



Was ist gesichert in der Therapie von autoinflammatorischen Fiebererkrankungen?

Anne Pankow^{1,2} · Eugen Feist³ · Ulrich Baumann⁴ · Martin Kirschstein⁵ · Gerd-Rüdiger Burmester¹ · Annette Doris Wagner²

¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ² Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Ambulanz für seltene entzündliche Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ³ Klinik für Rheumatologie, Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern, Vogelsang, Deutschland; ⁴ Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ⁵ Klinik für Pädiatrie, AKH Celle, Celle, Deutschland

In diesem Beitrag

- Konzept der Autoinflammation
- Rolle des Interleukin-1 β
- Familiäres Mittelmeerfieber und adulte Form der Still-Erkrankung als Inflammationssomopathien
Familiäres Mittelmeerfieber · Adulte Form der Still-Erkrankung
- Monogenetische Fiebersyndrome
Adenosindefizienz · Cryopyrin-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom · Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom
- Amyloid-A-Amyloidose – Risiko bei autoinflammatorischen Erkrankungen

Allein aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für alle Geschlechter.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Zusammenfassung

In den letzten 20 Jahren hat die Aufklärung von monogenetisch verursachten periodischen Fiebererkrankungen zum eigenständigen Konzept der Autoinflammation geführt. In diese heterogene Gruppe werden inzwischen auch polygenetisch verursachte, komplexe Erkrankungen eingruppiert. Das Spektrum der Krankheitsbilder wächst kontinuierlich. Hauptunterschied zur Autoimmunität ist eine übermäßige Aktivierung des angeborenen Immunsystems ohne Autoantikörperbildung oder antigenspezifische T-Zellen. Als Kardinalsymptom treten rezidivierende Fieberschübe, begleitet von Entzündungszeichen, auf; diese wechseln sich bei den periodischen Krankheitsbildern mit Intervallen allgemeinen Wohlbefindens ab. Die klassischen monogenetischen Erkrankungen werden auch als hereditäres rezidivierendes Fieber (HRF) bezeichnet. Beispiele sind das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS), das Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-1-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS), die Adenosindefizienz (ADA2)-Defizienz und die Mevalonatkinasedefizienz (MKD; Hyper-IgD-Syndrom). Die polygenetischen Erkrankungen werden auch als nichthereditäre Fiebersyndrome bezeichnet. Hierzu zählen die adulte Form der Still-Erkrankung („adult-onset Still’s disease“, AoSD), die Adamantiades-Behçet-Erkrankung, das PFAPA-Syndrom (periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und zervikale Adenitis) und die Gichtarthritis. Alle autoinflammatorischen Fiebersyndrome gehen mit einem von individuellem Schweregrad und Therapieerfolg abhängigen Langzeitrisiko für die Entwicklung einer Amyloid-A-Amyloidose einher. Bei einigen Erkrankungen können z. T. schwere Komplikationen auftreten.

Schlüsselwörter

Familiäres Mittelmeerfieber · Adulte Form der Still-Erkrankung · Hereditäre periodische Fiebersyndrome · Autoinflammation · Inflammationssomopathien

Konzept der Autoinflammation

In den letzten 20 Jahren hat die Aufklärung von monogenetisch verursachten periodischen Fiebererkrankungen zum eigenständigen Konzept der Autoinflammation geführt. In diese heterogene Gruppe werden inzwischen auch polygenetisch verursachte, komplexe Erkrankungen eingruppiert und entsprechend ihres zugrunde liegenden

Pathomechanismus in die Hauptgruppen der Inflammationssomopathien (Interleukin-1[IL-1]-gesteuert), Interferonopathien (Interferon[IFN]-gesteuert) und Relopathien (gesteuert durch „nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“, [NFkB]) unterteilt. Das Spektrum der Krankheitsbilder wächst jedoch kontinuierlich, wobei zunehmend auch undifferenzierte autoinflammatorische Erkrankungen („un-

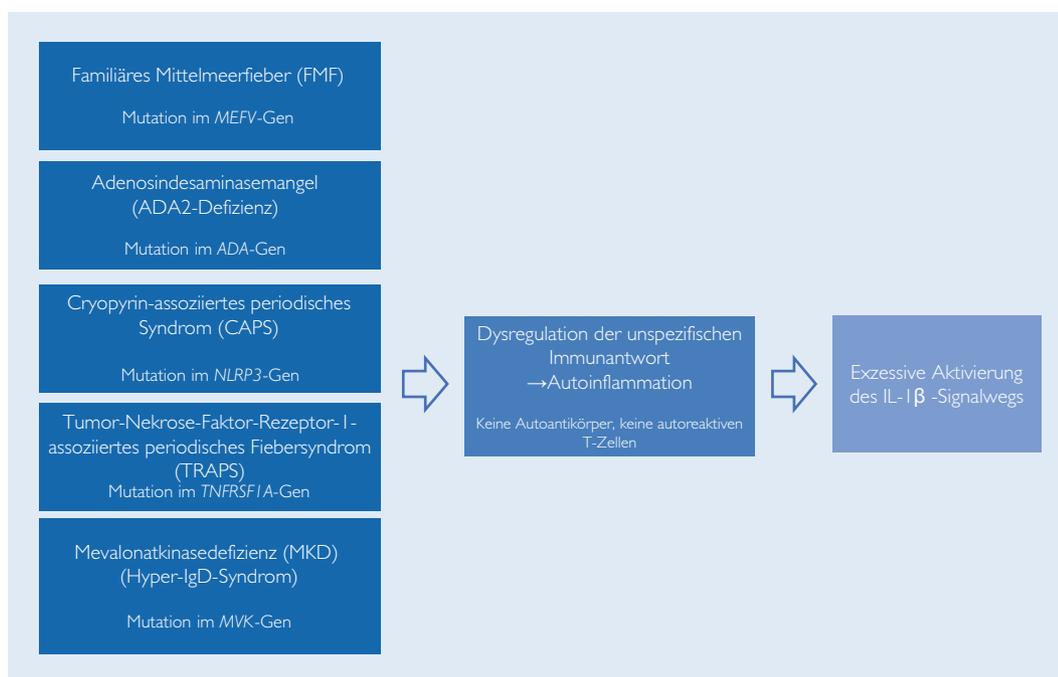


Abb. 1 ◀ Übersicht über die wichtigsten hereditären Fiebersyndrome

differentiated systemic autoinflammatory diseases“, u-SAID) unterschieden werden.

» **Als Kardinalsymptom treten rezidivierende Fieberschübe, begleitet von Entzündungszeichen, auf**

Hauptunterschied zur Autoimmunität ist eine übermäßige Aktivierung des angeborenen Immunsystems ohne Autoantikörperbildung oder antigenspezifische T-Zellen. Als Kardinalsymptom treten rezidivierende Fieberschübe, begleitet von Entzündungszeichen, auf, die sich bei den periodischen Krankheitsbildern mit Intervallen allgemeinen Wohlbefindens abwechseln. Die klassischen monogenetischen Erkrankungen werden auch als hereditäres rezidivierendes Fieber (HRF) bezeichnet. Beispiele sind das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS), das Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-1-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS), die Adenosin-desaminase(ADA2)-Defizienz (DADA2) und die Mevalonatkinasedefizienz (MKD; Hyper-IgD-Syndrom). Bei den Vertretern der polygenetischen Erkrankungen wurde noch keine sichere monogenetische Ursache festgestellt. Sie werden auch als nichthereditäre Fiebersyndrome bezeichnet. Dazu zählen

die adulte Form der Still-Erkrankung (M. Still des Erwachsenen [„adult-onset Still’s disease“, AoSD]), die Adamantiades-Behçet-Erkrankung, das PFAPA-Syndrom (periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und zervikale Adenitis) und die Gichtarthritis.

