

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

**Anwendung von 'Treat-to-Target'-Strategien auf die IL-1-
Inhibition bei Patienten mit Cryopyrin-assoziierten
periodischen Syndromen (CAPS)**

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

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

vorgelegt von

Satirer, Özlem, geb. Cimen

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. J. Kümmerle-Deschner
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

Tag der Disputation: 17.09.2024

Inhaltsverzeichnis

I Abbildungsverzeichnis

II Tabellenverzeichnis

III Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Autoinflammation und Autoinflammatorische Erkrankungen (AID)

1.2 Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome

1.2.1 Ätiologie

1.2.2 Pathogenese

1.2.3 Klinische Symptome

1.2.4 Diagnose- und Klassifikationskriterien für CAPS

1.2.5 Therapie

1.2.6 Monitoring

1.2.7 Prognose

1.2.8 Therapiemanagement bei Patienten mit
autoinflammatorischen Erkrankungen (AID)

1.2.9 Ziele

2 Methoden

2.1 Studiendesign

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3 Datenerfassung

2.4 Visiten und Untersuchungen in der Studie

2.5 Demografische Daten

2.6 Klinische Daten und klinische Varianten

- 2.7 Genetische Daten
- 2.8 Labordaten
- 2.9 Testergebnisse
- 2.10 Monitoring-Instrumente
- 2.11 Therapie und Definitionen
- 2.12 Definition der Bewertung der Krankheitsaktivität
- 2.13 Definition des Therapieansprechens
- 2.14 Schwerhörigkeit
- 2.15 Schwangerschaften und Impfungen
- 2.16 Statistische Analyse

3 Ergebnisse

- 3.1 Demographische Daten
- 3.2 Krankheitsbezogene klinische Symptome und klinische Varianten
- 3.3 Genetische Mutationen
- 3.4 Die Genetische und phänotypische Assoziation bei 54 CAPS Patienten
- 3.5 Subgruppenanalyse: Initialbehandlung mit Anakinra vor Canakinumab
- 3.6 Therapieanpassungen
- 3.7 Grundlage der Therapieintensivierung
- 3.8 Therapiebedarf im Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern
- 3.9 Der Einfluss der Mutationen auf den Therapiebedarf
- 3.10 Therapieansprechen bei der letzten Vorstellung
- 3.11 Medikamentensicherheit/Nebenwirkungen
- 3.12 Schwerhörigkeit: Diagnose und Behandlungsverlauf
- 3.13 Schwangerschaften

- 4 Diskussion**
- 5 Zusammenfassung**
- 6 Literaturverzeichnis**
- 7 Erklärung zum Eigenanteil**
- 8 Danksagung**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Genetische Analyseergebnisse von 54 CAPS-Patienten: Klassifikation der Pathogenität und Verteilung von Mutationen

Abbildung 2: Therapieanpassungen bei 759 Visiten

Abbildung 3: Analyse der PGA- und PPGA-Werte vor und nach der Intensivierung der Canakinumab-Therapie

Abbildung 4: Analyse der PPGA- und PGA-Werte zwischen der ersten und letzten Vorstellung unter Canakinumab

Abbildung 5: Verteilung der Entzündungsmarker in allen Visiten. CRP-Werte für 719 Visiten (a) und SAA-Werte für 309 Visiten (b)

Abbildung 6: Therapiebedarf von Canakinumab im Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern

Abbildung 7: Therapieansprechen bei der letzten Vorstellung (N=52)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für CAPS

Tabelle 2: Klassifikationskriterien für CAPS

Tabelle 3: Klinische Manifestationen und Merkmale von CAPS

Tabelle 4: Behandlungen basierend auf FDA, EMA oder Expertenkonsens

Tabelle 5: Krankheitsspezifische Überwachungsempfehlungen von CAPS

Tabelle 6: Demografisch-genetische Merkmale von 54 Patienten mit CAPS

Tabelle 7: Genetische Mutationsarten und Verteilungsanalyse

Tabelle 8: Korrelation von klinischen Symptomen und genetischen Mutationen bei 54 CAPS Patienten

Tabelle 9: Merkmale von 14 CAPS Patienten, die initial mit Anakinra behandelt wurden

Tabelle 10: Die Korrelation von Therapiebedarf und *NLRP3* Mutation

Tabelle 11: Genetische Mutationsanalyse, Diagnoseverfahren und Therapieverlauf bei 20 Patienten mit Schwerhörigkeit

Abkürzungsverzeichnis

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AID	Autoinflammatory Disease
ADDI.....	Autoinflammatory Disease Damage Index
AIDAI.....	Autoinflammatory Diseases Activity Index
ALL.....	Akute Lymphatische Leukämie
arcT	autoinflammation reference center Tübingen
ARDIS	Arthritis and Rheumatism Database and Information System
ASC	Apoptose-assoziiertes "Speck like" Protein
BSG.....	Blut-Senkungs-Geschwindigkeit
CAPS	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome
CINCA.....	Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome
Cox2.....	Cyclooxygenase Typ2
CPCS	Center for Pediatric Clinical Studies
CRF	Case Report Form
CRP.....	C-reaktives Protein
DAMPs.....	Damage-Associated Molecular Patterns
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FCAS.....	Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
FCU.....	Familiäre Kälteurtikaria
FDA.....	US Food and Drug Administration

FMF.....Familiäres Mittelmeerfieber

HF-PTAHochfrequenz-Pure-Tone-Audiometrie

HIDS.....Hyper-Immunglobulin-D Syndrom

iNOS.....Induzierbare Nitric Oxide Synthetase

IL-1 Interleukin-1

MKD Mevalonatkinase Defizienz Syndrom

MRTMagnetresonanztomographie

MWSMuckle-Wells-Syndrom

NOMIDNeonatal Onset Multiinflammatory Disease

NSARNicht-Steroidale Anti-Rheumatika

PAMPs.Pathogen-Associated Molecular Patterns

PFAPAPeriodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis

PGA.....Physician Global Assessment

PGE2.....Prostaglandin E2

PPGAPatients/Parents Global Assessment

PROPatient-Reported-Outcome

SAA.....Serum Amyloid A

T2T.....Treat-to-Target

TNFTumor-Nekrose-Faktor

TRAPSTumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes-periodisches Syndrom

VUS..... Variant of Uncertain Significance

WHOWeltgesundheitsorganisation

ZNSZentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Autoinflammation und Autoinflammatorische Erkrankungen (AID)

Autoinflammatorische Krankheiten sind selten und häufig schwerwiegende Störungen des angeborenen Immunsystems, die in der Regel auf genetische Varianten zurückzuführen sind [1, 2]. Die genannten Varianten führen zu einer vermehrten Produktion pro-inflammatorischer Zytokine, was wiederum zu episodischen oder chronischen Entzündungen in Gelenken, Augen, Haut, Schleimhäuten sowie zu Fieber führen kann [1]. In schwerwiegenden Verlaufsformen können auch die Knochen, das zentrale Nervensystem (ZNS), das Innenohr und die Nieren betroffen sein [2].

Die Aufdeckung der genetischen Ursache des familiären Mittelmeerfiebers markierte einen bedeutsamen Wendepunkt in der Erforschung der Ätiologie autoinflammatorischer Erkrankungen. Im Jahr 1997 wurden bei Patienten mit dem klinischen Phänotyp des familiären Mittelmeerfiebers vier Missense-Varianten im MEFV-Gen identifiziert. Diese Varianten wurden auf 85% der Trägerchromosomen nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass das Mittelmeerfieber eine monogenetische Ursache haben könnte. Dieses Erkenntnis führte zu der Annahme, dass auch andere Krankheiten mit ähnlichen Merkmalen eine genetische Ursache haben könnten [3]. Im Jahr 1999 wurde nachgewiesen, dass Mutationen im TNFRSF1A-Gen mit dem klinischen Phänotyp des Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndroms (TRAPS) assoziiert sind. Ebenfalls im selben Jahr wurden Mutationen im MVK-Gen als Ursache für das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) / Mevalonatkinase-Defizienz-Syndrom (MKD) identifiziert. Zwischen den Jahren 2001 und 2002 wurde das NLRP3-Gen (auch bekannt als CIAS1 oder NALP3-Gen) entdeckt, dessen Varianten für die Cryopyrin- assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) verantwortlich sind.

Diese Gene enthalten Informationen für Sensoren von Inflammasomen, die im angeborenen Immunsystem eine entscheidende Funktion haben. Sie reagieren auf unterschiedliche endogene

(damage-associated molecular patterns; DAMPs) und externe/infektiöse (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) Reize mit Entzündungen reagieren können [4, 5]. Die unspezifische Aktivierung von Inflammasomen führt zu übermäßiger und ungerichteter Entzündung verschiedener Organsysteme [4].

1.2. Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome [6]

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS) umfassen eine Gruppe seltener vererbter autoinflammatorischer Erkrankungen. Die Häufigkeit wird auf ungefähr 2,7 bis 5,5 Vorkommen pro 1 Million Menschen geschätzt [7, 8]. Die Verteilung der CAPS-Subtypen ist weltweit unterschiedlich. Während die milde Verlaufsform, bekannt als familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS), in Nordamerika am häufigsten zu sehen ist, ist das mittelschwere Muckle-Wells- Syndrom (MWS) der vorherrschende Phänotyp in Europa [9]. Männer und Frauen sind gleichermaßen bei beiden Verlaufsformen betroffen [10].

Im Jahr 1940 beschrieben Kile und Rusk eine Familie, deren Mitglieder nach Kälteexposition wiederkehrende Episoden von Urtikaria, Gliederschmerzen und Fieber erlebten. In den darauffolgenden sechs Jahrzehnten wurden ähnliche Entzündungsphänotypen bei Patienten und Familien in Europa und Nordamerika festgestellt und als Kälteüberempfindlichkeit, familiäre Kälteurtikaria (FCU) und schließlich als familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS) benannt [8, 11].

1962 beschrieben Muckle und Wells eine Familie mit wiederholten Episoden von Hautausschlag, Gliederschmerzen und Fieber, die nicht durch die Exposition gegenüber Kälte verursacht wurden. Der größte Teil dieser Patienten entwickelte später eine Schwerhörigkeit und eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz infolge der AA-Amyloidose [8, 12]. Diese Erkrankungen wurde Muckle-Wells-Syndrom genannt.

Im Jahr 1980 beschrieben Prieur und Griscelli drei Neugeborene mit chronischer Urtikaria und Fieber, bei denen eine ausgeprägte Beteiligung des zentralen Nervensystems festgestellt wurde.

Diese äußerte sich u. a. in Entwicklungsverzögerungen, Krampfanfällen aufgrund einer chronischen aseptischen Meningitis, erhöhtem Hirndruck und Arthropathie des distalen Oberschenkels. Später wurde dieses Syndrom als chronisch infantiles neurologisch-kutanes und artikuläres Syndrom (CINCA) oder Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) bezeichnet [13].

Die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome stellen komplexe Störungen dar, die durch unterschiedliche Phänotypen charakterisiert sind und mit einer breiten Palette von klinischen Symptomen einhergehen. Ein umfassendes Verständnis dieser Syndrome ist von großer Bedeutung, um die Diagnostik und die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern.

1.2.1. Ätiologie [6]

2001 wurden bei FCAS- und MWS-Patienten und danach bei CINCA/NOMID-Patienten heterozygoten gain-of-function-Varianten im NLRP3-Gen identifiziert.

Derzeit sind 271 *NLRP3*-Varianten in der „Registry of Hereditary Autoinflammatory Disorders Mutations“ Datenbank (<https://infevers.umai-montpellier.fr>) angemeldet (Februar 2024), davon mehr als 100 als pathogen/wahrscheinlich pathogen klassifiziert sind. Häufige Varianten unklarer Signifikanz (VUS), auch bekannt als Varianten mit niedriger Penetranz, können sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Bei einigen dieser Varianten, die auch als Risikoallele identifiziert wurden, kann das Vorhandensein bei betroffenen Trägern zu einem AID-Phänotyp führen [7]. Dabei werden z.B. die Varianten Q703K bei Patienten mit dem milden Phänotyp FCAS, die Varianten A439V bei dem moderaten Phänotyp Muckle-Wells-

Syndrom und die Varianten T348M, D303N bei dem schweren Phänotyp CINCA/NOMID gefunden [14]. *NLRP3*-Varianten von unklarer Bedeutung (z. B. V198M, R488K und Q703K) können sowohl mit typischen CAPS-Symptomen wie Urtikaria, Kopf- und Gelenkschmerzen als auch mit atypischen Symptomen wie gastrointestinalen Beschwerden und hohem Fieber assoziiert sein [15]. Darüber hinaus werden Q703K-Varianten auch bei Patienten mit Pharyngitis und oralen Aphthen nachgewiesen [14, 16].

2005 fanden Saito et al. eine somatische Mutation bei einem Patienten mit CINCA/NOMID. Danach wurden somatische Mosaikungen bei 70 % der NOMID/CINCA-Patienten ohne nachweisbare Mutation festgestellt. Labrousse et al. gehen davon aus, dass zwischen 0,5 % und 19 % der CAPS-ähnlichen Patienten somatische Mosaikungen aufweisen. Zu den häufigsten somatischen Mutationen gehört E567K. Bisher konnten 35 verschiedene somatische Mutationen im *NLRP3*-Gen nachgewiesen werden. Somatische Mutationen können mit einem untypischen AID-Phänotyp, einem mildereren Krankheitsverlauf oder einem späteren Ausbruch der Krankheit verbunden sein [17, 18].

1.2.2. Pathogenese [6]

Das *NLRP3*-Gen enthält die genetische Information für das Protein Cryopyrin, welches durch Mutationen verändert werden kann und eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von CAPS spielt. Cryopyrin ist Teil der Familie der intrazellulären "NOD-ähnlichen Rezeptoren" und hat die Fähigkeit, einen Multiproteinkomplex zu bilden, der als *NLRP3*-Inflammasom bekannt ist. [18]. Das *NLRP3*-Inflammasom setzt sich aus spezifischen Adapterproteinen wie dem Apoptose-assoziierten "speck-like" Protein (ASC) zusammen. ASC enthält eine Caspase-Rekrutierungsdomäne sowie mehrere Chaperonproteine [19]. Durch die Bildung dieses Komplexes wird die proinflammatorische Protease Caspase-1 aktiviert [20]. Caspase-1 aktiviert die Pro-Formen von Interleukin (IL)-1 β und IL-18, indem es sie in ihre biologisch aktiven Formen umwandelt. IL-1 β ist ein starker proinflammatorischer Mediator, der zusammen mit IL-18 eine

Entzündungsreaktion vermittelt, die bei CAPS von Neutrophilen dominiert wird. Die Freisetzung von IL-1 β kann je nach Zielzelltyp zur Induktion von Tumornekrose-Faktor (TNF), induzierbarer Nitric Oxide Synthetase (iNOS), Prostaglandin E2 (PGE2) und Cyclooxygenase Typ 2 (Cox2) führen [21].

