

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie

**Effektivität von Canakinumab im klinischen Alltag
bei Patienten mit Cryopyrin-assoziiertem
periodischem Syndrom (CAPS)**

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

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

vorgelegt von

Hofer, Ferdinand Michael

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professorin Dr. J. Kümmerle-Deschner

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

Tag der Disputation: 10.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Autoinflammatorische Syndrome.....	1
1.2 CAPS.....	3
1.3 Pathogenese	4
1.3.1 <i>NLRP3</i> Mutationen.....	4
1.3.2 Cryopyrin (NALP3).....	5
1.3.3 Inflammasom	5
1.3.4 IL-1 β	7
1.4 Klinische Symptomatik	7
1.4.1 Das CAPS-Spektrum	7
1.4.2 Milder Phänotyp (FCAS)	8
1.4.3 Moderater Phänotyp (MWS)	9
1.4.4 Schwere Phänotyp (NOMID/CINCA)	10
1.5 Laborwerte.....	12
1.5.1 C-reaktives Protein (CRP).....	13
1.5.2 Serum-Amyloid A (SAA).....	13
1.5.3 S100-Proteine	13
1.5.4 Weitere Laborparameter	14
1.6 Diagnose und Differentialdiagnose.....	16
1.7 Therapie	19
1.7.1 Rilonacept.....	20
1.7.2 Anakinra.....	21
1.7.3 Canakinumab.....	21
1.8 Fragestellung.....	22
2 Material und Methoden.....	25
2.1 Patienten	25
2.1.1 Einschlusskriterien	25

2.1.2	Ausschlusskriterien	25
2.1.3	Studienprotokoll	26
2.1.4	Follow-ups.....	26
2.2	Demographische Daten	27
2.3	Klinik.....	28
2.4	Labor	29
2.4.1	SAA.....	29
2.4.2	CRP	29
2.4.3	S100.....	29
2.4.4	Weitere Laborparameter	30
2.5	Behandlung mit Canakinumab.....	31
2.6	Outcome und Remission	32
2.6.1	Remission	32
2.6.2	Outcome	33
2.7	Behandlungszentren.....	33
2.8	Sicherheit.....	33
2.9	Statistische Auswertung	34
3	Ergebnisse.....	35
3.1	Patienten	35
3.2	Demographie.....	35
3.3	Klinik.....	37
3.4	Labor	38
3.4.1	CRP	39
3.4.2	SAA.....	40
3.4.3	Korrelation von SAA und CRP	41
3.4.4	Weitere Laborparameter	41
3.5	Therapie und Behandlungsschema	42
3.5.1	Zeit bis zur Diagnose bzw. Behandlung	42
3.5.2	Dosierung von Canakinumab	43
3.6	Outcome und Remission	44
3.6.1	Komplette Remission	45

3.6.2	Partielle Remission	47
3.6.3	Zeit bis zur Remission.....	49
3.7	Vergleich zwischen verschiedenen Behandlungszentren	51
3.8	Nebenwirkungen und Sicherheit.....	54
3.9	Vorhersagekraft von Aktivitätsparametern und Demographie auf das Outcome	55
4	Diskussion.....	56
4.1	Patienten	57
4.2	Demographie	57
4.3	Klinik.....	57
4.4	Laborparameter	58
4.5	Therapie	59
4.6	Remission und Outcome	60
4.6.1	Remission	60
4.6.2	Behandlungsschema und Remission/Outcome:	61
4.7	Vergleich der zwei größten Behandlungszentren bzw. Behandlungsstrategien („Treat-to-target“ vs. konservatives Vorgehen).....	61
4.8	Sicherheit.....	62
4.9	Vorhersagekraft auf das Outcome.....	63
4.10	Schlussfolgerungen	63
5	Zusammenfassung	66
6	Anhang.....	68
6.1	Tabellenverzeichnis.....	68
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	69
6.3	Ethikvotum bzw. Einverständniserklärung und Anschreiben für die Patienten.....	71
6.3.1	Patienteninformation zur Studie „Canakinumab bei CAPS – Dosierungs- und Behandlungsschemata“ für Erwachsene	71

6.3.2	Patienteninformation zur Studie „Canakinumab bei CAPS – Dosierungs- und Behandlungsschemata“ für Kinder.....	74
6.3.3	Information zur Studie „Canakinumab bei CAPS – Dosierungs- und Behandlungsschemata“ für Erziehungsberechtigte	76
6.4	Krankheitsaktivität, CRP und SAA aufgeteilt nach Altersgruppen im Verlauf	79
6.5	Weitere Laborparameter im Verlauf.....	82
6.6	Signifikanz der Normalisierung der Laborparameter und klinischen Parameter	88
7	Literaturverzeichnis	89
8	Erklärung zum Eigenanteil	107
9	Veröffentlichungen	109
	Danksagung.....	110

Abkürzungsverzeichnis

AID	Auto-Inflammatory Disease
AIDAI	Auto-Inflammatory Diseases Activity Index
ALPS	autoimmune lymphoproliferative syndrome
AOSD	adult onset Still's disease
ARDIS	Arthritis und Rheumatologie, Dokumentation und Informationssystem
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
CIAS1	cold induced autoinflammatory syndrome 1
CINCA	chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
Cox 2	Cyclooxygenase Typ 2
DAMPs	damage-associated molecular patterns
DAS	Disease Activity Score
ESR	erythrocyte sedimentation rate (siehe BSG)
FCAS	familial cold autoinflammatory syndrome
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
HIDS	Hyper-IgD Syndrom
IL-1	Interleukin-1
IL-1 β	Interleukin-1-beta
IPEX	immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
iNOS	inducible nitric oxide synthase
MTX	Methotrexat
MWS	Muckle-Wells-Syndrom
MWS-DAS	Muckle-Wells-Syndrom Disease Activity Score
NALP3	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3

<i>NLRP3</i>	NOD-like receptor family Pyrin domain containing 3
NLR	“NOD-like“-Rezeptor
NOMID	neonatal onset, multisystem inflammatory disease
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug
PAMPs	pathogen-associated molecular patterns
PGE2	Prostaglandin E2
PYD	Pyrin Domäne
S100	Calgranulin C, EN-RAGE
SAA	Serum Amyloid A
TLR	„Toll-like“ Rezeptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TRAPS	TNF-Rezeptor 1-assoziertes periodisches Syndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom ist eine seltene autoinflammatorische Erkrankung mit heterogenem Krankheitsbild [1]. Die Ausprägung wird heute in ein Spektrum von Symptomen, ursprünglich orientierend an drei unterschiedlichen Subtypen, eingeteilt. Bei den meisten Patienten kann eine Mutation im Gen *NLRP3*, das für das Protein Cryopyrin codiert, gefunden werden. Das CAPS ist eine sehr seltene Erkrankung. Die weltweite Prävalenz wird auf ein bis drei Fälle pro 1 Million Menschen geschätzt, also etwa 80-160 Patienten in Deutschland [2]. Allein an der Universitätsklinik Tübingen werden jedoch etwa 50 Patienten mit CAPS betreut. Dies könnte daran liegen, dass CAPS wegen der familiären Erbllichkeit regional gehäuft auftritt oder es aufgrund des vielfältigen Erscheinungsbildes und der Seltenheit häufig nicht diagnostiziert wird [3].

