untersuchten Präparaten festgestellt werden.

Die beiden Präparathauptgruppen CT/CY und CD werden aus unterschiedlichen Pflanzenteilen von *Colchicum autumnale* gewonnen und es ist davon auszugehen, dass es potenziell entsprechende Unterschiede hinsichtlich der Zusammensetzung von Begleitalkaloiden und physikochemischen Eigenschaften gibt. Darüber hinaus ist CD eine filmüberzogene Tablette, während CT, CY und CO gepresste Präparate sind. Dennoch ergab sich im Rahmen dieses Studiendesigns kein statistisch greifbarer Unterschied.

In einer Studie von Emmungil et al. wurden bei 50 erwachsenen türkischen Patient*innen, die eine Colchicinresistenz oder eine hohe Krankheitsaktivität unter adäquater Therapieadhärenz aufwiesen, eine Umstellung von überzogenen Präparaten (CD) auf gepresste Präparate (CO) durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied nach dem Wechsel auf das gepresste Präparat hinsichtlich der Schubfrequenz und -ausprägung. Vor der Umstellung auf das gepresste Präparat hatten 64% der Patient*innen mehr als sieben Schübe pro Jahr, 20% vier bis sechs Schübe und 16% weniger als drei Schübe. Nach der Umstellung hatten 88% nur noch bis drei Schübe pro Jahr, 10% vier bis sechs und nur 2% mehr als sieben Schübe, bei unveränderter mittlerer Tagesdosis (1,85 mg vs. 1,84 mg, $p = 0.9$). Hierbei seien keine neuen oder verstärkten Nebenwirkungen aufgetreten (Emmungil et al., 2020). Vasi et al. konnten 2024 in einer retrospektiven Studie an 59 erwachsenen türkischen Patient*innen ähnliche Ergebnisse liefern. Hierbei reduzierte sich die jährliche Schubfrequenz nach Umstellung von überzogenen auf gepresste Präparate von $7,12 \pm 2,41$ auf $2,36 \pm 1,14$ Attacken pro Jahr. Ebenso konnte eine leichtgradige Reduktion der täglichen Colchicindosis erzielt werden (Vasi et al., 2024). Diese Ergebnisse suggerieren deutlich einen klinisch relevanten Unterschied in den pharmakokinetischen Eigenschaften zwischen überzogenen und gepressten Colchicinpräparaten.

Möglicherweise nehmen darüber hinaus patient*innenseitige Faktoren, wie individuelle Sensitivität des Gastrointestinaltraktes gegenüber Colchicin, Einnahmemodalitäten, Begleiterkrankungen oder psychosomatische Krankheitsbelastung eine größere Rolle als potenzielle Unterschiede der verfügbaren Colchicinpräparate ein. Interindividuelle Unterschiede in der intestinalen Resorption, im Metabolismus oder der Darmaktivität könnten ebenfalls eine unterschiedliche Ausprägung gastrointestinaler Nebenwirkungen beeinflussen.

4.5 Voroperationen

Im untersuchten Patient*innenkollektiv gaben 36,54% an sich in der Vergangenheit einer Appendektomie unterzogen zu haben. Das ist deutlich mehr

als die durchschnittliche Lebenszeitprävalenz der deutschen Allgemeinbevölkerung (23,1% bei Frauen und 12 % bei Männern) (Téoule et al., 2020).

10,6% der befragten Patient*innen gaben an, in der Anamnese cholezystektomiert worden zu sein, dies liegt leicht über der Lebenszeitprävalenz in Deutschland (Kratzer et al., 1998), muss jedoch vor dem Hintergrund der geringen Fallzahlen mit Vorsicht interpretiert werden.

Bezüglich des Auftretens von operationswürdigen Ovarialzysten gibt es in der Literatur keine wirklichen epidemiologischen Erfassungen, die hier als Vergleich herangezogen werden könnten, insbesondere, da aus gynäkologischer Sicht unterschiedliche Entitäten, sowie ein prä- oder postmenopausaler Status zur Differenzierung herangezogen werden. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit weniger dezidiert aufgeschlüsselt, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz der Normalbevölkerung unter den 16,36% der erfassten Patientinnen liegt.

Insgesamt weisen die erhobenen Daten dieser Arbeit in dieselbe Richtung, die in bereits in anderen Studien erfasst worden sind. Bei Patient*innen mit FMF kommt es signifikant häufiger zu abdominellen Operationen, insbesondere Appendektomien (Kaşifoğlu et al., 2009; Lidar et al., 2008). Hierbei wurden bei bis zu 80% der appendektomierten Patient*innen in der postoperativen Histologie keine Entzündung des Appendix festgestellt (Lidar et al., 2008).

Eine entsprechende Überprüfung im hier vorliegenden Patient*innenkollektiv konnte auf Grund von großteilig fehlenden postoperativen Befunden nicht durchgeführt werden. Die Operationen waren teilweise im Ausland oder auswärtigen Krankenhäusern durchgeführt worden und die Befunde nicht der Auswertung zuführbar.

Die Arbeit von Erdogan et al. zeigt jedoch die Notwendigkeit einer Verbesserung der Aufklärung bezüglich FMF im klinischen Alltag. So wurden in einer großen türkischen Kohorte 28% der Patient*innen vor Diagnosestellung operiert, zumeist wegen vermeintlicher Appendizitiden. Bei 80% hiervon konnte in der

postoperativen Histologie keine Entzündung im Resektat detektiert werden (Erdogan et al., 2019). Es scheint daher im Sinne der Patient*innensicherheit unbedingt notwendig, auf die Problematik von potenziellen Fehloperationen FMF-Erkrankter hinzuweisen und eine entsprechende Sensibilisierung auch außerhalb der primär behandelnden Kliniker zu erzielen.

4.6 Bedeutung der Patient*innenperspektive

Ein weiterer relevanter Eckpunkt dieser Arbeit ist die Betrachtung der subjektiven Empfindung der Therapieverträglichkeit. Die direkte Befragung von Patient*innen in Bezug auf ihre subjektive Wahrnehmung der Therapieverträglichkeit ermöglicht eine differenzierte Einschätzung der Therapiebelastung, welche durch die Untersuchung primär objektiv dokumentierter Nebenwirkungen allein nicht ausreichend abgebildet werden kann.

Die subjektive Verträglichkeit einer medikamentösen Therapie spielt eine zentrale Rolle für die langfristige Therapieadhärenz. Insbesondere bei Erkrankungen, die ein lebenslanges Therapieregime erforderlich machen, kann eine verminderte Verträglichkeit zu einer reduzierten Einnahmetreue und eigenständigen Dosisanpassungen führen. Diese Annahme wird von neueren Publikationen gestützt, nach denen Patient*innen mit einem besseren Verständnis der Erkrankung und positiver Kontrolle über die Therapie eine signifikant höhere Adhärenz aufweisen (Yilmaz-Oner et al., 2026). Obwohl bei dieser Studie Nebenwirkungsbelastung als eigenständiger Faktor nicht explizit untersucht wurde, ist anzunehmen, dass diese ebenfalls eine nicht zu vernachlässigende Komponente darstellt. Entsprechende Arbeiten könnten in Zukunft einen entscheidenden Beitrag leisten, reale Therapieerfahrungen von Patient*innen mit FMF greifbarer zu machen.