1.2.3. Klinische Symptome [6]

Typische unspezifische Symptome im Zusammenhang mit CAPS sind Fieber oder Subfebrilität, begleitet von grippeähnlichen Beschwerden wie Muskelschmerzen und Müdigkeit. Chronische Müdigkeit ist dabei eines der vorherrschenden Symptome von CAPS und geht oft mit dauerhafter emotionaler Reizbarkeit einher. Dieser Zustand ist äußerst belastend und beeinträchtigt erheblich die Lebensqualität der Betroffenen [10].

1.2.3.1. Hautausschlag

Die typische dermatologische Erscheinung bei CAPS ist eine neutrophile Dermatitis, die sich klinisch häufig als "urtikaria-ähnliche" Läsionen manifestiert, aber auch als erythematöse und ödematöse Papeln oder Plaques auftreten kann. Diese Hautausschläge verursachen selten Juckreiz, sind jedoch oft schmerzhaft und empfindlich bei Berührung [7]. Der Ausschlag tritt bei den meisten Patienten entweder bei der Geburt oder in den ersten Lebensmonaten auf. Bei den mildereren CAPS-Phänotypen wie FCAS treten Hautausschläge normalerweise nicht sofort nach direktem Kontakt mit kalten Gegenständen oder Wasser auf. Stattdessen können sie oft erst 1-4 Stunden nach der Exposition gegenüber Kälte an Stellen auftreten, die nicht unbedingt direkt der Kälte ausgesetzt waren. Darüber hinaus wird häufig über schmerzhaftes Schwellungen der Extremitäten berichtet [22].

1.2.3.2. Augenbeteiligung

Die am häufigsten auftretende Augenmanifestation bei CAPS ist die Konjunktivitis, die bei vielen Patienten während der Schübe auftritt. Es können jedoch auch Episkleritis, Keratitis, anteriorer/posteriorer Uveitis, Bandkeratopathie, Hornhautanomalien sowie Optikusneuropathie auftreten.

Bei schweren CAPS-Formen wie NOMID/CINCA kann ein erhöhter Hirndruck zu Papillenödem und Optikusatrophie führen [23].

1.2.3.3. Schwerhörigkeit

Neurosensorischer Hörverlust ist ein Hauptsymptom bei mittelschweren und schweren CAPS. Bei unbehandelten CAPS-Patienten beginnt der Hörverlust in der Regel in der Kindheit und im frühen Erwachsenenalter [24]. Anfangs sind vor allem hohe Frequenzen betroffen, die bei routinemäßigen otologischen Untersuchungen oft übersehen werden [25, 26]. Daher ist eine regelmäßige Überwachung zur frühzeitigen Erkennung von Hörverlusten mittels Hochfrequenz-Pure-Tone-Audiometrie (HF-PTA) wichtig [27]. Bei einigen Patienten kann in der FLAIR-Magnetresonanztomographie eine Cochlea-Verstärkung nachgewiesen werden, die auf eine Entzündung des Innenohrs hinweist [26].

Der Mechanismus des Hörverlusts bei CAPS wird noch erforscht. Nakanashi et al. haben die Hypothese aufgestellt, dass Makrophagen/Monozyten-ähnliche Zellen in der Cochlea durch Aktivierung des *NLRP3*-Inflammasoms eine lokale Autoinflammation vermitteln könnten. Sie haben gezeigt, dass das Inflammasom in Makrophagen/Monozyten-ähnlichen Zellen in der Cochlea von Mäusen zur Ausschüttung von IL-1 β aktiviert werden kann und folgerten, dass eine lokale Aktivierung des *NLRP3*-Inflammasoms in der Cochlea eine cochleäre Autoentzündung und sensorineuralen Hörverlust auslösen könnte [28].

Der Grad des Hörverlusts nimmt je nach Art der Varianten im Verlauf der Krankheit und mit zunehmendem Alter zu [29]. Insbesondere die Varianten T348M und E311K sind mit fortschreitender Taubheit assoziiert, wenn die Patienten nicht behandelt werden [29] während die Variante R918Q einen späten Beginn der Schwerhörigkeit und eine moderate Progression verursacht [30-32]. Eine Umkehrung oder ein Aufhalten des Fortschreitens der Schwerhörigkeit kann durch rechtzeitige Einleitung einer Behandlung erreicht werden, sie kann jedoch irreversibel sein, wenn der Behandlungsbeginn

verzögert wird [30, 32].

1.2.3.4. Muskuloskelettale Beteiligung

Die Beteiligung von Muskeln, Knochen und Gelenken ist eine häufige Organmanifestation bei CAPS. Die Schwere dieser Manifestationen variiert je nach klinischem Phänotyp. Bei Patienten mit einem milden CAPS-Phänotyp können Gliederschmerzen, schmerzhafte periartikuläre Schwellungen und begrenzte Myalgien auftreten. Bei Patienten mit moderaten CAPS leiden sie häufig auch unter Arthralgien und Arthritis [33]. Patienten mit ausgeprägtem CAPS können Skelettanomalien mit Knochendeformität haben und an chronischer Polyarthritiden erkranken. Viele Patienten mit CINCA/NOMID weisen eine charakteristische Arthropathie mit Knochen- und Gelenkdeformitäten auf, die durch unkontrolliertes, übermäßiges Wachstum der Patella und der Röhrenknochen verursacht werden [7]. Zu den weiteren Skelettveränderungen gehören Osteitis, Osteopenie, Kleinwuchs und eine vorspringende Stirn („Balkonstirn“) [10].

1.2.3.5. ZNS-Veränderungen

Bei leichten bis mittelschweren CAPS können ZNS-Symptome wie Kopfschmerzen, intermittierende aseptische Meningitis und leichte kognitive Defizite auftreten, die eine Unterstützung erfordern. Bei schweren CAPS treten chronische Meningitis, erhöhter Hirndruck und mentale Retardierung auf.

Die Kernspintomographie weist inflammatorische Veränderungen der Leptomeningen auf; auch eine ventrikuläre Hypertrophie und zerebrale Atrophie sind festzustellen. Es können auch Krampfanfälle und Schlaganfall-ähnliche Episoden mit Hemiparese auftreten [24, 34].

1.2.4. Diagnose- und Klassifikationskriterien für CAPS [6]

Die diagnostischen Kriterien für CAPS wurden 2017 entwickelt. Die diagnostischen Kriterien werden für die Unterstützung der Behandlung einzelner Patienten verwendet und müssen daher eine sehr hohe Sensitivität

und Spezifität aufweisen, um sicherzustellen, dass die Patienten die richtige Diagnose und Therapie erhalten. Die diagnostischen Kriterien für CAPS erkennen an, dass fast alle Patienten mit CAPS nachweisbare systemische Entzündungen haben und verwenden CAPS-spezifische klinische Merkmale über das gesamte Krankheitsspektrum hinweg, um die erforderliche Spezifität und Sensitivität zu erzielen, die den Klinikern bei der CAPS-Diagnose hilft [35].

Diese diagnostischen Kriterien erfordern keine Bestätigung einer Mutation und können daher auch dort angewendet werden, wo genetische Tests nicht verfügbar sind. Auch wenn genetische Tests nicht verfügbar sind oder negativ ausfallen, ist eine CAPS-Diagnose möglich, sofern erhöhte Entzündungsmarker (CRP/SAA) nachgewiesen werden und mindestens zwei der folgenden Symptome vorhanden sind: Nesselsucht-ähnlicher Ausschlag (neutrophile Dermatitis), durch Kälte ausgelöste Episoden, sensorineuraler Hörverlust, muskuloskelettale Symptome, chronische aseptische Meningitis und skelettale Abnormalitäten (Tabelle 1). Außerdem fand der Nachweis erhöhter Akute-Phase-Parameter als obligatorisches Präkriterium Eingang in die neu formulierten Klassifikationskriterien für CAPS [36].

Tabelle 1: Diagnosekriterien für CAPS (Daten aus [6, 35])

obligatorisch	≥ 2 von 6 typischen CAPS -Symptomen
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Entzündungsmarker (SAA/CRP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Urtikarieller Ausschlag • Durch Kälte/Stress ausgelöste Schübe • Muskuloskelettale Symptome (Arthralgie, Arthritis, Myalgie) • Neurosensorische Schwerhörigkeit • Skelettanomalien • Chronische aseptische Meningitis

Im Jahr 2019 entwickelten Gattorno et al. validierte evidenzbasierte Klassifikationskriterien für erbliche Autoinflammatorische Erkrankungen (AID) mit

hoher Sensitivität und Spezifität [36].

Klassifikationskriterien werden hauptsächlich verwendet, um Kohorten von Patienten zu definieren, die in klinische Forschung einbezogen werden können (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klassifizierungskriterien für CAPS (Daten aus [6, 36])

Genetische Kriterien	Klinische Kriterien
Nachweis einer pathogenen / wahrscheinlich pathogenen <i>NLRP3</i> -Genvariante	<p>Plus</p> <p>mindestens eines der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urtikaria-ähnliche Ausschläge • gerötete Augen (Konjunktivitis, Episkleritis, Uveitis) • Innenohrschwerhörigkeit
Nachweis einer <i>NLRP3</i> -Genvariante unklarer Signifikanz	<p>Plus</p> <p>mindestens zwei der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urtikaria-ähnliche Ausschläge • gerötete Augen (Konjunktivitis, Episkleritis, Uveitis) • Innenohrschwerhörigkeit
Kein Nachweis einer <i>NLRP3</i> -Genvariante	<p>Aber</p> <p>mindestens zwei der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urtikaria-ähnliche Ausschläge • durch Kälte/Stress ausgelöste Schübe • chronische aseptische Meningitis • Innenohrschwerhörigkeit • Skelettanomalien (epiphysialer Überwuchs/Balkonstirn)

Tabelle 3: Klinische Manifestationen und Merkmale von CAPS (Daten aus [6, 7])

Charakteristika	CAPS-Phänotypen		
	Leicht (FCAS)	Moderat (MWS)	Schwer (CINCA/NOMID)
Erkrankungsbeginn	<6 Monate bis Erwachsenenalter	Frühes Kindesalter bis Erwachsenenalter	Perinatal
Familienanamnese	Meist positiv	Meist positiv	Meist negativ, sporadische De-novo-Mutationen
Schübe	Ja	Schübe und/oder Dauersymptome	Schübe und Dauersymptome
Dauer der Schübe	30 Minuten bis 72 Stunden	1–2 Tage	Kontinuierlich mit Schüben
Kältetrigger	Ja	Möglich	Selten
Laborchemische Entzündung	Im Schub	Im Schub, kontinuierlich möglich	Im Schub, kontinuierlich
Hautausschläge	Kälte-induzierte neutrophile Urtikaria-ähnliche Dermatitis	Neutrophile Urtikaria-ähnliche Dermatitis, makulopapulös	Neutrophile Urtikaria-ähnliche Dermatitis, makulopapulös
Fieber	Möglich, meist 6–24 Stunden nach Kälteexposition	Vor allem im Kindesalter	Ja
Müdigkeit	Selten	Ja	Ja
Hörverlust	Nein	Ja	Ja
Augenbeteiligung	Konjunktivitis	Konjunktivitis, Episkleritis, Papillenödem	Konjunktivitis, Uveitis, Papillenödem
Muskuloskelettale Beschwerden	Myalgien, Arthralgien	Myalgien, Arthralgien, Oligoarthritis	Myalgien, Arthralgien, (Poly-)Arthritis
Knöcherner	Nein	Nein	Gestörtes

Veränderungen			Längenwachstum, Knochendeformitäten von Tibia/Patella/Femur, Gelenkkontrakturen, Sattelnase, hohe prominente Stirn und großer Kopfumfang
ZNS-Symptome	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen, intermittierende aseptische Meningitis	Kopfschmerzen, chronische aseptische Meningitis

1.2.5. Therapie [6]

Die Therapie der CAPS ist ein multidisziplinärer Ansatz, der medikamentöse Interventionen, psychosoziale Unterstützung, Physiotherapie und umfassende Pflege umfasst. Die primären Ziele dieser Therapie sind die Unterdrückung der systemischen Entzündung, die Verbesserung der Funktionalität, die Verhinderung von Organschäden und die Steigerung der Lebensqualität. Zur Erreichung dieser Ziele spielen zielgerichtete Zytokin-inhibierende Medikamente eine zentrale Rolle. Evidenzbasierte Behandlungspläne, insbesondere das Treat-to-Target (T2T) -Strategien, sind von entscheidender Bedeutung für das Management von CAPS [37, 38]. Weil Interleukin-1 (IL-1) eine wichtige Bedeutung bei der Entstehung von CAPS hat, wird eine Therapie mit Anti-IL-1-Medikamenten für das breite CAPS-Spektrum vorgeschlagen [37].

Zurzeit stehen drei Anti-IL-1-Therapien zur Verfügung, die im Rahmen mehrerer kontrollierter Studien auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit hin untersucht worden sind [7].

- Anakinra, rekombinanter kurz wirksamer IL-1-Rezeptor-Antagonist
- Canakinumab, lang wirksamer selektiver Anti-IL-1 β -Antikörper
- Rilonacept, mittellang wirksames lösliches IL-1-Rezeptor- und IL-1 Rezeptor akzessorisches Protein-Fusionsprotein.