1.1 Autoinflammatorische Syndrome

Typisch für autoinflammatorische Erkrankungen ist eine generalisierte Immunreaktion des angeborenen Immunsystems, ohne dass es dafür eine andere Ursache (Infektion, Allergie, Immundefekt, Autoimmunerkrankung) gibt. Auf Zellebene spielen hier vor allem dendritische Zellen und Makrophagen/Monozyten eine Rolle. Vermittelt wird die Reaktion durch PAMPs/DAMPs (pathogene bzw. damage-associated molecular patterns), also Moleküle bzw. Molekülstrukturen, die für ein breites Spektrum an infektiösen und nicht-infektiösen Gefahren für den Körper stehen. Diese aktivieren Rezeptoren wie TLRs und NLRs („NOD-like“ und „Toll-Like“-receptors). Als eigene Entität gibt es die autoinflammatorischen Erkrankungen seit etwa 1997. Damals wurde die genetische Ursache für zwei hereditäre Fiebersyndrome gefunden. Das familiäre Mittelmeerfieber [4, 5] und das „Hibernian fever“ [6] zeichnen sich durch episodische Krankheitsschübe und das Fehlen von pathognomonischen klinischen wie laborchemischen Markern aus. Bei Autoimmunerkrankungen dagegen kommt es zu einer T-Zell-, B-Zell- oder Makrophagen-gesteuerten Reaktion des erworbenen Immunsys-

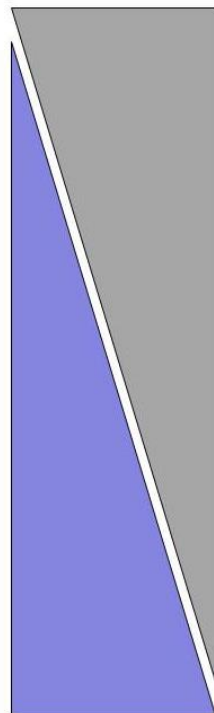
tems gegen körpereigene Strukturen. Dies wird vor allem durch Autoantikörper und z.B. T-Zell Rezeptoren vermittelt und durch Antigene aktiviert. Beispiele für Autoimmunerkrankungen sind der Systemische Lupus Erythematodes oder die Rheumatoide Arthritis. Nach neueren Einteilungen wird ein fließender Übergang zwischen den autoinflammatorischen und autoimmunem Erkrankungen propagiert. So gibt es auch Erkrankungen, die sich keinem der Überbegriffe klar zuordnen lassen wie z.B. bei Morbus Behçet (siehe auch Abbildung 1).

Tabelle 1: Unterschiede zwischen Autoimmunerkrankungen und autoinflammatorischen Erkrankungen

	Autoinflammatorische Erkrankungen	Autoimmunerkrankungen
Pathogenese	Angeborenes Immunsystem	Erworbenes Immunsystem
Kompetente Zellen	Dendritische Zellen Monozyten/Makrophagen	CD4-positive T-Zellen CD8-positive T-Zellen, B-zellen, Makrophagen
Aktivatoren	PAMPs/DAMPs	Antigen
Rezeptoren	TLR/MDA5/RGI-I/NLR	TCR
Genprodukte	Inflammatorische Zytokine	Antikörper
Erkrankungen	siehe Abbildung 1	siehe Abbildung 1
Therapie	Blockade der inflammatorischen Zytokine, Suppression der aktivierten Makrophagen und dendritischen Zellen	Immunsuppressive Therapie, Abbau von B-Zellen

modifiziert aus [7]

AUTOINFLAMMATION



seltene monogenetische autoinflammatorische Erkrankungen:

CAPS, FMF, TRAPS, HIDS, etc.

polygenetische autoinflammatorische Erkrankungen:

AOSD, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, etc.

gemischte Erkrankungen mit MHC-I-Assoziation und autoinflammatorischen Komponenten:

sJIA, Reaktive Arthritis, Psoriasis, Ankylosierende Spondylitis, Morbus Behçet etc.

klassische monogenetische Autoimmunerkrankungen (MHC-II-Assoziation):

Rheumatoide Arthritis, Zöliakie, Primär biliäre Zirrhose, Autoimmunthyreoiditis, Dermatomyositis, Systemischer Lupus Erythematodes, Typ 1 Diabetes etc.

seltene monogenetische Autoimmunerkrankungen:

ALPS, IPEX etc.

AUTOIMMUN

Modifiziert aus: Shelly Pathak et al. J Clin Pathol 2017;70:1-8

Abbildung 1: Übersicht über die Einteilung der autoinflammatorischen/ autoimmunen Erkrankungen bzw. deren Spektrum [8]

1.2 CAPS

Das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom wurde früher in drei Subtypen bestehend aus den drei Formen FCAS (familial cold autoinflammatory syndrome), der mittelschweren Form MWS (Muckle-Wells-Syndrom) und der schwersten Form NOMID (neonatal-onset multisystem inflammatory disease) bzw. CINCA (chronic infantile neurologic, cutaneous and articular) eingeteilt. Aufgrund der starken Überschneidung zwischen den einzelnen Subtypen ist man dazu übergegangen, vom Spektrum der CAPS-Phänotypen zu sprechen. Das CAPS wird autosomal dominant mit variabler Penetranz vererbt [3, 9]. Bei allen Phänotypen finden sich Neumutationen, mit zunehmendem Schweregrad nimmt deren Anteil zu. Außerdem gibt es mutationsnegative Patienten, bei denen jedoch zum Teil somatische Mutationen nachgewiesen werden können [10, 11]. Getriggert werden kann CAPS durch Faktoren wie Kälte, Infektionen oder

Stress, aber z.B. auch Pneumokokkenimpfungen werden als ein möglicher Auslöser diskutiert [12]. Bei den Spätfolgen des CAPS ist die Amyloidose besonders wichtig [13-15].