Die Wichtigkeit der Therapieadhärenz wird in den aktuellen Empfehlungen der *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) und der *Pediatric Rheumatology European Society* (PReS) hervorgehoben. Hier wird explizit die Verbesserung der Adhärenz als zentrales Ziel im Management von FMF hervorgehoben, unter Berücksichtigung sowohl der subjektiven Verträglichkeit als auch patientenberichteter Outcomes (Ozen et al., 2025; Sag et al., 2025).

Zusammenfassend belegen mehrere Studien und die aktuellen EULAR/PreS Leitlinien, dass die subjektive Verträglichkeit und die Nebenwirkungen lebenslanger Therapien bei FMF einen entscheidenden Einfluss auf die Therapieadhärenz nehmen kann und dementsprechend im klinischen Alltag systematisch berücksichtigt werden sollte (Ozen et al., 2025; Sag et al., 2025; Yilmaz-Oner et al., 2026).

4.7 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit sollten einige Limitationen beachtet werden. Die erhobenen Daten basieren vorwiegend auf den Angaben der Patient*innen auf dem Fragebogen. Es kann daher ein Recall-Bias nicht ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus konnte der Fragebogen im Anschluss an das Ausfüllen mit den Patient*innen auf Grund der Abläufe des klinischen Alltags nicht nochmal systematisch durchgegangen werden. Mögliche Missverständnisse oder ungenaue Angaben konnten daher nicht im Detail geklärt werden.

Ein weiterer potenzieller Einflussfaktor ergibt sich aus dem hohen Anteil an Patient*innen mit Migrationshintergrund innerhalb des untersuchten Patient*innenkollektivs. Der Fragebogen wurde ausschließlich in deutscher Sprache konzipiert und ausgehändigt, Versionen in anderen Sprachen standen nicht zur Verfügung. Es kann daher nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass es in Einzelfällen zu Verständnisschwierigkeiten hinsichtlich einzelner Items gekommen ist.

Ein weiterer Aspekt, der einen limitierenden Einfluss auf die Ergebnisse diese Studie nimmt, ist die Stichprobengröße. Obwohl sich die Patient*innenrekrutierung über einen Zeitraum von 30 Monaten erstreckte, konnten lediglich 112 Patient*innen erfasst werden, von denen acht ihren Fragebogen an derart essenziellen Items nicht beantworteten, dass diese in die Auswertung nicht inkludiert werden konnten. Dies ist ebenfalls durch das monozentrische Design der Studie mitbegründet.

Hinsichtlich der ursprünglichen Studienfrage, ob es Unterschiede hinsichtlich der verfügbaren Colchicinpräparate gibt, wären weiterführende Fragen bezüglich der individuellen Einnahmemodalitäten, der Therapieadhärenz in der Vergangenheit und Gegenwart und der Bezugsquelle der Präparate (Inland vs. Ausland) sinnvoll gewesen.

Trotz dieser Limitationen liefern die Ergebnisse dieser Studie interessante Hinweise auf den Einfluss gastrointestinaler Nebenwirkungen auf die subjektive Verträglichkeit der Colchicintherapie bei Patient*innen mit FMF.

4.8 Stärken der Studie

Neben den Limitationen weist die vorliegende Arbeit mehrere Stärken auf. Besonders zu erwähnen ist hierbei die systematische Untersuchung gastrointestinaler Nebenwirkungen mittels eines strukturierten Fragebogens, der eine differenzierte Darstellung und Analyse der subjektiven Verträglichkeit der Colchicinpräparate ermöglicht. Hierbei stellt diese Arbeit sicherlich eine der größeren monozentrischen Studien an Erwachsenen mit FMF außerhalb des Mittelmeerraums dar. Es gab in der Vergangenheit größere monozentrische Studien, jedoch mit einem pädiatrischen Patient*innenkollektiv. Zwei israelische Arbeiten aus dem Jahr 2012 mit 153 und aus dem Jahr 2019 mit 89 Kindern (Padeh et al., 2012) (Goldberg et al., 2019) setzten sich mit Nebenwirkungen von Colchicin bei Kindern auseinander. Bei einer türkischen Studie aus dem Jahr 2014 wurden 221 Kinder inkludiert, hierbei war die Verträglichkeit jedoch nicht der primäre Endpunkt, jedoch wurden Compliance und Nebenwirkungen dokumentiert und führten teilweise zu Dosisanpassungen (Özçakar et al., 2014). Ebenso verhielt es sich mit einer weiteren israelischen Studie aus dem Jahr 2025, bei der 106 Erwachsene und Kinder untersucht wurden (Wiener et al., 2025). Andere Publikationen mit größerem Patient*innenkollektiv wurden jeweils multizentrisch oder als Metastudien durchgeführt.

Des Weiteren ermöglicht die Untersuchung verschiedener Colchicinpräparate einen direkten Vergleich möglicher Unterschiede der Verträglichkeit im klinischen Alltag. Die Hinzunahme der Patient*innenperspektive liefert darüber hinaus

wertvolle Informationen über die tatsächlich empfundene Belastung durch Nebenwirkungen und den hieraus resultierenden Einfluss auf die Therapie.

4.9 Ausblick

Zukünftige Studien könnten die vorliegenden Ergebnisse durch prospektive Untersuchungen mit entsprechend größeren Patient*innenkollektiven weiter validieren. Besonders pharmakokinetische Analysen der untersuchten Präparate, sowie Ermittlung der jeweiligen Medikamenteneinnahmemodalitäten könnten dazu beitragen etwaige individuelle Unterschiede in der Verträglichkeit von Colchicin besser zu verstehen.

Darüber hinaus könnten weitere Untersuchungen zu Optimierung der Colchicintherapie, gegebenenfalls unter Berücksichtigung von entsprechenden supportiven Therapeutika, einen Beitrag leisten, gastrointestinale Nebenwirkungen zu reduzieren und gleichzeitig eine ausreichende Dosierung zur effektiven Krankheitskontrolle sicher zu stellen.

5. Zusammenfassung

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine autosomal-rezessiv vererbte autoinflammatorische Erkrankung, die durch rezidivierende, selbstlimitierende Fieberschübe mit sterilen serosalen Entzündungen in Erscheinung tritt. Typische klinische Manifestationen sind neben dem Fieber Peritonitis, Pleuritis und Arthritis. Die wichtigste (Spät-) Komplikation stellt die sekundäre AA-Amyloidose dar, welche insbesondere bei unzureichend kontrollierter und teilweise subklinisch verlaufender Entzündungsaktivität auftreten kann.

