

# DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER INTERLEUKIN-1-VERMITTELTEN AUTOINFLAMMATORISCHEN SYNDROME CAPS, HIDS/MKD UND TRAPS

---

**Prof. Dr. med. Norbert Blank**  
Universitätsklinikum Heidelberg

**Dr. med. Tatjana Welzel**  
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Schweiz

**VNR: 2760909012332870017 | Gültigkeit: 19.12.2022 – 19.12.2023**

## 1 EINLEITUNG

Autoinflammatorische Syndrome (*Autoinflammatory Diseases*, AID) bilden eine Gruppe heterogener Erkrankungen, bei denen es durch Dysregulation des angeborenen Immunsystems zu einer systemischen, Zytokin-vermittelten Entzündungsreaktion kommt. AID sind durch das regelmäßige oder unregelmäßige Auftreten von gleichartigen zum Teil selbstlimitierenden Entzündungsschüben gekennzeichnet. Die charakteristischen klinischen Symptome von AID können zum Beispiel repetitive Fieberepisoden, Bauchschmerzen, Entzündungen der Augen, Hautausschläge, Muskelschmerzen und Gelenkentzündungen umfassen. Bislang sind mehr als 30 verschiedene AID bekannt, die häufig monogenetisch vererbt werden [Infevers Online Database 2022, Marino et al. 2019]. Anhand des Pathomechanismus können AID in verschiedene Gruppen unterteilt werden, wie zum Beispiel in (1) Interleukin-(IL)-1-vermittelte Erkrankungen, (2) Interferon-Typ-1-vermittelte Erkrankungen, (3) NF- $\kappa$ B- (*Nuclear-Factor-Kappa-Light-Chain-Enhancer-of-Activated-B-Cells*-) vermittelte Erkrankungen und (4) Erkrankungen mit unklarer Genese [Kallinich et al. 2020].

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist die häufigste IL-1-vermittelte Erkrankung. Ebenfalls zu nennen sind die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS), auch bekannt als *NLRP3*-assoziierte AID

(*NLRP3*-AID). Sie stellen ein Krankheitsspektrum mit milden, moderaten und schweren klinischen Phänotypen dar [Kile und Rusk 1940, Lorber 1973, Muckle und Wells 1962]. Weitere IL-1-vermittelte Erkrankungen sind das Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS) [McDermott et al. 1997, Williamson et al. 1982] und das Hyper-Immunglobulin-D-Syndrom/Mevalonatkinase-Defizienz (HIDS/MKD). Beim HIDS ist meistens noch eine geringe Restaktivität der Mevalonatkinase (MVK) vorhanden. Bei der schwersten Ausprägung, der Mevalonazidurie (MA), kann jedoch keine MVK-Aktivität mehr nachgewiesen werden [Berger et al. 1985]. Anhand des Alters bei Erstmanifestation, der Dauer der Schübe und der Kombination der einzelnen Symptome kann eine Differenzierung zwischen den einzelnen IL-1-vermittelten AID erfolgen.

Da AID zu den seltenen Erkrankungen zählen und die Diagnosestellung oft nicht einfach ist, haben viele Betroffene einen langen Leidensweg mit unzähligen Besuchen bei Fachärzt\*innen, Warten auf Termine, diagnostischen Untersuchungen, chirurgischen Eingriffen und Fehldiagnosen [Hausmann et al. 2018]. Mitunter vergehen viele Jahre, bis die richtige Diagnose gestellt wird [Toplak et al. 2012] und eine effektive Therapie eingeleitet werden kann.

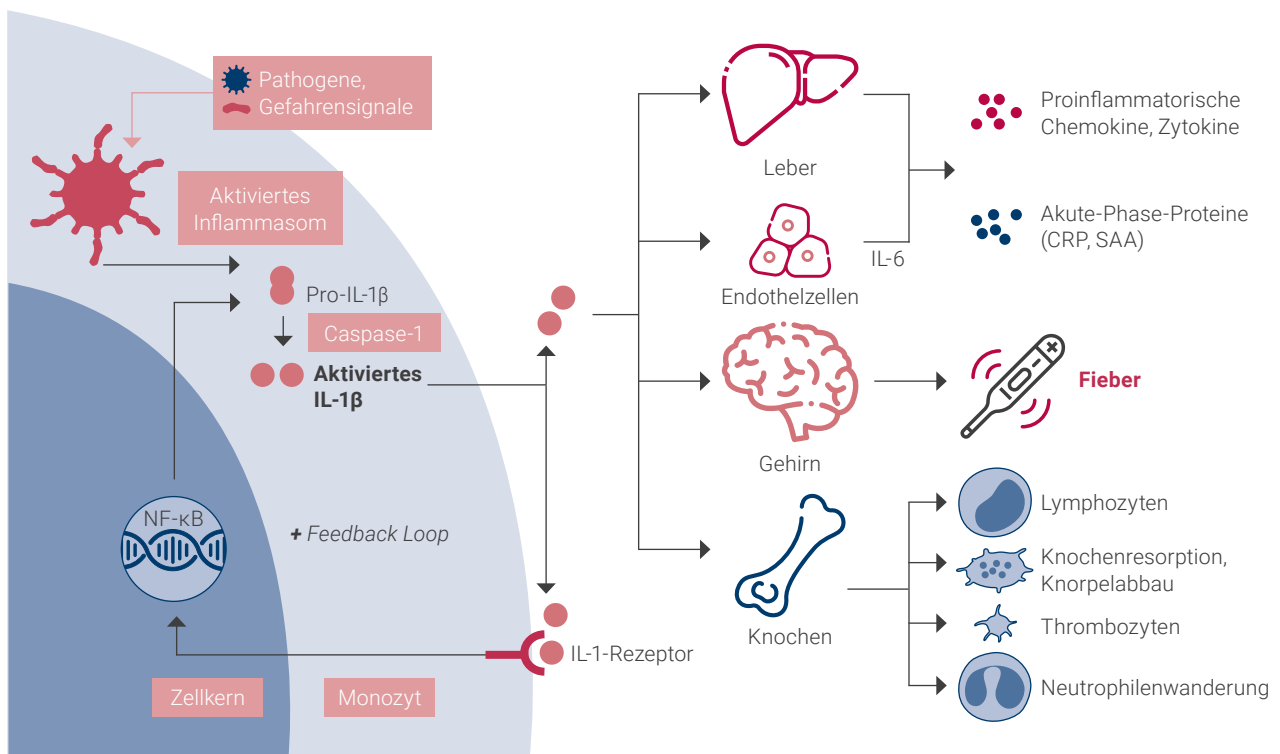
Ziel dieser CME ist es daher, einen Überblick über die häufigen Vertreter der insgesamt seltenen IL-1-vermittelten AID abseits vom FMF zu geben. Hierbei soll im Folgenden näher auf das CAPS, HIDS/MKD und TRAPS eingegangen werden. Da eine frühe Diagnosestellung wichtig ist, um eine gezielte Therapie einleiten zu können,

die die Morbidität und Mortalität der Betroffenen reduziert, wird neben einer kurzen Beschreibung der Pathomechanismen schwerpunktmäßig auf die klinischen und laborchemischen Charakteristika und möglichen Differenzialdiagnosen eingegangen. Darüber hinaus werden verfügbare Therapieoptionen vorgestellt.

## 2 PATHOGENESE

Bei CAPS, HIDS/MKD und TRAPS kommt der übersteigerten Freisetzung von IL-1 eine große Rolle zu (Abbildung 1). In Folge einer übermäßigen Freisetzung von IL-1 $\beta$  können verschiedene Entzündungsreaktionen vermittelt werden durch (1) die Stimulierung der Produktion und Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen der Leber aufgrund direkter Effekte oder Stimulation der IL-6-Produktion in Endothelzellen, (2) die Induktion von Fieber über das thermoregulatorische Zentrum im Hypothalamus, (3) die Mo-

dulation des Knochenstoffwechsels sowie (4) eine verstärkte Proliferation und Aktivierung von Lymphozyten, Neutrophilen und Thrombozyten. Durch positive Rückkopplungsmechanismen, wie die Bindung an den IL-1-Rezeptor auf Monozyten und Makrophagen, wird die weitere IL-1 $\beta$ -Bildung angeregt. Auch kommt es zur Aktivierung des NF- $\kappa$ B-Signalwegs, der zu einer Hochregulierung der Transkription der IL-1 $\beta$ -mRNA und einer gesteigerten IL-1 $\beta$ -Produktion führt [Lachmann et al. 2011].



**Abbildung 1:** Ursache und Wirkung der übersteigerten IL-1 $\beta$ -Produktion; modifiziert nach [Lachmann et al. 2011].

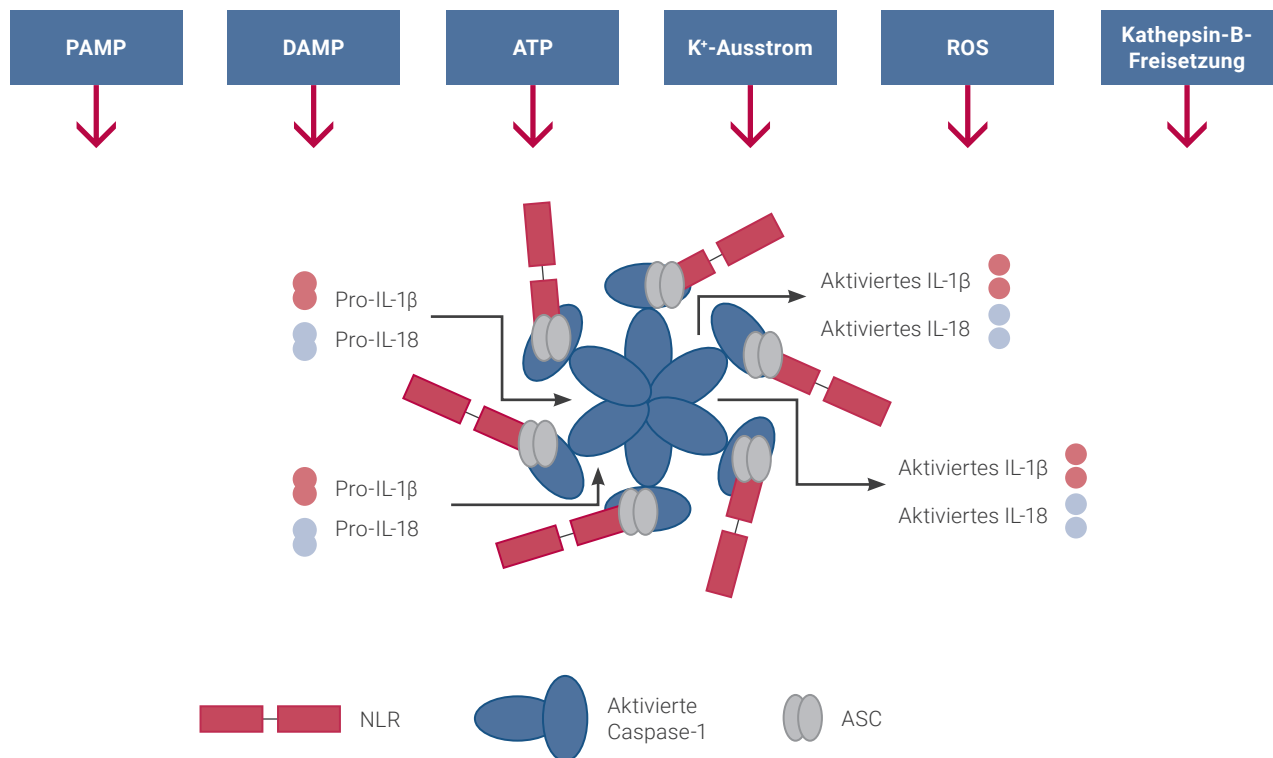
CRP: C-reaktives Protein; IL: Interleukin; NF- $\kappa$ B: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells; SAA: Serumamyloid A