Alle autoinflammatorischen Fiebersyndrome gehen mit einem von individuellem Schweregrad und Therapieerfolg abhängigen Langzeitrisiko für die Entwicklung einer Amyloid-A-Amyloidose einher. Bei einigen Erkrankungen können z. T. schwere Komplikationen auftreten. Besonders gefürchtet ist die sekundäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (sHLH) oder auch das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) bei der AoSD (■ **Abb. 1**).

Rolle des Interleukin-1 β

Bei Inflammasomen handelt es sich um Multiproteinkomplexe des angeborenen Immunsystems, die u. a. für die Aktivierung von Entzündungsreaktionen im Körper verantwortlich sind. Durch eine Aktivierung des Inflammasoms wird Caspase-1-vermittelt Pro-Interleukin(IL)-1 β in die aktive Form von IL-1 β überführt. Systemisch wirkt IL-1 β pleiotrop z. B. im Gehirn, auf Knochen und Endothelzellen. Im Gehirn bindet IL-1 β an IL-1-Rezeptoren im Hypothalamus und löst über die Produkti-

on von Cyclooxygenase 2 und Prostaglandin E₂ Fieber aus. In der Peripherie fördert IL-1 β den Knorpel- und Knochenabbau, was zu einer schwerwiegenden Osteoporose führen kann. Im Knochenmark löst es die Proliferation von Granulozytenvorläuferzellen und reifen Neutrophilen sowie die Produktion von Thrombozyten durch eine erhöhte IL-6-Produktion aus. Des Weiteren aktivieren IL-1-Rezeptoren Endothelzellen; dies resultiert in Hautveränderungen und in der vermehrten Produktion von IL-6. Die Ausschüttung von IL-6 stimuliert die Hepatozyten zur Synthese von Akute-Phase-Proteinen, einschließlich laborchemisch nachweisbarer Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP) und Serum-Amyloid-A ([7]; ■ **Abb. 2**).

Familiäres Mittelmeerfieber und adulte Form der Still-Erkrankung als Inflammasomopathien

Familiäres Mittelmeerfieber

Epidemiologie und Genetik

Das FMF zählt zu den häufigsten hereditären autoinflammatorischen Erkrankungen in Deutschland. Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit variabler Penetranz, d. h., dass nur Träger von 2 mutierten Genen (homozygot oder compound-heterozygot) erkranken.

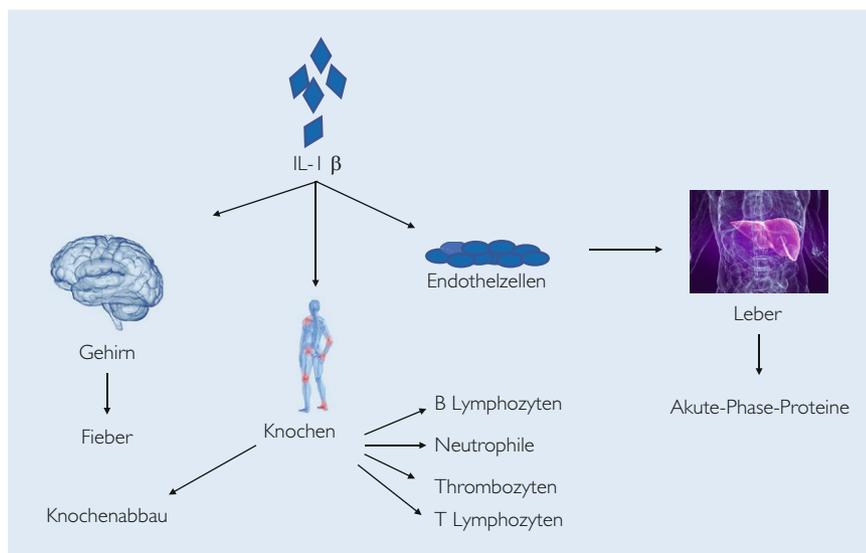


Abb. 2 ▲ Wirkung von Interleukin-1β (*IL-1β*). Im Gehirn^a (Hypothalamus) induziert IL-1β Fieber und Schmerzempfinden. Auf die Knochen^b wirkt IL-1β in Form der Knochenresorption und des Sehnenabbaus, der Bildung und verstärkten Aktivierung der Immunzellen und löst die Ausschüttung von Entzündungsmolekülen aus. Es aktiviert die Endothelzellen, führt zur Ausschüttung von IL-6, was mit der Bildung und Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen in der Leber^c einhergeht. (Abbildung erstellt mit freundl. Genehmigung, ^a© ag visuell/stock.adobe.com/, ^b© Sebastian Kaulitzki/Fotolia/, ^c© Sebastian Kaulitzki/stock.adobe.com, alle Rechte vorbehalten)

Weltweit findet sich die höchste Prävalenz bei Menschen mit armenischer, arabischer und jüdischer (Nicht-Aschkenasiden) Herkunft aus dem südöstlichen Mittelmeerraum [30]. In Anbetracht der Bevölkerungsgröße hat die Türkei die höchste Zahl von Patienten mit FMF weltweit, gefolgt von Israel und Armenien [3]. Durch die Zunahme an Menschen mit Migrationsgeschichte aus den betroffenen Gebieten nach Westeuropa ist die Erkrankung auch in Deutschland vermehrt zu finden.

Pathophysiologie

Das „Mediterranean fever gene“ (*MEFV*-Gen), das beim FMF Mutationen aufweist, wurde erstmals 1997 entdeckt. Die *MEFV*-Mutationen scheinen dazu zu führen, dass die veränderten Pyrinmoleküle das Inflammasom auch ohne externen Stimulus aktivieren. Dies bedeutet, dass Entzündungsmediatoren wie IL-1 und IL-18 vermehrt gebildet werden, die wiederum neutrophile Granulozyten anlocken und eine Entzündung auslösen („gain of function mutation“).

Diagnostik und klinische Zeichen

Da Gentests inzwischen preiswerter und weithin verfügbar geworden sind, werden

sie zunehmend in der täglichen klinischen Praxis eingesetzt. Das „next generation sequencing“ (NGS) hat viele neue Varianten identifiziert. Deren klinische Ausprägungen sind jedoch sehr variabel, was ihre Interpretation erschwert. Eine aktuell geführte und frei zugängliche Datenbank, die Unterstützung bei der Interpretation bietet, findet sich unter Infevers (<https://infevers.umai-montpellier.fr>).

Die klinischen Zeichen des FMF umfassen wiederkehrende kurzzeitige Entzündungsschübe, mit Fieber gekennzeichnet, die innerhalb von einem bis 3 Tagen spontan abklingen. Begleitet werden die Episoden von abdominalen Schmerzen, Peritonitis, Pleuritis, Arthritis und Hautausschlag. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von klinischen Komplikationen mit neurologischen, thrombotischen und okulären Manifestationen.