Die etablierte Standardtherapie des FMF ist seit mehreren Jahrzehnten die kontinuierliche Einnahme von Colchicin. Das aus Herbstzeitlosen gewonnene Alkaloid reduziert die Frequenz und die Intensität sowohl der Entzündungsaktivität als auch der klinisch-manifesten Symptomatik. Dadurch wirkt die konstante Einnahme präventiv der Entwicklung einer AA-Amyloidose entgegen. Der hohen Wirksamkeit von Colchicin stehen häufig auftretende unerwünschte Nebenwirkungen entgegen, welche häufig gastrointestinaler Natur sind. Diese Nebenwirkungen können die Verträglichkeit der Therapie deutlich negativ beeinflussen und neben Verhinderungen von nötigen Dosiserhöhungen auch die Therapieadhärenz beeinträchtigen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Verträglichkeit verschiedener Colchicinpräparate bei Patient*innen mit FMF zu untersuchen und mögliche Unterschiede zwischen den eingenommenen Präparaten zu analysieren. Besonderer Fokus lag hier auf gastrointestinalen Nebenwirkungen, der subjektiv empfundenen Therapieverträglichkeit sowie deren Einfluss auf die Dosierbarkeit der Colchicintherapie.

Für die Studie wurden über einen Zeitraum von 30 Monaten insgesamt 112 Patient*innen mit diagnostiziertem FMF rekrutiert. Die Datenerhebung erfolgte durch einen standardisierten Fragebogen sowie durch die Erhebung klinischer Informationen aus den Krankenakten. Der Fragebogen erfasste unter anderem die Art des Präparates, das Auftreten unerwünschter Arzneimittelreaktionen, die Stuhlfrequenz und -beschaffenheit sowie die subjektive Verträglichkeit. Darüber hinaus wurde ein gastrointestinaler Nebenwirkungs-Score (GI-UAW-Score)

entwickelt, um die gastrointestinalen Beschwerden quantifizierbar zu machen und statistisch auszuwerten. Die statistische Analyse erfolgte mittels verschiedener deskriptiver und interferenzstatistischer Verfahren.

Von den ursprünglich 112 rekrutierten Patient*innen konnten nach Ausschluss unvollständiger Datensätze 104 Fälle in die Auswertung einbezogen werden. Hierbei wurden lediglich diejenigen Fälle exkludiert, welche den Fragebogen an für die Fragestellung der Arbeit elementaren Stellen nicht hinreichend beantwortet hatten. Das untersuchte Kollektiv enthielt sowohl weibliche als auch männliche Erkrankte mit unterschiedlichen genetischen Mutationsprofilen. Die Auswertung bestätigte, dass gastrointestinale Nebenwirkungen die häufigsten unerwünschten Begleiterscheinungen der Colchicintherapie darstellten. Zu den am häufigsten berichteten Beschwerden gehörte insbesondere die Diarrhoe, abdominelle Schmerzen sowie eine erhöhte Stuhlfrequenz. Diese Aspekte hatten teilweise einen direkten Einfluss auf die Möglichkeit einer Dosiserhöhung der Therapie.

Der Vergleich der verschiedenen Colchicinpräparate ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der allgemeinen Verträglichkeit oder dem Auftreten einzelner Nebenwirkungen. Vielmehr deuten die Ergebnisse darauf hin, dass weniger das spezifische Präparat, als das individuelle Nebenwirkungsprofil den entscheidenden Faktor für die subjektive Verträglichkeit und die maximal tolerierbare Dosis ausmacht. Die Analyse des GI-UAW-Scores konnte diesen Zusammenhang bestätigen: Patient*innen mit stärker ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen berichteten signifikant häufiger über eine eingeschränkte subjektive Verträglichkeit, sowie über eine Limitierung der möglichen Dosiserhöhung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit heben die Bedeutung der gastrointestinalen Nebenwirkungen für die praktische Durchführung der Colchicintherapie bei Patient*innen mit FMF hervor. Obwohl zwischen den untersuchten Präparaten kein statistisch signifikanter Unterschied herausgearbeitet werden konnte, zeigte sich das individuelle Nebenwirkungsprofil als maßgeblich einflussnehmend auf die Verträglichkeit und somit auch auf die therapeutische Dosierung. Ein

sorgfältiges Monitoring gastrointestinaler Beschwerden und eine daraus resultierende patient*innenzentrierte Anpassung der Therapie können daher entscheidend zur Optimierung der Behandlung beitragen.

Zu den Limitationen der Studie zählen neben der teilweise retrospektiv erfolgten Datenerhebung die Abhängigkeit von patient*innenberichteter Angaben im Fragebogen, wodurch ein Recall-Bias nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Datenerhebung durch den Fragebogen ausschließlich in deutscher Sprache, was bei einem Teil der Patient*innen mit Migrationshintergrund potenziell zu Verständnisproblemen einzelner Items geführt haben könnte.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit die Bedeutung gastrointestinaler Nebenwirkungen für die Verträglichkeit und letztlich Limitierung der Colchicintherapie bei FMF auf. Weitere Studien mit größeren Patient*innenkollektiven und prospektiven Design könnten helfen, die Einflussfaktoren auf die Verträglichkeit von Colchicin genauer zu charakterisieren und somit zu einer verbesserten individualisierten Behandlung von Patient*innen mit FMF zu führen.

Prof. Dr. Jörg Henes

6. Literaturverzeichnis

- Akar, S., Yuksel, F., Tunca, M., Soysal, O., Solmaz, D., Gerdan, V., Celik, A., Sen, G., Onen, F., & Akkoc, N. (2012). Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine*, 91(3), 131-136.
- Aldea, A., Campistol, J. M., Arostegui, J. I., Rius, J., Maso, M., Vives, J., & Yagüe, J. (2004). A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: An unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? *American Journal of Medical Genetics Part A*, 124(1), 67-73.
- Alpay, N., Şumnu, A., Çalışkan, Y., Türkmen, A., & Gül, A. (2012). Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 32(10), 3277-3279.
- Andreu, J. M., & Timasheff, S. N. (1982). Interaction of tubulin with single ring analogs of colchicine. *Biochemistry*, 21(3), 534-543.
- Asako, H., Kubes, P., Baethge, B. A., Wolf, R. E., & Granger, D. N. (1992). Colchicine and methotrexate reduce leukocyte adherence and emigration in rat mesenteric venules. *Inflammation*, 16(1), 45-56.
- Ben-Chetrit, E., & Levy, M. (1991). Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*,
- Ben-Chetrit, E., & Levy, M. (1998a). Colchicine: 1998 update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*,
- Ben-Chetrit, E., & Levy, M. (1998b). Familial mediterranean fever. *The Lancet*, 351(9103), 659-664.
- Ben-Chetrit, E., Scherrmann, J., Zylber-Katz, E., & Levy, M. (1994). Colchicine disposition in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment. *The Journal of rheumatology*, 21(4), 710-713.
- Ben-Zvi, I., & Livneh, A. (2011). Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(2), 105-112.
- Ben-Chetrit, E., Lerer, I., Malamud, E., Domingo, C., & Abeliovich, D. (2000). The E148Q mutation in the MEFV gene: Is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Human mutation*, 15(4), 385-386.
- Ben-Chetrit, E., Scherrmann, J. M., & Levy, M. (1996). Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 39(7), 1213-1217.
- Ben-Chetrit, E., & Touitou, I. (2009). Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research*, 61(10), 1447-1453.
- Ben-Zvi, I., Kukuy, O., Giat, E., Pras, E., Feld, O., Kivity, S., Perski, O., Bornstein, G., Grossman, C., & Harari, G. (2017). Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatology*, 69(4), 854-862.
- Booth, D., Gillmore, J., Lachmann, H., Booth, S., Bybee, A., Soytürk, M., Akar, S., Pepys, M., Tunca, M., & Hawkins, P. (2000). The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *Qjm*, 93(4), 217-221.