## CAPS

Das CAPS ist ein Krankheitsspektrum bestehend aus Phänotypen mit verschiedenen Schweregraden: (1) den milden Phänotypen, auch bekannt als *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome* (FCAS), (2) den moderaten Phänotypen, auch bekannt als Muckle-Wells-Syndrom (MWS), und (3) den schweren Phänotypen, auch bekannt als *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease* (NOMID) oder *Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome* (CINCA). CAPS kann durch pathogene *Gain-of-Function*-Varianten im *NLRP3*-Gen (*NLRP3: Nucleotide-Binding and Oligomerization Domain [NOD] Leucine-Rich Repeat Pyrin 3*) verursacht werden, von denen bislang 240 bekannt sind [Infevers Online Database 2022, Sarrauste de Menthière et al. 2003]. Die Zahl bekannter somatischer Mosaiken wird derzeit mit 35 beziffert [Labrousse et al. 2018]. *NLRP3* codiert für das Protein

*NLRP3* (Cryopyrin). Pathogene Varianten führen zu verändertem *NLRP3*, so dass es zu einer konstitutiven Aktivierung des *NLRP3*-Inflammasoms kommt [Cordero et al. 2018].

Das *NLRP3*-Inflammasom aktiviert die Protease Caspase-1. Diese spaltet die Vorläuferproteine Pro-IL-18 und Pro-IL-1 $\beta$  in ihre biologisch aktiven Formen IL-18 und IL-1 $\beta$ . Es wird angenommen, dass u. a. *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMP), *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP) und extrazelluläres Adenosintriphosphat (ATP) das *NLRP3*-Inflammasom aktivieren können, indem sie die intrazelluläre Kaliumionen-Konzentration und die zytosolische Freisetzung von lysosomalen Kathepsinen sowie mitochondrialen Schäden induzieren, wodurch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) angeregt wird (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** NLRP3-Inflammasom-Aktivierung; modifiziert nach [Cordero et al. 2018].

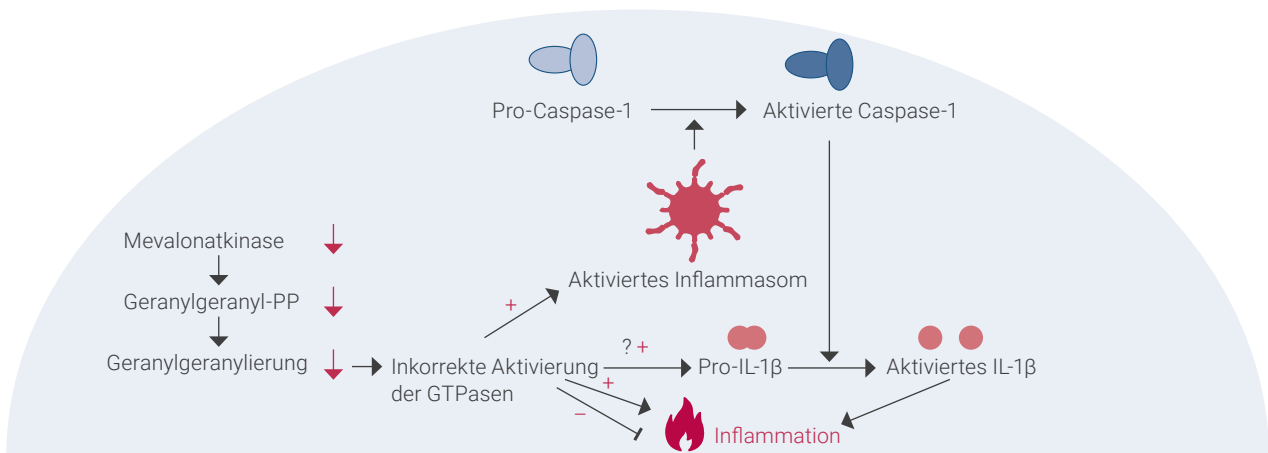
ASC: *Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing a CARD*; ATP: Adenosintriphosphat; CARD: *C-terminal Caspase Recruitment Domain*; DAMP: *Damage-Associated Molecular Pattern*; IL: Interleukin; NLR: NOD-ähnlicher Rezeptor; NOD: Nukleotid-bindende Oligomerisationsdomäne; PAMP: *Pathogen-Associated Molecular Pattern*; ROS: reaktive Sauerstoffspezies

## HIDS/MKD

Die HIDS/MKD entsteht durch autosomal-rezessive *Loss-of-Function*-Varianten in beiden Allelen des *MVK*-Gens, die je nach Sequenzvariante in einem partiellen bis vollständigen Funktionsverlust der *MVK* resultieren können [Drenth et al. 1999, Houten et al. 1999a]. Bislang wurden etwa 276 Sequenzvariationen beschrieben, von denen etwas mehr als die Hälfte wahrscheinlich pathogen oder sicher pathogen sind [Infevers Online Database 2022, Sarrauste de Menthière et al. 2003, Van Gijn et al. 2018]. Der Schweregrad der Erkrankung hängt maßgeblich von der verbliebenen *MVK*-Restaktivität ab [Mandey et al. 2006]. Beim HIDS, der phänotypisch milderen Form der MKD, beträgt diese in Fibroblasten von Erkrankten je nach vorhandenen pathogenen Allelen in der Regel 1 – 28 % im Vergleich zu gesunden Kontrollen [Cuisset et al. 2001, Drenth et al. 1999]. Die *MVK*-Variante V337I ist pathognomonisch für das HIDS. Die schwerwiegendere MA ist durch einen nahezu vollständigen Funktionsverlust der *MVK* gekennzeichnet; die Enzymaktivität liegt oft unter der Nachweisgrenze [Hoffmann et al. 1993, Houten et al. 1999b].

Die *MVK* ist das Schlüsselenzym des Mevalonat-Biosyntheseweges, der in der Bildung von Cholesterol und nicht steroidalen Isoprenoiden mündet. Funktionseinschränkungen der *MVK* führen zu einem Mangel an Isoprenoid-Endprodukten und defekter Protein-Prenylierung/Geranylgeranylierung mit Akkumulation von Mevalonsäure. Dies wirkt sich auf die Funktion von verschiedenen GTPasen aus [McTaggart 2006]. Durch gestörte Folgeaktivierungen kommt es zur Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen, gesteigerter Pyrin-Expression und Pyrin-Inflammasom-Aktivierung (Abbildung 3) [Akula et al. 2016, Park et al. 2016, Politiek und Waterham 2021]. Daneben wird auch eine Beteiligung des NLRP3-Inflammasoms angenommen [Skinner et al. 2019].

Eine mögliche Erklärung für das episodische Auftreten der entzündlichen Symptome bei HIDS-Patient\*innen könnte die Temperaturempfindlichkeit der *MVK*-Enzymaktivität sein [Houten et al. 2002]. Trigger wie Fieber, Sport, Stress oder Infektionen können Krankheitsschübe durch eine weitere Abnahme der *MVK*-Restaktivität mit den oben beschriebenen weiteren Pathomechanismen auslösen.



**Abbildung 3:** Pathogenetische Mechanismen bei HIDS/MKD; modifiziert nach [Politiek und Waterham 2021].

IL: Interleukin; PP: Pyrophosphat

## TRAPS

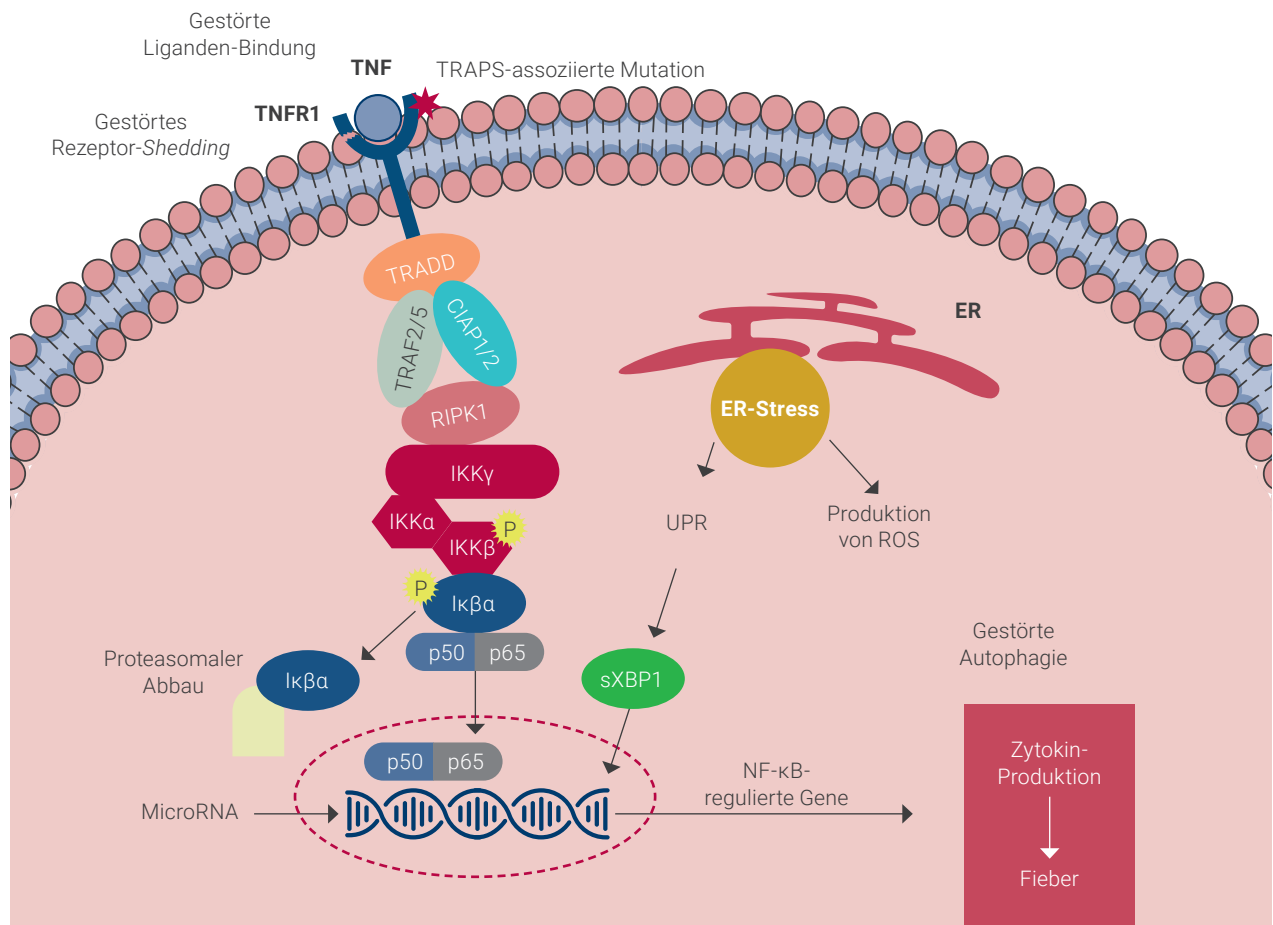
Als Krankheitsursache von TRAPS gelten autosomal-dominant vererbte Varianten im *TNFRSF1A*-Gen, welches für den Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1 (TNFR1) codiert [McDermott et al. 1999]. Zudem können *De-novo*-Varianten und auf postzygotischen Mutationen basierende somatische Mosaik bei