**Tabelle 4: Behandlungen basierend auf FDA, EMA* oder Expertenkonsens
(Daten aus [6, 39])**

Krankheit	Behandlung	Die empfohlene Dosierung basiert auf FDA, EMA oder der Arbeitsgruppe	FDA	EMA	Evidenzgrad
CAPS (<i>NLRP3</i> -AID)					
FCAS	Canakinumab	PD: 2–8 mg/kg/alle 8 Wochen ED: >40 kg, 150–600 mg/alle 8 Wochen	+	+	1b
	Rilonacept	PD: LD 4.4 mg/kg/einmal wöchentlich und MD 2.2 mg/kg/einmal wöchentlich ED: LD 320 mg/einmal wöchentlich und MD 160 mg/einmal wöchentlich	+	-	1b
	Anakinra	1–2 mg/kg/täglich	-	+	4c
MWS	Canakinumab ***	PD: 2–8 mg/kg/alle 8 Wochen ED: >40 kg, 150–600 mg/alle 8 Wochen	+	+	1b
	Rilonacept	PD: LD 4.4 mg/kg/q1w und MD 2.2 mg/kg/einmal wöchentlich ED: LD 320 mg/einmal wöchentlich und MD 160 mg/einmal wöchentlich	+	-	1b
	Anakinra	1–2 mg/kg/ täglich	-	+	2c
NOMID/CINCA	Anakinra	1–8 mg/kg/ täglich	+	+	2a
	Canakinumab ****	PD: 2–8 mg/kg/alle 4 Wochen	-	+	4c

		ED: >40 kg, 150–600 mg/alle 4 Wochen			
<p>* Die Zulassungen und Dosierungen von Medikamenten können von Land zu Land unterschiedlich sein, und in jedem Land sollten die örtlichen Vorschriften beachtet werden.</p> <p>** Evidenzgrad: 1a: systematische Zusammenfassung randomisierter kontrollierter Studien (RCTs); 1b: einzelne RCT; 2a: systematische Zusammenfassung von Kohortenstudien; 2b: einzelne Kohortenstudie (einschließlich RCTs von geringer Qualität); 3a: systematische Zusammenfassung von Fall-Kontroll-Studien; 3b: einzelne Fall-Kontroll-Studie; 4: Fallserien (und Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien von geringer Qualität); 5: Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie, Laborforschung oder "ersten Prinzipien".</p> <p>ED = Erwachsenenendosis; PD = pädiatrische Dosis; CAPS = Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome; CINCA = Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome; EMA = European Medicines Agency; FCAS = Familial Cold-associated Syndrome; FDA = US Food and Drug Administration; LD = loading dose; MD = maintenance dose; MWS = Muckle-Wells-Syndrom; NOMID: Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</p> <p>*** Canakinumab ist von der FDA und der EMA für die Behandlung von CAPS in denselben Dosierungsschemata für FCAS und MWS zugelassen; einige Patienten mit MWS benötigen jedoch nach Ansicht des Expertenpanels möglicherweise häufigere Dosierungen.</p> <p>**** Obwohl Canakinumab von der EMA für die Behandlung von CAPS mit denselben Dosierungsschemata für alle drei Schweregrade der Erkrankung (zu denen auch Patienten mit CINCA/NOMID gehören) zugelassen wurde, umfasste die zur Zulassung eingereichte Studie nur fünf Patienten mit CINCA/NOMID und eine Subanalyse bei Patienten mit NOMID/CINCA wurde nicht durchgeführt. Die für Patienten mit CINCA/NOMID erforderliche Dosierungshäufigkeit beträgt in der Regel alle 4 Wochen. Daher wurde die Empfehlung des Panels als 4C in die Dosierungstabelle aufgenommen.</p>					

1.2.5.1. Anakinra

Anakinra ist ein rekombinanter IL-1-Rezeptor-Antagonist mit kurzer Wirkdauer, der in mehreren Studien seine langfristige Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis gestellt hat. Es wird täglich subkutan verabreicht und blockiert die Bindung von IL-1 α und IL-1 β an den IL-1-Rezeptor [24]. Anakinra wurde von der European Medicines Agency (EMA) und der U.S. Food and Drug Administration (FDA) für CAPS zugelassen. Das typische Dosierungsschema für Anakinra variiert je nach Schweregrad der Erkrankung. Es reicht von 1 bis 2 mg/kg/Tag für Patienten mit FCAS bis zu 10 mg/kg/Tag für schwer kranke Patienten mit CINCA/NOMID [9, 15, 34]. Anakinra hat eine Wirkdauer von 4-6 Stunden. Aus diesem Grund ist die Verabreichung täglich erforderlich [10]. Anakinra spielt eine wichtige Rolle besonders bei der Behandlung systemischer ZNS-Befunde von CAPS wie aseptischer Meningitis und Cochlea-Entzündung sowie okulärer Entzündung wie Uveitis [38, 40]. Anakinra hat sich auch bei CAPS-Patienten mit sekundärer Amyloidose als wirksam erwiesen und wird nicht mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion oder einer erhöhten Toxizität des Medikaments assoziiert

[41]. Studien haben gezeigt, dass Anakinra besser in das zentrale Nervensystem eingreift als andere IL-1-Inhibitoren. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse könnte Anakinra bei Patienten mit ZNS-Manifestationen vorzuziehen sein. Kim et al. berichteten über 7 CAPS-Patienten mit Arthropathie, die 2021 mit Anakinra behandelt wurden. Das Durchschnittsalter dieser Patienten bei Beginn der Anakinra-Behandlung betrug 2,3 Jahre (0,5 - 14,4 Jahre). Diese Patienten wurden nach der Behandlung mindestens drei Jahre lang beobachtet, und es wurde eine Wiederherstellung normaler Gelenkstrukturen durch Remodellierung festgestellt. Dagegen zeigte sich keine ausgeprägte Wirkung in Bezug auf audiologische Manifestationen [42]. In der Literatur wurden auch häufige Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Schwellungen und Rötungen sowie aktuell auch von kutaner Amyloidose bei der Anwendung von Anakinra berichtet. [43]. Außerdem liegen Anzeichen dafür vor, dass sich im Verlauf der Zeit Antikörper gegen das Therapeutikum entwickeln können, wobei die Rolle dieser Antikörper bei der Therapie nicht genau bekannt ist [44].

1.2.5.2. Canakinumab

Canakinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der selektiv an menschliches IL-1 β mit hoher Affinität bindet. Die Dosierung beträgt bei Kindern 2-8 mg/kg alle 8 Wochen und bei Erwachsenen 150-600 mg alle 4-8 Wochen. Canakinumab wird ebenfalls subkutan verabreicht und ist von der FDA und der EMA für die Behandlung aller Schweregrade von CAPS zugelassen. Die lange Wirkdauer und die geringe Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle können von Vorteil sein. Allerdings verhindert die lange Wirkdauer auch eine kurzfristige Unterbrechung der Immunsuppression in Notfallsituationen.

Canakinumab ist auch effektiv in Bezug auf Entwicklungsverzögerungen bei CAPS-Patienten [45]. Für die Langzeitbehandlung mit Canakinumab bei Patienten mit CAPS wurde ein günstiges Sicherheitsprofil festgestellt [46].

Als unerwünschte Nebenwirkungen wurden hauptsächlich Infektionen gemeldet [40].

1.2.5.3. Rilonacept

Rilonacept, ein lösliches Fusionsprotein, kombiniert den IL-1-Rezeptor mit dem IL-1-Rezeptor-akzessorischen Protein und bindet mit hoher Affinität an IL-1 α , IL-1 β und IL-1Ra. Bisher hat lediglich die FDA Rilonacept zugelassen, während Europa noch keine Genehmigung erteilt hat. Das Medikament wird subkutan angewendet und findet Anwendung bei FCAS und MWS. Die Halbwertszeit beträgt 67 Stunden bei Erwachsenen, was eine wöchentliche Dosierung ermöglicht, während Kinder eine längere Halbwertszeit von etwa 6,3 Tagen aufweisen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 160 mg pro Woche, während sie bei Kindern je nach Körpergewicht variiert. Mögliche Nebenwirkungen umfassen Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege. Über Überempfindlichkeitsreaktionen und Neutropenie wurde sehr selten berichtet [7, 10].

1.2.5.4. Neue *NLRP3* Inhibitoren

Derzeit befinden sich neue Behandlungsansätze in der Entwicklung, die in Zukunft zur Behandlung von CAPS eingesetzt werden könnten. Eine vielversprechende Entwicklung sind beispielsweise kleine Molekül-Inhibitoren, die direkt auf *NLRP3* abzielen. Der Diarylsulfonylharnstoff MCC950 ist ein potenter, selektiver Inhibitor von *NLRP3*, der die kanonische und nicht-kanonische *NLRP3*-Aktivierung blockiert, indem er die "offene" Konformation des aktiven *NLRP3* hemmt [47].

1.2.5.5. Stammzelltransplantation

In einem Fallbericht wird über einen Patienten berichtet, der sich einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zur Behandlung einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) unterzog. Dabei wurde festgestellt, dass der Patient nach der Transplantation eine vollständige Remission sowohl der ALL als auch der begleitenden CAPS-Erkrankung erreichte.

Obwohl der Patient zuvor CAPS-Schübe erlebt hatte, traten sieben Jahre nach der Transplantation keine CAPS-Symptome mehr auf [48].

1.2.5.6. Supportive Therapie

Unterstützende Pflege spielt eine wesentliche Rolle bei der Behandlung von CAPS-Patienten und umfasst Maßnahmen wie die Verwendung von Hörgeräten, Physiotherapie und orthopädischen Hilfsmitteln. Darüber hinaus können ergänzende Therapien wie nichtsteroidale Entzündungshemmer gegen Schmerzen und Fieber sowie Kortikosteroid-haltige Augentropfen und Tränenersatzmittel eingesetzt werden, um die Symptome der Erkrankung zu lindern. Insbesondere bei Patienten mit milden CAPS-Phänotypen können Wärmetherapien und lokaler Kälteschutz nützlich sein [7].

1.2.5.7. Psychosoziale Unterstützung

Patienten mit Autoinflammatorischen Erkrankungen (AIE) zeigen nachweislich ein erhöhtes Auftreten von Depressionen, einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Angstzuständen [49]. Da alle Aspekte des Lebens betroffen sein können, sollten sie bei der langfristigen Behandlung von CAPS angemessen berücksichtigt werden. In einer Studie wurden die "unerfüllten Bedürfnisse" von CAPS-Patienten und ihren Familien, darunter familiäre Belastungen, sozioökonomische Bedingungen und schulische Probleme ermittelt [49]. Im Rahmen des therapeutischen Managements von Patienten mit diesen Erkrankungen sollte neben der medikamentösen Therapie auch die Förderung der sozialen Teilhabe, die Stärkung der Patienten selbst und die Patientenaufklärung als zentrales Ziel angesehen werden. Trotz des erkannten Bedarfs ist die psychosoziale Betreuung von Patienten mit seltenen Erkrankungen an vielen Orten noch nicht Teil der Routineversorgung. Dies unterstreicht die dringende Notwendigkeit von zugänglichen Netzwerken, die das Wissen erweitern und die Patienten stärken, sowie von integrierten Konzepten, die den Bedarf an psychosozialer Unterstützung berücksichtigen [49].

1.2.6. Monitoring

Die regelmäßige Überwachung der Krankheitsaktivität ist entscheidend für die Bewertung der Krankheitsaktivität und möglicher Organschäden. Dazu gehören regelmäßige körperliche Untersuchungen, Messung von Größe und Gewicht, neurologische und muskuloskelettale Untersuchungen, augenärztliche Untersuchungen, Röntgen- und MRT-Bildgebung sowie Labortests. Die Überwachung der Krankheitsaktivität umfasst auch die Messung von Entzündungsmarkern wie SAA und CRP, um anhaltende auch subklinische Entzündungen zu erkennen. Wiederholt erhöhte SAA-Werte zwischen Krankheitsschüben können auf ein erhöhtes Risiko für AA-Amyloidose hinweisen. Die Überwachung von SAA- und S100-Proteinen kann auch subklinische Krankheitsaktivität aufdecken [6, 50, 51].

Spezifische Monitoring-Instrumente: Autoinflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) und Autoinflammatory Disease Damage Index (ADDI)

Der validierte patientenberichtete AIDAI ist ein einfaches Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität [52]. Der AIDAI umfasst 13 Fragen zu Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$), allgemeinen Symptomen, spezifischen Symptomen der AID und der Verwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs). Die klinischen Symptome werden als nicht vorhanden (0) oder vorhanden (1) bewertet. Die maximale Punktzahl pro Tag beträgt 12, und die kumulative monatliche Punktzahl reicht von 0 bis 372. Ein klinisch relevanter Schwellenwert für eine aktive AID liegt bei einer Punktzahl von mindestens 9 [52].

Der ADDI ist ein zuverlässiges Instrument zur Bewertung von organspezifischen Schäden bei FMF, CAPS, TRAPS und HIDS/MKD. Der ADDI besteht aus 18 Fragen, die in acht Kategorien eingeteilt sind: Reproduktive Schäden, renale/amyloidbedingte Schäden, Entwicklungsstörungen, seröse Schäden, neurologische Schäden, auditorische Schäden, okuläre Schäden und muskuloskelettale Schäden.

Schäden werden als anhaltende oder irreversible Veränderungen in Struktur oder Funktion definiert, die mindestens 6 Monate lang bestehen [50]. Der ADDI kann zur Überwachung von strukturellen Schäden bei einzelnen Patienten verwendet werden und ermöglicht die Auswertung von Ergebnissen sowie den Vergleich der Schadensakkumulation in klinischen Studien [50, 53].