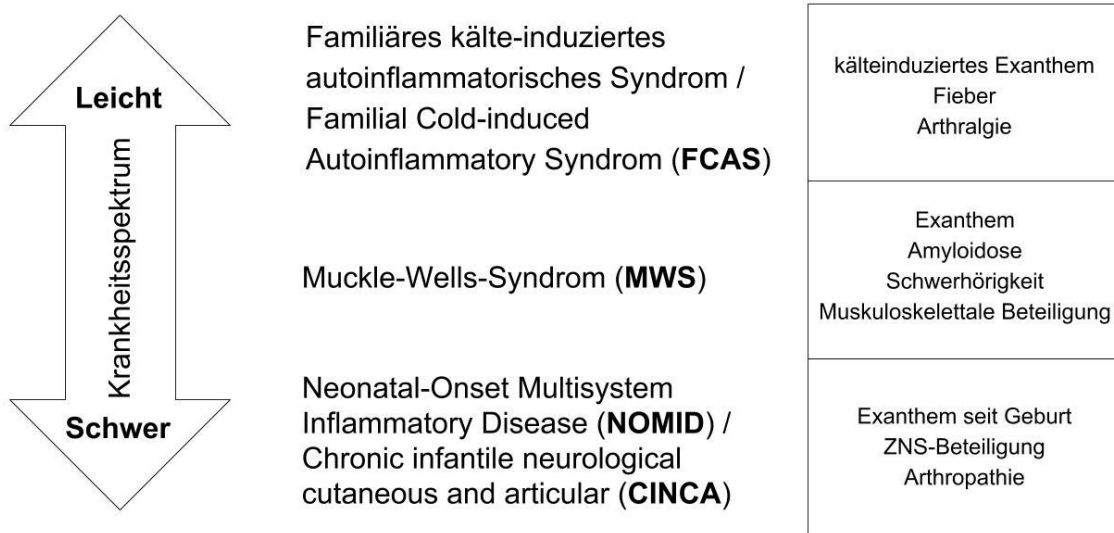


Abbildung 2: Spektrum der Cryopathien (modifiziert aus [3])

1.3 Pathogenese

1.3.1 NLRP3 Mutationen

Das *NLRP3* Gen (auch *CIAS1* oder *NALP3*) codiert für das Protein Cryopyrin (auch PYPAF1, NALP3 und CATERPILLER). Die Mutation dieses Gens auf Chromosom 1q44 führt zu den drei Krankheitsbildern des CAPS [16-18]. Das *NLRP3* Gen besteht aus insgesamt 9 Exons und 8 Introns [9] wobei die Mutationen bis auf wenige Ausnahmen im Exon 3 gefunden werden. Bei den genetischen Ursachen des CAPS besteht eine gewisse Heterogenität. So wurden Patienten beschrieben, die zwar die klinische Symptomatik eines CAPS hatten, aber bei denen keine Mutation bzw. keine Mutation im *NLRP3* Gen nachweisbar war [19, 20]. Das *NLRP3* wird besonders in Leukozyten stark exprimiert. Bei Patienten mit NOMID/CINCA wurde aber auch eine starke Expression in Chondrozyten nachgewiesen, was zur klinischen Symptomatik passt [19, 21]. Außerdem wurde gezeigt, dass es auch zu Neumutationen im *NLRP3* Gen

kommt [3, 22, 23] und es Patienten gibt, die ein somatisches Mosaik mit *NLRP3* Defekten haben [10, 11, 24]. Zusätzlich sind von einigen Genen, z.B. V198M und Q703K, „low-penetrance“ Mutationen bekannt [25]. In neueren Untersuchungen zeigt sich ein Zusammenhang zwischen bestimmten Mutationen und dem gehäuften Auftreten assoziierter Symptome. So zeigen die V198M, E311K und A439V ein selteneres Auftreten von neurologischen Symptomen, während Patienten mit R260W und speziell T348M Mutation gehäuft unter einer neurologischen Symptomatik leiden [26, 27].

1.3.2 Cryopyrin (NALP3)

Cryopyrin (NALP3-Protein) ist das Genprodukt des *NLRP3* Gens und hat eine wichtige Funktion bei der Erkennung von so genannten „danger signals“ und der damit einhergehenden Immunantworten [28]. Es gehört zur Familie der intrazellulären „NOD-like“-Rezeptoren (NLR), deren Funktion in der Erkennung von Pathogenen liegt [29]. Die NLR bzw. Cryopyrin spielen eine wichtige Rolle bei der Bildung von aktiven Multiproteinkomplexen (Inflammasome). Diese wiederum regulieren die Aktivität des Enzymes Caspase-1 sowie dessen Ziel IL-1 β [30, 31]. Bei CAPS ist das Cryopyrin durch Mutationen verändert, die zu einer vermehrten Freisetzung von IL-1 β führen. Das Cryopyrin-Protein hat eine Pyrin-Domäne (PYD) mit 6 antiparallelen α -Helices. Diese sind das Charakteristikum einer ganzen Reihe von Proteinen die in der Regulation der Entzündung und Apoptose eine wichtige Rolle spielen [32]. Bei den Mutationen handelt es sich um „gain-of-function“ Mutationen [33-35].

1.3.3 Inflammasom

Das Inflammasom ist ein aktiver Multiproteinkomplex gebildet aus NLR und befindet sich intrazellulär. Nach Fremd- oder Autoaktivierung verbinden sich NLR bzw. NALP3 zusammen mit ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) und Procaspase-1 zu einem großen Multiproteinkomplex dem Inflammasom [36, 37]. Dieser Komplex führt zu einer Caspase-1-vermittelten IL-1 β Sekretion [38]. Stimulatoren für das Inflammasom können verschiedene exogene Stimuli oder Gefahrensignale wie mikrobielle

Komponenten und große anorganische kristalline Strukturen, aber auch endogene Gefahrensignale und Mediatoren sein [28, 31]. Durch Bindung des Adapterproteins CARD8 (caspase recruitment domain-containing protein 8) wird die Aktivierung des Inflammasoms dagegen gehemmt [36], diese Bindung ist bei Mutationen im *NLRP3*-Gen bzw. NALP3-Protein nicht möglich [39]. Das Inflammasom ist nicht nur am CAPS sondern auch an weiteren Erkrankungen wie Morbus Crohn, Rheumatoider Arthritis und Gicht beteiligt [40]. In neueren Studien wird auch die IL-1 β -unabhängige Stimulation von MDSCs (myeloid-derived suppressor cells) durch das Inflammasom bzw. dessen Produkte bei CAPS-Patienten diskutiert. MDSCs könnten auch als zukünftiges Therapeutisches Ziel dienen [41]. Es wird aber auch vermutet, dass das Inflammasom selbst, im extrazellulären Raum die inflammatorische Reaktion verstärken kann [42].