einigen Patient\*innen krankheitsursächlich sein [Hoffman und Broderick 2017, Kontzias et al. 2019]. Bis dato wurden 43 pathogene und 56 weitere wahrscheinlich pathogene Varianten im *TNFRSF1A* identifiziert [Infevers Online Database 2022, Sarrauste de Menthière et al. 2003]. TNFR1 wird auf der Oberfläche zahlreicher Gewebe konstitutiv exprimiert. Er

moduliert unter anderem die Immunantwort, vermittelt die TNF-bedingte Apoptose und induziert Entzündungsreaktionen. Die entsprechenden proapoptischen wie auch NF- $\kappa$ B-regulierten Signalwege werden durch die TNF-bedingte Trimerisierung von TNFR1 aktiviert.

Im mutierten TNFR1 kann es zur Zerstörung der Disulfid- und Wasserstoffbrücken kommen, was Veränderungen der Rezeptorstruktur und der Ligandenbindung zur Folge hat. Für die Pathogenese werden vereinfacht folgende Mechanismen angenommen: liganden-unabhängige Aktivierung von TNFR1, beeinträchtigte Rezeptor-Shedding (lösliche Rezeptoren fangen TNF- $\alpha$  ab und hemmen die Entzündungsreaktion durch kompetitive Rezeptorblockade), Akkumulation von TNFR1 im endoplasmatischen

Retikulum mit gestörter Apoptose, Hochregulation der *Unfolded Protein Response* (UPR), dysregulierte Bildung mitochondrialer reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), gesteigerte Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms, vermehrte Zytokinausschüttung, anhaltende *Mitogen-Activated-Protein-Kinase*-(MAPK)-Aktivierung und Aktivierung von NF- $\kappa$ B und IL-1 $\beta$ -Sekretion [Bulua et al. 2011, Dickie et al. 2012, Lobito et al. 2006, McDermott et al. 1999, Negm et al. 2019, Yousaf et al. 2005]. Weiterhin werden eine Aktivierung des Inositol-abhängigen Enzyms 1 (IRE-1) und Hyperresponsivität gegenüber Lipopolysacchariden durch selektive Degradation von microRNA als Pathomechanismen diskutiert [Harrison et al. 2018]. IL-1 $\beta$  wird dabei eine zentrale Rolle als Mediator der systemischen Entzündung bei TRAPS zugeschrieben [Dinarello und van der Meer 2013] (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Möglicher Pathomechanismus bei TRAPS; modifiziert nach [Cudrici et al. 2020].

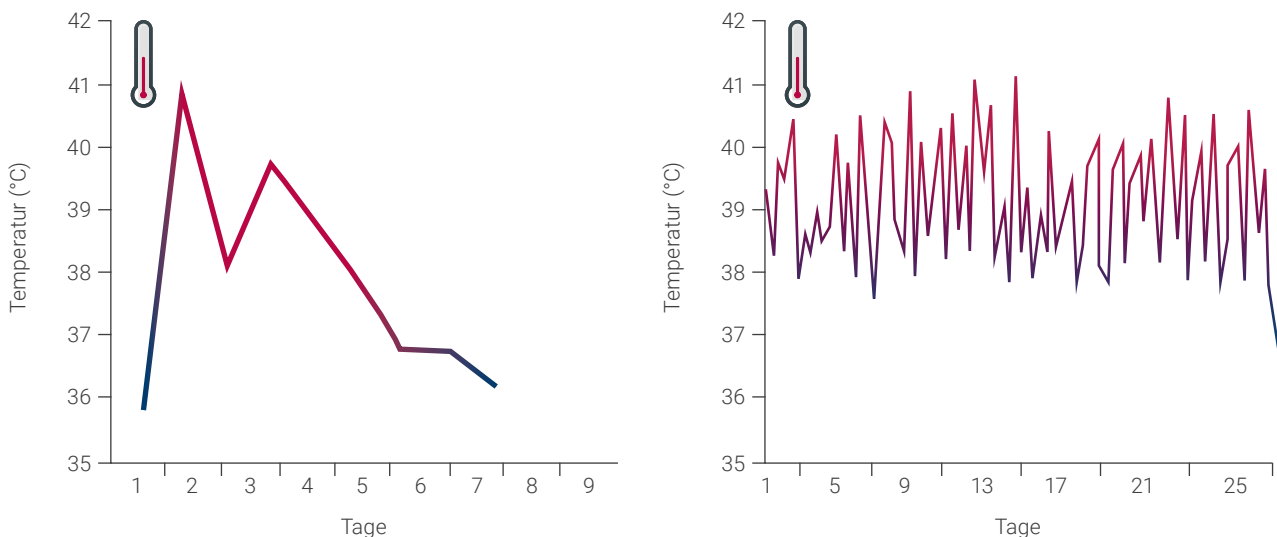
CIAP1/2: zellulärer Inhibitor der Apoptose; ER: endoplasmatisches Retikulum; IKK: Inhibitor der I $\kappa$ B-Kinase; NF- $\kappa$ B: *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells*; P: Phosphatgruppe; p50/p65: NF- $\kappa$ B-Untereinheiten; RIPK1: Rezeptor-interagierende Serin/Threonin-Protein-Kinase 1; ROS: reaktive Sauerstoffspezies; sXBP1: aktiviertes X-Box-bindendes Protein 1; TNF: Tumornekrosefaktor; TNFR1: Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1; TRADD: TNF-Rezeptor-1-assoziierte Todesdomäne; TRAF2/5: TNF-Rezeptor-assoziiierter Faktor 2 und 5; UPR: *Unfolded Protein Response*

### 3 KLINIK

Zu den Charakteristika der IL-1-vermittelten AID zählen wiederkehrende Fieberepisoden variabler Länge (vgl. Abbildung 5) und/oder Entzündungen der Augen, der Haut, der serösen Häute, des Bewegungsapparats, des zentralen Nervensystems und der inneren Organe [Lachmann 2017]. Diese Symptome sind mit laborchemisch erhöhten Entzündungswerten (Serumamyloid A [SAA]; C-reaktivem Protein [CRP]; Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG] etc.) gekoppelt [Lachmann 2017]. IL-1-vermittelte AID können dabei schubweise

verlaufen oder mit dauerhaften Symptomen oder einer subklinisch/laborchemisch persistierenden Entzündung einhergehen.

Auch wenn Entzündungsschübe von IL-1-vermittelten AID oft mit Fieber einhergehen, können Patient\*innen im Schub lediglich subfebrile Temperaturen aufweisen oder auch afebril sein. Im Folgenden werden die klinischen Bilder des CAPS, der HIDS/MKD und des TRAPS detailliert beschrieben.



**Abbildung 5:** Verlauf der Fieberepisoden bei IL-1-vermittelten AID am Beispiel von HIDS/MKD (links) und TRAPS (rechts); modifiziert nach [Drenth und van der Meer 2001].

#### 3.1 KLINISCHES BILD VON CAPS

Abhängig vom Phänotyp kann sich CAPS bereits perinatal oder auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. Klinisch können CAPS-Patient\*innen Entzündungen an Haut, Augen, Muskeln, Gelenken, Knochen und dem zentralen Nervensystem aufweisen. Während einige Beschwerden wie z. B. Fieber, neutrophile Dermatitis und Gelenksbeschwerden unterschiedlicher Schweregrade bei allen drei CAPS-Phänotypen vorkommen können, sind Innenohrschwerhörigkeit, Visusbeeinträchtigung und nichtinfektiöse Hirnhautentzündungen auf die moderaten und schweren

Phänotypen beschränkt. Bei NOMID/CINCA zeigen sich zudem Knochenpathologien und faziale Dysmorphien (Kleinwuchs, charakteristische Gesichtsform mit prominenter Stirnvorwölbung und Sattelnase) (Tabelle 1) [Kuemmerle-Deschner 2012, Welzel und Kuemmerle-Deschner 2021].

Die Prognose ist sowohl abhängig vom CAPS-Phänotyp als auch von einer frühzeitigen Diagnosestellung mit Beginn einer effizienten Therapie. Eine effiziente frühe Behandlung kann Organschäden verhindern und die Lebensqualität der Patient\*innen erhalten.

**Tabelle 1:** Klinische Charakteristika der CAPS-Phänotypen; modifiziert nach [Kuemmerle-Deschner 2012, Welzel und Kuemmerle-Deschner 2021].

Schweregrad	Mild (FCAS)	Moderat (MWS)	Schwer (CINCA/NOMID)
<b>Krankheitsbeginn</b>	< 6 Monate bis Erwachsenenalter	Frühe Kindheit bis Erwachsenenalter	Perinatal
<b>Entzündungsschübe</b>	Ja	Ja + kontinuierliche Krankheitssymptome	Ja + kontinuierliche Krankheitssymptome
<b>Schubdauer</b>	30 Min. – 72 Std.	1 – 3 Tage (ohne/mit subklinischer Entzündung)	Persistierende Entzündung
<b>Kälte als Trigger</b>	Ja	Möglich	Selten
<b>Charakteristische Symptome</b>	Fieber (6 – 24 Std. nach Kälteexposition), neutrophile Dermatitis, Konjunktivitis, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerz	Fieber (v. a. im Kindesalter), neutrophile Dermatitis, Fatigue, Innenohrschwerhörigkeit, Konjunktivitis, Episkleritis, Sehnerv-/Papillenödem, Myalgien, Arthralgien, Oligoarthritis, Kopfschmerz, intermittierende aseptische Meningitis	Fieber, neutrophile Dermatitis, Fatigue, Innenohrschwerhörigkeit, Konjunktivitis, Episkleritis, Sehnerv-/Papillenödem, Myalgien, Arthralgien, (Poly-)Arthritis, Knochendeformitäten, Längendifferenzen der Extremitäten, Kontrakturen, Kopfschmerz, chronische aseptische Meningitis, erhöhter Hirndruck, Hirnatrophie

CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome; CINCA/NOMID: *Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome/ Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*; FCAS: *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; MWS: Muckle-Wells-Syndrom

### 3.2 KLINISCHES BILD VON HIDS/MKD

Die mildere Ausprägung der MKD, das HIDS, präsentiert sich typischerweise mit Entzündungsschüben, die etwa 3 – 7 Tage andauern. Die einzelnen Schübe beginnen oftmals mit Fieber (bis 40 °C) und Schüttelfrost, gefolgt von schmerzhaften, vor allem zervikalen oder auch generalisierten Lymphknotenschwellungen sowie enoralen Aphten. Zusätzlich können Bauchschmerzen, Emesis, Diarrhoe sowie Arthralgien und Exantheme auftreten [Bader-Meunier et al. 2011, van der Hilst et al. 2008]. Bei einigen Erkrankten kann es zu Arthritiden der großen Gelenke kommen. Die erste Schubepisode tritt meist im ersten Lebensjahr auf [van der Hilst und Frenkel 2010, van der Hilst et al. 2008]. Die Schübe können im Kleinkindalter hochfrequent (alle 4 – 6 Wochen) sein und nehmen oft mit dem Alter in der Frequenz ab. Mögliche Trigger sind – wie auch bei anderen IL-1-vermittelten AID – körperlicher Stress, Verletzungen, Erkrankungen oder Impfungen [van der Hilst et al. 2005].