Tabelle 5: Krankheitsspezifische Überwachung von CAPS (Daten aus [39])

Überwachungsziel	Untersuchung	Häufigkeit
Monitoring der systemischen Entzündung	BSG, CRP, Differenzialblutbild (Granulozytose), S100-Proteine und SAA, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Fatigue, Überwachung des Wachstums und die sexuelle Entwicklung	Jeder Termin
	Urinanalyse zur Überwachung der Proteinurie (AA-Amyloidose), Knochenmineraldichte (KMD)	Alle 6 bis 12 Monate
Überwachung von krankheitsspezifischen Symptomen bei CAPS	Fieber, Hautausschlag (Urtikaria-ähnlich), progressive Schwerhörigkeit, Kopfschmerzen, frühmorgendliche Übelkeit und Erbrechen, muskuloskelettale Symptome, Konjunktivitis, kognitive Entwicklung (bei schwerer Erkrankung)	Jeder Termin
Überwachung von Organmanifestationen/-Schäden bei CAPS	Amyloidose: Urinanalyse	Jeder Termin
	Schwerhörigkeit: Audiogramm	Alle 3-6 Monate bis zur Stabilisierung, dann alle 6-12 Monate
	Augenerkrankungen: Ophthalmologische Untersuchung (Visus, Retinauntersuchung und Spaltlampenuntersuchung)	Alle 6 bis 12 Monate

	ZNS-Erkrankung: Lumbalpunktion, MRT des Schädels (mit spezieller Untersuchung der Cochlea, Hirnatrophie und Ventrikulomegalie)	Alle 12-36 Monate, abhängig von den Symptomen
	Knochendeformität: Kernspintomographie des Knochens, Überwachung der Extremitätenlänge, Epiphysenwachstum	Alle 12-36 Monate, abhängig von den Symptomen
Monitoring von therapiebedingten Komplikationen (Interleukin-1-Blocker-Behandlungen)	Infektionen: Anamnese, Hautinfektionen, andere Infektionen	Jeder Termin
	Laboruntersuchung: Differenzialblutbild, Leberwerte, Urinuntersuchung, Nierenfunktion, Lipidprofil	Jeder Termin
KMD = Knochenmineraldichte; CAPS = Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome; ZNS = zentrales Nervensystem; CRP = C-reaktives Protein; BSG= Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; MRT= Magnetresonanztomographie; SAA = Serumamyloid A		

1.2.7. Prognose [6]

Die Prognosen von CAPS-Patienten sind sowohl vom Phänotyp als auch vom Zeitpunkt der Diagnose abhängig. Seitdem wirksame Anti-IL-1-Therapien zur Verfügung stehen, hat sich die Prognose von CAPS-Patienten deutlich verbessert. Eine rechtzeitige und aggressive Behandlung verbessert die Lebensqualität erheblich und beugt dem Weitergehen der Krankheit vor, was bedeutet, dass sich Organschäden wie Schwerhörigkeit und nachfolgende Komplikationen vermeiden lassen [7].

1.2.8. Treat-to-Target Therapiemanagement bei Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen (AID)

Die Behandlung von AID-Patienten umfasst eine frühzeitige Diagnose, wirksame Therapien, gezielte Behandlungsstrategien (treat-to-target (T2T)) und eine

standardisierte Überwachung der Krankheitsaktivität und der Krankheitsschäden. Ein multidisziplinärer Betreuungsansatz und die Berücksichtigung der mit der Krankheit verbundenen psychosozialen Belastung sind ebenfalls von wesentlicher Bedeutung [7].

IL-1-Inhibitoren spielen eine wichtige Rolle im Therapiekonzept und es stehen evidenzbasierte Therapiepläne für AID zur Verfügung [37, 54]. Zielgerichtete Beeinflussung von Entzündungssignalwegen ermöglicht T2T-Strategien [55, 56]. Ein Schlüsselement des T2T-Prinzips ist die Definition eines Ziels, wie z. B. Remission oder minimale Krankheitsaktivität. Um festzustellen, ob das Ziel erreicht wurde, werden standardisierte Serienuntersuchungen eingesetzt [56]. Unterschiedliche Grade der Krankheitsaktivität erfordern unterschiedliche Therapieansätze [37, 54, 55]. Bei Patienten mit schwerem CAPS-Phänotyp (MWS/NOMID, NOMID) sind höhere Dosen von IL-1-Inhibitoren erforderlich. Auch bei Kindern sind häufig Dosisanpassungen notwendig [57, 58]. In der internistischen Rheumatologie sind seit einigen Jahren an die Krankheitsaktivität angepasste Behandlungskonzepte als gezielte Behandlungsstrategien (T2T) anerkannt [59]. Sobald ein Behandlungsziel (Target), wie z. B. Remission oder minimale Krankheitsaktivität, definiert wurde, wird der Patient regelmäßig überwacht und die Behandlung entsprechend angepasst, um dieses definierte Ziel zu erreichen und zu erhalten [10].

Validierte Instrumente wie der Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI), der Autoinflammatory Disease Damage Index (ADDI) und inflammatorische Labormarker, sowie die klinische Einschätzung der Krankheitsaktivität mittels Physician Global Assessment (PGA) und Patient/Parent Global Assessment (PPGA) ermöglichen die Überwachung der Krankheitsaktivität bei AID [53]. Mittels T2T-Strategien können einerseits höhere Medikamentenexpositionen als zur Kontrolle der Krankheitsaktivität tatsächlich notwendig sind, höhere Medikamentenkosten und das Risiko unerwünschter Ereignisse sowie andererseits eine zu niedrige Medikamentenexposition, verbunden mit mangelhafter Wirksamkeit reduziert

bzw. vermieden werden. Bislang gibt es jedoch nur wenige Längsschnittdaten zur krankheitsaktivitätsangepassten Therapie und darauf basierenden Therapieergebnissen bei CAPS-Patienten. Außerdem fehlen definierte Dosierungsschemata oder Therapieziele. Eine Untersuchung der Behandlung von CAPS-Patienten in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität kann Informationen über den klinischen Therapieverlauf generieren, als Erfolgskontrolle dienen und den Effekt von T2T-Strategien beschreiben.

1.2.9. Ziele

- Analyse der demografischen Daten und der klinischen sowie genetischen Merkmale von konsekutiven Patienten mit CAPS.
- Erforschung von Korrelationen zwischen genetischen Varianten und klinischen Symptomen, insbesondere bei Patienten mit Schwerhörigkeit.
- Analyse der T2T Real-Life-Wirksamkeit von IL-1-Inhibitoren und des Einflusses der klinischen und laborchemischen Krankheitsaktivität auf die Therapieanpassung.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie, in welcher der Krankheitsverlauf von konsekutiven Patienten mit CAPS untersucht wurde, die mit IL-1-Inhibitoren in einem Treat-to-Target-Konzept behandelt wurden. Der Studienzeitraum war vom 1. Januar 2007 bis zum 31. Dezember 2022.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten wurden in die Studie aufgenommen, sofern sie

- 1) die Klassifikationskriterien [36] und/oder die diagnostischen Kriterien [35] für CAPS erfüllten,
- 2) mindestens 12 Monate lang mit IL-1-Inhibitoren behandelt und in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) nachbeobachtet wurden und
- 3) während des Studienzeitraums mindestens drei dokumentierte Routineuntersuchungen hatten.

2.3. Datenerfassung

Die Daten für diese Untersuchung wurden aus der im autoinflammation reference center Tübingen (arcT) genutzten elektronischen Datenbank Arthritis and Rheumatism Database and Information System (ARDIS) extrahiert und pseudonymisiert erfasst. Das Studienprotokoll wurde von der institutionellen Ethikkommission des Universitätsklinikums und der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen am 23.02.2021 unter der Projektnummer 050/2021BO2 genehmigt.

2.4. Visiten und Untersuchungen in der Studie

- Erstvorstellung: Die erste Visite der Patienten im arcT Zentrum.
- Folgeuntersuchungen: Kontrolluntersuchungen im Abstand von 3-6 Monaten nach der Diagnosestellung und dem Beginn der Therapie, insbesondere wurde sorgfältig auf die Analyse der Termine geachtet, bei denen eine Anpassung der Therapiedosis, insbesondere eine Therapieintensivierung, erforderlich war.
- Letzte Vorstellung: Die letzte arcT Visite der Patienten im Studienzeitraum.

2.5. Demografische Daten

Zu den für diese Untersuchung erhobenen demografischen Daten gehörten das Alter der Patienten, die Anzahl der Erwachsenen und Kinder, der Zeitpunkt des Symptombeginns, das Alter bei der Diagnose und der Therapiebeginn.

2.6. Klinische Daten und Klinische Varianten

Innerhalb eines standardisierten Rahmens körperlicher Untersuchungen wurden Patienten auf das Vorhandensein bestimmter Symptome hin analysiert. Orofaziale Symptome, wie orale Aphthen, wurden erfasst, ebenso wie muskuloskelettale Symptome, darunter Arthralgie, Arthritis und Myalgie. Neurologische Manifestationen umfassten Kopfschmerzen und Schübe, die durch Stress oder Kälte ausgelöst wurden. Bei einem schweren Phänotyp wurde darüber hinaus nach chronischer aseptischer Meningitis, erhöhtem intrakraniell Druck mit möglichen Konsequenzen wie chronischen Kopfschmerzen, Papillenödem und ZNS-Degeneration, Hirnatrophie, kognitiven Beeinträchtigungen, Anfällen, Schlaganfällen und schlaganfallartigen Episoden mit Hemiparese und vaskulären Verschlüssen gesucht.

Gastrointestinale Symptome, wie Durchfall, Bauchschmerzen und Erbrechen, wurden dokumentiert. Allgemeine Symptome umfassten Fatigue und Fieberepisoden. Hautmanifestationen, wie ein urtikarieller Ausschlag,

wurden ebenso erfasst. Ophthalmologische Beteiligungen wurden hinsichtlich Konjunktivitis und möglicher weiterer Augenkomplikationen, wie Keratitis, Episkleritis, Iridocyclitis, Uveitis und chronischer trockener Augen, überprüft. Audiologische Symptome, einschließlich Schwerhörigkeit, insbesondere neurosensorische Schwerhörigkeit, sowie Hochfrequenz-Hörverlust, wurden ebenfalls ermittelt.

Die klinischen Varianten wurden in drei Grade unterteilt: Leichter Phänotyp (FCAS), Moderater Phänotyp (MWS) und Schwerer Phänotyp (CINCA/NOMID). Die Symptome variieren in Abhängigkeit vom Schweregrad, wobei der schwere Phänotyp tendenziell schwerwiegendere und umfassendere Symptome aufweist. Des Weiteren erfolgte eine Kategorisierung der Patienten gemäß ihrer klinischen Varianten: Leichter Phänotyp (FCAS), Moderater Phänotyp (MWS) und Schwerer Phänotyp (CINCA/NOMID).

2.7. Genetische Daten

Die Genvarianten wurden gemäß den Richtlinien des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [61] und der Infevers-Datenbank klassifiziert, darunter pathogene, wahrscheinlich pathogene, Varianten unklarer Signifikanz (VUS), wahrscheinlich benigne oder benigne Varianten. Bei Patienten mit Schwerhörigkeit wurden zusätzliche Informationen wie das Alter bei der Diagnose, das Alter bei Beginn der Behandlung und spezifische Mutationen analysiert.

2.8. Labordaten

Es wurden Differenzialblutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Elektrolytwerte sowie Entzündungsmarker wie SAA, S100, CRP und BSG analysiert. Zusätzlich erfolgte eine Urinanalyse.

2.9. Testergebnisse

Zur Beurteilung von Hörverlust wurden regelmäßig Hochfrequenz-Pure-Tone-Average (HF-PTA) -Tests sowie die Ergebnisse der FLAIR-MRT der Cochlea bei ausgewählten Patienten analysiert. Die Hörbeurteilung erfolgte durch Audiometrie, wobei altersspezifische reine Ton-Audiometrie mittels konventioneller, spielbasierter oder verhaltensbasierter Methoden durchgeführt wurde. Die audiologische Untersuchung umfasste Luft- und Knochenleitungs- Schwellen für reine Tonfrequenzen von 250–10.000 Hz sowie einen Mittelohrdrucktest mittels Impedanzaudiometrie. Alle Untersuchungen erfolgten in einem schallisolierten Raum unter Verwendung kalibrierter Ausrüstung, die den Standards der Internationalen Organisation für Normung entspricht.

Die Audiologische Analyse beinhaltet die Aufzeichnung der Hörschwellen für reine Töne bei 500, 1.000, 2.000 und 4.000 Hz für beide Ohren. Der durchschnittliche reine Ton (PTA) wurde gemäß der Gleichung $PTA = (HT_{500\text{ Hz}} + HT_{1.000\text{ Hz}} + HT_{2.000\text{ Hz}} + HT_{4.000\text{ Hz}}) / 4$ berechnet, wobei PTA den durchschnittlichen reinen Ton und HT die Hörschwelle repräsentiert. Die individuellen Hörebenen wurden an die altersgerechte Hörschwelle angepasst, um mögliche Verzerrungen durch altersbedingten Hörverlust auszugleichen.

Neuro-otologische Tests beinhalteten die Prüfung des vestibulären Organs mittels Videonystagmographie. Dieser Test umfasste die Kalibrierung sowie die Beobachtung von spontanem oder durch Kopfschütteln provoziertem Nystagmus, positionellem Nystagmus und kalorischer Stimulation. Zusätzlich wurde die Anamnese von Schwindel erfasst [29].

Zusätzlich wurden standardisierte Augenuntersuchungen durchgeführt, um Augenbeteiligungen wie Interstitielle Keratitis, Konjunktivitis, Episkleritis, Iridozyklitis sowie anteriore und posteriore Uveitis, Bandkeratopathie und Hornhautanomalien zu beurteilen.

2.10. Monitoring-Instrumente

Validierte Instrumente wie der Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI) und der Autoinflammatory Disease Damage Index (ADDI) wurden verwendet, um die Krankheitsaktivität und Schädigungen zu bewerten. Inflammatorische Labormarker sowie die klinische Einschätzung der Krankheitsaktivität erfolgten durch den Physician Global Assessment (PGA) und der Patient/Parent Global Assessment (PPGA). Die ärztliche Gesamtbeurteilung (PGA) und die Patienten-/Eltern-Bewertung (PPGA) erfassten die Krankheitsaktivität auf einer 10 cm langen visuellen Analogskala (VAS), wobei 0 keine Krankheitsaktivität und 10 maximale Krankheitsaktivität repräsentierten.

2.11. Therapie und Definitionen

Die Behandlung mit Canakinumab wurde gemäß dem empfohlenen Therapieschema für die CAPS-Therapie begonnen. Bei Kindern unter 40 kg Körpergewicht erfolgte die Gabe von Canakinumab in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht alle 8 Wochen, während Erwachsene eine Dosis von 150 mg alle 8 Wochen erhielten.

Die Anpassung der Therapie wurde wie folgt definiert:

- Therapieintensivierung:
 - Dosiserhöhung: Veränderungen, bei denen die Medikamentendosis typischerweise verdoppelt wurde. Dabei wurde die Ampullengröße berücksichtigt.
 - Intervallverkürzung: Verkürzung des Verabreichungsintervalls. Üblicherweise wurde zuerst das Intervall von 8 Wochen auf 6 oder 4 Wochen verkürzt.
- Therapiereduktion
 - Dosisreduktion: Verringerung der Medikamentendosis. Typischerweise wurde die Dosis zunächst halbiert.

- Intervallverlängerung: Verlängerung des Verabreichungsintervalls, wobei typischerweise das Intervall von 4 Wochen auf 6 oder 8 Wochen ausgedehnt wurde.