Therapie

Ziele der Behandlung von periodischen Fiebererkrankungen sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Verringerung der Häufigkeit, Schwere und Dauer der Schübe sowie die Prävention von Langzeitschäden, insbesondere der Amyloid-A(AA)-Amyloidose durch Minimierung der chronischen

Entzündungen. Es besteht eine große Heterogenität zwischen der Art und dem Schweregrad der Anfälle. Folglich sollte die Behandlung individuell zugeschnitten sein, wobei sie in folgende 3 Schritte unterteilt werden kann:

- Schübe und AA-Amyloidose-Prophylaxe,
- Behandlung von akuten Episoden,
- Behandlung von Komorbiditäten und Komplikationen.

Die Behandlung des FMF leitet sich von den durch die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) publizierten Empfehlungen [32] und von durch neue Forschungsergebnisse erweiterte Therapieempfehlungen der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie [14] ab. Die Basis der Therapie des FMF stützt sich auf Colchicin (■ Tab. 1). Im Fall der Intoleranz oder therapierefraktärer Patienten hat die Einführung der IL-1-Antagonisten die Behandlung revolutioniert und bietet neue Optionen.

Bei Colchicin handelt es sich um ein Alkaloid mit hemmender Wirkung auf mehrere zelluläre Funktionen, einschließlich Assemblierung von Mikrotubuli, Zelladhäsion und Inflammasomaktivierung. Es war das erste Medikament, das für die Behandlung des FMF eingesetzt wurde. Die Wirksamkeit von Colchicin wurde in diversen Studien belegt [41]. Es handelt sich um eine wirksame Therapie, um zum einen akute Schübe zu vermeiden und zum anderen das Risiko der gefürchteten Langzeitfolge einer AA-Amyloidose zu verringern [41].

» Die lebenslange Colchicinprophylaxe wird für alle FMF-Patienten empfohlen

Die AA-Amyloidose ist eine schwerwiegende Komplikation des FMF. Das Risiko, an einer AA-Amyloidose als Langzeitfolge der chronischen Entzündung zu erkranken, beträgt bei Patienten unter Colchicintherapie weniger als 1%, sogar wenn es nicht gelingt, eine komplette Schubfreiheit zu erreichen [41]. Daher wird eine lebenslange Colchicinprophylaxe für alle FMF-Patienten empfohlen, unabhängig von der Schwere der Symptome. Die Dosierung von

Tab. 1 Übersicht von Medikamenten zur Behandlung von autoinflammatorischen Erkrankungen				
Präparat	Zulassung		Anwendung	
	Kinder	Erwachsene	Kinderrheumatologie	Erwachsenenrheumatologie
NSAR	+	+	sJIA ^a , IPC ^b	AoSD ^a , GA ^a , IPC ^b
Glukokortikoide	+	+	sJIA ^a , MBc ^b , IPC ^b , HA20 ^b	AoSD ^a , GA ^a , MBc ^b , IPC ^b , HA20 ^b
Colchicin	+	+	FMF ^a , MBc ^b , IPC ^b	FMF ^a , MBc ^b , IPC ^b , GA ^a
Methotrexat	+	+	sJIA ^a , MBc ^b	AoSD ^a , MBc ^b
Leflunomid	-	-	n.u.	AoSD ^b
Azathioprin	-	-	sJIA ^b	AoSD ^b
Cyclosporin A	-	-	MAS als Komplikation bei sJIA ^b	MAS als Komplikation bei AoSD ^b
Apremilast	-	+	n.u.	MBc ^a
TNF-Blocker	-	-	Artikuläre sJIA ^b , HA20 ^b , MBc ^b	Artikuläre AoSD ^b , HA20 ^b , MBc ^b
Tocilizumab	+	-	sJIA ^a	AoSD ^b , SSm ^b
Anakinra	+	+	sJIA ^a , CAPS ^a , FMF ^a , HIDS ^b , uAID ^b , IPC ^b , IL-36RAD ^b , MBc ^b	AoSD ^a , CAPS ^a , FMF ^a , uAID ^b , IPC ^b , SSm ^b , MBc ^b , GA ^b
Canakinumab	+	+	SJIA ^a , CAPS ^a , TRAPS ^a , HIDS ^a , FMF ^a , MBc ^b	AoSD ^a , CAPS ^a , TRAPS ^a , HIDS ^a , FMF ^a , GA ^a , SSm ^b , MBc ^b
JAK-Inhibition	-	-	IFN-P ^b	AoSD ^b , IFN-P ^b

AoSD „adult-onset Still's disease“ (adulte Form der Still-Erkrankung), *CAPS* Cryopyrin-assoziierte-periodische Syndrome, *FMF* familiäres Mittelmeerfieber, *GA* Gichtarthritis, *HA20* Relopathie/„haploinsufficiency of A20“, *HIDS* Hyperimmunglobulin-D-Syndrom, *IFN-P* Interferonopathie (Proteasom-assoziiertes autoinflammatorisches Syndrom [PRAAS], STING-assoziierte Vasculopathie mit Beginn in der Kindheit [„STING-associated vasculopathy with onset in infancy“, SAVI]), *IL-36RAD* Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist-Defizienz, *IPC* idiopathische Perikarditis, *MAS* Makrophagenaktivierungssyndrom, *MBc* Morbus Behçet, *NSAR* nichtsteroidale Antirheumatika, *n.u.* nicht untersucht, *sJIA* systemische juvenile idiopathische Arthritis, *SSm* Schnitzler-Syndrom, *TRAPS* Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom, *uAID* „undifferentiated autoinflammatory disease“

^aZugelassen
^b„Off label“

1–1,5 mg/Tag reicht bei den meisten Patienten zur Prävention von Erkrankungsschüben und der AA-Amyloidose aus [39]. Ist dies nicht der Fall, kann in 0,5-mg-Schritten auf maximal 2,5–3 mg/Tag erhöht werden. Je nach gastrointestinaler Toleranz kann das Medikament unter der Berücksichtigung der Nierenfunktion auf mehrere Einnahmen pro Tag verteilt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen unter einer Colchicinthherapie sind Diarrhö, Konzentrationserhöhung der Transaminasen, Leukopenie und neuromuskuläre Toxizität. Um die genannten Parameter zu überwachen, sollten regelmäßig Laborkontrollen durchgeführt werden.

Wichtig ist, dass mit Colchicin wegen der engen therapeutischen Breite schnell eine toxische, z. T. letale Dosis erreicht wird. Auch wenn schwere Colchicinvergiftungen

sind, sollte eine ausführliche Aufklärung der Patienten erfolgen [6].

Bei Patienten, die eine Colchicinthherapie aufgrund von Nebenwirkungen absetzen müssen oder trotz höchster empfohlener Dosis eine weiterhin bestehende Symptomatik haben (zuzüglich erhöhter laborchemischer Entzündungszeichen und/oder einer erhöhten Gefahr einer Amyloidose), sollten die Therapie eskaliert werden, und IL-1-Rezeptor-Antagonisten sollten zum Einsatz kommen. Sofern die laufende Colchicinmedikation toleriert wird, sollte sie beibehalten und nicht abgesetzt werden.

Als IL-1-Rezeptor-Antagonisten stehen v. a. 2 Medikamente zur Auswahl: Anakinra und Canakinumab. Bei Anakinra handelt es sich um einen rekombinanten IL-1-Rezeptor-Antagonisten, der die Bindung

sowohl von IL-1 α als auch von IL-1 β an den IL-1-Rezeptor hemmt. Es ist der am häufigsten verwendete IL-1-Blocker in der FMF-Behandlung [12]. Bei einer Langzeitanwendung kann es zum Wirkungsverlust kommen; dies stellt eine Indikation für die Umstellung auf Canakinumab dar.