Viele HIDS-Patient\*innen sind zwischen den einzelnen Schubepisoden beschwerdefrei [Ter Haar et al. 2016]. Betroffene mit MA zeigen neben wiederkehrenden autoinflammatorischen Schüben auch dauerhafte Symptome. Charakteristisch sind eine schwere Entwicklungsverzögerung, eine psychomotorische Retardierung und Gedeihstörungen.

Zusätzlich zeigen sich faziale Dysmorphien, Hepatosplenomegalie, zerebelläre Ataxie, muskuläre Hypotonie [Haas und Hoffmann 2006, Hoffmann et al. 1993] und okuläre Manifestationen wie rezidivierende Konjunktividen, Katarakt und Uveitis [Bader-Meunier et al. 2011, van der Hilst et al. 2008]. In seltenen Fällen kann sich eine Leberdysfunktion entwickeln [Hinson et al. 1998].

### 3.3 KLINISCHES BILD VON TRAPS

Die Erkrankung manifestiert sich oft im Kleinkindalter, kann aber auch im Erwachsenenalter auftreten (Symptombeginn jenseits des 30. Lebensjahres berichtet) [Cudrici et al. 2020, Lachmann et al. 2014]. Das Phänotypen-Spektrum ist breit; schwere Verläufe finden sich vor allem bei Varianten, die Disulfidbrücken im TNFR1 betreffen. Für TRAPS sind schubartige, oft febrile Verläufe charakteristisch, allerdings sind auch kontinuierliche Krankheitsverläufe ohne schubweise Exazerbation beschrieben. Die Schübe treten meist unregelmäßig auf und variieren in der Dauer zwischen einer und drei Wochen. Die Schübe können durch psychischen und physischen Stress, Infektionen, Impfungen o. Ä. provoziert werden, treten jedoch auch ohne erkennbaren Auslöser auf [Lachmann et al. 2014]. TRAPS-Patient\*innen leiden neben Fieber unter Schmerzen in den Extremitäten, Bauchschmerzen (vor allem Kinder), ausgedehntem,



wanderndem, makulopapulösem Hautausschlag, periorbitalen Ödemen und Konjunktivitiden. Kopfschmerzen und vergrößerte zervikale Lymphknoten zählen ebenfalls zu den häufigen Symptomen. Vorwiegend im Erwachsenenalter treten auch Myalgien und Arthralgie sowie wiederkehrende Episoden von Perikarditis, Peritonitis und Pleuritis auf [Gaggiano et al. 2020, Lachmann et al. 2014]. Als Spätfolge entwickelt sich bei bis zu knapp einem Fünftel der Betroffenen eine AA-Amyloidose [Delaleu et al. 2021].

### 3.4 DAS MAKROPHAGEN-AKTIVIERUNGSSYNDROM ALS KOMPLIKATION BEI AID-ATTACKEN

Eine schwerwiegende Komplikation von AID ist das Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS). Diese potenziell lebensbedrohlich verlaufende Entzündungsreaktion („Zytokin-Sturm“) kann mit hohem Fieber, Multi-Organversagen, disseminierter intravasaler Gerinnung und Zytopenien einhergehen [Grom und Mellins 2010]. Ein MAS kann Ähnlichkeiten mit einer bakteriellen Sepsis aufweisen. Die Letalität wird mit über 50 % angegeben. In einer HIDS/MKD-Kohorte (50 Patient\*innen) wurde ein MAS bei sechs Betroffenen beobachtet [Bader-Meunier et al. 2011]. Bei anderen AID wurden bisher nur Einzelfälle berichtet.

### 3.5 DIE AMYLOIDOSE ALS KOMPLIKATION BEI AID

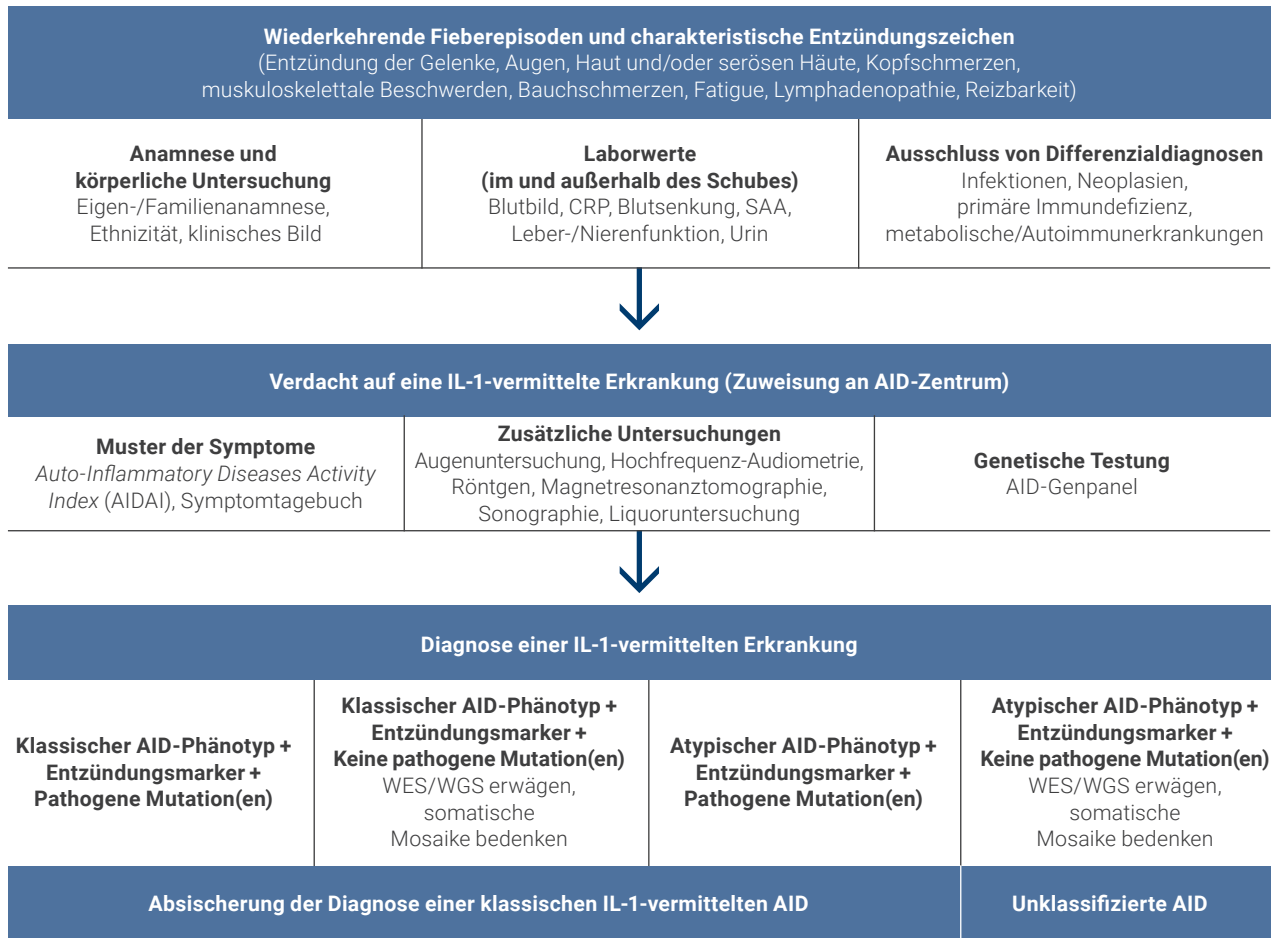
Bei allen Patient\*innen mit fortwährend erhöhten Entzündungswerten (CRP und SAA) kann sich im Verlauf eine AA-Amyloidose entwickeln. Die Prävalenz der AA-Amyloidose wird zwischen 5 und 15 % bei den verschiedenen AID angegeben [Blank und Schönland 2020]. Das im Serum erhöhte SAA kann in das Gewebe übertreten und dort unlösliche Fibrillen bilden. Die Ablagerung dieser Fibrillen wird als Amyloid bezeichnet. Die verschiedenen Amyloidoseformen werden nach dem Fibrillen-bildenden Protein benannt. Bei der AA-Amyloidose ist dieses Protein das Serumamyloid A, bei der AL-Amyloidose die leichte Kette von Immunglobulinen (kappa oder lambda) und bei der ATTR-Amyloidose das Protein des Transthyretin-Rezeptors. In den frühen Stadien wird fast immer eine Nierenbeteiligung mit einer Proteinurie beobachtet. In den späteren Stadien der Amyloidose geht die Proteinurie in ein nephrotisches Syndrom und eine terminale Niereninsuffizienz über. Die Amyloidose von Magen, Darm sowie Leber und die Herzbeteiligung werden in den späteren Krankheitsstadien beobachtet [Obici und Merlini 2012]. Die Diagnose einer Amyloidose kann nur durch eine histologische Gewebeuntersuchung erfolgen. In der Regel wird hierzu das klinisch führende Organ (meistens die Nieren) biopsiert. Eine Kongorotfärbung kann als Screeningmethode eingesetzt werden, um Amyloid-Ablagerungen in den arteriellen Blutgefäßen und im Interstitium nachzuweisen. Mithilfe einer immunhistochemischen Untersuchung können die AA-Amyloidose bestätigt und andere Amyloidoseformen (AL, ATTR) ausgeschlossen werden. Durch eine elektronenmikroskopische Untersuchung des Gewebes können schließlich auch die einzelnen Amyloidfibrillen dargestellt werden. Die Typisierung der Amyloid-Ablagerungen ist essenziell, da es für die verschiedenen Amyloidoseformen ganz unterschiedliche Therapieansätze gibt.



## 4 DIAGNOSTIK

Eine frühe Diagnosestellung bei IL-1-vermittelten AID ist unabdingbar, um frühzeitig eine effektive Therapie einleiten und damit Organschädigungen vermeiden zu können. Bei rezidivierendem Fieber und charakteristischen inflammatorischen Symptomen

gekoppelt mit laborchemischer Entzündung sollte daher neben anderen Differenzialdiagnosen auch an eine AID gedacht werden. Es empfiehlt sich dabei ein schrittweises Vorgehen (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Diagnose-Algorithmus bei Verdacht auf eine IL-1-vermittelte AID; modifiziert nach [Welzel et al. 2021].