2.12. Definitionen der Bewertung der Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität wurde durch die ärztliche Gesamtbeurteilung (PGA) und die Patienten-/Eltern-Bewertung (PPGA) auf einer 10 cm langen visuellen Analogskala erfasst und in die Kategorien leicht (<2), moderat (2–4) und hoch (>4) eingeteilt [60].

2.13. Definitionen des Therapieansprechens

- Die komplette Remission wurde definiert als Krankheitsaktivität (PGA) ≤ 2 plus CRP $\leq 0,5$ mg/dl und/oder SAA ≤ 10 mg/L.
- Die Teilremission wurde definiert als Krankheitsaktivität (PGA) > 2 und ≤ 5 plus CRP $> 0,5$ mg/dl, aber ≤ 3 mg/dl und/oder SAA > 10 mg/L, aber ≤ 30 mg/dl [60].
- Ausbleibende Remission entsprach einer Krankheitsaktivität (PGA) von > 5 und CRP > 3 mg/dl und/oder SAA > 30 mg/dl.

2.14. Schwerhörigkeit

In dieser Studie wurde die Gruppe der Patienten mit Schwerhörigkeit detailliert erfasst. Faktoren wie das Alter bei der Diagnosestellung, das Alter bei Behandlungsbeginn, genetische Varianten und die Notwendigkeit von Anpassungen im Behandlungsmanagement für diese Patientengruppe wurden sorgfältig analysiert. Der Verlauf der Erkrankung wurde kontinuierlich beobachtet, um Einsichten in potenzielle Entwicklungen und individuelle Reaktionen auf therapeutische Interventionen zu gewinnen.

2.15. Schwangerschaften und Impfungen

Mütterliches Alter, Diagnose des autoinflammatorischen Syndroms, geburtshilfliche Vorgeschichte, Art und Dauer der IL-1-Blockade, biochemische und klinische Reaktion auf die IL-1-Inhibition, Gestationsdauer und Geburtsart werden analysiert. Babystammdaten wie Erscheinung, Puls, Grimasse, Aktivität und Atemnot-Score, Geburtsgewicht, angeborene Abnormalitäten, Entwicklung und Stillstatus werden im Detail betrachtet. Die Gesundheit der Mutter und mögliche Auswirkungen wurden sorgfältig analysiert. Darüber hinaus wurde die Sicherheit von Impfungen bei CAPS-Patienten bewertet, und unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Impfungen wurden systematisch erfasst.

2.16. Statistische Analyse

Patientenmerkmale wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten (Prozentangaben) dargestellt, während kontinuierliche Variablen durch Mittelwerte (Standardabweichung) oder Medianwerte (Interquartilbereich; IQR) repräsentiert wurden. Die Normalverteilung wurde mithilfe von Shapiro-Wilk- und Kolmogorov-Smirnov- Tests überprüft, zur Analyse von Unterschieden wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt. Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung von SPSS

28.0.1.1 (IBM Corporation, Statistics for Windows, 2021, Armonk, NY, USA) und STAT.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten

Insgesamt wurden 54 Patienten, 27 Frauen und 27 Männer, in die Studie aufgenommen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 108 Monate (Spanne: 12-620 Monate). Das Medianalter beim Auftreten der Symptome betrug 4,5 Jahre (Spanne: 0-45 Jahre) und das Medianalter bei Diagnosestellung betrug 14 Jahre (Spanne: 0-72 Jahre). Die mediane Zeit

zwischen der Diagnose und dem Beginn der Behandlung betrug 1 Jahre (Spanne: 0-7 Jahre), und die mediane Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Krankheitsanzeichen und dem Behandlungsbeginn betrug 8,5 Jahre (Spanne: 0-44 Jahre). Die erste Anti-IL-1- Behandlung wurde bei 14 (44%) Patienten mit Anakinra durchgeführt; alle Patienten erhielten anschließend Canakinumab. In dieser Studie wurden 9% der Patienten als leicht, 89% als moderat und 2% als schwer im CAPS-Phänotyp eingestuft. (siehe Tabelle 6).

3.2. Krankheitsbezogene klinische Symptome und klinische Varianten

Die an den häufigsten auftretenden krankheitsbezogenen klinischen Symptomen waren: Arthralgien, die bei 84% (45/54) der Fälle auftraten, sowie Konjunktivitis, die bei 45% (24/54) der Patienten beobachtet wurde. Darüber hinaus wiesen 37% (20/54) der Betroffenen Symptome von Schwerhörigkeit auf, 32% (17/54) litten unter Fatigue, und Myalgien wurden bei 30% (16/54) festgestellt. Des Weiteren hatten 24% (13/54) der Patienten Schübe, die durch Stress und Kälte ausgelöst wurden, während 15% (16/54) unter Bauchschmerzen litten.

3.3. Genetische Mutationen

In Bezug auf die genetischen Daten wiesen 59 % der Patienten pathogene oder wahrscheinlich pathogene Mutationen im *NLRP3*-Gen auf, während bei 32 % unklare Mutationen und bei 7 % keine Mutation nachweisbar waren. Insgesamt wurden 12 verschiedene Mutationen identifiziert. Etwa 59 % dieser Mutationen gehörten zu den pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Mutationen, wobei die heterozygoten Mutationen A439V (21%) und E311K (21%) am häufigsten vorkamen. Varianten unklarer Signifikanz lagen bei etwa 32 % vor, am häufigsten mit den Varianten Q703K (19%) und V198M (7%) (Tabelle 7).

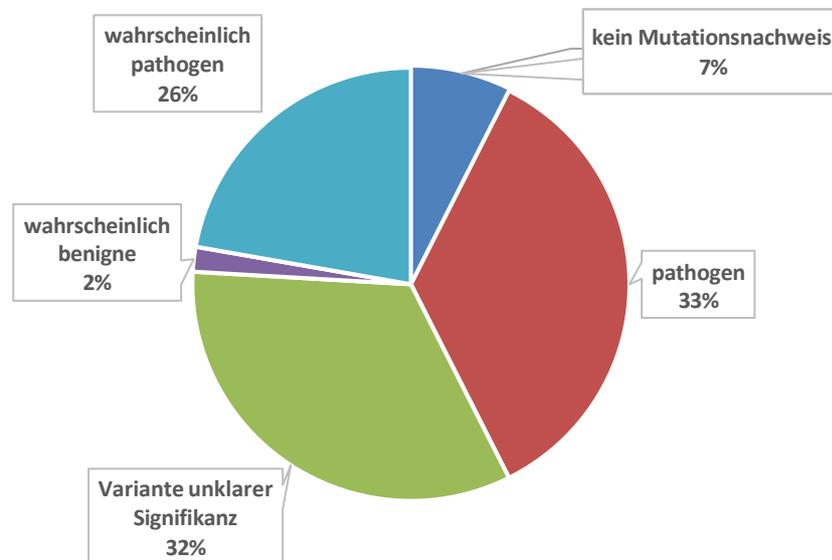
Tabelle 6. Demografisch-genetische Merkmale von 54 Patienten mit CAPS

Allgemeine Merkmale	
Geschlecht, männlich: weiblich (Verhältnis)	27:27 (1:1)
Alter bei Symptombeginn, Median (Spanne), in Jahren	4,5 (0-45)
Alter bei Erstdiagnose, Median (Spanne) in Jahren	14 (0-72)
Nachverfolgung, Median (Spanne), in Monaten	108 (12-620)
CAPS-Phänotypen, N (%)	
leichter Phänotyp (FCAS), N (%)	5 (9)
moderater Phänotyp (MWS), N (%)	48 (89)
schwerer Phänotyp (CINCA/NOMID), N (%)	1 (2)
NLRP3 Gen Varianten, N (%)	
pathogene/wahrscheinliche pathogene Varianten, N (%)	32 (59)
Variante unklarer Signifikanz, N (%)	17 (32)
wahrscheinlich benigne Varianten, N (%)	1 (2)
kein Nachweis genetischer Varianten, N (%)	4 (7)
Initiale anti-IL-1 Medikation, N (%)	
Canakinumab, N (%)	40 (74)
Anakinra, N (%)	14 (26)
<small>N: Anzahl; CAPS: Cryopyrin-assoziiertem periodischem Syndrom; FCAS: Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom; MWS: Muckle-Wells-Syndrom; NOMID: Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease</small>	

Tabelle 7. Genetische Mutationsarten und Verteilungsanalyse

	Mutationen	n (%)	Pathogenität
<i>NLRP3</i>	T348M	4 (7)	pathogen
	A439V	12 (21)	pathogen
	D303N	1(2)	pathogen
	E627G	1(2)	pathogen
	Y859S	2 (4)	wahrscheinlich pathogen
	E311 K	11 (21)	wahrscheinlich pathogen
	H358R	1 (2)	wahrscheinlich pathogen
	Q705K	1 (2)	Variante unklarer Signifikanz
	Q703K	10 (19)	Variante unklarer Signifikanz
	V198M	4 (7)	Variante unklarer Signifikanz
	Sonstige	1 (2)	wahrscheinlich benigne
	<i>NLRC4</i>	G172S	2 (4)
kein Mutationsnachweis	kein Mutationsnachweis	4 (7)	

Abbildung 1: Genetische Analyseergebnisse von 54 CAPS-Patienten: Klassifikation der Pathogenität und Verteilung von Mutationen



3.4. Die genetische und phänotypische Assoziation bei 54 CAPS-Patienten

Die genetisch-phänotypische Analyse von insgesamt 54 Patienten mit CAPS offenbarte ein breites Spektrum klinischer Symptome, die eng mit spezifischen genetischen Mutationen korreliert sind. Unter den identifizierten Symptomen zeigten 45 Patienten Arthralgie, wobei 58% pathogene oder wahrscheinlich pathogene Mutationen und 34% Varianten unklarer Signifikanz aufwiesen. Hautausschlag wurde bei 34 Patienten festgestellt, wobei 65% pathogene oder wahrscheinlich pathogene Mutationen und 24% Varianten unklarer Signifikanz nachweisbar waren. Konjunktivitis trat bei 24 Patienten auf, wobei 79% pathogene oder wahrscheinlich pathogene Mutationen und 17% Varianten unklarer Signifikanz vorlagen. Die Prävalenz von Schwerhörigkeit bei 20 Patienten zeigte eine signifikante genetische Korrelation, wobei 80% pathogene oder wahrscheinlich pathogene Mutationen und 15% Varianten unklarer Signifikanz nachgewiesen wurden. Fieberschübe und Fatigue waren bei 20 bzw. 17 Patienten vorhanden, wobei Fieberschübe mit 25% pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Mutationen und 55% Varianten unklarer Signifikanz assoziiert waren, während Fatigue bei 53% pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Mutationen und 47% Varianten unklarer Signifikanz auftrat. (Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelation von klinischen Symptomen und genetischen Mutationen bei 54 CAPS Patienten

Symptome (Zahl der Patienten mit Symptom)	Pathogene oder wahrscheinlich pathogene Mutation	Variante unklarer Signifikanz	Wahrscheinlich benigne Mutation	Keine Varianten
Total N=54	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
Arthralgie (45)	58% (26)	34% (15)	0% (0)	8% (4)
Hautausschlag (34)	65% (22)	24% (8)	3% (1)	8% (3)
Konjunktivitis (24)	79% (19)	17% (4)	0% (0)	4% (1)
Schwerhörigkeit (20)	80% (16)	15% (3)	0% (0)	5% (1)
Fieberschübe (20)	25% (5)	55% (11)	5% (1)	15% (3)
Fatigue (17)	53% (9)	47% (8)	0% (0)	0% (0)
Myalgie (16)	44% (7)	44% (7)	6% (1)	6% (1)
Schübe: Kälte/Stress (13)	38% (5)	46% (6)	8% (1)	8% (1)
Bauchschmerzen (11)	9% (1)	64% (7)	9% (1)	18% (2)
Arthritis (8)	76% (6)	24% (2)	0% (0)	0% (0)
Aphthen (5)	20% (1)	60% (3)	20% (1)	0% (0)
Durchfall (3)	0% (0)	66% (2)	0% (0)	34% (1)

3.5. Subgruppenanalyse: Initialbehandlung mit Anakinra vor Canakinumab

Bei 14 Patienten, die als Erstbehandlung Anakinra erhielten, betrug die mediane Behandlungsdauer 1 Jahre (Spanne: 0 – 8 Jahre), während das mediane Alter bei Therapiebeginn bei 17 Jahren lag (Spanne: 2 - 47 Jahre). Die anti-IL-1 Behandlung wurde bei allen 14 Patienten von Anakinra auf Canakinumab umgestellt. Als Gründe waren angegeben: Bei 36% der Patienten wurde Therapieresistenz und anhaltende Krankheitsaktivität trotz intensiver Therapieintervention dokumentiert, bei 21% der Patienten wurden Arzneimittelnebenwirkungen verzeichnet, darunter 1 Lymphödem, 1 systemische allergische Reaktion sowie 1 Schwellung und Rötung an der Injektionsstelle, was als lokale allergische Reaktion eingestuft wurde. Bei 43% der Patienten wurde eine progrediente Spritzenphobie bei täglichen Anakinra Injektionen als Grund für die Änderung der Therapie dokumentiert (Tabelle 9).