Canakinumab unterscheidet sich von Anakinra dadurch, dass es spezifisch IL-1 β blockiert. Es hat eine längere mittlere Plasmahalbwertszeit, wodurch eine Applikation alle 4 Wochen möglich ist. Die initiale Dosis sollte 150 mg/Monat betragen, kann aber auf 300 mg/Monat gesteigert werden.

» Mit Anakinra erreichten 76,5 % und mit Canakinumab 67,5 % der FMF-Patienten eine klinische Remission

In einem Review [40] wurde der Therapieerfolg von Anakinra und Canakinumab analysiert. Dabei ergab sich, dass mit Anakinra 76,5 % und mit Canakinumab 67,5 % der Patienten mit FMF eine klinische Remission erreichten. Canakinumab wird grundsätzlich alle 4 Wochen s.c. appliziert. Eine seltene Nebenwirkung sind lokale Hautveränderungen. Anakinra wird meistens in einer Dosierung von 100 mg s.c. täglich verabreicht. Sollte die Dosis nicht ausreichen, kann eine Dosiserhöhung erwogen werden. Die Evidenz hierzu ist sehr gering, es gibt jedoch Hinweise auf ein gutes Ansprechen [2].

Die Entscheidung, welcher IL-1-Rezeptor-Antagonist eingesetzt wird, sollte sorgfältig hinsichtlich der Applikationshäufigkeit, der Nebenwirkungen, wie lokalen Hautreaktionen, und des individuellen Ansprechens abgewogen werden. Zu der zeitlichen Verkürzung der Injektionsintervalle während eines akuten Schubs gibt es bisher keine Studien, sie kann aber erwogen werden [14].

Bei Patienten mit persistierenden Arthritiden können unter der Berücksichtigung der renalen Funktion zusätzlich zur Basismedikation nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), lokale Glukokortikoide, Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α)-Antagonisten [32] oder Methotrexat [14] zum Einsatz kommen. Sollten Myalgien im Vordergrund stehen, können die Patienten

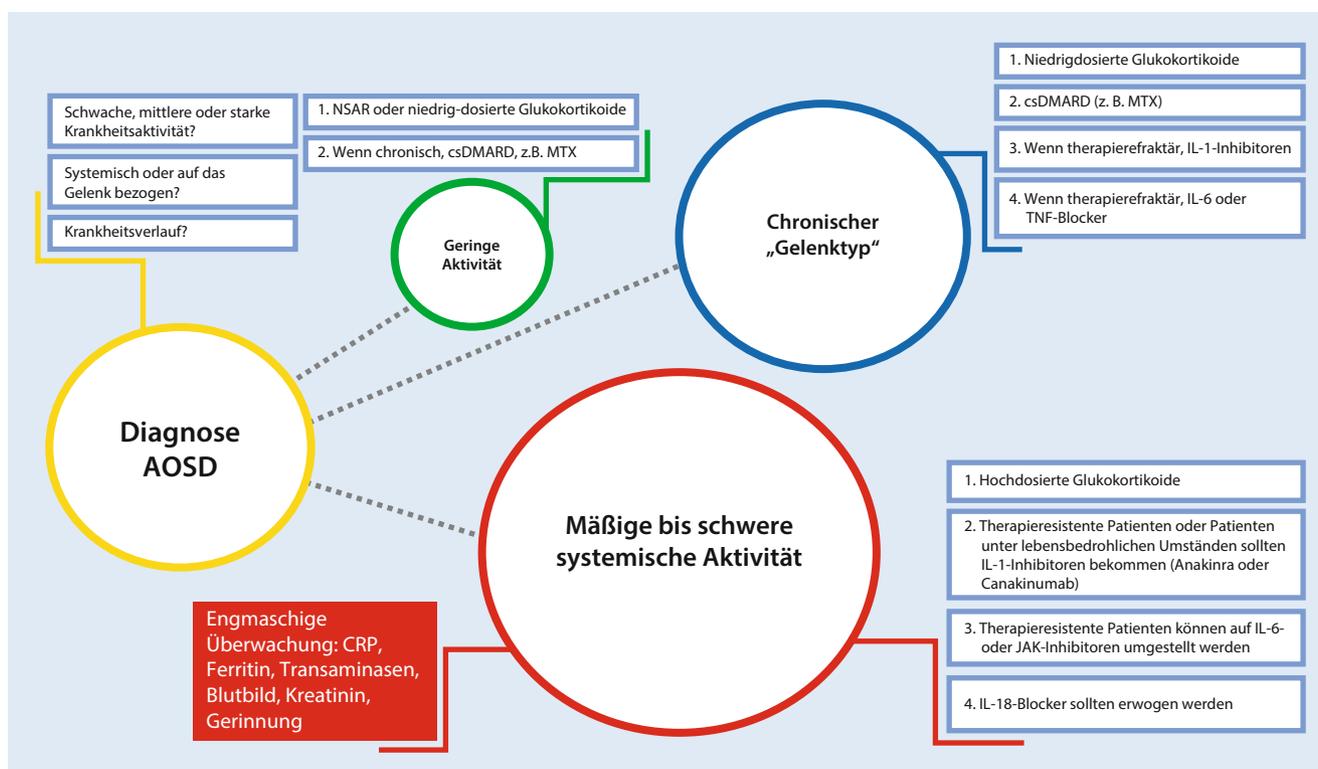


Abb. 3 ▲ Mögliche Strategie für das Therapiemanagement der „adult-onset Still’s disease“ (AoSD, M. Still bei Erwachsenen). Der Durchmesser der Kreise stellt die Herausforderung in der klinischen Praxis dar. CRP C-reaktives Protein, csDMARD „conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs“ (konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika), GC Glukokortikoide, IL Interleukin, JAK Januskinase, MTX Methotrexat, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika, TNF Tumor-Nekrose-Faktor. (Mod. nach Tomaras et al. [38])

von oralen Glukokortikoiden profitieren [22].

Adulte Form der Still-Erkrankung

Pathophysiologie

Die AoSD bezeichnet eine autoinflammatorische Erkrankung, deren Pathogenese bis heute noch nicht vollständig geklärt ist. Zum einen wird eine Assoziation mit Infektionen als Trigger beobachtet, wobei gerade die Abklärung von akuten Infektionen eine wichtige Differenzialdiagnose bei der typischen Konstellation von Fieber, Hautausschlag, Gelenk- und Halsschmerzen sowie erhöhter Akute-Phase-Reaktion mit Leukozyten und generalisierter Lymphadenopathie ist. Als potenzielle Trigger wurden sowohl bakterielle als auch virale Erreger diskutiert, wie Masern-, Epstein-Barr-, Herpesviren und „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2; [24]) sowie Yersinien, Chlamydien und Borrelien [17]. Auch Impfungen, z. B. gegen das Corona-

virus, wurden als Trigger berichtet [26]. Angenommen wird eine über die Aktivierung von „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMP) und „damage-associated molecular pattern molecules“ (DAMP) ausgelöste Immunantwort, die bei Funktionsstörungen der natürlichen Killerzellen (NK) und „T-regulator lymphocytes“ (T_{reg}) zu einer überschießenden Immunaktivierung führt. Zum anderen wurde ein Zusammenhang mit malignen Erkrankungen berichtet, sodass eine gründliche Umfelddiagnostik vor der Diagnosestellung angezeigt ist [13].