AID: autoinflammatorisches Syndrom; CRP: C-reaktives Protein; IL: Interleukin; SAA: Serumamyloid A; WES: *Whole Exome Sequencing*; WGS: *Whole Genome Sequencing*

Im Zuge der Eigenanamnese sollten Beginn, Dauer und Periodizität der Symptome sowie mögliche Trigger (z. B. Kälteexposition) erfragt werden. Das Erfragen eines zugrunde liegenden Fiebers – wenngleich fehlendes Fieber oder subfebrile Temperaturen eine AID nicht ausschließen – und weiterer Krankheits-

symptome ist wichtig, da Patient\*innen teilweise außerhalb eines Schubes in der Praxis vorstellig werden. Auch kommt der Familienanamnese eine Bedeutung zu, hier ist besonders die Ethnie wichtig, aber auch das Erfragen von frühem Hörverlust oder Nierenerkrankungen/-transplantationen in der Familie.

Ergänzend zu einer gründlichen körperlichen Untersuchung sollten im und außerhalb eines Krankheitschubs Entzündungsmarker wie CRP und SAA sowie Leber- und Nierenwerte bestimmt werden. Die Immunglobulin-(Ig-)D- und IgA-Werte können schubunabhängig erhöht sein, wenngleich deren Spezifität und Sensitivität gering und für die Diagnosestellung wahrscheinlich nicht relevant ist. Anders als der Krankheitsname vermuten lässt, weisen Betroffene nicht zwangsläufig eine Hyperimmunglobulinämie auf, vielmehr kann IgD im Serum auch normwertig sein [Ammouri et al. 2007, Haas und Hoffmann 2006, Klasen et al. 2001, Ter Haar et al. 2016]. MA-Patient\*innen scheiden meist hohe Mengen an Mevalonat über den Urin aus. Bei HIDS-Patient\*innen kann dies, wenn überhaupt, oft nur im Schub gemessen werden [Jeyaratnam et al. 2016, Poll-The et al. 2000, Simon et al. 2004, Ter Haar et al. 2016, van der Burgh et al. 2013].

Da AID als systemische Erkrankung verschiedene Organsysteme betreffen, müssen weitergehende organbezogene Zusatzuntersuchungen vorgenommen werden. Diese bedürfen oft einer engen Zusammenarbeit mit anderen spezialisierten Fachkolleg\*innen und variieren mit vermuteter IL-1-vermittelter AID. Bei CAPS-Verdacht umfassen diese u. a. eine Hochfrequenz-Audiometrie, ophthalmologische Untersuchungen, Lumbalpunktion und ggf. kognitive Tests, bildgebende Untersuchungen und Hautbiopsien. Bei Verdacht auf HIDS/MKD sind kognitive Tests sowie die Bestimmung von Muskel- und Leberenzymen sehr wichtig [Ter Haar et al. 2015].

Deuten die Symptommuster, die Laborparameter sowie die Ergebnisse der muskuloskelettalen, neurologischen und ophthalmologischen Untersuchungen auf eine AID hin, kann eine molekulargenetische Untersuchung eingeleitet werden. Bei Patient\*innen, die Kriterien für eine AID erfüllen, aber bei denen kein zum Phänotyp passender Genotyp detektiert wird, kann ein *Whole Exome Sequencing* (WES) oder *Whole Genome Sequencing* (WGS) erwogen werden [Schnappauf und Aksentijevich 2019]. Mittels WGS können Genvarianten in nichtkodierenden Regionen identifiziert werden [Schnappauf und Aksentijevich 2019]. Die Kenntnis der genetischen Variante ermöglicht dabei die Schwere und den Verlauf der Erkrankungen sowie das Risiko

für Komplikationen und Organschädigungen abzuschätzen [Ter Haar et al. 2016]. Genvarianten werden unterteilt in „pathogen“, „wahrscheinlich pathogen“, „unklare Signifikanz“, „wahrscheinlich benign“ und „benign“ [Richards et al. 2015].

## 4.1 KLASSIFIKATIONS- UND DIAGNOSEKRITERIEN

Klassifikationskriterien dienen der Auswahl von Proband\*innen für klinische Studien. Für die Diagnostik sind sie nur bedingt geeignet, da sie aufgrund der hohen Spezifität der Kriterien teilweise zum Ausschluss von tatsächlich Betroffenen führen können. Im Vergleich dazu sind Diagnosekriterien oftmals weniger spezifisch, dafür aber sensitiver, d. h., dass mit ihnen womöglich mehr Patient\*innen eine Erkrankung diagnostiziert bekommen und einer zulassungskonformen Therapie zugeführt werden, als tatsächlich unter der diagnostizierten Erkrankung leiden. Eine in der Praxis gestellte Diagnose kann im Zweifel allerdings immer noch einmal abgeändert werden – bei Patient\*innen in klinischen Studien ist dies nicht mehr möglich.

Im Jahr 2019 veröffentlichten Gattorno *et al.* evidenzbasierte *New-Eurofever/PRINTO*-Klassifikationskriterien für IL-1-vermittelte AID mit pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Varianten, Varianten unklarer Signifikanz oder fehlender genetischer Untersuchung (Tabelle 2) [Gattorno et al. 2019].

Validierte Diagnosekriterien existieren für CAPS. Die CAPS-Diagnosekriterien ermöglichen eine Diagnosestellung bei Patient\*innen mit charakteristischem Phänotyp, ohne dass krankheitsspezifische genetische Varianten vorliegen (z. B. Varianten unklarer Signifikanz) bzw. falls keine genetische Untersuchung durchgeführt werden kann. Dabei müssen erhöhte Entzündungsmarker (CRP/SAA) und mindestens zwei der folgenden Symptome vorliegen: neutrophile Dermatitis, Stress-/Kälte-induzierte Episoden, Innenohrschwerhörigkeit, muskuloskelettale Symptome (Arthralgie/Arthritis/Myalgie), chronische aseptische Meningitis oder Skelettanomalien (prominente Stirnvorwölbung, epiphysäres Mehrwachstum) [Kuemmerle-Deschner et al. 2017].

**Tabelle 2:** *New-Eurofever*/PRINTO-Klassifikationskriterien für CAPS, HIDS/MKD und TRAPS; modifiziert nach [Gattorno et al. 2019].

CAPS	HIDS/MKD	TRAPS
Pathogene/wahrscheinlich pathogene <i>NLRP3</i> -Genvariante und $\geq 1$ der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urtikarieller Ausschlag</li> <li>• Gerötete Augen (Konjunktivitis/Episkleritis/Uveitis)</li> <li>• Innenohrschwerhörigkeit</li> </ul> ODER <i>NLRP3</i> -Genvariante unklarer Signifikanz und $\geq 2$ der obigen Symptome ODER $\geq 2$ von 5 der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urtikarieller Ausschlag</li> <li>• Stress-/Kälte-induzierte Episoden</li> <li>• Innenohrschwerhörigkeit</li> <li>• Chronische aseptische Meningitis</li> <li>• Skelettabnormalitäten (epiphysäres Mehrwachstum, prominente Stirnvorwölbung)</li> </ul>	Pathogene/wahrscheinlich pathogene <i>MVK</i> -Genvariante und $\geq 1$ der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinale Symptome</li> <li>• Zervikale Lymphadenitis</li> <li>• Aphthöse Stomatitis</li> </ul> ODER $\geq 3$ von 6 der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei Krankheitsbeginn <math>&lt; 1</math> Jahr</li> <li>• Gastrointestinale Symptome</li> <li>• Schmerzende Lymphknoten</li> <li>• Aphthöse Stomatitis</li> <li>• Trigger</li> <li>• Makulopapulöser Ausschlag</li> </ul>	Pathogene/wahrscheinlich pathogene <i>TNFRSF1A</i> -Genvariante und $\geq 1$ der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer der Episoden <math>\geq 7</math> Tage</li> <li>• Myalgie</li> <li>• Wandernder Hautausschlag</li> <li>• Periorbitale Ödeme</li> <li>• Betroffene Verwandte</li> </ul> ODER <i>TNFRSF1A</i> -Genvariante unklarer Signifikanz und $\geq 2$ der obigen Symptome ODER Score $\geq 5$ Punkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber <math>\geq 7</math> Tage (2 Punkte)</li> <li>• Fieber 5 – 6 Tage (1 Punkt)</li> <li>• Wandernder Hautausschlag (1 Punkt)</li> <li>• Periorbitale Ödeme (1 Punkt)</li> <li>• Myalgie (1 Punkt)</li> <li>• Positive Familienanamnese (1 Punkt)</li> <li>• Keine aphthöse Stomatitis (1 Punkt)</li> <li>• Keine Pharyngotonsillitis (1 Punkt)</li> </ul>

CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome; HIDS/MKD: Hyper-Immunglobulin-D-Syndrom/Mevalonatkinase-Defizienz; MVK: Mevalonatkinase; *NLRP3*: *NOD Leucine-Rich Repeat Pyrin 3*; NOD: Nukleotid-bindende Oligomerisationsdomäne; TNF: Tumornekrosefaktor; *TNFRSF1A*: *TNF Receptor Superfamily, Member 1A*; TRAPS: TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom

## 5 THERAPIE

Das therapeutische Management IL-1-vermittelter AID beinhaltet neben medikamentöser Therapie auch Physiotherapie, psychosozialen Support sowie Hilfsmittel (z. B. Hörgeräte). Neben symptomatischen Medikamenten, wie Glukokortikoiden und nicht steroidalen Antiphlogistika, die insbesondere im Krankheitsschub Anwendung finden, gibt es verschiedene Medikamente, die selektiv inflammatorische Signalwege blockieren und eine gezielte Entzündungshemmung ermöglichen [Ter Haar et al. 2015]. Hierzu zählen IL-1-Inhibitoren, aber auch IL-6- und TNF-Inhibitoren. Für die medikamentöse Therapie von CAPS, HIDS/MKD und TRAPS sind zurzeit nur bestimmte IL-1-Inhibitoren in Deutschland zugelassen.

Das medikamentöse Vorgehen und die Wahl der Therapie richtet sich gemäß *Treat-to-Target*-Strategien nach der Krankheitsaktivität. Das Therapieziel ist eine Remission (keine entzündliche Aktivität) oder eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, denn nur so können Organschädigungen verhindert

und eine gute gesundheitsbezogene Lebensqualität erreicht werden. Mit Blick auf das Therapieziel ist ein kontinuierliches in der Regel dreimonatliches Überprüfen des Therapieansprechens und ein Monitoring von Organschäden mit Anpassung der Therapie (Intensivierung, *Tapering*, Wechsel) wichtig [Hansmann et al. 2020]. Bei guter Krankheitskontrolle kann dies auch in halbjährlichen Intervallen erfolgen.