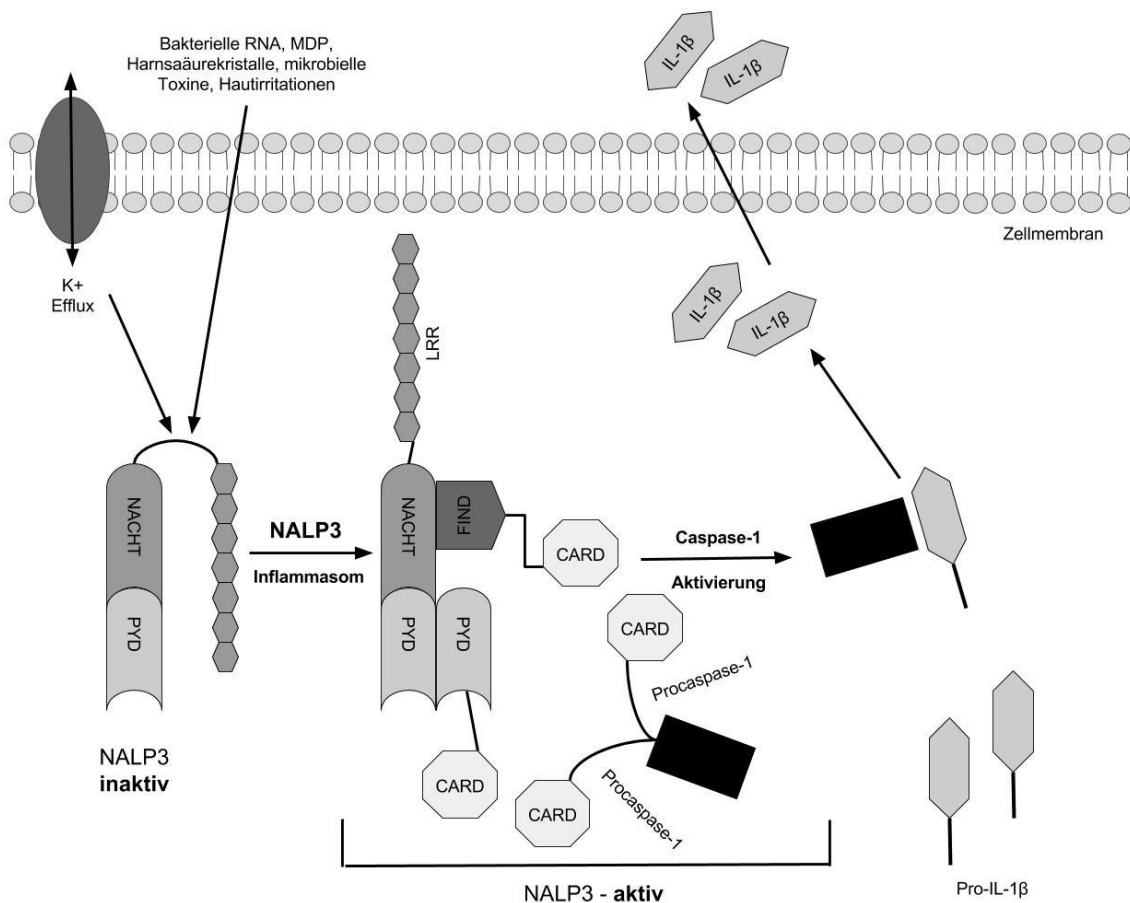


Abbildung 3: Aktivierung des NALP3-Inflammasom (modifiziert aus [3])

1.3.4 IL-1 β

IL-1 hilft als Alarmzytokin die frühe Immunantwort zu koordinieren. Sowohl IL-1 α als auch IL-1 β binden an den IL-1-Rezeptor Typ I und an den Typ II Rezeptor, der den intrazellulären TLR („Toll-Like“-Rezeptor) zur Signalübertragung benötigt. IL-1 α liegt in biologisch aktiver Form vor. IL-1 β dagegen muss zuvor proteolytisch gespalten werden [3].

Für das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischer Wirkung ist die Balance zwischen IL-1 und IL-1-Rezeptorantagonist von Bedeutung. Die Hauptquellen von IL-1 β sind Monozyten, Gewebsmakrophagen und die dendritischen Zellen [43]. Abhängig von den Zielzellen führt die Freisetzung von IL-1 β zur Induktion von Tumornekrosefaktor (TNF), inducible nitric oxide synthetase (iNOS), Cyclooxygenase Typ 2 (Cox 2) und Prostaglandin E2 (PGE2) [3, 37]. Es wird auch eine zusätzliche geringe IL-1 β unabhängige Inflammationsreaktion bei Patienten mit CAPS diskutiert, die sich entsprechend auch nicht durch IL-1 β Blockade beheben lässt [44].

1.4 Klinische Symptomatik

1.4.1 Das CAPS-Spektrum

Wie oben bereits erwähnt, wurde die klinische Ausprägung der CAPS-Patienten früher in drei Subtypen eingeteilt. Diese Einteilung hat man zugunsten einer fließenden Einteilung der Patienten im CAPS-Spektrum aufgegeben. Zum besseren Verständnis, und der auch in dieser Arbeit verwendet Einteilung werden hier noch einmal die drei Subtypen bzw. die verwendeten Äquivalente „milder Phänotyp“, „moderater Phänotyp“ und „schwerer Phänotyp“ beschrieben. Zur Unterscheidung von FCAS gegenüber MWS wird typischerweise die Kälteabhängigkeit des Exanthems verwendet. Das Kriterium zur Unterscheidung zwischen NOMID/CINCA und MWS ist die ZNS-Beteiligung sowie ossäre Veränderungen [45-47]. In der Praxis sind die Übergänge zwischen diesen fließend. Um diesem Kontinuum gerecht zu werden, wurden bereits bei Durchführung dieser Studie die „Overlap“-Typen FCAS/MWS und MWS/NOMID verwendet [48]. Ne-

ben den klassischen Phänotypen von CAPS gibt es auch zunehmend Beschreibungen über neue Ausprägungen [49-52]. Neben den klassischen Symptomen und Zeichen zeigten sich hier beispielsweise eine hämorrhagische Zystitis, fehlender Urtikaria-ähnlicher Ausschlag oder Choreatische Symptome. (siehe Kapitel 1.6 für Diagnose und aktuelle Diagnosekriterien)