Die juvenile (systemische juvenile idiopathische Arthritis, sJIA) und die AoSD weisen große Ähnlichkeiten in der Pathogenese sowie im klinischen Bild auf. Eine besondere Rolle spielen die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms und von CD68⁺-Makrophagen, die zur Synthese von proinflammatorischen IL-1, -6 und -18 beitragen sowie die ebenfalls in die Pathogenese involvierten Akute-Phase-Proteine Ferritin, CRP und die S-100-Proteine [8].

Therapie

Die Therapie des AoSD basiert überwiegend auf empirischen Erfahrungen und nur wenigen kontrollierten klinischen Studien [8]. Es gibt keine einheitlichen Therapieempfehlungen oder Leitlinien. Da zu Pathogenese und klinischen Zeichen des sJIA große Ähnlichkeiten bestehen und es sich nach Expertenmeinung um dieselbe Erkrankung handelt, verwundert es nicht, dass dieselben Therapieansätze wirksam sind [9].

Bei milden und monozyklischen Manifestationen kann der vorübergehende Einsatz von Glukokortikoiden in moderater Dosis ausreichend sein (■ Tab. 1). Der Einsatz von NSAR kann ebenfalls kurzzeitig erfolgen, wobei jedoch mögliche Nebenwirkungen, insbesondere in Kombination mit Glukokortikoiden, zu beachten sind.

Zumeist kommt es jedoch in der Initialphase des AoSD zu moderaten bis schweren entzündlichen Manifestationen mit wiederkehrenden Schüben oder einer chronisch-persistierenden Erkrankung. In

dieser Situation werden Glukokortikoide in hoher Dosis (≥ 1 mg/kgKG) mit einer folgenden schrittweisen Dosisreduktion eingesetzt. In Abhängigkeit vom Verlauf wird eine konventionelle oder biologische Basistherapie initiiert.

Wenn systemische Entzündungszeichen im Vordergrund stehen (insbesondere persistierendes Fieber, hohe Akute-Phase-Reaktion mit Hyperferritinämie), sollte die Indikation für den frühen Einsatz eines dafür zugelassenen IL-1-Blockers geprüft werden. Zur Verfügung stehen mit Anakinra ein IL-1-Rezeptor-Antagonist, der bei Erwachsenen standardmäßig einmal täglich mit 100 mg s.c. verabreicht wird. Weiterhin besteht mit Canakinumab die Zulassung für einen monoklonalen Antikörper gegen IL-1 β nach Versagen von Glukokortikoiden und NSAR [18, 36]. Die Gabe erfolgt körperegewichtsabhängig bis max. 300 mg alle 4 Wochen s.c. Unter diesen gezielten Therapieansätzen können die Erkrankung regelmäßig kontrolliert und die Dosis der Glukokortikoide signifikant reduziert werden. Dennoch sind Komplikationen bis hin zum Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) nicht ausgeschlossen, und es wird eine weitere engmaschige Betreuung mit Monitoring der Krankheitsaktivität und der Verträglichkeit der Biologikatherapie empfohlen. Bei voraussichtlich langfristiger Immunsuppression sollten prophylaktische Maßnahmen wie Impfungen erfolgen.

» Aufgrund der großen Ähnlichkeiten zwischen AoSD und sJIA sind dieselben Therapieansätze wirksam

Wenn muskuloskeletale Manifestationen im Vordergrund stehen, ist der Einsatz von konventionellen Basismedikamenten wie Methotrexat sinnvoll. Beim AoSD besteht ein Risiko für eine erosiv-destruierend verlaufende Arthritis, die z. T. nicht von einer rheumatoiden Arthritis zu unterscheiden ist. Die Langzeittherapie mit Glukokortikoiden ist grundsätzlich durch Nebenwirkungen limitiert, sodass eine glukokortikoidsparende Komedikation mit einem konventionellen oder biologischen Basismedikament erforderlich wird. Nach Versagen von IL-1-Blockern stehen als ein weiterer, in der Klinik bewährter Therapieansatz IL-

6-Rezeptor-Blocker zur Verfügung (Tocilizumab bei sJIA zugelassen, bei AoSD „off label“ oder Sarilumab in beiden Indikationen off label; [15, 16, 31]). Ebenso können TNF- α -Antagonisten bei Gelenkbeteiligung erwogen werden [25, 38].

Die Therapie eines MAS als schwerwiegendste Komplikation des AoSD orientiert sich am Vorgehen bei sHLH und sollte interdisziplinär abgestimmt sein ([5]; ■ Abb. 3).

Monogenetische Fiebersyndrome

Adenosindesaminasedefizienz

Pathophysiologie

Die DADA2 ist eine hereditär bedingte autoinflammatorische Störung. Dem Mangel von ADA2 liegen Mutationen im ADA-Gen auf Chromosom 22 zugrunde, die zu einer Behinderung der Lymphozytenproliferation und damit zu einem schweren Immundefekt führen. Der ADA-Mangel löst außerdem toxische Purinmetaboliten aus. Die Häufigkeit wird mit 1–9 zu 1.000.000 ange-

geben; die Vererbung erfolgt autosomalrezessiv. Beide Geschlechter sind betroffen. Bei etwa 10–15 % der schweren kombinierten Immundefekte liegt ein ADA-Mangel vor [1].

» Patienten mit einem Antikörpermangel sollten auf das Vorliegen einer DADA2 untersucht werden

Bei der DADA2 können neben einer wiederholt auftretenden Vaskulitis mit hämorrhagischem Schlaganfällen auch ein Immunglobulinmangel und eine Neutropenie vorkommen [29]. In einer 2014 publizierten Arbeit von Zhou et al. [42] wiesen 9 von 9 Patienten mit DADA2 Fieber, 8 von 9 eine Livedo racemosa sowie Hinweise auf ischämische Schlaganfälle, 4 von 9 Patienten eine dokumentierte Vaskulitis, 2 von 9 das Bild einer Polyarteriitis nodosa, 3 von 9 Patienten einen hämorrhagischen Schlaganfall sowie 5 von 9 Patienten eine Augenbeteiligung mit transientser periphe-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

	Familiäre Kälteurtikaria	Muckle-Wells-Syndrom	Neonatal beginnende Multisysteminflammationserkrankung
	FCAS	MWS	NOMID/CINCA
Fieber			
Urtikarielles Exanthem			
Asept. Meningitis/Retardierung			
Konjunktivitis, Uveitis			
Sensorineuraler Hörverlust			
Aseptische Arthritis			
Amyloidose			
Schmerzen			
Attacken	12-24 h	1-3 Tage	durchgängig

Abb. 4 ▲ Beschwerden bei Cryopyrin-assoziierten periodischen Fiebersyndromen (CAPS, NLRP3-Erkrankungen). Zusammenstellung der am häufigsten betroffenen Organe und Beschwerden bei den 3 ursprünglich getrennt beschriebenen Krankheitsbildern familiäre Kälteurtikaria (FCAS), Muckle-Wells-Syndrom (MWS) und neonatal beginnende Multisysteminflammationserkrankung (NOMID), die auch als chronisches infantiles neurokutaneoartikuläres (CINCA-)Syndrom bezeichnet wird. Tatsächlich besteht ein Kontinuum von Krankheitsbildern zwischen sporadischen Attacken und einer kontinuierlichen, schweren, im Neugeborenenalter beginnenden Entzündungsaktivität mit vielfältiger Symptomatik. (Mit freundl. Genehmigung, © U. Baumann, alle Rechte vorbehalten)

rer Mononeuritis und Optikusneuritis auf. Bei 6 von 9 Patienten wurde eine Hepatosplenomegalie und bei 3 von 9 ein positiver Antinukleäre-Antikörper(ANA)-Titer beschrieben. Zudem war bei einem Teil der Patienten der IgM-Spiegel im Serum vermindert. In Einzelfällen wurden bei Patienten mit DADA2 eine Glomerulonephritis sowie eine nekrotisierende Pneumonie nachgewiesen. Patienten mit DADA2 weisen eine Immundefizienz des B-Zell-Kompartments auf. Aus diesem Grund sollten Patienten mit einem Antikörpermangel auf die DADA2 untersucht werden.