- Booty, M. G., Chae, J. J., Masters, S. L., Remmers, E. F., Barham, B., Le, J. M., Barron, K. S., Holland, S. M., Kastner, D. L., & Aksentijevich, I. (2009). Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(6), 1851-1861.
- Centola, M., Wood, G., Frucht, D. M., Galon, J., Aringer, M., Farrell, C., Kingma, D. W., Horwitz, M. E., Mansfield, E., & Holland, S. M. (2000). The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 95(10), 3223-3231.
- Cerquaglia, C., Diaco, M., Nucera, G., La Regina, M., Montalto, M., & Manna, R. (2005). Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 4(1), 117-124. <https://doi.org/10.2174/1568010053622984>
- Chae, J. J., Aksentijevich, I., & Kastner, D. L. (2009). Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *British journal of haematology*, 146(5), 467-478.
- Chae, J. J., Cho, Y.-H., Lee, G.-S., Cheng, J., Liu, P. P., Feigenbaum, L., Katz, S. I., & Kastner, D. L. (2011). Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity*, 34(5), 755-768.
- Chae, J. J., Wood, G., Masters, S. L., Richard, K., Park, G., Smith, B. J., & Kastner, D. L. (2006). The B30. 2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(26), 9982-9987.
- Chae, J. J., Wood, G., Richard, K., Jaffe, H., Colburn, N. T., Masters, S. L., Gumucio, D. L., Shoham, N. G., & Kastner, D. L. (2008). The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF- κ B through its N-terminal fragment. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 112(5), 1794-1803.
- Chung, L. K., Park, Y. H., Zheng, Y., Brodsky, I. E., Hearing, P., Kastner, D. L., Chae, J. J., & Bliska, J. B. (2016). The Yersinia virulence factor YopM hijacks host kinases to inhibit type III effector-triggered activation of the pyrin inflammasome. *Cell host & microbe*, 20(3), 296-306.
- Consortium, F. F. (1997). A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*, 17(1), 25-31.
- Consortium, I. F. (1997). Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 90(4), 797-807.
- Cronstein, B. N., Molad, Y., Reibman, J., Balakhane, E., Levin, R. I., & Weissmann, G. (1995). Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *The Journal of clinical investigation*, 96(2), 994-1002.
- Daniels, M., Shohat, T., Brenner-Ullman, A., & Shohat, M. (1995). Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American journal of medical genetics*, 55(3), 311-314.
- De Benedetti, F., Gattorno, M., Anton, J., Ben-Chetrit, E., Frenkel, J., Hoffman, H. M., Koné-Paut, I., Lachmann, H. J., Ozen, S., & Simon, A. (2018). Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *New England Journal of Medicine*, 378(20), 1908-1919.
- Demirkaya, E., Saglam, C., Turker, T., Koné-Paut, I., Woo, P., Doglio, M., Amaryan, G., Frenkel, J., Uziel, Y., & Insalaco, A. (2016). Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: results from a multicenter international registry. *The Journal of rheumatology*, 43(1), 154-160.

- Ding, A. H., Porteu, F., Sanchez, E., & Nathan, C. F. (1990). Downregulation of tumor necrosis factor receptors on macrophages and endothelial cells by microtubule depolymerizing agents. *The Journal of experimental medicine*, 171(3), 715-727.
- Duzova, A., Bakkaloglu, A., Besbas, N., Topaloglu, R., Ozen, S., Ozaltin, F., Basso, Y., & Yilmaz, E. (2003). Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*, 21(4), 509-514.
- El-Shanti, H. (2006). Majeed HA, and El-Khateeb M. *Familial mediterranean fever in Arabs. Lancet*, 367, 1016-1024.
- Eliakim, M., Levy, M., & Ehrenfeld, M. (1981). *Recurrent Polyserositis: Familial Mediterranean Fever, Periodic Disease*. Elsevier-North-Holland Biomedical Press.
- Emmungil, H., İlgen, U., Turan, S., Yaman, S., & Küçükşahin, O. (2020). Different pharmaceutical preparations of colchicine for Familial Mediterranean Fever: are they the same? *Rheumatol Int*, 40(1), 129-135. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04432-3>
- Erdogan, M., Ugurlu, S., Ozdogan, H., & Seyahi, E. (2019). Familial Mediterranean fever: misdiagnosis and diagnostic delay in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*, 37 Suppl 121(6), 119-124.
- Eshel, G., Vinograd, I., Barr, J., & Zemer, D. (1994). Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Journal of British Surgery*, 81(6), 894-896.
- Federici, S., Sormani, M. P., Ozen, S., Lachmann, H. J., Amarian, G., Woo, P., Koné-Paut, I., Dewarrat, N., Cantarini, L., & Insalaco, A. (2015). Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(5), 799-805.
- Ferron, G. M., Rochdi, M., Jusko, W. J., & Scherrmann, J. M. (1996). Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 36(10), 874-883.
- Fordham, J., Kirwan, J., Cason, J., & Currey, H. (1981). Prolonged reduction in polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 40(6), 605-608.
- Fradkin, A., Yahav, J., Zemer, D., & Jonas, A. (1995). Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Israel journal of medical sciences*, 31(10), 616-620.
- Fukushima, Y., Obara, K., Hirata, H., Sugiyama, K., Fukuda, T., & Takabe, K. (2013). Three Japanese patients (mother and two children) with familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for L110P/E148Q/M694I and an autosomal true dominant inheritance pattern. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 31(4), 325.
- Gafni, J., Ravid, M., & Sohar, E. (1968). The role of amyloidosis in familial Mediterranean fever. A population study. *Israel journal of medical sciences*, 4(5), 995-999.
- Gattorno, M., Hofer, M., Federici, S., Vanoni, F., Bovis, F., Aksentijevich, I., Anton, J., Arostegui, J. I., Barron, K., & Ben-Cherit, E. (2019). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(8), 1025-1032.
- Gohar, F., Orak, B., Kallinich, T., Jeske, M., Lieber, M., von Bernuth, H., Giese, A., Weissbarth-Riedel, E., Haas, J. P., & Dressler, F. (2016). Correlation of secretory activity of neutrophils with genotype in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*, 68(12), 3010-3022.
- Goldberg, O., Levinsky, Y., Peled, O., Koren, G., Harel, L., & Amarilio, G. (2019). Age dependent safety and efficacy of colchicine treatment for familial mediterranean fever in children. *Semin Arthritis Rheum*, 49(3), 459-463. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.011>
- Goldfinger, S. (1972). Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*, 287(25), 1302-1302.