Tabelle 9. Merkmale von 14 CAPS Patienten, die initial mit Anakinra behandelt wurden

Anakinra Behandlungsdauer Median (Spanne), in Jahren	1 (0 – 8)
Alter bei Beginn der Anakinra Therapie, Median (Spanne), in Jahren	17 (2-47)
Gründe für Behandlungsumstellung, n (%)	
Unzureichende Effektivität	5 (36)
Nebenwirkung	3 (21)
Spritzenphobie	6 (43)

3.6. Therapieanpassungen

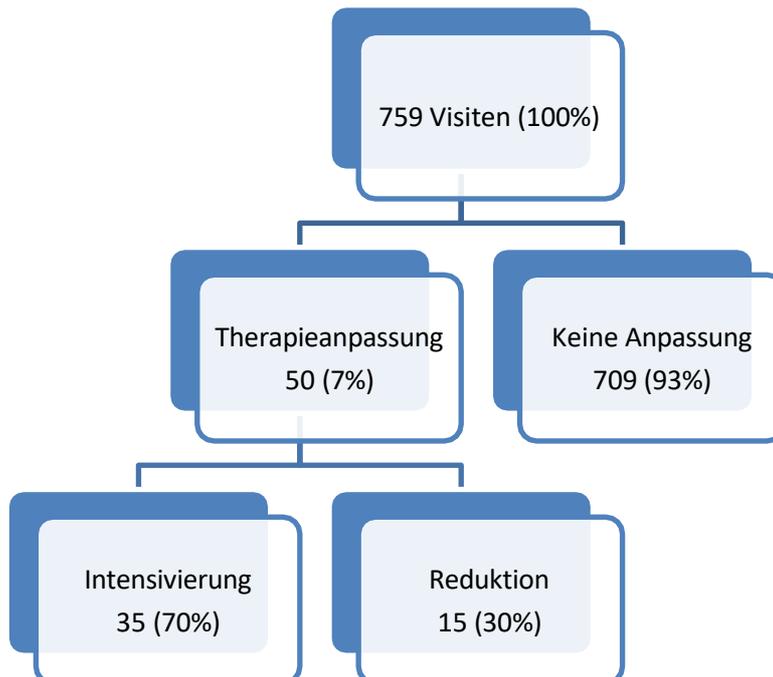
Insgesamt wurden bei 50 (7%) von 759 Besuchen Therapieanpassungen vorgenommen. Die Therapieintensität wurde bei 35 (70%) Visiten erhöht. Grund war hier die erhöhte Krankheitsaktivität. Im Gegensatz dazu wurde bei 15 (30%) der Visiten die Therapieintensität reduziert wurde (Abb.2).

3.7. Grundlagen der Therapieintensivierung

3.7.1. Klinische Krankheitsaktivität

Es wurde festgestellt, dass bei den Visiten, bei denen die Therapieintensität erhöht wurde, 63% der Patienten eine moderate Krankheitsaktivität aufwiesen, während 37% eine schwere Krankheitsaktivität hatten.

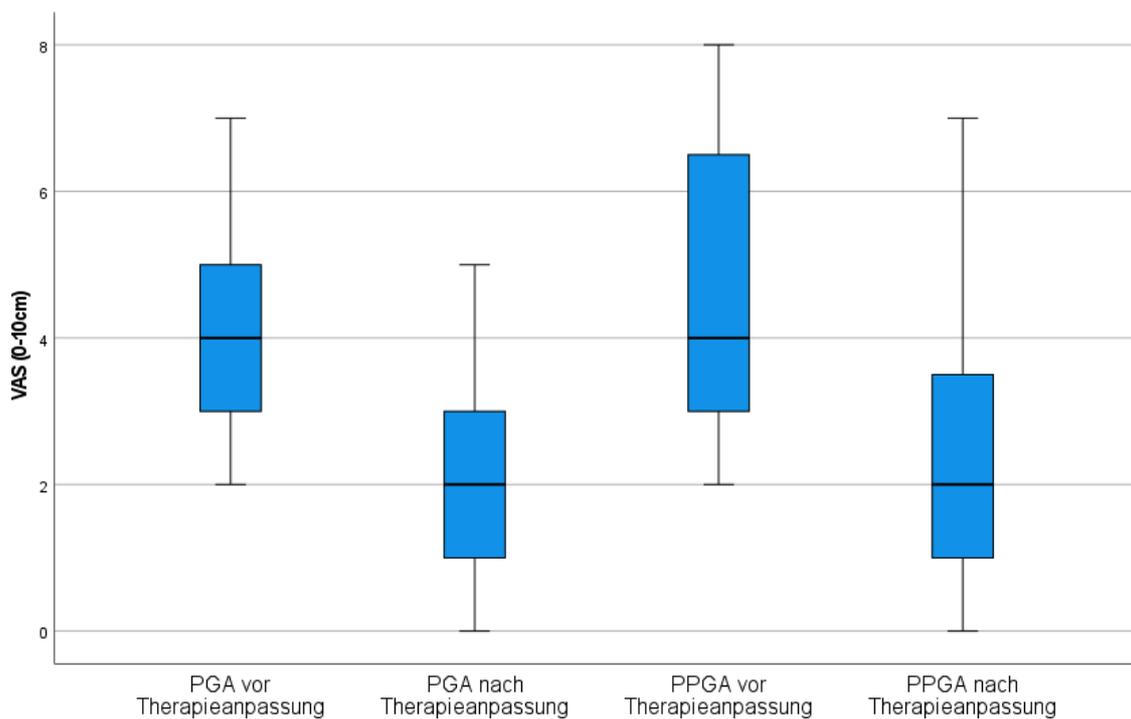
Abbildung 2: Therapieanpassungen bei 759 Visiten.



3.7.1.1. Vergleich der Krankheitsaktivität bei den Visiten mit Therapieintensivierung mit der nächsten Folgeuntersuchung

Bei Patienten, bei denen aufgrund erhöhter Krankheitsaktivität während der Nachbeobachtung eine Änderung der Therapieintensität vorgenommen wurde, wurden die Werte bei der Vorstellung, an der die Änderung durchgeführt wurde, mit den Kontrollwerten bei der folgenden Vorstellung verglichen. Die PGA- und PPGA-Werte zeigten einen statistisch signifikanten Rückgang (gepaarter t-Test, $p < 0,001$) (Abb.3). Die Werte für CRP (gepaarter t-Test, $p < 0,189$) und SAA (gepaarter t-Test, $p < 0,368$) wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Abbildung 3: Analyse der PGA- und PPGA-Werte vor und nach der Intensivierung der Canakinumab-Therapie

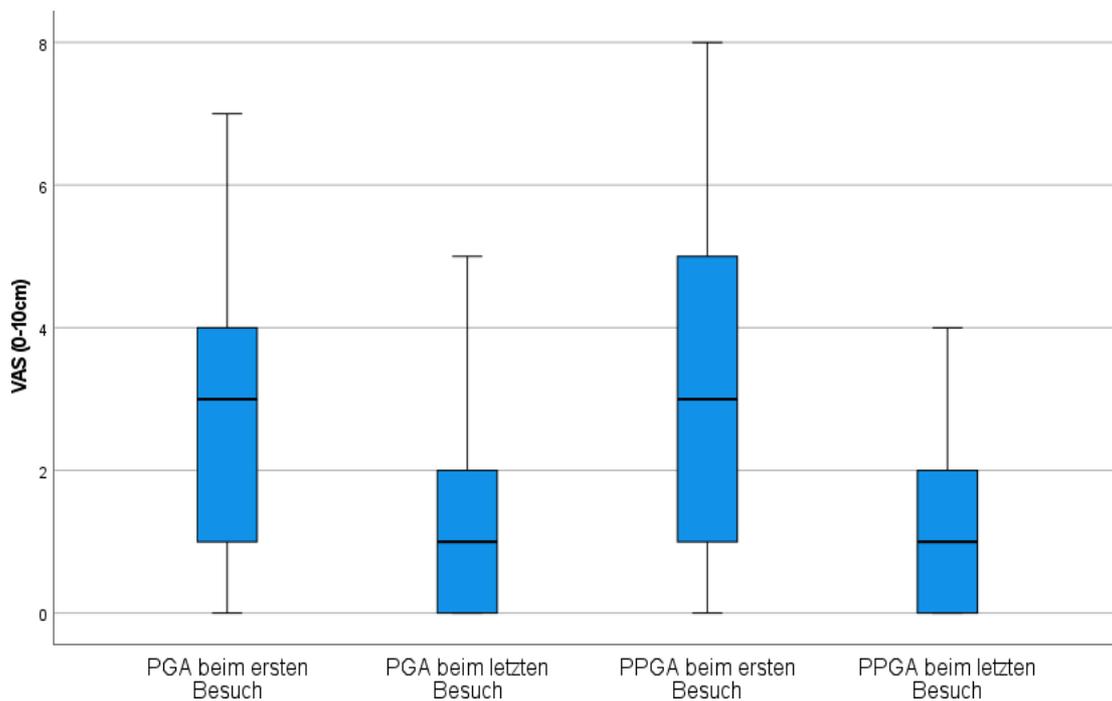


Mittelwert: PGA vor Therapieanpassung: 4,0 PGA nach Therapieanpassung: 1,8, PPGA vor Therapieanpassung: 4,6 PPGA nach Therapieanpassung: 2,2

3.7.1.2. Vergleich der Krankheitsaktivität bei der ersten und letzten Vorstellung

Die Werte für PGA (Patient Global Assessment) und PPGA (Physician Global Assessment) lagen bei allen Patienten sowohl bei der ersten als auch bei der letzten Vorstellung vor. Der CRP-Wert war bei 48 von 54 Patienten verfügbar, während der SAA-Wert bei 12 Patienten angegeben wurde. PGA- und PPGA-Werte nahmen vom ersten bis zum letzten Vorstellungstermin signifikant ab (jeweils $p < 0,01$, gepaarte Stichproben t-Test) (Abb.4). Bei den Veränderungen der CRP- und SAA-Werte wurde keine statistische Signifikanz festgestellt.

Abbildung 4: Analyse der PPGA- und PGA-Werte zwischen der ersten und letzten Vorstellung unter Canakinumab.



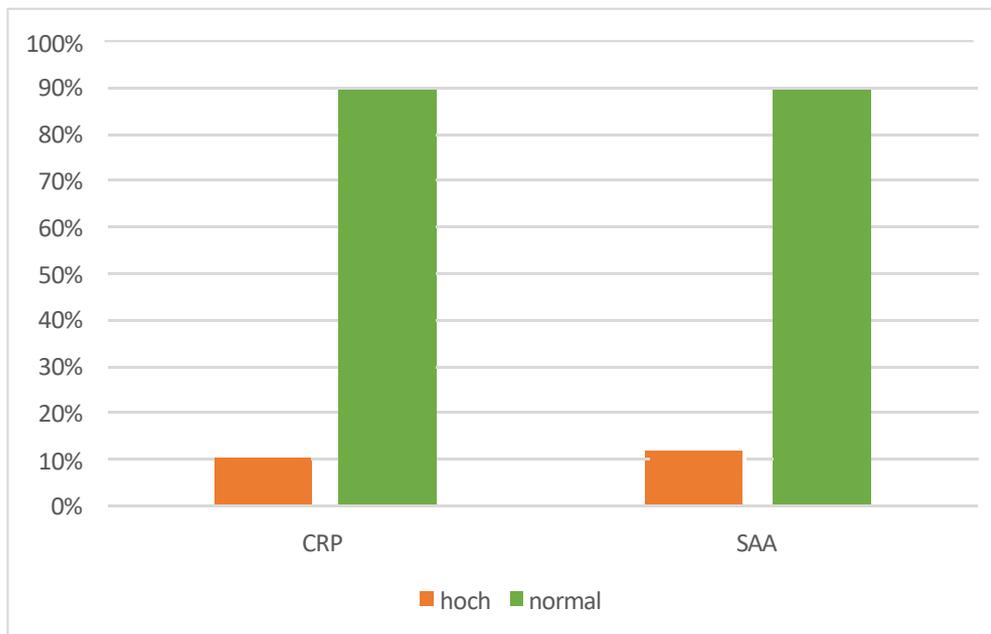
Mittelwert: PGA erster Besuch: 2,8, PGA letzter Besuch: 1,2, PPGA erster Besuch: 3,0, PPGA letzter Besuch: 1,2

3.7.2. Laborchemische Krankheitsaktivität

3.7.2.1. Analyse der Verteilung von CRP- und SAA-Werten bei allen Visiten

Es konnten Daten für insgesamt 759 Visiten während des Studienzeitraums eingeschlossen werden. CRP-Ergebnisse lagen für 719 dieser Visiten vor, von denen 80 (11%) über dem Referenzbereich und die übrigen 639 (89%) im Normbereich lagen. Bei den 309 Visiten, bei denen SAA bestimmt wurde, waren die Spiegel bei 36 (12%) erhöht, während die sie bei 273 (88%) als normal eingestuft wurden (Abb.5).

Abbildung 5: Verteilung der Entzündungsmarker in allen Visiten: CRP-Werte für 719 Visiten (a) und SAA-Werte für 309 Visiten (b).



3.7.2.2. Laborchemische Krankheitsaktivität bei Intensivierung der Therapie

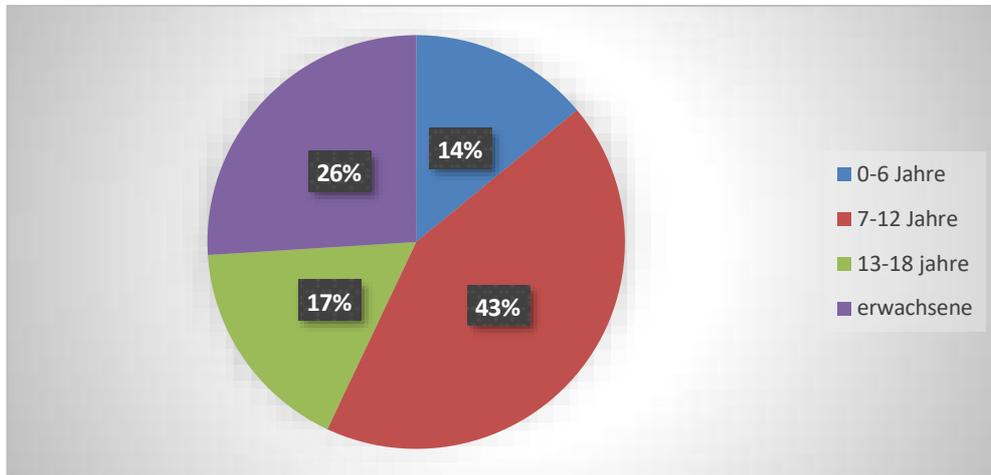
Im Rahmen der Untersuchung von 35 Visiten, bei denen die Therapieintensität erhöht wurde, wurden laborchemische Parameter zur Bewertung der Krankheitsaktivität analysiert. Von den 34 Visiten mit verfügbaren CRP-Werten lagen 85% im normalen Bereich. SAA-Werte wurden bei 22 Visiten gemessen, wobei 95% im normalen Bereich und 5% erhöhte Werte aufwiesen. In 22 Visiten wurde eine moderate klinische Krankheitsaktivität beobachtet, während bei 13 Visiten eine schwere Krankheitsaktivität festgestellt wurde.

Bei nur 2 Visiten mit moderater Krankheitsaktivität waren sowohl hohe SAA- als auch CRP-Werte zu verzeichnen, während bei lediglich 3 Visiten mit schwerer Krankheitsaktivität erhöhte CRP-Werte vorlagen.