Therapie

Bei der DADA2 wird die Entzündungsreaktion insbesondere über TNF- α vermittelt und kann mit einem TNF- α -Antagonisten behandelt werden. Der Einsatz von TNF- α -Antagonisten reduziert das Schlaganfallrisiko [4]. Neben den TNF- α -Antagonisten sind therapeutisch zudem das rekombinante ADA2 und Frischplasma hilfreich. Bei Patienten mit schweren hämatologischen Störungen, wie z.B. Zytopenien, sollte jedoch die Stammzelltransplantation erwogen werden [23, 35].

Cryopyrin-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom

Pathophysiologie und klinische Zeichen

Die CAPS beinhalten ein Kontinuum von ursprünglich 3 unabhängig voneinander beschriebenen Krankheitsbildern, die auf aktivitätssteigernde („gain of function“, GOF) Mutationen des *NLRP3*-Gens (frühere Bezeichnung *CIAS1*) zurückgehen und deshalb als Gruppe zusammengefasst werden. Das vom *NLRP3*-Gen kodierte Molekül Cryopyrin (heute meist als NLRP3 bezeichnet) gehört zu den intrazellulären Sensormolekülen, die bakterielle und virale Pathogenmuster (PAMP) und andere chemische Strukturen (DAMP) erkennen. Bei seiner Aktivierung fusioniert NLRP3 mit anderen Molekülen, darunter Pro-Caspase, und aggregiert zu einem Multimer, dem NLRP3-Inflammasom. Dieses spaltet IL-1 in seine aktive Form IL-1 β und aktiviert in ähnlicher Weise auch Caspase. Genetisch bedingte funktionsgesteigerte Varianten des NLRP3 reagieren auf geringfügige oder eine geringere Anzahl von Gefahrensignalen. Die Auslöser der Fieberschübe sind damit oft nicht nachvoll-

ziehbar und meistens keine Infektionen. Die Symptomatik tritt entgegen der Bezeichnung „periodisches Fiebersyndrom“ meist in unregelmäßigen Schüben auf. Das NLRP3-Inflammasom kommt nicht nur in myeloischen Zellen, v.a. Makrophagen, sondern auch in Epithelzellen vor, die damit Teil des angeborenen Immunsystems sind.

Klinisch fallen Patienten, die an einem CAPS leiden, mit einem urtikariellen bis erythematösen Exanthem und mit Fieber auf. Der Schweregrad der Erkrankung wird durch das Alter, ab dem sich die Symptomatik manifestiert, bestimmt. Während sich die familiäre Kälteurtikaria (familiäres kälteassoziiertes Autoinflammationssyndrom, FCAS) und das Muckle-Wells-Syndrom (MWS) während der ersten Lebensdekade manifestieren, sind die von der schwersten Form betroffenen Patienten schon bei Geburt symptomatisch. Diese Variante wird deshalb als neonatal beginnende Multisysteminflammationserkrankung („neonatal onset multisystemic inflammatory disease“, NOMID) bezeichnet. Eine andere gelegentlich noch gebräuchliche Bezeichnung listet die betroffenen Organsysteme auf: chronisches infantiles neurokutaneoartikuläres (CINCA-)Syndrom. Mit der Schwere des Krankheitsbildes verlängert sich die Dauer der Attacken. Bei FCAS dauert der meist durch Kälte ausgelöste urtikarielle Ausschlag 12–48 h und bei dem MWS einen bis 3 Tage, wobei Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen hinzutreten. Die NOMID-Patienten zeigen (unbehandelt) ein dauerhaftes Exanthem. Sie leiden durch eine kontinuierliche Entzündungsaktivität u.a. im Gehirn, in den Gelenken und in der Muskulatur unter erheblichen Schmerzen. Unbehandelt kommt es zu einer aseptischen Meningitis, zerebralen Atrophie, Krampfanfällen und Innenohrtaubheit, zu deformierenden Arthritiden mit Kontrakturen sowie zum vorzeitigen Schluss der Wachstumsfugen. Die chronische Entzündung bedingt eine AA-Amyloidose, bei der besonders die Nieren betroffen sein können. Bei MWS sind die Beschwerden weniger stark ausgeprägt und nicht ständig vorhanden, betreffen aber die gleichen Organsysteme. Auch MWS-Patienten leiden während der Attacken unter Schmerzen. Unbehandelt

erleiden sie Schäden an den gleichen Organen wie die schwerer betroffenen NOMID-Patienten ([33]; **Abb. 4**).

Therapie

Bei den leichter betroffenen Patienten mit FCAS können die Beschwerden meist durch eine Vermeidung der Kälteexposition begrenzt werden. Gelingt dies nicht, oder leiden die Patienten an den schwereren Erkrankungen MWS oder NOMID, ist eine gezielte Therapie mit einem Eingriff in die proinflammatorische Wirkung von IL-1 β erforderlich [27]. Konventionelle Analgetika sind nicht angezeigt: Sie sind wirkungslos, nicht nur in der Symptomkontrolle, sondern sie verhindern auch die Langzeitschäden der Erkrankung nicht.

» Anakinra und Canakinumab erzielen bei CAPS-Patienten eine vollständige Kontrolle der Beschwerden

Mit den zur Behandlung der CAPS-Varianten zugelassenen Wirkstoffen Anakinra und dem IL-1 β -Antikörpers Canakinumab kann bei den Patienten eine vollständige Kontrolle der Beschwerden erreicht werden (**Tab. 1**; [37]). Am schwierigsten zu kontrollieren ist die Inflammation des Zentralnervensystems (ZNS) bei NOMID-Patienten, wozu ggf. höhere Dosierungen erforderlich sind. Hier scheint Anakinra eine bessere Wirkung zu haben. Bei der Dauertherapie muss die Entzündungsaktivität regelmäßig überprüft werden, wozu auch Hörprüfungen zählen. Beide Wirkstoffe werden s.c. verabreicht: Anakinra täglich, Canakinumab alle 8 Wochen [19].

Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom

Erstbeschreibung und Genetik

Das TRAPS ist eine sehr seltene autoinflammatorische angeborene Erkrankung, die durch eine schwerwiegende systemische und Organentzündung gekennzeichnet ist. Da die ersten Familien in Irland beschrieben wurden, hieß es bis zur Entdeckung des Gendefekts 1999 „Hibernian familial fever“ [10].

Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt; dies bedeutet, dass mehr als

ein Fall in derselben Familie beobachtet werden kann. Ursache der Erkrankung sind Mutationen im Gen „*TNF receptor superfamily member 1A*“ (*TNFRSF1A*) auf Chromosom 12p13.2, das für den zellmembran-gebundenen Rezeptor TNFR1 (auch TNFR p55) codiert. Die Bindung von TNF- α an den Rezeptor führt u.a. zur Zytokinsekretion, zur Aktivierung von Leukozyten und zu Fieber. Bis 2020 wurden 170 Genmutationen nachgewiesen, davon wurden 99 als pathogen klassifiziert [10].