- Hazen, P. G., & Michel, B. (1979). Management of necrotizing vasculitis with colchicine: Improvement in patients with cutaneous lesions and Behçet's syndrome. *Archives of dermatology*, 115(11), 1303-1306.
- HELLER, H., SOHAR, E., & SHERF, L. (1958). Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*, 102(1), 50-71.
- Herold, G. (2021). *Innere Medizin*.
- Ikeda, T., Tozuka, S., Noguchi, O., Kobayashi, F., Sakamoto, S., Marumo, F., & Sato, C. (1996). Effects of additional administration of colchicine in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis: a prospective randomized study. *Journal of hepatology*, 24(1), 88-94.
- Infevers. Infevers: An online database for autoinflammatory mutations. <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=1>
- Kallinich, T., Blank, N., Braun, T., Feist, E., Kiltz, U., Neudorf, U., Oommen, P., Weseloh, C., Wittkowski, H., & Braun, J. (2019). Evidenzbasierte Therapieempfehlungen für das familiäre Mittelmeerfieber. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 78(1), 91-101.
- Kallinich, T., Haffner, D., Niehues, T., Huss, K., Lainka, E., Neudorf, U., Schaefer, C., Stojanov, S., Timmann, C., & Keitzer, R. (2007). Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*, 119(2), e474-e483.
- Kallinich, T., Orak, B., & Wittkowski, H. (2017). Role of genetics in familial Mediterranean fever. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 76(4), 303-312.
- Kallinich, T., Wittkowski, H., Keitzer, R., Roth, J., & Foell, D. (2010). Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(4), 677-682.
- Kaşıfoğlu, T., Cansu, D. U., & Korkmaz, C. (2009). Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med*, 48(7), 523-526. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1602>
- Kershenovich, D., Vargas, F., Garcia-Tsao, G., Tamayo, R. P., Gent, M., & Rojkind, M. (1988). Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *New England Journal of Medicine*, 318(26), 1709-1713.
- Kisacik, B., Karabicak, I., Erol, M. F., Ozer, S., Pehlivan, Y., Onat, A. M., Tirpanci, B., & Ertenli, I. (2013). Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? *Modern rheumatology*, 23(2), 330-333.
- Kishida, D., Nakamura, A., Yazaki, M., Tsuchiya-Suzuki, A., Matsuda, M., & Ikeda, S.-i. (2014). Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis research & therapy*, 16(5), 1-10.
- Knieper, A.-M., Klotsche, J., Lainka, E., Berger, T., Dressler, F., Jansson, A. F., Rietschel, C., Oommen, P. T., Berendes, R., & Niehues, T. (2017). Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology*, 56(9), 1597-1606.
- Kondi, A., Hentgen, V., Piram, M., Letierce, A., Guillaume-Czitrom, S., & Kone-Paut, I. (2010). Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology*, 49(11), 2200-2203.
- Korkmaz, C., Özdoğan, H., Kasapçopur, Ö., & Yazici, H. (2002). Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(1), 79-81.
- Kratzer, W., Kächele, V., Mason, R. A., Hill, V., Hay, B., Haug, C., Adler, G., Beckh, K., & Muche, R. (1998). Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study. *Dig Dis Sci*, 43(6), 1285-1291. <https://doi.org/10.1023/a:1018816109905>

- Lainka, E., Bielak, M., Lohse, P., Timmann, C., Stojanov, S., Von Kries, R., Niehues, T., & Neudorf, U. (2012). Familial Mediterranean fever in Germany: epidemiological, clinical, and genetic characteristics of a pediatric population. *European journal of pediatrics*, 171(12), 1775-1785.
- Langevitz, P., Zemer, D., Livneh, A., Shemer, J., & Pras, M. (1994). Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 21(9), 1708-1709.
- Latz, E., Xiao, T. S., & Stutz, A. (2013). Activation and regulation of the inflammasomes. *Nature reviews. Immunology*, 13(6), 397-411. <https://doi.org/10.1038/nri3452>
- Leighton, J. A., Bay, M. K., Maldonado, A. L., Johnson, R. F., Schenker, S., & Speeg, K. (1990). The effect of liver dysfunction on colchicine pharmacokinetics in the rat. *Hepatology*, 11(2), 210-215.
- Leighton, J. A., Bay, M. K., Maldonado, A. L., Schenker, S., & Speeg, K. V. (1991). Colchicine clearance is impaired in alcoholic cirrhosis. *Hepatology*, 14(6), 1013-1015.
- Lewis, S. J., & Heaton, K. W. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*, 32(9), 920-924. <https://doi.org/10.3109/00365529709011203>
- Li, Z., Davis, G. S., Mohr, C., Nain, M., & Gerns, D. (1996). Inhibition of LPS-induced tumor necrosis factor- α production by colchicine and other microtubule disrupting drugs. *Immunobiology*, 195(4-5), 624-639.
- Lidar, M., Doron, A., Kedem, R., Yosepovich, A., Langevitz, P., & Livneh, A. (2008). Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clin Exp Rheumatol*, 26(4), 568-573.
- Lidar, M., Yaqubov, M., Zaks, N., Ben-Horin, S., Langevitz, P., & Livneh, A. (2006). The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 33(6), 1089-1092.
- Livneh, A., & Langevitz, P. (2000). Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 14(3), 477-498.
- Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Zaks, N., Kees, S., Lidar, T., Migdal, A., Padeh, S., & Pras, M. (1997). Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 40(10), 1879-1885.
- Majeed, H. A., El-Shanti, H., Al-Khateeb, M. S., & Rabaiha, Z. A. (2002). Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*,
- Marek-Yagel, D., Bar-Joseph, I., Pras, E., & Berkun, Y. (2009). Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *The Journal of rheumatology*, 36(10), 2372-2372.
- Martinon, F., Pétrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A., & Tschopp, J. (2006). Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 440(7081), 237-241.
- McKendry, R., Kraag, G., Seigel, S., & Al-Awadhi, A. (1993). Therapeutic value of colchicine in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52(11), 826-828.
- Molad, Y. (2002). Update on colchicine and its mechanism of action. *Current Rheumatology Reports*, 4(3), 252-256. <https://doi.org/10.1007/s11926-002-0073-2>
- Moradian, M. M., Sarkisian, T., Ajrapetyan, H., & Avanesian, N. (2010). Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous MEFV mutations. *Journal of human genetics*, 55(6), 389-393.
- Omenetti, A., Carta, S., Delfino, L., Martini, A., Gattorno, M., & Rubartelli, A. (2014). Increased NLRP3-dependent interleukin 1 β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(2), 462-469.