### 5.1 MONITORING

Ein für IL-1-vermittelte AID validiertes Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität ist der *Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI)* [Piram et al. 2014]. Betroffene geben dafür in einem Tagebuch das Vorhandensein (= 1 Punkt) oder das Fehlen (= 0 Punkte) von zwölf krankheitsspezifischen Symptomen (Fieber  $\geq 38$  °C, reduzierter Allgemeinzustand, Bauchschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen,

Brustschmerzen, schmerzhaftes Lymphknotenschwellung, Gelenk-/Muskelschmerz, Gelenkschwellungen, Augenentzündung, Hautausschlag) und den Einsatz von nicht steroidalen Antiphlogistika an. Bei einem monatlichen Summen-Score  $< 9$  gilt die Erkrankung als inaktiv, bei einem Score  $\geq 9$  als aktiv. Ergänzend sollten regelmäßig laborchemische Kontrollen erfolgen. In den klinischen Verlaufskontrollen sollte eine Bewertung der Krankheitsaktivität durch den\*die Ärzt\*in (PGA) und des allgemeinen Gesundheitsstatus durch den\*die Patient\*in selbst bzw. bei pädiatrischen Patient\*innen durch die Eltern (PPGA) durchgeführt werden. Darüber hinaus sollten in gewissen Abständen organspezifische Kontrollen (z. B. Hochfrequenz-Audiometrie, Ophthalmologie etc.) erfolgen. Krankheits- und therapiebedingte Schäden lassen sich mit dem *Autoinflammatory Disease Damage Index* (ADDI) bestehend aus 18 Fragen zu acht Organ(-Systemen) erfassen [Ter Haar et al. 2017].

## 5.2 IL-1-INHIBITOREN

Die Hemmung von IL-1 stellt eine Therapieoption bei CAPS, HIDS/MKD und TRAPS dar [De Benedetti et al. 2018, Koné-Paut und Galeotti 2015, Ter Haar et al. 2013]. Bei mäßiger bis hoher Krankheitsaktivität ist eine kontinuierliche IL-1-Hemmung indiziert, wobei sich Dosierung und Applikationsintervall nach der Krankheitsaktivität richten sollten [Kuemmerle-Deschner et al. 2016, Sibley et al. 2012, Ter Haar et al. 2013].

Für die Hemmung der IL-1-Wirkung stehen neben dem kurzwirksamen IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra der langwirksame monoklonale Anti-IL-1 $\beta$ -Antikörper Canakinumab und der mittellang wirksame rekombinante lösliche IL-1-Rezeptor Rilonacept zur Verfügung. Für Anakinra und Canakinumab besteht eine Zulassung für die Behandlung des CAPS. Canakinumab darf darüber hinaus für die Therapie des HIDS/MKD und TRAPS eingesetzt werden. Rilonacept ist in der Europäischen Union hingegen nicht zur Therapie IL-1-vermittelter AID zugelassen [EMA 2022].

### Anakinra

Der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra verhindert die Bindung von IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  an den IL-1-Rezeptor. Die

langfristige Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil von Anakinra bei CAPS, HIDS/MKD und TRAPS wurde in zahlreichen Studien belegt. Derzeit ist Anakinra zur Behandlung von CAPS (und FMF) zugelassen.

In einer Studie mit 18 NOMID-Patient\*innen konnte bei bestimmten Symptomen eine Verbesserung bereits innerhalb von wenigen Tagen beobachtet werden, wobei auch andere Symptome auf die Therapie ansprachen und es zu einer dauerhaften Verbesserung der Hautausschläge über die Beobachtungszeit von sechs Monaten kam. BSG, CRP und SAA reduzierten sich signifikant unter Behandlung mit Anakinra [Goldbach-Mansky et al. 2006]. Die anhaltende klinische Wirksamkeit konnte über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren nachgewiesen werden: Anakinra unterdrückte zerebrale Entzündungsreaktionen langfristig und das Hörvermögen blieb stabil oder verbesserte sich sogar leicht [Sibley et al. 2012].

In mehreren Beobachtungsstudien erreichten 11 – 30 % der Betroffenen mit HIDS/MKD unter Anakinra mittelfristig ein vollständiges Therapieansprechen [Bodar et al. 2011, Rossi-Semerano et al. 2015] und 78 % sprachen zumindest partiell auf die Behandlung an [Galleotti et al. 2012]. Langfristig konnte bei 13/28 Patient\*innen unter der IL-1-Therapie der funktionelle Status verbessert werden [Ozen et al. 2017].

Bei Patient\*innen mit TRAPS kann Anakinra zu einer Kontrolle der klinischen Manifestationen führen, inflammatorische Marker normalisieren sowie Krankheitsrückfälle und Komplikationen minimieren [Cudrici et al. 2020]. In einer Studie mit vier pädiatrischen Patient\*innen führte die Behandlung mit Anakinra zu einem raschen und anhaltenden Verschwinden der Symptome und zu einer Normalisierung von Entzündungsmarkern einschließlich SAA [Gattorno et al. 2008]. Von den drei in einer französischen Beobachtungsstudie mit Anakinra behandelten TRAPS-Patient\*innen sprachen einer vollständig und die übrigen zwei teilweise auf die Therapie an [Rossi-Semerano et al. 2015].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Anakinra zählen Reaktionen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen, erhöhte Cholesterinspiegel, schwerwiegende Infektionen, Neutropenien und Thrombozytopenien [Fachinfo-Service® 2022a].

## Canakinumab

Der monoklonale Anti-IL-1 $\beta$ -Antikörper Canakinumab bindet selektiv lösliches IL-1 $\beta$ . Das gute Sicherheitsprofil und die Wirksamkeit dieser Therapieoption sowie die Verbesserung der Lebensqualität von Betroffenen mit IL-1-vermittelten AID konnte in verschiedenen Studien bestätigt werden [Arostegui et al. 2017, Brogan et al. 2019, De Benedetti et al. 2018, Koné-Paut et al. 2011, Lachmann et al. 2016, Lachmann et al. 2009].

In einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie bei Patient\*innen mit MWS oder überlappendem NOMID/MWS-Phänotyp zeigte Canakinumab bei 89 % einen schnellen Wirkeintritt innerhalb von acht Tagen. Das erreichte Therapieansprechen setzte sich unter Verabreichung von Canakinumab in Acht-Wochen-Intervallen bis Woche 48 fort; demnach hatten 97 % der Behandelten nach ärztlicher Einschätzung keine oder nur eine minimale Krankheitsaktivität [Koné-Paut et al. 2011]. Innerhalb von acht Wochen verbesserte sich unter Canakinumab zudem die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Werte [Koné-Paut et al. 2011].

Beobachtungsstudien, darunter eine mit Kindern unter fünf Jahren, die an einer der drei Unterformen des CAPS-Krankheitsspektrums litten (71 % MWS, 24 % NOMID, 6 % FCAS), bestätigten die in den klinischen Studien beobachteten hohen Ansprechraten, die hier nach Woche 56 bei insgesamt 94 % lag [Brogan et al. 2019].

Die Wirksamkeit von Canakinumab in der Therapie des HIDS/MKD wurde in einer Phase-II-Studie sowie der Phase-III-Studie CLUSTER untersucht. In der Phase-II-Studie reduzierte sich die Schubhäufigkeit auf 0 in der initialen sechsmonatigen Behandlungsphase von ehemals im Median fünf Schüben in einem vergleichbar langen Zeitraum vor Therapiebeginn. Innerhalb von 15 Tagen normalisierten sich die Laborparameter [Arostegui et al. 2017]. In der zulassungsrelevanten CLUSTER-Studie erreichten 35 % der Erkrankten unter Canakinumab nach den ersten 16 Behandlungswochen ein komplettes Therapieansprechen definiert als Schubfreiheit und Resolution des Indexschubes innerhalb von 15 Tagen [De Benedetti et al. 2018]. Bei 40 % wurde die Erkrankung als inaktiv bewertet [Koné-Paut et al. 2017].

In der TRAPS-Kohorte der CLUSTER-Studie erreichten 45 % der Betroffenen ein vollständiges Therapieansprechen unter Canakinumab [De Benedetti et al. 2018]. Mittel- und langfristig sprachen in verschiedenen Beobachtungsstudien bis zu 100 % der TRAPS-Patient\*innen vollständig auf Canakinumab an [Hernández-Rodríguez et al. 2016, Kuemmerle-Deschner et al. 2020; Rossi-Semerano et al. 2015].

Als häufigste Nebenwirkungen von Canakinumab treten Reaktionen an der Einstichstelle, Infektionen, Vertigo, Oberbauchbeschwerden, Gelenkschmerzen/Schmerzen der Skelettmuskulatur, eine verminderte Kreatinin-Clearance, Proteinurien und Leukopenien auf [Fachinfo-Service® 2022b].

## Rilonacept

Der rekombinante lösliche IL-1-Rezeptor Rilonacept bindet IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  und verhindert so die endogene Rezeptoraktivierung. Rilonacept ist in der Europäischen Union hingegen nicht zur Therapie IL-1-vermittelter AID zugelassen [EMA 2022].

Zur Wirksamkeit von Rilonacept bei CAPS liegen Daten aus einer randomisierten klinischen Studie vor [Hoffman et al. 2012, Hoffman et al. 2008]. In der initialen 24-wöchigen Behandlungsphase der Phase-III-Studie wurde bei Patient\*innen mit CAPS (FCAS und MWS) eine deutliche Verringerung der Symptomwerte um 84 % erreicht [Hoffman et al. 2008]. Im Laufe der 72-wöchigen offenen Verlängerungsphase reduzierte Rilonacept anhaltend sowohl die Anzahl der Krankheitsschübe als auch die Entzündungswerte [Hoffman et al. 2012]. In einer Pilot-Studie reagierten alle FCAS-Patient\*innen auf die Behandlung mit Rilonacept mit einer raschen Verringerung der Kälteanfälle und einer Verbesserung der Symptome [Goldbach-Mansky et al. 2008].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Rilonacept zählen Reaktionen an der Einstichstelle, Müdigkeit, Infektionen, Kopfschmerzen, Schwindel, Blutdruckanstieg, Vertigo, Angst und Schlaflosigkeit [EMA 2022].

## 5.3 THERAPIEANPASSUNG BEI UNZUREICHENDEM ANSPRECHEN

Sprechen Betroffene nicht ausreichend auf die IL-1-Therapie an, kann sowohl die Erhöhung der Dosis [Kuemmerle-Deschner et al. 2016], die Verkürzung der Administrationsintervalle wie auch der Wechsel auf einen anderen IL-1-Inhibitor erwogen werden. In den *Off-Label*-Bereich fallen der Einsatz von IL-6-Inhibitoren (z. B. Tocilizumab) bei HIDS/MKD sowie die TNF-Hemmung mit Etanercept bei TRAPS [Bulua et al. 2012, Ter Haar et al. 2015]. Bei Therapie-refraktären MA-Patient\*innen kann in Einzelfällen eine Lebertransplantation und/oder hämatopoetische Stammzelltransplantation erwogen werden [Chaudhury et al. 2012, Giardino et al. 2015].