Epidemiologie

Das Manifestationsalter reicht von der frühen Kindheit bis weit in das Erwachsenenalter. Die Inzidenz ist sehr niedrig und beträgt bei deutschen Kindern laut einer Untersuchung der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED), die von 2003 bis 2006 an 370 Kinderkliniken und 23 Genetiklaboren durchgeführt wurde, 5,6 Fälle/10⁷ Personenjahre. Dies korrespondiert mit nur 6 bis 10 neu diagnostizierten betroffenen Kindern und Jugendlichen <16 Jahre pro Jahr in Deutschland [21].

Klinische Zeichen und Pathophysiologie

Klinisches Leitsymptom des TRAPS sind rezidivierende Fieberschübe, die eine bis 4 Wochen andauern können und in unregelmäßigen Abständen auftreten. Sie werden von heftigen Bauchschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen sowie starken Muskelschmerzen, die den Stamm und die oberen Gliedmaßen betreffen, begleitet. Bei vielen Patienten tritt gleichzeitig am Stamm ein erythematöser schmerzhafter Hautausschlag auf, der sich auf die Extremitäten ausbreitet. An den Augen zeigt sich meistens eine Konjunktivitis.

Im Erwachsenenalter nimmt die Krankheit einen wechselnden und eher subchronischen Verlauf, der durch Bauchschmerzen, Myalgien und Gelenkschmerzen mit oder ohne Fieber gekennzeichnet ist. Insbesondere während der Krankheitsschübe lassen sich hohe Entzündungswerte wie CRP und Serum-Amyloid A im Labor nachweisen. Langfristig besteht für Patienten nach einem jahrelangen Krankheitsverlauf die Gefahr einer AA-Amyloidose mit konsekutiver Niereninsuffizienz. Sie tritt bei bis zu 15% der TRAPS-Patienten auf [34].

Therapie

Eine Standardtherapie des TRAPS gibt es nicht. Glukokortikoide führen zur Besserung der Symptome, aber nicht zur Verringerung der Krankheitsschübe. Zunächst wurden TNF- α -Antagonisten (Etanercept) als vielversprechend angesehen, Studien zeigten in den Folgejahren aber enttäuschende Ergebnisse. Seit Mai 2017 ist der Interleukin-1 β -Inhibitor Canakinumab zur Behandlung des TRAPS zugelassen (**Tab. 1**). Zahlreiche Studien weisen auf einen sicheren und effektiven Einsatz von Canakinumab bei TRAPS hin.

Amyloid-A-Amyloidose – Risiko bei autoinflammatorischen Erkrankungen

Bei der AA-Amyloidose handelt es sich um eine lebenszeitverkürzende, gravierende Folgeerkrankung periodischer Fiebererkrankungen, die aufgrund von rezidivierenden Entzündungsreaktionen zu einer erhöhten Amyloid-A-Synthese mit konsekutiver Ablagerung in Geweben und Organen führt. Die AA-Amyloidose ist die zweithäufigste Amyloidose. Der Wegbereiter dieser Amyloidoseform ist das HDL3-assoziierte Apolipoprotein Serum-Amyloid-A-Protein (SAA), ein Akute-Phase-Protein. Das SAA wird im Entzündungsprozess in der Leber produziert [20]. Vor allem homo- und heterozygote M694V-Mutationsvarianten des *MEFV*-Gens wurden mit einem erhöhten AA-Amyloidose-Risiko bei Patienten mit FMF beschrieben [30].

Bei der AA-Amyloidose ist eine schrittweise Diagnostik anzuraten [11]. Wenn eine Amyloidose vermutet wird, sollte im ersten Schritt die histologische Sicherung erfolgen. Im zweiten Schritt muss der Typ des Amyloids vom Pathologen ermittelt werden. In der Folge sollte sich eine gewissenhafte Evaluation im Hinblick auf das Ausmaß der betroffenen Organe anschließen.

Eine Nierenbeteiligung im Rahmen der AA-Amyloidose zeigt sich früh durch eine Proteinurie, die sich im Verlauf zu einem nephrotischen Syndrom entwickeln kann und in über 90% aller Fälle im Nierenversagen endet [28]. Die Albuminurie ist meist das erste Zeichen für eine AA-Amyloidose. Aus diesem Grund sollten bei Patienten mit periodischen Fiebersyndrom

men regelmäßig Urinalysen mit Protein- und Albuminquantifizierung durchgeführt werden.

Fazit für die Praxis

- Die Gruppe der autoinflammatorischen Fiebererkrankungen umfasst klassische monogenetische Erkrankungen und inzwischen auch nichthereditäre Fiebersyndrome.
- Als Kardinalsymptom treten rezidivierende Fieberschübe, begleitet von Entzündungszeichen, auf.
- Therapeutische Basis des familiären Mittelmeerfiebers ist Colchicin. Bei Intoleranz oder therapierefraktären Patienten bieten Interleukin-1-Antagonisten neue Behandlungsoptionen.
- Die adulte Form der Still-Erkrankung weist große Ähnlichkeiten zur systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis auf, daher sind dieselben therapeutischen Ansätze wirksam.
- Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) vermittelt die Entzündungsreaktion bei Adenosin-desaminasedefizienz, deshalb wird mit einem TNF- α -Antagonisten behandelt.
- Anakinra und Canakinumab erzielen eine vollständige Kontrolle der Beschwerden bei Cryopyrin-assoziierten periodischen Fiebersyndromen.
- Glukokortikoide führen zur Symptomverbesserung bei Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-1-assoziiertem periodischem Fiebersyndrom, nicht aber zur Verringerung der Krankheitsschübe. Seit Mai 2017 ist Canakinumab zur Behandlung zugelassen. Zahlreiche Studienergebnisse weisen auf den sicheren und effektiven Einsatz hin.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Annette Doris Wagner

Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Ambulanz für seltene entzündliche Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland
Wagner.Annette@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Pankow, E. Feist, U. Baumann, M. Kirschstein, G.-R. Burmester und A.D. Wagner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

What is confirmed in the treatment of autoinflammatory fever diseases?

In the last 20 years the clarification of monogenic periodic febrile diseases has led to the independent concept of autoinflammation. In this heterogeneous group polygenic complex diseases are also now included. The spectrum of symptoms is continuously growing. The main difference to autoimmunity is an excessive activation of the innate immune system without formation of autoantibodies or antigen-specific T-cells. The cardinal symptom is recurrent fever episodes accompanied by signs of inflammation, which in the periodic manifestations alternate with intervals of general well-being. The classical monogenic diseases are also known as hereditary recurrent fever (HRF). Examples are familial Mediterranean fever (FMF), cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), tumor necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS), adenosine deaminase 2 (ADA2) deficiency and mevalonate kinase deficiency (MKD, hyper-IgD syndrome). The polygenic diseases are also known as nonhereditary fever syndromes. These include adult-onset Still's disease (AoSD), Adamantiades-Behçet disease, the PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) and gouty arthritis. All autoinflammatory fever syndromes are accompanied by a long-term risk of development of amyloid A amyloidosis, depending on the individual severity and treatment success. In some diseases severe complications can sometimes occur.