1.4.2 Milder Phänotyp (FCAS)

Das FCAS (familial cold autoinflammatory syndrome) bzw. der milde Phänotyp ist die leichteste Form und wurde im Jahr 1940 das erste Mal beschrieben [53]. Die Hauptsymptome sind Episoden mit Fieber und Hautausschlag, die durch Kälte ausgelöst werden [9]. Die Symptome der Patienten entwickeln sich oft schon nach der Geburt oder innerhalb der ersten Lebensmonate. Neben Arthralgien wird auch über Myalgien, Konjunktivitis, Kopfschmerzen, Fatigue, Schwitzen, Durst und Übelkeit berichtet. Diese assoziierten Symptome entwickeln sich meist erst später im Leben [3]. Die Schwere der Erkrankung unterscheidet sich nicht zwischen Frauen und Männern. Es gibt aber Unterschiede in der Schwere der Erkrankung und bei ca. 2 % der Patienten kann sich eine Amyloidose mit nachfolgendem Nierenversagen entwickeln [9, 54]. Viele der Patienten haben auch ohne Kälteexposition schon leichte Krankheitssymptome. Aber bereits leicht kühlere Temperaturen sind ausreichend um einen Krankheitsschub auszulösen [3]. Etwa 1 bis 2 Stunden nach Kälteexposition tritt als erstes der Ausschlag auf. Dieser wird, nach ca. 4-6 Stunden, von anderen Symptomen wie Fieber und Arthralgien gefolgt [3, 54]. Die Symptome verschwinden in der Regel innerhalb von 12-24 Stunden [54]. Auch wenn die Krankheitsschübe nicht lebensbedrohlich sind, schränken sie die Lebensqualität der Betroffenen doch enorm ein [3].

Tabelle 2: Symptome und Klinik des milden Phänotyps (FCAS, Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom)

Hauptkriterium:

nach Kälteexposition rekurrente intermittierende Episoden mit Fieber und Ausschlag

Nebenkriterien:

1. autosomal dominant vererbt
2. Krankheitsbeginn < 6 Monate
3. Dauer der Krankheitsschübe < 24 Stunden
4. assoziierte Konjunktivitis mit den Krankheitsschüben
5. keine assoziierte Taubheit, periorbitales Ödem, Lymphadenopathie oder Serositis

Diagnose: wenn Hauptkriterium und 3 von 5 Nebenkriterien zutreffen

nach [55]

1.4.3 Moderater Phänotyp (MWS)

Beim MWS (Muckle-Wells-Syndrom), dem „moderaten Phänotyp“ entsprechend, hat man typischerweise eine Symptomtrias bestehend aus Hautausschlag, Amyloidose und einer Innenohrschwerhörigkeit [56]. Das erste Mal beschrieben wurde es 1962 von Thomas J. Muckle und Michael Wells [56]. Das MWS wird autosomal dominant vererbt [9]. Die klinische Symptomatik zeigt sich oft schon bei Kindern, kann jedoch auch erst später manifest werden [57, 58]. Zusätzlich zur Symptomtrias treten auch rezidivierende eher milde Fieberschübe von variabler Dauer, allgemeines Unwohlsein sowie Glieder- und Muskelschmerzen auf [59, 60]. Die Arthralgien und Arthritiden sind häufig symmetrisch ausgeprägt, vom oligo- oder monoartikulären Typ und betreffen die großen Gelenke [58]. Das Urtikaria-ähnliche Exanthem, welches bei allen CAPS-Formen vorkommt, kann juckend oder nicht-juckend sein [60]. Auch kommt es zu ophthalmologischen Beschwerden, die meist auf eine Konjunktivitis zurückzuführen sind sowie Kopfschmerzen [58]. Bauchschmerzen und orale Aphten treten besonders bei Kindern auf [3]. Die schwersten Spätfolgen beim MWS sind die progressive Hörminderung (etwa 60 %) und die Amyloidose (bei 10-50 %) [59].

Tabelle 3: Klinische Charakteristik des moderaten Phänotyps (MWS, Muckle-Wells-Syndrom)

Trias:

- Innenohrschwerhörigkeit
- Ausschlag (urtikariell)
- Nephropathie/Amyloidose

Täglich wiederkehrende Symptome getriggert durch unspezifische Faktoren wie:

- Stress
- Anstrengung
- Kälte

Weitere Symptome:

- Fatigue
- Fieber, v.a. im Kindesalter
- Arthralgie/Arthritis, Myalgien
- Kopfschmerzen
- Exanthem, Urtikaria
- Bauchschmerzen
- orale Aphten

Folgen der Erkrankung:

- Einschränkung der täglichen Aktivität
- Amyloidose 25 %
- Hörverlust 60 %

modifiziert nach: [3, 16]

1.4.4 Schwerer Phänotyp (NOMID/CINCA)

Das CINCA (chronic infantile neurologic, cutaneous and articular), im englischsprachigen Raum auch als NOMID (neonatal-onset multisystem inflammatory disease) bezeichnet, ist der schwerste der drei Subtypen [61]. Er wurde 1975 das erste Mal beschrieben [62]. Die klassische Trias des NOMID/CINCA zeichnet sich durch Hautausschlag, Arthropathie und einer chronischen Entzündung des zentralen Nervensystems aus. Die meisten Patienten zeigen bereits kurz nach der Geburt die ersten Symptome. Vereinzelt wird der Krankheitsbeginn auch erst in der frühen Kindheit [63] diagnostiziert. Bei etwa 60 % der Patienten kommt es zu einem unkontrollierten und übermäßigen Wachstum von Patella

und den Epiphysen der langen Knochen [64]. Die daraus folgenden Gelenkskontrakturen sind die wichtigste Ursache für die körperliche Behinderung [3]. Die schwerste Manifestation ist die chronische, aseptische Meningitis, welche zu erhöhtem intrakraniellen Druck mit Gehirnatrophie, Krampfanfällen, einer sensineuronalen Hörminderung, zunehmendem Sehverlust und mentaler Retardierung führt [63, 65, 66]. Die Mortalität ohne Behandlung beträgt im Kindesalter etwa 20 % [63]. Bei NOMID/CINCA kommt es außerdem zu einer kontinuierlichen Entzündung in multiplen Organen, auch ohne Trigger [3, 67]. Die Symptome lassen sich in zwei Kategorien einteilen. Zum einen Symptome, die durch die systemische Entzündung bzw. die Entzündung der Organe bedingt sind. Dies sind Fieber, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, muskuloskelettale Beschwerden, Sehstörungen, Augenbeschwerden, eine reversible Hörminderung, eine kognitive Beeinträchtigung und eine Wachstumsverzögerung mit Minderwuchs und Osteopenie [3]. Diese Symptome sind durch eine konsequente Behandlung mit IL-1-Blockern reversibel [68-70]. Zum anderen gibt es Symptome, die durch Folgeschäden verursacht werden. Dazu gehören Organschäden, wie die Atrophie des Sehnervs, Hydrozephalus, Hirnatrophie, Taubheit und knöcherne Veränderungen bzw. Knochendeformitäten [3]. Diese sind irreversibel, mit einer Behandlung kann nur versucht werden das Fortschreiten zu verhindern [71]. Durch eine frühe Diagnose und Behandlung können einige, aber nicht alle der Symptome vermieden werden, speziell bei Veränderungen im Knochenmark sowie einer fortbestehenden Leukozytose des ZNS, konnten bis jetzt nur eine eingeschränkte Verbesserungen durch Therapie gezeigt werden [72, 73].