3.8. Therapiebedarf im Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern

Bei einer detaillierten Analyse der Altersgruppen von Patienten, bei denen die empfohlene Standardtherapiedosis und -häufigkeit eingeleitet wurden und die in den folgenden Untersuchungen eine Intensivierung der Therapie (Dosierung und/oder Frequenz) erfuhren, zeigte sich eine Altersverteilung mit 74% Kindern und 26% Erwachsenen, unabhängig von wachstumsbedingten Faktoren. Die spezifische Altersaufschlüsselung ergab, dass 14% der Patienten im Alter von 0- 6 Jahren, 43% im Alter von 7-12 Jahren und 17% im Alter von 13-18 Jahren waren (Abb.6).

Abbildung 6: Therapiebedarf von Canakinumab im Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern



3.9. Der Einfluss der Mutationen auf den Therapiebedarf

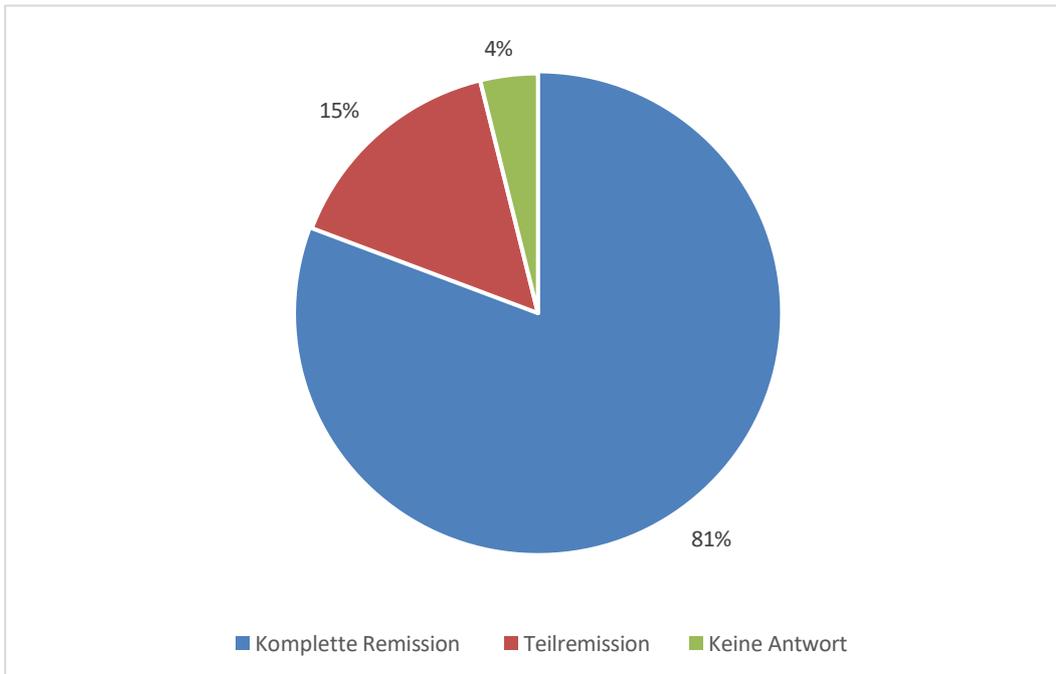
Die Therapieintensität wurde während der Nachbeobachtung bei 50% (9) von 18 Patienten mit pathogenen Mutationen und bei 36% (5) von 14 Patienten mit wahrscheinlich pathogenen Mutationen sowie bei 53% (9) von 17 Patienten mit unklaren Mutationen aufgrund einer zunehmenden Krankheitsaktivität erhöht (Tabelle 10).

Tabelle 10: Die Korrelation von Therapiebedarf und *NLRP3* Mutation

Pathogenität (n)*	Intensivierung	
	N	%
Pathogen (18)	9	50 %
wahrscheinlich Pathogen (14)	5	36%
Unklar (17)	9	53%
kein Mutationsnachweis (4)	2	50%

*n: Anzahl der Patienten

Abbildung 7: Therapieansprechen bei der letzten Vorstellung (N=52)



3.10. Therapieansprechen bei der letzten Vorstellung

Die Therapieansprechrates wurden bei der letzten Visite von 52/54 Patienten analysiert, um den Behandlungserfolg zu bewerten. Es wiesen 81% eine komplette Remission auf und bei 15% wurde eine teilweise Remission dokumentiert (Abb.7).

3.11. Medikamentensicherheit /Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit und möglicher Nebenwirkungen wurden in unserer Kohorte keine Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen oder anderen medikamentenbedingten Gründen im Zusammenhang mit der Canakinumab-Therapie vorgenommen.

3.12. Schwerhörigkeit: Diagnose und Behandlungsverlauf

Das median Alter der CAPS-Patienten bei Diagnose der Schwerhörigkeit (N=20) lag 20 Jahre (1 bis 47 Jahre). Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Diagnose und Beginn der Behandlung belief sich auf 8,75 Jahre (0 bis 36 Jahre). Die an der häufigsten festgestellten *NLRP3*-Mutation war E311K, die bei 35% der Patienten identifiziert wurde, gefolgt von T348M bei 15% und A439V bei 10% der Patienten. Die Therapie wurde gemäß der empfohlenen Standarddosis und

-häufigkeit durchgeführt. Canakinumab wurde als Erstlinientherapie bei zehn Patienten (50%) initiiert, während die andere Hälfte initial Anakinra erhielt. Im Verlauf der Nachbeobachtung war bei insgesamt sechs Patienten eine Therapieintensivierung aufgrund einer sich verschlechternden Schwerhörigkeit erforderlich. In fünf dieser Fälle wurden pathogene oder wahrscheinlich pathogene Mutationen identifiziert, darunter drei mit der E311K-Mutation, eine mit der A439V-Mutation, eine mit der D303N-Mutation und eine mit der G172S- Mutation (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Genetische Mutationsanalyse, Diagnoseverfahren und Therapieverlauf bei 20 Patienten mit Schwerhörigkeit

Mutation	Pathogenität	Alter bei Diagnose*	Alter bei Therapiestart #	Initiale anti-IL-1 Medikation	Verschlechterung des Hörverlusts	Therapieintensivierung
E311K	Wahrscheinlich pathogen	15	19	Anakinra	nein	nein
E311K	Wahrscheinlich pathogen	20	21	Anakinra	Ja	Ja
E311K	Wahrscheinlich pathogen	20	40	Anakinra	Ja	Ja
E311K	Wahrscheinlich pathogen	30	38	Canakinumab	Nein	Nein
E311K	Wahrscheinlich pathogen	20	36	Anakinra	ja	ja

E311K	Wahrscheinlich pathogen	30	45	Anakinra	Nein	Nein
E311K	Wahrscheinlich pathogen	46	46	Canakinumab	Nein	Nein
T348M	Pathogen	11	24	Anakinra	Nein	Nein
T348M	Pathogen	15	18	Anakinra	Nein	Nein
T348M	Pathogen	20	48	Anakinra	Nein	Nein
V198M	VUS	45	55	Canakinumab	Nein	Nein
A439V	Pathogen	13	49	Canakinumab	Nein	Nein
A439V	Pathogen	47	47	Canakinumab	ja	ja
H358R	Wahrscheinlich pathogen	11	12	Canakinumab	Nein	Nein
Q703 K	VUS	29	30	Anakinra	Nein	Nein
D303N	Pathogen	1	14	Canakinumab	Ja	Ja
NLRC4 G172S	VUS	5	10	Canakinumab	Ja	Ja
Keine Varianten	Keine Varianten	4	5	Anakinra	Nein	Nein
Y859C	Wahrscheinlich pathogen	8	8	Canakinumab	Nein	Nein
Y859C	Wahrscheinlich pathogen	8	8	Canakinumab	Nein	Nein
* Alter bei der Diagnose der Schwerhörigkeit in Jahren # Alter bei der ersten Anti-IL-1-Therapie in Jahren VUS: Variante unklarer Signifikanz						

3.13. Schwangerschaften

Während der Beobachtungszeit wurden insgesamt 5 Schwangerschaften bei 3 Patientinnen dokumentiert.

- Bei der ersten Patientin wurde die bereits initiierte Canakinumab-Behandlung während beider Schwangerschaften durch Anakinra ersetzt. Während ihrer ersten Schwangerschaft hatte sie abgesehen von einer lokalen allergischen Reaktion keine Probleme, die Erkrankungsaktivität war kontrolliert. Während ihrer zweiten Schwangerschaft wurden jedoch Anzeichen einer Krankheitsaktivierung beobachtet, darunter Müdigkeit und leichte Gelenk- und Muskelschmerzen. Beide Kinder kamen gesund und termingerecht zur Welt, ohne dass fetale Anomalien festgestellt wurden.
- Die zweite Patientin wurde während ihrer ersten Schwangerschaft ebenfalls von Canakinumab auf Anakinra umgestellt. Das Hörvermögen verschlechterte sich während der Schwangerschaft erheblich. Daher wurde während ihrer zweiten Schwangerschaft die Behandlung mit Canakinumab ohne Änderung der Medikation fortgesetzt, und es wurde keine Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft beobachtet. Beide Kinder wurden gesund und termingerecht ohne gesundheitliche Probleme geboren.
- Bei der dritten Patientin wurde die Behandlung während der Schwangerschaft ebenfalls von Canakinumab auf Anakinra umgestellt, ohne dass Anzeichen einer Krankheitsaktivierung beobachtet wurden. Die Schwangerschaft endete in einem gesunden Geburtsverlauf, und es wurden keine fetalen Anomalien festgestellt.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie präsentiert eine umfassende Analyse der angewandten, praxisorientierten Treat-to-Target (T2T) -Therapiestrategien bei Cryopyrin- assoziierten periodischen Syndromen (CAPS), wobei 96 % der Patienten eine langanhaltende Remission erzielten. Wichtig ist, dass die Anleitung für T2T hauptsächlich durch Instrumente erfolgte, die sowohl vom Arzt als auch vom Patienten/Elternteil abgeleitet wurden, einschließlich PPGA und PGA. Bei CAPS- Patienten unter Behandlung mit Canakinumab waren entzündliche Marker häufig normal, selbst bei deutlich erhöhter klinischer Krankheitsaktivität. Dies steht im Gegensatz zur wichtigen Rolle entzündlicher Marker zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Ergebnisse betonen die Bedeutung individueller Parameter für die Wirksamkeit personalisierter Strategien.

Die Verfeinerung von T2T im realen Leben erfordert eine iterative Bewertung von Standardinstrumenten zur Krankheitsaktivität und die Berücksichtigung individueller Patientenparameter, einschließlich Alter, genetischer und phänotypischer Faktoren sowie Hörverlust. Die Studie ergab, dass CAPS-Patienten mit VUS einen ähnlichen Bedarf an Therapieeskalation hatten wie diejenigen mit pathogenen *NLRP3*-Varianten (53 % gegenüber 50 %). Das Alter blieb ein kritisch wichtiger T2T-Leitfaktor, wobei Kinder im Vergleich zu Erwachsenen höhere Therapiedosen benötigten. Ebenso haben Patienten mit pathogener Mutation, die mit familiärem Mittelmeerfieber (FMF) verbunden ist, und jüngere FMF-Patienten einen erhöhten Bedarf an Medikamentendosen gezeigt. Eine kürzlich durchgeführte Analyse zeigte, dass trotz der Verabreichung höherer Dosen von Colchicin pro Kilogramm pro Tag an jüngere Patienten die pharmakokinetischen Parameter im Steady-State über verschiedene Altersgruppen hinweg konsistent blieben. Dies bietet eine rationale Grundlage für die Verschreibung relativ höherer Dosen an pädiatrische Patienten [61-63].

Die Einbeziehung individueller Faktoren in die klinische Entscheidungsfindung im Rahmen des T2T-Ansatzes führt zu einer verbesserten Wirksamkeit der Behandlung und letztendlich zu besseren Patientenergebnissen.

Die Anti-IL-1-Therapie führte zu einer Normalisierung der Entzündungsmarker. Ihr Nutzen als Leitparameter der T2T-Strategie in der täglichen klinischen Praxis des Managements von CAPS-Patienten war daher eingeschränkt. Trotz Nachweis einer klinischen Krankheitsaktivität durch erhöhte PGA- und PPGA- Werte waren bei 89% der Besuche die Entzündungsmarker normal. Nach Therapieanpassungen wurden signifikante Verbesserungen der PGA- und PPGA-Werte dokumentiert, während CRP- und/oder SAA-Werte unverändert blieben. In Längsschnittstudien von Patienten, die mit biologischen Therapien behandelt werden, stellt die Diskrepanz zwischen globalen klinischen Bewertungen und Entzündungsmarkern eine Herausforderung dar. Bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) wird der Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) zunehmend durch den vereinfachten 3-Item-Klinischen JADAS (cJADAS) ersetzt, der durch Entfernen der Entzündungsmarker aus dem traditionellen JADAS gewonnen wird [62]. Dies veranlasste eine Neubewertung der traditionellen Abhängigkeit von und des Vertrauens in Entzündungsmarker und unterstrich die zunehmende Bedeutung klinischer Instrumente wie PGA und PPGA bei der Feinabstimmung von Behandlungsstrategien und der Überwachung der Krankheitsaktivität.

Limitierungen

Diese Studie hat mehrere Einschränkungen. Es handelt sich um eine monozentrische retrospektive Studie mit einer begrenzten Stichprobengröße und fehlenden Daten. Dennoch werden validierte Instrumente zur Bewertung der Krankheitsaktivität verwendet, und es wird ein systematischer protokollbasierter T2T-Versorgungsansatz verfolgt. Die Anzahl der in die Studie einbezogenen SAA-Werte ist begrenzt und spiegelt die institutionelle Einschränkung des Zugangs wider. Alle Patienten mit erhöhten SAA-Werten hatten jedoch auch einen entsprechenden Anstieg des CRP. Das elektronische Patientenakten- System gewährleistet Datenkonsistenz und -qualität trotz der bei retrospektiven Studien inhärenten Datenlücken. Angesichts des außergewöhnlich seltenen Auftretens von CAPS ermöglicht die Studie eine aussagekräftige Analyse und

liefert statistisch signifikante Ergebnisse.

Schlussfolgerung

Der T2T-Ansatz spielt eine entscheidende Rolle bei der Optimierung der CAPS- Behandlung.