Keywords

Familial Mediterranean fever · Adult-onset Still's disease · Hereditary periodic fever syndromes · Autoinflammation · Inflammationopathies

Literatur

1. Orphanet (2013) Immundefekt, kombinierter schwerer, durch Adenosin-Desaminase-Mangel
2. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U et al (2018) Nationwide experience with off-label use of interleukin-1 targeting treatment in familial mediterranean fever patients. *Arthritis Care Res* 70:1090–1094
3. Ben-Chetrit E, Touitou I (2009) Familial mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 61:1447–1453
4. Caorsi R, Penco F, Grossi A et al (2017) ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarthritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Ann Rheum Dis* 76:1648–1656
5. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV (2019) Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology* 58:5–17
6. Diesinger C, Schriever J (2017) Colchicin – gut informieren, vorsichtig dosieren. *Bull Arzneimittelsich* 4:15–23
7. Dinarello CA (2005) Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 201:1355–1359
8. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B (2018) Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol* 14:603–618
9. Feist E, Quartier P, Fautrel B et al (2018) Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol* 36:668–675
10. Gaggiano C, Vitale A, Obici L, Merlini G, Soriano A, Viapiana O, Cattalini M, Maggio MC, Lopalco G, Montin D, Jaber MA, Dagna L, Manna R, Insalaco A, Piga M, La Torre F, Berlingiero V, Gelardi V, Ciarcia L, Emmi G, Ruscitti P, Caso F, Cimaz R, Hernández-Rodríguez J, Parronchi P, Sicignano LL, Verrecchia E, Iannone F, Sota J, Grosso S, Salvarani C, Frediani B, Giacomelli R, Mencarelli MA, Renieri A, Rigante D, Cantarini L. (2020) Clinical features at onset and genetic characterization of pediatric and adult patients with TNF-alpha receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): a series of 80 cases from the AIDA network. *Mediators Inflamm*. <https://doi.org/10.1155/2020/8562485>
11. Hazenberg BP, van Rijswijk MH (1994) Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 8:661–690
12. Hentgen V, Vinit C, Fayand A et al (2020) The use of interleukin-1 inhibitors in familial mediterranean fever patients: a narrative review. *Front Immunol* 11:971. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00971>
13. Hoffeinz K, Schett G, Manger B (2016) Adult onset Still's disease associated with malignancy - cause or coincidence? *Semin Arthritis Rheum* 45:621–626
14. Kallinich T, Blank N, Braun T et al (2019) Evidence-based treatment recommendations for familial Mediterranean fever. A joint statement by the society for pediatric and adolescent rheumatology and the German society for rheumatology. *Z Rheumatol* 78:91–101
15. Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K et al (2018) Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis* 77:1720–1729
16. Kaneko Y, Takeuchi T (2021) Interleukin-6 inhibition: a therapeutic strategy for the management of adult-onset Still's disease. *Expert Opin Biol Ther*. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1942832>
17. Kedor C, Feist E (2017) Adult-onset Still's disease: new developments in diagnostics and treatment. *Akt Rheumatol* 42:37–45
18. Kedor C, Listing J, Zernicke J et al (2020) Canakinumab for treatment of adult-onset Still's disease to achieve reduction of arthritic manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind,

- placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis* 79:1090–1097
19. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT et al (2020) Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open* 6(2):e1227. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001227>
 20. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA et al (2007) Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 356:2361–2371
 21. Lainka E, Neudorf U, Lohse P et al (2009) Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Rheumatology (Oxford)* 48:987–991
 22. Langevitz P, Zemer D, Livneh A et al (1994) Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 21:1708–1709
 23. Lee PY, Kellner ES, Huang Y et al (2020) Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *J Allergy Clin Immunol* 145:1664–1672.e10
 24. Leone F, Cerasuolo PG, Bosello SL et al (2021) Adult-onset Still's disease following COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol* 3:e678–e680
 25. Ma Y, Meng J, Jia J et al (2021) Current and emerging biological therapy in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 60:3986–4000
 26. Magliulo D, Narayan S, Ue F et al (2021) Adult-onset Still's disease after mRNA COVID-19 vaccine. *Lancet Rheumatol* 3:e680–e682
 27. Malcova H, Strizova Z, Milota T et al (2020) IL-1 inhibitors in the treatment of monogenic periodic fever syndromes: from the past to the future perspectives. *Front Immunol* 11:619257
 28. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I et al (2009) Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol* 27:621–668
 29. Meyts I, Aksentijevich I (2018) Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *J Clin Immunol* 38:569–578
 30. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV et al (2015) Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 35:1257–1261
 31. Njonnou SRS, Soyfoo MS, Vanderghyest FA (2019) Efficacy of sarilumab in adult-onset Still's disease as a corticosteroid-sparing agent. *Baillieres Clin Rheumatol* 58:1878–1879
 32. Ozen S, Demirkaya E, Erer B et al (2016) EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 75:644–651
 33. Rodriguez-Smith J, Lin YC, Tsai WL et al (2017) Cerebrospinal fluid cytokines correlate with aseptic meningitis and blood-brain barrier function in neonatal-onset multisystem inflammatory disease: central nervous system Biomarkers in neonatal-onset Multisystem inflammatory disease correlate with central nervous system inflammation. *Arthritis Rheumatol* 69:1325–1336
 34. Savic S, Dickie LJ, Battellino M et al (2012) Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes/autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol* 24:103–112
 35. Schepp J, Proietti M, Frede N et al (2017) Screening of 181 patients with antibody deficiency for deficiency of adenosine deaminase 2 sheds new light on the disease in adulthood. *Arthritis Rheumatol* 69:1689–1700
 36. Sfriso P, Bindoli S, Doria A et al (2020) Canakinumab for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Rev Clin Immunol* 16:129–138
 37. Sibley CH, Plass N, Snow J et al (2012) Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum* 64:2375–2386
 38. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T et al (2021) Adult-onset still's disease: clinical aspects and therapeutic approach. *J Clin Med* 10:733
 39. Tufan A, Lachmann HJ (2020) Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci* 50:1591–1610
 40. van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE et al (2016) Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics* 10:75–80
 41. Zemer D, Pras M, Sohar E et al (1986) Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 314:1001–1005
 42. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK et al (2014) Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 370:911–920

Machen Sie sich fit mit dem „Facharzt-Training Innere Medizin“!

Bereiten Sie sich auf die Facharztprüfung vor oder möchten Sie Ihr fachspezisches Wissen mit typischen Fallbeispielen aus der Inneren Medizin auffrischen? Dann sind die Sonderhefte von *Der Internist* „Facharzt-Training Innere Medizin“ genau das Richtige für Sie.



Sie finden in diesen Heften:

- Typische, alltagsnahe Fallbeispiele, systematisch und aktuell aufbereitet mit Prüfungsfragen und deren Antworten
- Kompaktes Wissen aus allen Fachbereichen der Inneren Medizin
- Sonderheft 1, 2, 3 und 4 sind erhältlich, weitere Sonderhefte folgen in Kürze
- Von Expertinnen und Experten für Sie geplant, geschrieben und begutachtet
- Herausgegeben vom wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Bestellen Sie die Sonderhefte „Facharzt-Training Innere Medizin“ unter dem Aktionscode C0019640 bei Marie-Luise.Witschel@springer.com.
(1 Sonderheft 44 EUR, Paketpreis 2 Sonderhefte 75 EUR, Paketpreis 3 Sonderhefte 99 EUR, Paketpreis 4 Sonderhefte 125 EUR)