Tabelle 4: Schwerer Phänotyp (NOMID/CINCA Syndrom) – Klassische Trias und Symptome

Klassische Trias:

- Ausschlag
- Arthropathie
- chronische Entzündung des ZNS

Weitere Symptome:*ZNS:*

- chronische, aseptische Meningitis
- erhöhter intrakranieller Druck, Hydrozephalus
- persistierendes Papillenödem
- progressiver Hör- und Sehverlust
- kognitive Einschränkungen auch ohne sonstige ZNS-Symptome

Augenbeteiligung:

- Konjunktivitis, Uveitis, Keratitis

Muskuloskeletal:

- häufige, persistierende Arthralgien/Arthritiden
- abnormales Knochenwachstum z.B. des distalen Femurs, der Patella (epiphyseale Dysplasie), Genu valgus
- Sattelnase, Vorwölbung der Stirn
- schwacher Muskeltonus

Mögliche Komplikationen:

- Krampfanfälle, Entwicklungsverzögerung, Taubheit, Blindheit, Niereninsuffizienz, Amyloidose
- hohe Mortalitätsrate

modifiziert aus: [3]

1.5 Laborwerte

Entzündungsmarker werden bei CAPS aus zwei Gründen benötigt. Zum einen helfen sie bei der Quantifizierung und Objektivierung des Ausmaßes der Entzündungsaktivität. Zum anderen helfen sie eine subklinische Restaktivität, die im Laufe der Zeit zu Organkomplikationen führen kann, zu erkennen [1].

Das CAPS hängt ganz wesentlich mit der Überproduktion bzw. -sekretion von Interleukin-1 β zusammen. Es wurde nachgewiesen, dass die Krankheitsaktivität beim CAPS durch Interleukin-1 β vermittelt wird [74]. Da aber die Sensitivität der Testmethoden für die geringen Mengen von IL-1 β nicht ausreichend ist und es sich dabei um ein instabiles Molekül handelt, muss auf Surrogatmarker zurückgegriffen werden [74].

1.5.1 C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein gehört neben anderen, zu den Akute-Phase-Proteinen und wird in der Leber gebildet. Die Akute-Phase-Proteine sind Proteine, deren Blutkonzentration bei entzündlichen Erkrankungen ansteigt. CRP ist ein Opsonin und kann das Komplementsystem aktivieren und ist somit ein Teil des angeborenen Immunsystems. IL-6 ist der stärkste Aktivator für die CRP-Produktion in der Leber [75]. Eine Erhöhung der CRP-Werte im Serum ist unspezifisch, da verschiedene Stimuli die Synthese in der Leber erhöhen können. Da die Leber ein Organ ist, das meist nicht direkt betroffen ist, brauchen Veränderungen der CRP-Werte Zeit, allerdings weniger als bei der BSG [76, 77].

1.5.2 Serum-Amyloid A (SAA)

Die Amyloidose stellt eine bedeutende Organkomplikation dar und kann durch SAA als Biomarker erkannt werden. Diese tritt vor allem in der Niere auf, wenn sich bei chronischen Entzündungen anfallendes AA-Protein ablagert und so zu einer Funktionseinschränkung und letztendlich einem terminalen Nierenversagen führen kann [78, 79]. Das Risiko einer letalen Komplikation steigt bei vorbestehender Amyloidose mit höheren SAA-Werten an [13, 80]. SAA eignet sich gut als prognostischer Parameter aber auch als Parameter zur Therapieüberwachung [81].

1.5.3 S100-Proteine

S100 gehören zur Gruppe der Calgranuline und sind relativ neue Surrogatmarker der Entzündung. Zu ihnen gehören die phagozytenspezifischen S100-

Proteine S100A12, S100A8 und S100A9. Für sie konnten bei unterschiedlichen inflammatorischen Erkrankungen erhöhte Werte festgestellt werden [79, 82]. Sie sind wichtig für die Früherkennung einer subklinischen Inflammation. Die subklinische Inflammation ist ein entscheidender Punkt beim Entstehen einer SAA-Amyloidose und dem damit einhergehenden Verlust von Organfunktionen.

Sowohl für S100A12 als auch für S100A8/A9 konnte die Anwendbarkeit als Biomarker nachgewiesen werden [83, 84]. Auch der Nachweis für die Anwendbarkeit beim klinischen Management von CAPS-Patienten konnte erbracht werden, auch wenn die S100-Werte bei CAPS, im Vergleich zu anderen Rheumatologischen Erkrankungen, wie FMF oder sJIA eher im mittleren Bereich liegen [85]. Bei subklinischer Aktivität und normalen Werten von CRP, BSG und SAA zeigten sich leicht erhöhte bzw. ansteigende Werte für S100A12. Bei deutlichem klinischen Ansprechen sanken auch die S100A12 Werte signifikant, S100 eignet sich dadurch zum Anzeigen einer subklinischen Krankheitsaktivität [86].

1.5.4 Weitere Laborparameter

1.5.4.1 Hämoglobin

Hämoglobin wird vor allem als Marker für eine im Rahmen der chronischen Entzündungsreaktion ausgelöste Anämie verwendet. Hämoglobin bindet Sauerstoff in den Erythrozyten und ist ein Proteinkomplex bestehend aus vier Globin-Untereinheiten. Erniedrigte Hämoglobinwerte hängen mit einer schwereren Ausprägung von CAPS bzw. dem MWS zusammen [87].

1.5.4.2 Leukozyten

Leukozyten sind kernhaltige Zellen des Blutes, die verschiedene Funktionen bei der Immunabwehr haben bzw. in verschiedene Klassen eingeteilt werden. Bei CAPS-Patienten zeigt sich eine Veränderung der Leukozytenzahl vor allem in einer Leukozytose durch Erhöhung der Anzahl neutrophilen Granulozyten [81].