- Özçakar, Z. B., Elhan, A. H., & Yalçinkaya, F. (2014). Can colchicine response be predicted in familial Mediterranean fever patients? *Rheumatology (Oxford)*, 53(10), 1767-1772. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu138>
- Ozdogan, H., & Ugurlu, S. (2017). Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert review of clinical immunology*, 13(5), 393-404.
- Ozen, S., Demirkaya, E., Amaryan, G., Koné-Paut, I., Polat, A., Woo, P., Uziel, Y., Modesto, C., Finetti, M., & Quartier, P. (2014). Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(4), 662-667.
- Ozen, S., Demirkaya, E., Erer, B., Livneh, A., Ben-Chetrit, E., Giancane, G., Ozdogan, H., Abu, I., Gattorno, M., Hawkins, P. N., Yuce, S., Kallinich, T., Bilginer, Y., Kastner, D., & Carmona, L. (2016). EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(4), 644-651. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690>
- Ozen, S., Kuemmerle-Deschner, J. B., Cimaz, R., Livneh, A., Quartier, P., Kone-Paut, I., Zeff, A., Spalding, S., Gul, A., & Hentgen, V. (2017). International retrospective chart review of treatment patterns in severe familial Mediterranean fever, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, and mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Arthritis Care & Research*, 69(4), 578-586.
- Ozen, S., Sağ, E., Oton, T., Gül, A., Sieiro Santos, C., Bayraktar, D., Proft, F. N., Lachmann, H. J., Kuemmerle Deschner, J., Gattorno, M., Ayaz, N. A., Karadağ, Ö., Yüce, S., Kivity, S., Georgin-Lavialle, S., Sarkisian, T., Kallinich, T., Hentgen, V., Prior, Y., Uziel, Y., Yardeni, Z., & Carmona, L. (2025). EULAR/PreS endorsed recommendations for the management of familial Mediterranean fever (FMF): 2024 update. *Ann Rheum Dis*, 84(6), 899-909. <https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.01.028>
- Padeh, S., Gerstein, M., & Berkun, Y. (2012). Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr*, 161(6), 1142-1146. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.047>
- Padeh, S., Shinar, Y., Pras, E., Zemer, D., Langevitz, P., Pras, M., & Livneh, A. (2003). Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 30(1), 185-190.
- Park, Y. H., Remmers, E. F., Lee, W., Ombrello, A. K., Chung, L. K., Shilei, Z., Stone, D. L., Ivanov, M. I., Loeven, N. A., Barron, K. S., Hoffmann, P., Nehrebecky, M., Akkaya-Ulum, Y. Z., Sag, E., Balci-Peynircioglu, B., Aksentijevich, I., Gül, A., Rotimi, C. N., Chen, H., Bliska, J. B., Ozen, S., Kastner, D. L., Shriner, D., & Chae, J. J. (2020). Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to Yersinia pestis. *Nature immunology*, 21(8), 857-867. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0705-6>
- Park, Y. H., Wood, G., Kastner, D. L., & Chae, J. J. (2016). Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nature immunology*, 17(8), 914.
- Polat, A., Acikel, C., Sozeri, B., Dursun, I., Kasapcopur, O., Gulez, N., Simsek, D., Saldır, M., Dokurel, I., & Poyrazoglu, H. (2016). Comparison of the efficacy of once-and twice-daily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever—a randomized controlled noninferiority trial. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 1-9.
- Pouliot, M., James, M. J., McColl, S. R., Naccache, P. H., & Cleland, L. G. (1998). Monosodium urate microcrystals induce cyclooxygenase-2 in human monocytes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 91(5), 1769-1776.

- Putterman, C., Ben-Chetrit, E., Caraco, Y., & Levy, M. (1991). Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*,
- Ratner, D., Orning, M. P. A., Proulx, M. K., Wang, D., Gavrilin, M. A., Wewers, M. D., Alnemri, E. S., Johnson, P. F., Lee, B., & Meccas, J. (2016). The *Yersinia pestis* effector YopM inhibits pyrin inflammasome activation. *PLoS pathogens*, 12(12), e1006035.
- Reibman, J., Haines, K. A., Rich, A. M., Cristello, P., Giedd, K. N., & Weissmann, G. (1986). Colchicine inhibits ionophore-induced formation of leukotriene B₄ by human neutrophils: the role of microtubules. *The Journal of Immunology*, 136(3), 1027-1032.
- Richards, N., Schaner, P., Diaz, A., Stuckey, J., Shelden, E., Wadhwa, A., & Gumucio, D. L. (2001). Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 276(42), 39320-39329.
- Roberge, C., Gaudry, M., Gilbert, C., Malawista, S., De Medicis, R., Lussier, A., Poubelle, P., & Naccache, P. (1996). Paradoxical effects of colchicine on the activation of human neutrophils by chemotactic factors and inflammatory microcrystals. *Journal of leukocyte biology*, 59(6), 864-871.
- Rochdi, M., Sabouraud, A., Girre, C., Venet, R., & Scherrmann, J. (1994). Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after iv and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *European journal of clinical pharmacology*, 46(4), 351-354.
- Roldan, R., Ruiz, A. M., Miranda, M. D., & Collantes, E. (2008). Anakinra: new therapeutic approach in children with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine*, 75(4), 504-505.
- Rowczenio, D. M., Iancu, D. S., Trojer, H., Gilbertson, J. A., Gillmore, J. D., Wechalekar, A. D., Tekman, M., Stanescu, H. C., Kleta, R., & Lane, T. (2017). Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p. M694 residue—a case series and genetic exploration. *Rheumatology*, 56(2), 209-213.
- Sabouraud, A., Chappey, O., Dupin, T., & Scherrmann, J. (1994). Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 32(8), 429-432.
- Sag, E., Demirel, D., Demir, S., Atalay, E., Akca, U., Bilginer, Y., & Ozen, S. (2020). Performance of the new 'Eurofever/PRINTO classification criteria' in FMF patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(1), 172-175. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.08.004>
- Sag, E., Otón, T., Carmona, L., & Ozen, S. (2025). Efficacy and safety of treatments in familial Mediterranean fever and its complications: a systematic review informing the EULAR/PRoS recommendations for familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 84(11), 1909-1927. <https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.05.020>
- Samuels, J., Aksentijevich, I., Torosyan, Y., Centola, M., Deng, Z., Sood, R., & Kastner, D. L. (1998). Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*, 77(4), 268-297.
- Sander, H., & Randle, H. (1986). Use of colchicine in Behçet's syndrome. *Cutis*, 37(5), 344-348.
- Sarı, İ., Birlik, M., & Kasifoğlu, T. (2014). Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol*, 1(1), 21-33. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2014.006>
- Sarkisian, T., Ajrapetyan, H., & Shahsuvaryan, G. (2005). Molecular study of FMF patients in Armenia. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 4(1), 113-116.
- Schaecher, K., Goust, J.-M., & Banik, N. L. (2004). The effects of calpain inhibition on IκBα degradation after activation of PBMCs: identification of the calpain cleavage sites. *Neurochemical research*, 29(7), 1443-1451.