## 5.4 WEITERGEHENDE MEDIZINISCHE UND PSYCHOSOZIALE BETREUUNG

AID-Patient\*innen können auch infektionsbedingt Fieber entwickeln. Auch kann es zu einem Mischbild kommen, denn Infektionen können Krankheitsschübe triggern. Eine Differenzierung ist nicht immer einfach, zumal auch die oft notwendige immunsuppressive Therapie den eigentlichen Infektionsverlauf verändern kann. Oft können die Patient\*innen oder die Eltern bei Kindern, die an einer AID erkrankt sind, recht gut ein-

ordnen, ob der „Fieberschub“ dem klassischen Muster entspricht. Auch scheint laborchemisch das Procalcitonin bei der Differenzierung zu helfen, da dessen Serum-Konzentration im Zuge bakterieller Infektionen erhöht ist [Limper et al. 2010]. Wie auch bei gesunden Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sollte in regelmäßigen Abständen der Impfpass auf Vollständigkeit überprüft werden, denn Impfungen können gegen impfpräventable Infektionskrankheiten schützen. Prinzipiell können dabei alle Impfstoffe, wenn keine Immunsuppression besteht, bei Patient\*innen mit AID verabreicht werden, wenngleich Impfungen einen Schub auslösen können. Für AID-Patient\*innen sollte sich generell an den nationalen Impfempfehlungen und den Empfehlungen der *European Alliance of Associations for Rheumatology* orientiert werden [Ehl et al. 2018, Furer et al. 2020, Jansen et al. 2022, Wagner et al. 2019].

AID können mit psychischen Komorbiditäten wie Ängsten und/oder Depression einhergehen [Cipolletta et al. 2019, Makay et al. 2010]. Da sich die Erkrankung auf alle Lebensbereiche auswirken kann, sollten Betroffene neben der medikamentösen Therapie auch psychosoziale Unterstützungsangebote (Hinweise auf Patient\*innen-Netzwerke, Unterstützung in Schule/Beruf und bei Kostenträgern) erhalten [Erbis et al. 2018, Hausmann et al. 2018].

## 6 FAZIT

Aufgrund der Seltenheit von CAPS, HIDS/MKD und TRAPS sowie der teils variierenden klinischen Phänotypen und heterogenen Bilder zwischen organbezogener und systemischer Inflammation vergeht oftmals viel Zeit bis zur korrekten Diagnose und Therapieeinleitung. Diese ist jedoch essenziell, um Beschwerden und mögliche Spätfolgen der systemischen Entzündung zu verhindern bzw. das Risiko für diese zu senken. Hilfreich für die Unterscheidung der einzelnen monogenetischen IL-1-vermittelten AID von anderen Erkrankungen sind eine gründliche Eigen- und Familienanamnese, eine klinische Untersuchung sowie die Bestimmung von Entzündungsmarkern in und außerhalb eines Krankheitsschubs.

Bei Erhärtung eines Verdachts auf eine AID ist eine Zuweisung an ein auf AID spezialisiertes Zentrum bzw. ein Zentrum mit Rheumatologie sinnvoll. Hier können dann weitere diagnostische und therapeutische Schritte eingeleitet werden. Nach Diagnosestellung ist eine interdisziplinäre Betreuung des\*der Patient\*in wichtig. Eine regelmäßige klinische und laborchemische Kontrolle ermöglicht die Krankheitsaktivität einzuschätzen und eine personalisierte Therapie. Aktuell sind bestimmte IL-1-Inhibitoren für die Therapie von CAPS, HIDS/MKD und TRAPS zugelassen. Neben der medikamentösen Therapie sollten Hilfsmittel, Physiotherapie und ggf. psychosozialer Support erwogen werden.



## 7 LITERATUR

- Akula MK**, Shi M, Jiang Z, et al. Control of the innate immune response by the mevalonate pathway. *Nat Immunol* 2016;17(8):922–9
- Ammouri W**, Cuisset L, Rouaghe S, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology* 2007;46(10):1597–600
- Arostegui JI**, Anton J, Calvo I, et al. Open-label, phase II study to assess the efficacy and safety of canakinumab treatment in active hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(8):1679–88
- Bader-Meunier B**, Florkin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics* 2011;128(1):e152–9
- Berger R**, Smit GP, Schierbeek H, et al. Mevalonic aciduria: an inborn error of cholesterol biosynthesis? *Clin Chim Acta* 1985;152(1–2):219–22
- Blank N**, Schönland SO. Autoinflammatorische Syndrome und AA-Amyloidose. *Z Rheumatol* 2020;79(7):649–59
- Bodar EJ**, Kuijk LM, Drenth JP, et al. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2155–8
- Brogan PA**, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Rapid and sustained long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome ages five years and younger. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(11):1955–63
- Bulua AC**, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64(3):908–13
- Bulua AC**, Simon A, Maddipati R, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med* 2011;208(3):519–33
- Chaudhury S**, Hormaza L, Mohammad S, et al. Liver transplantation followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for atypical mevalonic aciduria. *Am J Transplant* 2012;12(6):1627–31
- Cipolletta S**, Giudici L, Punzi L, et al. Health-related quality of life, illness perception, coping strategies and the distribution of dependency in autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 121(6):156–7
- Cordero MD**, Alcocer-Gomez E, Ryffel B. Gain of function mutation and inflammasome driven diseases in human and mouse models. *J Autoimmun* 2018;91:13–22
- Cudrici C**, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3263
- Cuisset L**, Drenth JP, Simon A, et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9(4):260–6
- De Benedetti F**, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378(20):1908–19
- Delaleu J**, Deshayes S, Rodrigues F, et al. Tumour necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS)-related AA amyloidosis: a national case series and systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(12):5775–84
- Dickie LJ**, Aziz AM, Savic S, et al. Involvement of X-box binding protein 1 and reactive oxygen species pathways in the pathogenesis of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Ann Rheum Dis* 2012;71(12):2035–43
- Dinarello CA**, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol* 2013;25(6):469–84
- Drenth JP**, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345(24):1748–57
- Drenth JP**, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999;22(2):178–81
- Ehl S**, Bogdan C, Niehues T, et al. Impfen bei Immundefizienz. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2018;61(8):1034–51
- EMA**. EPAR riloncept. 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/riloncept-regeneron-previously-arcalyst>, letztes Update 30.10.2012, abgerufen am: 31.03.2022
- Erbis G**, Schmidt K, Hansmann S, et al. Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16(1):81
- Fachinfo-Service®**. Fachinformation Anakinra. 2022a. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022032>, abgerufen am: 25.04.2022
- Fachinfo-Service®**. Fachinformation Canakinumab. 2022b. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021500>, abgerufen am: 25.04.2022
- Furer V**, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39–52
- Gaggiano C**, Vitale A, Obici L, et al. 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* 2020;2020:8562485
- Galeotti C**, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(10):1855–9
- Gattorno M**, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1025–32
- Gattorno M**, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1516–20
- Giardino S**, Lanino E, Morreale G, et al. Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 2015;135(1):e211–5
- Goldbach-Mansky R**, Shroff SD, Wilson M, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58(8):2432–42
- Goldbach-Mansky R**, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 $\beta$  inhibition. *N Engl J Med* 2006;355(6):581–92
- Grom AA**, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(5):561–6
- Haas D**, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:13
- Hansmann S**, Lainka E, Horneff G, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatric Rheumatol* 2020;18(1):1–11
- Harrison SR**, Scambler T, Oubussad L, et al. Inositol-requiring enzyme 1-mediated downregulation of microRNA (miR)-146a and miR-155 in primary dermal fibroblasts across three TNFRSF 1A mutations results in hyperresponsiveness to lipopolysaccharide. *Front Immunol* 2018;9:173
- Hausmann JS**, Lomax KG, Shapiro A, et al. The patient journey to diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):156

- Hernández-Rodríguez J**, Ruíz-Ortiz E, Tomé A, et al. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev* 2016;15(1):9–15
- Hinson DD**, Rogers ZR, Hoffmann GF, et al. Hematological abnormalities and cholestatic liver disease in two patients with mevalonate kinase deficiency. *Am J Med Genet* 1998;78(5):408–12
- Hoffman HM**, Broderick L. Editorial: It just takes one: somatic mosaicism in autoinflammatory disease. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(2):253–6
- Hoffman HM**, Throne ML, Amar NJ, et al. Long-term efficacy and safety profile of riloncept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther* 2012;34(10):2091–103
- Hoffman HM**, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58(8):2443–52
- Hoffmann GF**, Charpentier C, Mayatepek E, et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. *Pediatrics* 1993;91(5):915–21
- Houten SM**, Frenkel J, Rijkers GT, et al. Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Hum Mol Genet* 2002;11(25):3115–24
- Houten SM**, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999a;22(2):175–7
- Houten SM**, Romeijn GJ, Koster J, et al. Identification and characterization of three novel missense mutations in mevalonate kinase cDNA causing mevalonic aciduria, a disorder of isoprene biosynthesis. *Hum Mol Genet* 1999b;8(8):1523–8
- Infevers Online Database**. The registry of hereditary auto-inflammatory disorders mutations. 2022. <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/>, abgerufen am: 08.03.2022
- Jansen MH**, Rondaan C, Legger G, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in pediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (pedAIIRD): a systematic literature review for the 2021 Update of the EULAR/PRES Recommendations. *Front Pediatr* 2022;10:910026
- Jeyaratnam J**, Ter Haar NM, de Sain-van der Velden MG, et al. Diagnostic value of urinary mevalonic acid excretion in patients with a clinical suspicion of mevalonate kinase deficiency (MKD). *JIMD Rep* 2016;27:33–8
- Kallinich T**, Hinze C, Wittkowski, H. Klassifikation autoinflammatorischer Erkrankungen anhand pathophysiologischer Mechanismen. *Z Rheumatol* 2020;79(7):624–38
- Kile RL**, Rusk HA. A case of cold urticaria with an unusual family history. *JAMA* 1940;114:1067–8
- Klasen IS**, Göertz JH, van de Wiel GA, et al. Hyper-immunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(1):58–61
- Kone-Paut I**, Piram M, Benseler S, et al. Improvement of disease activity in patients with colchicine-resistant FMF, HIDS/MKD and traps assessed by autoinflammatory disease activity index (AIDAI): results from the cluster trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:398–9
- Koné-Paut I**, Galeotti C. Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(10):1083–92
- Koné-Paut I**, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(6):R202
- Kontzias A**, Zarabi SK, Calabrese C, et al. Somatic mosaicism in adult-onset TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(8):e791
- Kuemmerle-Deschner JB**, Gautam R, George AT, et al. 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* 2020;6:e001227
- Kuemmerle-Deschner JB**, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):942–7
- Kuemmerle-Deschner JB**, Hofer F, Endres T, et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(4):689–96
- Kuemmerle-Deschner JB**. Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom. *Z Rheumatol* 2012;71(3):199–208
- Labrousse M**, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, et al. Mosaicism in autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55(6):432–42
- Lachmann HJ**. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(4):596–609
- Lachmann H**, Simon A, Anton J, et al. Canakinumab improves patient reported outcomes in patients with periodic fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl 2):616
- Lachmann HJ**, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2160–7
- Lachmann HJ**, Quartier P, So A, et al. The emerging role of interleukin-1 $\beta$  in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):314–24
- Lachmann HJ**, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(23):2416–25
- Limper M**, de Kruif MD, Duits AJ, et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 2010;60(6):409–16
- Lobito AA**, Kimberley FC, Muppidi JR, et al. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood* 2006;108(4):1320–7
- Lorber J**. Syndrome for diagnosis: dwarfing, persistently open fontanelle; recurrent meningitis; recurrent subdural effusions with temporary alternate-sided hemiplegia; high-tone deafness; visual defect with pseudopapilloedema; slowing intellectual development; recurrent acute polyarthritis; erythema marginatum, splenomegaly and iron-resistant hypochromic anaemia. *Proc R Soc Med* 1973;66(11):1070–1
- Makay B**, Emiroğlu N, Unsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2010;29(4):375–9
- Mandey SH**, Schneiders MS, Koster J, et al. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. *Hum Mutat* 2006;27(8):796–802
- Marino A**, Tirelli F, Giani T, et al. Periodic fever syndromes and the autoinflammatory diseases (AIDs). *J Transl Autoimmun* 2019;3:100031
- McDermott EM**, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997;72(9):806–17