1.5.4.3 Kreatinin

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels, das renal ausgeschieden wird. Über den Kreatinin-Wert lässt sich eine Abschätzung der Nierenfunktion durchführen. Neben dem SAA als Marker für eine Amyloidose wird eine durch Amyloidose und/oder Entzündungsreaktion verursachte Nierenschädigung mit Hilfe des Kreatinin-Wertes verfolgt [78].

1.5.4.4 BSG

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) ist ein relativ unspezifischer Suchtest bzw. Entzündungsparameter, der neben autoinflammatorischen Erkrankungen auch bei vielen anderen erhöht ist bzw. erhöht sein kann. Im klinischen Alltag wird die BSG schon lange und immer noch eingesetzt. Sie wird jedoch mehr und mehr durch andere Entzündungsparameter ersetzt [88].

1.5.4.5 TNF-alpha

TNF-alpha wird vor allem von Makrophagen ausgeschüttet und regelt die Aktivität verschiedener Zellen im Entzündungsprozess. TNF- α -Blocker werden auch in der Rheumatologie als Therapeutika eingesetzt. Tierversuche lassen jedoch vermuten, dass diese bei CAPS nicht effektiv sind und nicht von diagnostischer Bedeutung sind [89]. Die Bestimmung im klinischen Alltag hat sich außerdem als schwierig herausgestellt [81].

1.5.4.6 IL-6

IL-6 wird von T-Zellen und Makrophagen sezerniert und kann sowohl als pro- als auch antiinflammatorisch wirken. Es wird bei Infektionen aber auch nach Trauma oder Verbrennungen freigesetzt. Aufgrund der Bedeutung für verschiedene Erkrankungen wie Diabetes, SLE oder Rheumatoide Arthritis gibt es ein großes Interesse an der Entwicklung von IL-6-Blockern [90-92]. Im Falle von CAPS führt die verminderte Sekretion von IL-6 in Kombination mit der erhöhten Sekretion von IL-1 β zu den klinischen Ausprägungen [93]. Aktuell ist die Bestimmung im klinischen Alltag für CAPS jedoch nicht praktikabel [81].

1.6 Diagnose und Differentialdiagnose

In den meisten Fällen tritt CAPS bereits im frühen Kindesalter auf. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wird sie aber oft erst spät oder sogar erst im Erwachsenenalter erkannt [94, 95]. Bei einigen Erwachsenen wird die Erkrankung aufgrund des autosomalen Erbganges erst durch die gleichzeitige Diagnose eines erkrankten Kindes oder Verwandten festgestellt. An CAPS sollte aufgrund der spezifischen Anamnese, des klinischen Untersuchungsbefundes sowie Auffälligkeiten im weiteren Untersuchungsverlauf gedacht werden [81]. 2016 wurden in einem Consensus Prozess inklusive systematischer Literatursuche, Expertenbefragungen und Entscheidungsfindungsmethoden die wichtigsten Kriterien zur Diagnose von CAPS definiert. Zu diesen gehören erhöhte Entzündungsparameter (CRP bzw. SAA) sowie klinische Zeichen und Symptome: Urtikaria-ähnlicher Ausschlag, Kälte/Stress getriggerte Episoden, sensineuraler Hörverlust, muskuloskelettale Symptome, chronisch aseptische Meningitis und skelettale Abnormalitäten (siehe Abbildung 4) [1].

Erhöhte Entzündungsparameter (CRP/SAA)

plus

≥2 von 6 CAPS-typischen Zeichen/Symptomen

- Urtikaria-ähnlicher Ausschlag
- Kälte/Stress getriggerte Episoden
- Sensineuraler Hörverlust
- muskuloskelettale Symptome (Arthralgie, Arthritis, Myalgie)
- chronisch aseptische Meningitis
- skelettale Abnormalitäten (übermäßiges Epiphyseales Wachstum, frontale Vorwölbung)

aus [1]

Abbildung 4: CAPS Diagnosekriterien (2016)

Des Weiteren sollte eine molekulargenetische Untersuchung auf Mutationen im *NLRP3*-Gen stattfinden [96]. Es gibt jedoch bei allen drei Subtypen auch Patienten, bei denen keine Mutation gefunden werden kann, hier gibt es Hinweise auf somatische Mutationen [11, 23, 97, 98]. Bei Patienten mit schwerer Ausprägung (NOMID/CINCA) sind dies etwa die Hälfte der Patienten [20]. Bei Patienten mit moderatem Phänotyp (MWS) wurde beschrieben, dass bei 25 % und bei mildem (FCAS) in 10 % keine Mutation gefunden werden kann [66].

Bei der Differentialdiagnose des CAPS müssen zum einen Krankheiten die mit rezidivierendem Fieber (z.B. Infektionen, M. Still, FMF) einhergehen und zum anderen Erkrankungen, die mit einem persistierenden Exanthem (z.B. Schnitzler Syndrom, SLE, Kawasaki Syndrom) begleitet werden, bedacht werden [3] (siehe Tabelle 5).

Zu den Differentialdiagnosen des rezidivierenden Fiebers gehören zum Beispiel hereditäre Fiebersyndrome wie das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF), das TNF-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS), Hyper-IgD Syndrom (HIDS) und das NALP12-assoziierte Fiebersyndrom [99]. Aufgrund der vielen verschiedenen Differentialdiagnosen des rezidivierenden Fiebers ist es nicht sinnvoll, ein diagnostisches Programm durchzuführen und die weiteren diagnostischen Schritte richten sich maßgeblich nach der Begleitsymptomatik. Die neuen CAPS-Diagnosekriterien wurden auch speziell zur Abgrenzung dieser häufigen Differentialdiagnosen entwickelt [1].