Es ist unerlässlich, individuelle Risikofaktoren bei der Therapieanpassung zu berücksichtigen. Die T2T-Steuerung erfolgt hauptsächlich durch klinische Instrumente, wie PPGA und PGA, die sowohl vom Arzt als auch vom Patienten/Elternteil erhoben werden und sich als äußerst nützlich erweisen. Die Nützlichkeit von Entzündungsmarkern wie SAA und CRP zur Steuerung von T2T- Strategien in der Behandlung von CAPS-Patienten in der klinischen Praxis ist jedoch begrenzt.

5. Zusammenfassung Einleitung

CAPS umfassen verschiedene Phänotypen, die durch NLRP-3-Genvarianten unterschiedlicher Pathogenität verursacht werden. IL-1-Inhibition wird zur Erreichung minimaler Krankheitsaktivität, zur Verhinderung von Organschäden und insgesamt zur Verringerung der Krankheitslast eingesetzt. Treat-to-target (Behandeln-nach-Ziel) (T2T)-Ansätze nutzen therapeutische Strategien, einschließlich individualisierter Therapieanpassungen zur Zielerreichung einer möglichst geringen Krankheitsaktivität (DA). Über die Wirksamkeit dieses Ansatzes liegen jedoch nur begrenzte Daten vor.

Methoden

Es wurde eine monozentrische retrospektive Studie an aufeinanderfolgenden Kindern und Erwachsenen mit CAPS durchgeführt, die mit Canakinumab behandelt wurden. Die Studie erfasste demographische Charakteristika, Phänotyp, Genotyp, T2T-Therapiestrategien, Risikofaktoren für die Notwendigkeit von Therapieanpassungen und den Einfluss von Entzündungsmarkern und klinischer Instrumente wie Ärzte- und Patienten/Eltern-

Gesamtbeurteilungen (PGA/PPGA) auf die Steuerung von T2T in der klinischen Praxis des Managements von Patienten mit CAPS.

Ergebnisse

Von 54 Patienten mit 759 Nachuntersuchungen (31 Kinder, 57 %) hatten 59% pathogene/ wahrscheinlich pathogene Varianten. Therapieanpassungen waren bei 50 Untersuchungen erforderlich (35 Eskalationen/15 Reduzierungen). 74% der Eskalationsbesuche fanden bei Kindern, 26% bei Erwachsenen statt. Patienten mit pathogenen Mutationen (50% von 18), wahrscheinlich pathogenen Mutationen (36% von 14) und Varianten unklarer Bedeutung (53% von 17) benötigten höhere Dosen. Während der Eskalation zeigten 63% eine mäßige, und 37% eine schwere klinische Krankheitsaktivität, wobei überwiegend normale Entzündungsmarker vorlagen. Im Laufe der Studie wurde eine signifikante Verbesserung sowohl bei PGA/PPGA festgestellt ($p < 0,01$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede für CRP/SAA gefunden. Bei der letzten Untersuchung erreichten 96% Remission.

Schlussfolgerung

Der T2T-Ansatz spielt eine entscheidende Rolle bei der Optimierung der CAPS- Behandlung. Diese Studie identifiziert individuelle Hochrisikofaktoren für Therapieeskalationen und die Bedeutung klinischer Instrumente wie PGA und PPGA bei der Krankheitsüberwachung. Gleichzeitig werden die Einschränkungen von Entzündungsmarkern bei der Steuerung von T2T-Strategien in der täglichen klinischen Praxis des Managements von Patienten mit CAPS beschrieben

6. Literaturzeichen

1. Lachmann, H.J., *Periodic fever syndromes*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017. **31**(4): p. 596-609.
2. French, F.M.F.C., *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. Nat Genet, 1997. **17**(1): p. 25-31.
3. McDermott, M.F., et al., *Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes*. Cell, 1999. **97**(1): p. 133-44.
4. Broderick, L., et al., *The inflammasomes and autoinflammatory syndromes*. Annu Rev Pathol, 2015. **10**: p. 395-424.
5. Medzhitov, R., *Origin and physiological roles of inflammation*. Nature, 2008. **454**(7203): p. 428-35.
6. Satirer, Ö., et al., *Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome*. 2023.
7. Welzel, T. and J.B. Kummerle-Deschner, *Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today?* J Clin Med, 2021. **10**(1).
8. Booshehri, L.M. and H.M. Hoffman, *CAPS and NLRP3*. J Clin Immunol, 2019. **39**(3): p. 277-286.
9. Hoffman, H.M., et al., *Fine structure mapping of CIAS1: identification of an ancestral haplotype and a common FCAS mutation, L353P*. Hum Genet, 2003. **112**(2): p. 209-16.
10. Kummerle-Deschner, J.B., *[Cryopyrin-associated periodic syndrome]*. Z Rheumatol, 2012. **71**(3): p. 199-208.
11. Hoffman, H.M., et al., *Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome*. Nat Genet, 2001. **29**(3): p. 301-5.
12. Muckle, T.J. and Wellsm, *Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome*. Q J Med, 1962. **31**: p. 235-48.
13. Prieur, A.M. and C. Griscelli, *[Chronic meningo-cutaneo-articular syndrome in children]*. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1980. **47**(11): p. 645-9.
14. Theodoropoulou, K., et al., *Increased Prevalence of NLRP3 Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 877.
15. Kummerle-Deschner, J.B., et al., *Clinical and Molecular Phenotypes of Low-Penetrance Variants of NLRP3: Diagnostic and Therapeutic Challenges*. Arthritis Rheumatol, 2017. **69**(11): p. 2233-2240.
16. Levy, R., et al., *Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(11): p. 2043-9.
17. Labrousse, M., et al., *Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2018. **55**(6): p. 432-442.
18. Saito, M., et al., *Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(11): p. 3579-85.
19. Weber, A., P. Wasiliew, and M. Kracht, *Interleukin-1 (IL-1) pathway*. Sci Signal, 2010. **3**(105): p. cm1.
20. Petrilli, V., et al., *The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity*. Curr Opin Immunol, 2007. **19**(6): p. 615-22.

21. Martinon, F., K. Burns, and J. Tschopp, *The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta*. Mol Cell, 2002. **10**(2): p. 417-26.
22. Hoffman, H.M., A.A. Wanderer, and D.H. Broide, *Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(4): p. 615-20.
23. Dollfus, H., et al., *Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(10): p. 1386-92.
24. Neven, B., A.M. Prieur, and P. Quartier dit Maire, *Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2008. **4**(9): p. 481-9.
25. Koitschev, A., et al., *Progressive familial hearing loss in Muckle-Wells syndrome*. Acta Otolaryngol, 2012. **132**(7): p. 756-62.
26. Ahmadi, N., et al., *Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiological manifestations*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2011. **145**(2): p. 295-302.
27. Kuemmerle-Deschner, J.B., et al., *Early detection of sensorineural hearing loss in Muckle-Wells-syndrome*. Pediatr Rheumatol Online J, 2015. **13**(1): p. 43.
28. Nakanishi, H., et al., *Genetic Hearing Loss Associated With Autoinflammation*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 141.
29. Kuemmerle-Deschner, J.B., et al., *Hearing loss in Muckle-Wells syndrome*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(3): p. 824-31.
30. Iida, Y., et al., *Early canakinumab therapy for the sensorineural deafness in a family with Muckle-Wells syndrome due to a novel mutation of NLRP3 gene*. Clin Rheumatol, 2019. **38**(3): p. 943-948.
31. Nakanishi, H., et al., *NLRP3 mutation and cochlear autoinflammation cause syndromic and nonsyndromic hearing loss DFNA34 responsive to anakinra therapy*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(37): p. E7766-E7775.
32. Klein, A.K. and G. Horneff, *[Improvement of sensorineural hearing loss in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra]*. Klin Padiatr, 2010. **222**(4): p. 266-8.
33. Kuemmerle-Deschner, J.B., *CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease*. Semin Immunopathol, 2015. **37**(4): p. 377-85.
34. Goldbach-Mansky, R., *Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA*. Curr Rheumatol Rep, 2011. **13**(2): p. 123-31.
35. Kuemmerle-Deschner, J.B., et al., *Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(6): p. 942-947.
36. Gattorno, M., et al., *Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers*. Ann Rheum Dis, 2019. **78**(8): p. 1025-1032.
37. ter Haar, N.M., et al., *Recommendations for the management of autoinflammatory diseases*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(9): p. 1636-44.
38. Lepore, L., et al., *Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra*. J Pediatr, 2010. **157**(2): p. 310-315 e1.
39. Romano, M., et al., *The 2021 EULAR/American College of Rheumatology*

- points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist.* Ann Rheum Dis, 2022. **81**(7): p. 907-921.
40. Kone-Paut, I. and C. Galeotti, *Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodic syndrome.* Expert Rev Clin Immunol, 2015. **11**(10): p. 1083-92.
 41. Kuemmerle-Deschner, J.B., et al., *Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome.* Arthritis Rheum, 2011. **63**(3): p. 840-9.
 42. Kim, Y.H., et al., *Long-Term Efficacy of Anakinra in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Focus on Destructive Arthropathy.* J Clin Immunol, 2021. **41**(8): p. 1936-1939.
 43. Alehashemi, S., et al., *Anakinra-Associated Amyloidosis.* JAMA Dermatol, 2022. **158**(12): p. 1454-1457.
 44. Wiken, M., et al., *Development and effect of antibodies to anakinra during treatment of severe CAPS: sub-analysis of a long-term safety and efficacy study.* Clin Rheumatol, 2018. **37**(12): p. 3381-3386.
 45. Yu, Y., et al., *Case of cryopyrin-associated periodic syndrome who recovered from growth delay by treatment with canakinumab.* J Dermatol, 2021. **48**(2): p. e98-e99.
 46. Walker, U.A., et al., *Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the beta-Confident Registry.* RMD Open, 2021. **7**(2).
 47. Shao, B.Z., et al., *NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review.* Front Pharmacol, 2015. **6**: p. 262.
 48. Mori, T., et al., *Long-term remission of cryopyrin-associated periodic syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.* Ann Rheum Dis, 2021. **80**(4): p. 542-543.
 49. Erbis, G., et al., *Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults.* Pediatr Rheumatol Online J, 2018. **16**(1): p. 81.
 50. Kessel, C., D. Holzinger, and D. Foell, *Phagocyte-derived S100 proteins in autoinflammation: putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers.* Clin Immunol, 2013. **147**(3): p. 229-41.
 51. Duzova, A., et al., *Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever.* Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(4): p. 509-14.
 52. Piram, M., et al., *Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes.* Ann Rheum Dis, 2014. **73**(12): p. 2168-73.
 53. Ter Haar, N.M., et al., *In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index.* Ann Rheum Dis, 2018. **77**(11): p. 1599-1605.
 54. Ozen, S., et al., *EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever.* Ann Rheum Dis, 2016. **75**(4): p. 644-51.
 55. McCoy, S.S., J. Stannard, and J.M. Kahlenberg, *Targeting the inflammasome in rheumatic diseases.* Transl Res, 2016. **167**(1): p. 125-37.
 56. Snowden, J.A., et al., *Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow*

- Transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(6): p. 770-90.
57. De Benedetti, F., et al., *Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes*. N Engl J Med, 2018. **378**(20): p. 1908-1919.
 58. Kuemmerle-Deschner, J.B., et al., *Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(4): p. 689-96.
 59. Smolen, J.S., *Treat-to-target: rationale and strategies*. Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(4 Suppl 73): p. S2-6.
 60. Hansmann, S., et al., *Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative*. Pediatr Rheumatol Online J, 2020. **18**(1): p. 17.
 61. Knieper, A.M., et al., *Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(9): p. 1597-1606.
 62. Trincianti, C., et al., *Definition and Validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score Cutoffs for Disease Activity States in Juvenile Idiopathic Arthritis*. Arthritis Rheumatol, 2021. **73**(11): p. 1966-1975.
 63. Vinit, C., et al., *Real-Life Indications of Interleukin-1 Blocking Agents in Hereditary Recurrent Fevers: Data From the JIRcohort and a Literature Review*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 744780.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertation wurde unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner in der pädiatrischen Rheumatologie und arcT an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte durch Özlem Satirer in Zusammenarbeit mit Dr. med. Tatjana Welzel, Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner und Prof. Dr. med. Susanne Benseler. Die Datenerhebung erfolgte durch Özlem Satirer und Bea Zapf unter Supervision durch Dr. med. Tatjana Welzel und Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch Özlem Satirer. Die Verfassung der Dissertation erfolgte eigenständig durch Özlem Satirer mit Beratung durch Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner.

Auszüge der Pilotstudie wurden als Poster auf dem PReS Kongress 2023 präsentiert.

Der einleitende Abschnitt dieser Dissertation wurde zuvor im Jahr 2023 in der Zeitschrift "Arthritis und Rheuma" mit dem Artikel "Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome" veröffentlicht, wobei Özlem Satirer als Erstautorin fungierte (DOI: 10.1055/a-2114-0449).

Ein Manuskript mit dem Titel "Optimal guidance for treat-to-target (T2T) strategies in cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): The role of inflammatory markers" wurde als Kurzbericht am 04.03.2024 bei der Fachzeitschrift für Rheumatologie eingereicht.

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

Tübingen, den 29.04.2024

Özlem Satirer

Prof.Dr.med.Jasmin Kümmerle-Deschner

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen aufrichtigen Dank an die folgenden Personen richten, deren Hilfe und Unterstützung unverzichtbar für die Fertigstellung dieser Dissertation waren.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner, die mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter ihrer fachkundigen Anleitung durchzuführen. Ich schätze ihre hervorragende Betreuung, kontinuierliche Beratung und vor allem das Vertrauen in mich und meine Fähigkeiten sehr.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an Frau Prof. Dr. med. Susanne Benseler für ihre herausragende Beratung und Betreuung. Ich bin äußerst dankbar für ihre unermüdliche Unterstützung, Zuverlässigkeit und fortwährende Motivation. Ihre gewissenhafte Korrekturarbeit und außergewöhnliche Hilfsbereitschaft verdienen ebenfalls meine höchste Anerkennung.

Ein besonderer Dank gebührt auch der gesamten Arbeitsgruppe des arcT, insbesondere Christine Michler, für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, wertvolle Anregungen und ihre ständige Hilfsbereitschaft, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen Eltern und meinem Ehemann möchte ich ebenfalls von Herzen danken für ihre vielfältige Unterstützung und Motivation.