- McDermott MF**, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133–44
- McTaggart SJ**. Isoprenylated proteins. *Cell Mol Life Sci* 2006;63(3):255–67
- Muckle TJ**, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962;31:235–48
- Negm OH**, Singh S, Abduljabbar W, et al. Patients with tumour necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) are hypersensitive to Toll-like receptor 9 stimulation. *Clin Exp Immunol* 2019;197(3):352–60
- Obici L**, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):14–7
- Ozen S**, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, et al. International retrospective chart review of treatment patterns in severe familial mediterranean fever, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, and mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(4):578–86
- Park YH**, Wood G, Kastner DL, et al. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;17(8):914–21
- Piram M**, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2168–73
- Politiek FA**, Waterham HR. Compromised protein prenylation as pathogenic mechanism in mevalonate kinase deficiency. *Front Immunol* 2021;12:724991
- Poll-The BT**, Frenkel J, Houten SM, et al. Mevalonic aciduria in 12 unrelated patients with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *J Inher Metab Dis* 2000;23(4):363–6
- Richards S**, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24
- Rossi-Semerano L**, Gautrel B, Wendling D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:19
- Sarrauste de Menthère C**, Terrière S, Pugnère D, et al. INFEVERS: the registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res* 2003;31(1):282–5
- Schnappauf O**, Aksentijevich I. Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 6):vi44–vi55
- Sibley CH**, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum* 2012;64(7):2375–86
- Simon A**, Drewe E, van der Meer JW, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(5):476–83
- Skinner OP**, Jurczykuk J, Baker PJ, et al. Lack of protein prenylation promotes NLRP3 inflammasome assembly in human monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(6):2315–7 e3
- Ter Haar NM**, Annink KV, Al-Mayouf SM, et al. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis* 2017;76(5):821–30
- Ter Haar NM**, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(11):2795–805
- Ter Haar NM**, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015;74(9):1636–44
- Ter Haar N**, Lachmann H, Özgen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):678–85
- Toplak N**, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1177–82
- van der Burgh R**, Ter Haar NM, Boes M, et al. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol* 2013;147(3):197–206
- van der Hilst JCH**, Frenkel J. Hyperimmunoglobulin D syndrome in childhood. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(2):101–7
- van der Hilst JCH**, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(6):301–10
- van der Hilst JCH**, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005;5(3):87–98
- Van Gijn ME**, Ceccherini I, Shinar Y, et al. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet* 2018;55(8):530–7
- Wagner N**, Assmus F, Arendt G, et al. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommision empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunerkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019;62(4):494–515
- Welzel T**, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Management of monogenic IL-1 mediated autoinflammatory diseases in childhood. *Front Immunol* 2021;12:516427
- Welzel T**, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): What do we know today? *J Clin Med* 2021;10(1):128
- Williamson LM**, Hull D, Mehta R, et al. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982;51(204):469–80
- Yousaf N**, Gould DJ, Aganna E, et al. Tumor necrosis factor receptor I from patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome interacts with wild-type tumor necrosis factor receptor I and induces ligand-independent NF-kappaB activation. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2906–16



<https://cmemedipoint.de/rheumatologie/autoinflammatorische-syndrome/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

### 1. Welche Aussage zu autoinflammatorischen Syndromen (AID) ist **richtig**?

- a) Durch Dysregulation des erworbenen Immunsystems kommt es zu einer systemischen Entzündungsreaktion.
- b) Zu den charakteristischen klinischen Symptomen von AID gehören u. a. repetitive Bauchschmerzen, Entzündungen der Augen und Hautausschläge.
- c) Bislang sind zehn verschiedene AID bekannt.
- d) AID werden ausschließlich polygenetisch vererbt.
- e) Anhand des Pathomechanismus können alle bekannten AID entweder der Gruppe der Interleukin-(IL)-1-vermittelten AID oder der Tumornekrosefaktor-(TNF)-vermittelten AID zugeordnet werden.

### 2. Auf die **Mutation welches Gens** wird das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS) zurückgeführt?

- a) *Cathepsin G (CTSG)*
- b) *Interleukin-1-alpha (IL-1 $\alpha$ )*
- c) *Mevalonatkinase (MVK)*
- d) *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells Subunit 1 (NFKB1)*
- e) *Nucleotide-Binding and Oligomerization Domain [NOD] Leucine-Rich Repeat Pyrin 3 (NLRP3)*

### 3. Welche Aussage zum Hyper-Immunglobulin-D-Syndrom/Mevalonatkinase-Defizienz (HIDS/MKD) ist **falsch**?

- a) Das HIDS/MKD entsteht durch *Gain-of-Function*-Mutationen im MVK-Gen.
- b) Der Schweregrad der Erkrankung hängt maßgeblich von der verbliebenen MVK-Restaktivität ab.
- c) Die schwerwiegende Form der MKD, die Mevalonazidurie, ist durch einen vollständigen Funktionsverlust der MVK gekennzeichnet.
- d) Funktionseinschränkungen der MVK führen zu einem Mangel an Isoprenoid-Endprodukten und defekter Protein-Prenylierung/Geranylgeranylierung mit Akkumulation von Mevalonsäure.
- e) Eine mögliche Erklärung für das episodische Auftreten der entzündlichen Symptome bei HIDS-Patient\*innen könnte die Temperaturempfindlichkeit der MVK-Enzymaktivität sein.

### 4. Welche Aussage zum TNF-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndrom (TRAPS) ist **falsch**?

- a) Als Krankheitsursache von TRAPS gelten rezessiv vererbte Varianten im *TNFRSF1A*-Gen.
- b) Bei einigen Patient\*innen können *De-novo*-Varianten und auf postzygotischen Mutationen basierende somatische Mosaik krankheitsursächlich sein.
- c) TNFR1 wird auf der Oberfläche zahlreicher Gewebe konstitutiv exprimiert.
- d) TNFR1 moduliert die Immunantwort, vermittelt die TNF-bedingte Apoptose und induziert Entzündungsreaktionen.
- e) IL-1 $\beta$  wird eine zentrale Rolle als Mediator der systemischen Entzündung bei TRAPS zugeschrieben.

**5. Welche Aussage zum Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) als Komplikation bei AID-Attacken ist falsch?**

- a) Das MAS ist eine potenziell lebensbedrohlich verlaufende Entzündungsreaktion („Zytokin-Sturm“).
- b) Das MAS kann mit hohem Fieber, Multi-Organversagen, disseminierter intravasaler Gerinnung und Zytopenien einhergehen.
- c) Ein MAS kann Ähnlichkeiten mit einer bakteriellen Sepsis aufweisen.
- d) Die Letalität wird mit ca. 20 % angegeben.
- e) In einer HIDS/MKD-Kohorte wurde ein MAS bei sechs von 50 Patient\*innen beobachtet.

**6. Wie hoch ist die Prävalenz der AA-Amyloidose bei Patient\*innen mit AID?**

- a) < 5 %
- b) 5 – 15 %
- c) 20 – 25 %
- d) 30 – 40 %
- e) 45 – 55 %

**7. Welche Aussage zur Diagnostik der AID ist richtig?**

- a) Bei fehlendem Fieber oder subfebrilen Temperaturen ist eine AID so gut wie ausgeschlossen.
- b) Die Immunglobulin-D-(IgD-) und IgA-Werte sind meistens schubabhängig erhöht und daher für die Diagnosestellung besonders relevant.
- c) HIDS-Patient\*innen scheiden auch außerhalb eines Schubes hohe Mengen an Mevalonat über den Urin aus.
- d) Bei TRAPS-Verdacht wird u. a. eine Hochfrequenz-Audiometrie empfohlen.
- e) Bei Patient\*innen, die Kriterien für eine AID erfüllen, aber bei denen kein zum Phänotyp passender Genotyp detektiert wird, kann ein *Whole Exome Sequencing* (WES) oder *Whole Genome Sequencing* (WGS) erwogen werden.

**8. Für CAPS existieren validierte Diagnosekriterien. Dabei müssen neben erhöhten Entzündungsmarkern mindestens zwei weitere spezifische Symptome vorliegen. Welches der im Folgenden aufgeführten Symptome gehört **nicht** dazu?**

- a) Neutrophile Dermatitis
- b) Aphthöse Stomatitis
- c) Innenohrschwerhörigkeit
- d) Arthralgie
- e) Chronische aseptische Meningitis

**9. Welche Aussage zum therapeutischen Management der AID ist falsch?**

- a) Das therapeutische Management beinhaltet neben medikamentöser Therapie auch Physiotherapie, psychosozialen Support sowie Hilfsmittel (z. B. Hörgeräte).
- b) Im Krankheitsschub kommen symptomatische Medikamente wie Glukokortikoide und nicht steroidale Antiphlogistika zur Anwendung.
- c) Das medikamentöse Vorgehen und die Wahl der Therapie richtet sich gemäß *Treat-to-Target*-Strategien nach der Krankheitsaktivität.
- d) Das Therapieziel ist eine Remission (keine entzündliche Aktivität) oder eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität.
- e) In der Regel ist ein Überprüfen des Therapieansprechens und ein Monitoring von Organschäden in jährlichen Intervallen ausreichend.

**10. Welches der folgenden Biologika ist für die Therapie des CAPS, HIDS/MKD und TRAPS zugelassen?**

- a) Anakinra
- b) Canakinumab
- c) Etanercept
- d) Riloncept
- e) Tocilizumab

## IMPRESSUM

### AUTOR\*INNEN

**Prof. Dr. med. Norbert Blank**

Universitätsklinikum Heidelberg

### INTERESSENKONFLIKTE

Finanzielle Unterstützung durch Abbvie, Actelion, Boehringer, BMS, Chugai, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sobi, UCB

**Dr. med. Tatjana Welzel**

Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Schweiz

### INTERESSENKONFLIKTE

Tatjana Welzel hat Präsentationen für Novartis gehalten ohne persönlich eine Vergütung dafür zu erhalten

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 24.777 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter\*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede\*r Gutachter\*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.