- Schwabe, A. D., & Peters, R. S. (1974). Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine*, 53(6), 453-462.
- Serhan, C. N., Lundberg, U., Weissman, G., & Samuelsson, B. (1984). Formation of leukotrienes and hydroxy acids by human neutrophils and platelets exposed to monosodium urate. *Prostaglandins*, 27(4), 563-581.
- Sharma, D., Sharma, B. R., Vogel, P., & Kanneganti, T.-D. (2017). IL-1 β and Caspase-1 Drive Autoinflammatory Disease Independently of IL-1 α or Caspase-8 in a Mouse Model of Familial Mediterranean Fever. *The American journal of pathology*, 187(2), 236-244. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.10.015>
- Shinar, Y., Obici, L., Aksentijevich, I., Bennetts, B., Austrup, F., Ceccherini, I., Costa, J. M., De Leener, A., Gattorno, M., & Kania, U. (2012). Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(10), 1599-1605.
- Shumway, S. D., Maki, M., & Miyamoto, S. (1999). The PEST Domain of I κ B α Is Necessary and Sufficient for In Vitro Degradation by μ -Calpain. *Journal of Biological Chemistry*, 274(43), 30874-30881.
- Simons, R. J., & Kingma, D. W. (1989). Fatal colchicine toxicity. *The American journal of medicine*, 86(3), 356-357.
- Slobodnick, A., Shah, B., Pillinger, M. H., & Krasnokutsky, S. (2015). Colchicine: old and new. *Am J Med*, 128(5), 461-470. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.12.010>
- Sohar, E. (1997). Tel Hashomer key to severity score for FMF. Proceedings of the First International Conference of FMF,
- Sohar, E., Gafni, J., Pras, M., & Heller, H. (1967). Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*, 43(2), 227-253.
- Soriano, A., & Manna, R. (2012). Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmunity reviews*, 12(1), 31-37.
- Stapczynski, J. S., Rothstein, R. J., Gaye, W. A., & Niemann, J. T. (1981). Colchicine overdose: report of two cases and review of the literature. *Annals of emergency medicine*, 10(7), 364-369.
- Stoffels, M., Szperl, A., Simon, A., Netea, M. G., Plantinga, T. S., van Deuren, M., Kamphuis, S., Lachmann, H. J., Cuppen, E., & Kloosterman, W. P. (2014). MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(2), 455-461.
- Stoler, I., Freytag, J., Orak, B., Unterwalder, N., Henning, S., Heim, K., von Bernuth, H., Krüger, R., Winkler, S., Eschenhagen, P., Seipelt, E., Mall, M. A., Foell, D., Kessel, C., Wittkowski, H., & Kallinich, T. (2020). Gene-Dose Effect of MEFV Gain-of-Function Mutations Determines ex vivo Neutrophil Activation in Familial Mediterranean Fever [Original Research]. *Frontiers in immunology*, 11(716). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00716>
- Sugiura, T., Kawaguchi, Y., Fujikawa, S., Hirano, Y., Igarashi, T., Kawamoto, M., Takagi, K., Hara, M., & Kamatani, N. (2008). Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. *Modern rheumatology*, 18(1), 57-59.
- Tamir, N., Langevitz, P., Zemer, D., Pras, E., Shinar, Y., Padeh, S., Zaks, N., Pras, M., & Livneh, A. (1999). Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): A subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *American journal of medical genetics*, 87(1), 30-35.
- Tanatar, A., Sönmez, H. E., Karadağ, Ş. G., Çakmak, F., Çakan, M., Demir, F., Sözeri, B., & Ayaz, N. A. (2020). Performance of Tel-Hashomer, Livneh, pediatric and new Eurofever/PRINTO classification criteria for familial Mediterranean fever in a referral center. *Rheumatology international*, 40(1), 21-27.

- Tateishi, T., Soucek, P., Caraco, Y., Guengerich, F. P., & Wood, A. J. (1997). Colchicine biotransformation by human liver microsomes: identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation. *Biochemical pharmacology*, 53(1), 111-116.
- Téoule, P., Laffolie, J., Rolle, U., & Reissfelder, C. (2020). Acute Appendicitis in Childhood and Adulthood. *Dtsch Arztebl Int*, 117(45), 764-774. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0764>
- Tomiyama, N., Higashiuesato, Y., Oda, T., Baba, E., Harada, M., Azuma, M., Yamashita, T., Uehara, K., Miyazato, A., & Hatta, K. (2008). MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever MEFV in Japan. *Clinical and experimental rheumatology*, 26, 13-17.
- Toplak, N., Frenkel, J., Ozen, S., Lachmann, H. J., Woo, P., Koné-Paut, I., De Benedetti, F., Neven, B., Hofer, M., & Dolezalova, P. (2012). An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(7), 1177-1182.
- Touitou, I. (2001). The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*, 9(7), 473-483.
- Touitou, I., Sarkisian, T., Medlej-Hashim, M., Tunca, M., Livneh, A., Cattani, D., Yalçinkaya, F., Özen, S., Majeed, H., & Ozdogan, H. (2007). Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 56(5), 1706-1712.
- VANDECANDELAERE, A., MARTIN, S. R., & Engelborghs, Y. (1997). Response of microtubules to the addition of colchicine and tubulin–colchicine: evaluation of models for the interaction of drugs with microtubules. *Biochemical journal*, 323(1), 189-196.
- Vasi, İ., Kardaş, R. C., Yıldırım, D., Kaya, B., Duran, R., Karadeniz, H., Avanoğlu Güler, A., Erden, A., Küçük, H., Göker, B., Tufan, A., & Öztürk, M. A. (2024). Is compressed colchicine tablet superior to other colchicine preparations in patients with familial Mediterranean fever? *Int J Clin Pharmacol Ther*, 62(2), 77-82. <https://doi.org/10.5414/cp204494>
- Venho, V., & Koivuniemi, A. (1978). Effect of colchicine on drug absorption from the rat small intestine in situ and in vitro. *Acta pharmacologica et toxicologica*, 43(4), 251-259.
- Wallace, S. L., Omokoku, B., & Ertel, N. H. (1970). Colchicine plasma levels: implications as to pharmacology and mechanism of action. *The American journal of medicine*, 48(4), 443-448.
- Webb, D. I., Chodos, R. B., Mahar, C. Q., & Faloon, W. W. (1968). Mechanism of vitamin B12 malabsorption in patients receiving colchicine. *New England Journal of Medicine*, 279(16), 845-850.
- Wiener, A., Shinar, Y., & Pras, E. (2025). Prophylactic colchicine for familial Mediterranean fever: response rates revisited. *Scand J Rheumatol*, 54(5), 362-365. <https://doi.org/10.1080/03009742.2025.2478714>
- Wittkowski, H., Frosch, M., Wulffraat, N., Goldbach-Mansky, R., Kallinich, T., Kuemmerle-Deschner, J., Frühwald, M. C., Dassmann, S., Pham, T. H., & Roth, J. (2008). S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 58(12), 3924-3931.
- Xu, H., Yang, J., Gao, W., Li, L., Li, P., Zhang, L., Gong, Y.-N., Peng, X., Xi, J. J., & Chen, S. (2014). Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*, 513(7517), 237-241.
- Yalçinkaya, F., & Group, T. F. S. (2005). Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study.
- Yalçinkaya, F., Özen, S., Özçakar, Z. B., Aktay, N., Çakar, N., Düzova, A., Kasapçopur, Ö., Elhan, A. H., Doğanay, B., & Ekim, M. (2009). A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*, 48(4), 395-398.
- Yazici, H. (1997). Familial Mediterranean fever in Turkey. I International Conference on FMF,

- Yenokyan, G., & Armenian, H. K. (2012). Triggers for attacks in familial Mediterranean fever: application of the case-crossover design. *American Journal of Epidemiology*, 175(10), 1054-1061.
- Yilmaz-Oner, S., Sen, N., Acer Kasman, S., Sahin, D., Uzun, N. N., Oskan, S., Volkan, O., Oner, C., & Tezcan, M. E. (2026). Illness perception as a determinant of medication adherence in adult Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/z97by2>
- Yilmaz, S., Cinar, M., Simsek, I., Erdem, H., & Pay, S. (2015). Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology*, 54(3), 564-565.
- Yin, X., Tian, F., Wu, B., & Xu, T. (2022). Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), Cd010893. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010893.pub4>
- Zurier, R. B., Hoffstein, S., & Weissmann, G. (1973). MECHANISMS OF LYSOSOMAL ENZYME RELEASE FROM HUMAN LEUKOCYTES : I. Effect of Cyclic Nucleotides and Colchicine. *Journal of Cell Biology*, 58(1), 27-41. <https://doi.org/10.1083/jcb.58.1.27>

7. Appendix

7.1 Der Fragebogen

Colchicin-Verträglichkeit bei Familiärem Mittelmeerfieber – Befragung - CoV-FMF

1. Sind Sie schon einmal am Bauch operiert worden?

- ☐ Ja
- ☐ Nein
- ☐ Weiss ich nicht

2. Was war der Grund für die Bauch-Operation?

- ☐ Blinddarmentzündung
- ☐ Gallenblasenentzündung
- ☐ Divertikelentzündung
- ☐ Darmverschluss
- ☐ Eierstockzyste
- ☐ Eileiterschwangerschaft
- ☐ Sonstiges _____
- ☐ Es wurde keine Ursache gefunden
- ☐ Weiss ich nicht

3. Welches Colchicin Präparat nehmen Sie aktuell ein? (bitte ankreuzen)

- ☐ Colchicum Tiofarma
- ☐ Colchicine Opocalcium
- ☐ Colchicum Dispert
- ☐ Anderes: _____

4. Wieviele Tabletten Colchicin nehmen sie täglich ein?

_____ Stück

5. Welche Farbe hat Ihre Colchicin-Tablette?

- ☐ Weiss
- ☐ Rosa
- ☐ Rot

6. Wissen Sie wieviel Milligramm Colchicin in einer Tablette sind?

_____ mg

7. Was ist die höchste Menge Colchicin in Milligramm die Sie je eingenommen haben?

_____ mg

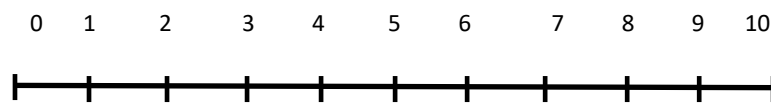
8. Welche Nebenwirkungen sind bei ihnen unter der Therapie mit Colchicin jemals aufgetreten?
(Mehrfachnennung möglich!)

- ☐ Durchfälle
- ☐ Bauchschmerzen
- ☐ Übelkeit
- ☐ Erbrechen
- ☐ Juckreiz
- ☐ Haarausfall
- ☐ Sonstiges _____

9. Welche Nebenwirkung von Colchicin hat Sie in der Vergangenheit daran gehindert die Dosis weiter zu steigern? (Mehrfachnennung möglich!)

- ☐ Durchfälle
- ☐ Bauchschmerzen
- ☐ Übelkeit
- ☐ Erbrechen
- ☐ Juckreiz
- ☐ Haarausfall
- ☐ Sonstiges _____
- ☐ Keine Dosiserhöhung notwendig gewesen

10. Wie würden Sie die Verträglichkeit der Colchicum-Therapie auf eine Skala von 0 bis 10 einschätzen, wobei 0 eine sehr schlechte und 10 eine sehr gute Verträglichkeit darstellt.
(Bitte Strich setzen)



11. Wie häufig pro Tag haben Sie durchschnittlich Stuhlgang? (Bitte eine Angabe)

_____ x Mal

12. Haben Sie seit Beginn der Colchicin Therapie häufiger Stuhlgang?

- ☐ Ja
- ☐ Nein
- ☐ Weiss ich nicht

13. Wie würden Sie die durchschnittliche Beschaffenheit ihres Stuhlgangs einschätzen (Bristol Stool Chart)? (bitte zutreffenden Typ des Stuhlgangs ankreuzen)



Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

8. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde durch Prof. Dr. Jörg Henes (Leiter Bereich Rheumatologie) und Dr. Sebastian Saur (Funktionsoberarzt Innere Medizin II) in der Abteilung für Rheumatologie, klinische Immunologie & Immundefizienz, Innere Medizin II der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen betreut.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch die oben genannten Personen.

Die deskriptive und statistische Auswertung wurde von mir nach bestem Wissen und Gewissen selbstständig durchgeführt.

Ich versichere, diese Arbeit selbstständig unter Anleitung durch Prof. Jörg Henes und Dr. Sebastian Saur verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Zur Rechtschreibkorrektur und sprachlichen Überarbeitung wurde punktuell KI-gestützte Software (ChatGPT) verwendet. Einzelne Quellen wurden mit der KI-gestützten Suchmaschine „OpenEvidence“ recherchiert. Die inhaltliche Ausarbeitung, Auswertung und wissenschaftliche Argumentation erfolgten eigenständig.

Tübingen, 26.03.2026

Fynn Markowski

9. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die bei der Ausarbeitung dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. Jörg Henes sowie Dr. Sebastian Saur, die mich jederzeit mit Geduld und Engagement beraten und die Fertigstellung dieses Projektes durch Beratung und Anleitung erst möglich gemacht haben.

Daneben möchte ich mich bei allen Mitarbeitenden der rheumatologischen Ambulanz für die Mithilfe bei der Patient*innenrekrutierung bedanken.

Ein Großes Dankeschön gilt darüber hinaus meiner Partnerin Vivien, die an mich geglaubt und mir durch alle Phasen dieser Arbeit mit Rat und Liebe beigestanden hat.

Danke auch an meinen Mitbewohner und Freund Max Höcketstaller der mich in statistischen Fragen beraten hat.

Zudem möchte ich Lambi und Jonas danken, ohne die mein Studium nicht das geworden wäre, was es war.

Schlussendlich gebührt meinen Eltern große Dankbarkeit, ohne deren Unterstützung weder das Studium noch die Erlangung eines Doktorgrades möglich gewesen wären.