Tabelle 5: Differentialdiagnosen des CAPS

Differentialdiagnosen des rezidivierenden Fiebers	Differentialdiagnosen des persistierenden Exanthems
Big Three: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektionen ▪ Tumoren ▪ systemische inflammatorische Erkrankungen 	Chronische Urtikaria <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idiopathisch ▪ Autoimmun ▪ Physikalisch ▪ Vermutlich Immunkomplex-vermittelt ▪ Hypersensitivitätsreaktion
Little Three: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamentenfieber ▪ habituelles Fieber ▪ faktitielles Fieber 	Kälteurtikaria <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektion (z.B. Hep C, Syphilis) ▪ Neoplasie ▪ Medikamenten-Nebenwirkung ▪ Leukozytoklastische Vaskulitis
Hereditäre Fiebersyndrome: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) ▪ TNF-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS) ▪ Hyper-IgD Syndrom (HIDS) ▪ NALP12-assoziiertes Fiebersyndrom oder FCAS2 	Weitere: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Systemischer und neonataler Lupus erythematodes ▪ Kutane Mastozytose ▪ Kawasaki Syndrom Autoinflammatorische Erkrankungen
Weitere: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Periodisches Fieber, aphtöse Stomatitis, Pharyngitis und Adenopathie (PFAPA)-Syndrom ▪ Systemische Verlaufsform der juvenilen idiopathischen Arthritis (M.Still) 	

modifiziert aus [3], [99]

Die wichtigsten Erkrankungen, die bei persistierendem Exanthem differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden müssen, sind die chronische Urtikaria, Kälteurtikaria, systemischer und neonataler Lupus Erythematodes, kutane Mastozytose, Kawasaki-Syndrom und autoinflammatorische Erkrankungen. Dabei stellt die chronische Urtikaria eine wichtige Differentialdiagnose zum CAPS im Kindesalter dar. Bei der Differenzierung können das Manifestationsalter, das Auftreten von subfebrilen Temperaturen, die Bestimmung der Akute-Phase-

Parameter sowie eine weiterführende allergologische Diagnostik hilfreich sein [3, 99]. Bei der erworbenen Kälteurtikaria zeigt sich nach Kälteapplikation eine lokal begrenzte Urtikaria im Gegensatz zum FCAS. Erkrankungen bei denen die persistierenden Exantheme mit Fieberschüben und einer Akute-Phase-Reaktion einhergehen, müssen durch den jeweiligen Verlauf und Begleitsymptome abgegrenzt werden [1, 3, 99].

1.7 Therapie

Vor der Entdeckung des Pathomechanismus von CAPS und der daraus folgenden, gezielten Entwicklung von IL-1-Inhibitoren gab es nur wenige Möglichkeiten zur Behandlung. Die Symptome der Patienten konnten bis dahin symptomatisch behandelt werden [100]. Dafür eingesetzt wurden zum Beispiel nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID's), hochdosierte Kortikosteroide, Antirheumatika wie zum Beispiel MTX oder auch TNF-Blocker [101, 102]. Ziel der Behandlung ist es, den zu Grunde liegenden Entzündungszustand zu beheben um eine Organschädigung zu verhindern, die Funktionalität zu verbessern und ein weiteres Fortschreiten der Schädigungen zu verhindern [103]. Dafür ist eine frühe und aggressive Behandlung der CAPS-Patienten notwendig. Die meisten der CAPS-spezifischen Symptome sind bei einer rechtzeitigen Behandlung mit IL-1-Inhibitoren reversibel. Gerade die besonders beeinträchtigenden Veränderungen, ZNS-Beteiligung und Arthropathie bei schweren Formen (v.a. NOMID/CINCA) sind jedoch nur teilweise reversibel. Deshalb ist bei diesen Patienten die rechtzeitige und konsequente Behandlung besonders wichtig. [71, 104]

Tabelle 6: Wirkorte der Medikamente, therapeutische Ansätze der IL-1 β Hemmung

Medikament	Rilonacept	Anakinra	Canakinumab
Wirkung			
Blockade	IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra	IL-1 α , IL-1 β	selektiv IL-1 β
Halbwertszeit	67 Stunden	4 Stunden	21 bis 28 Tage
Zulassung	Zulassung in Europa für CAPS zurückgezogen	In Europa ab 8 Monaten bzw. 10kg für CAPS zugelassen	In Europa ab 2 Jahren zugelassen (u.a. für CAPS, TRAPS, FMF, HIDS, M. Still)
Kosten/Jahr	250.000\$	17.000\$	88.500€

nach [105-108]

1.7.1 Rilonacept

Rilonacept ist ein Fusionsprotein und bindet mit hoher Affinität an IL-1 α , IL-1 β und IL-1Ra [109], wodurch verhindert wird, dass IL-1 und sein körpereigener Antagonist an den Rezeptor IL-1RI andocken. Es hat eine Halbwertszeit von 67 Stunden wodurch eine wöchentliche Verabreichung ausreichend ist [110]. Bei Kindern beträgt die Halbwertszeit ca. 6,3 Tage. Rilonacept wurde vor allem bei Erwachsenen Patienten mit FCAS untersucht [111, 112]. Dabei zeigte sich sowohl eine Verbesserung der Symptome innerhalb von 24 Stunden, als auch über längere Zeiträume von mehreren Wochen signifikant sinkende Entzündungsparameter (CRP- und SAA-Spiegel) [111]. Als Nebenwirkungen traten dabei am häufigsten lokale Reaktionen der Einstichstelle sowie Infektionen der

oberen Luftwege auf. Bei fast der Hälfte der Patienten konnten außerdem Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne des IL-1-Rezeptors nachgewiesen werden, aber ohne Auswirkungen auf die Wirksamkeit des Medikaments [112].

1.7.2 Anakinra

Anakinra ist ein rekombinantes, nicht glykosyliertes Protein, das an den IL-1 Rezeptor bindet und sowohl die Bindung von IL-1 α als auch IL-1 β blockiert. Wegen der Halbwertszeit von 4-6 Stunden ist eine tägliche Verabreichung erforderlich. Es bewirkt bei CAPS-Patienten, sowohl mit FCAS [113, 114] als auch MWS [101] oder NOMID/CINCA [65] Phänotyp, ein vollständiges Abklingen der Symptome innerhalb von Stunden und Tagen. Auch die Entzündungsmarker CRP und SAA wurden anhaltend reduziert [65, 101, 113, 114]. Die lokalen Reaktionen waren die häufigste unerwünschte Nebenwirkung und kamen bei etwa der Hälfte der Patienten vor [65, 114, 115]. Vereinzelt wurde auch ein Rückgang der Wirksamkeit im Verlauf der Behandlung beobachtet und eine Dosiserhöhung wurde dadurch notwendig. Nach der Beendigung der Therapie mit Anakinra kommt es zu einem schnellen Wiederauftreten der Symptome [65, 114]. Anakinra ist für die Behandlung von Patienten ab 8 Monaten bzw. 10 kg Körpergewicht zugelassen [108].

1.7.3 Canakinumab

Canakinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler anti-IL-1 β Antikörper der mit hoher Affinität an humanes IL-1 β bindet und damit dessen Andocken an den Rezeptor IL-1RI verhindert. Es hat eine Plasmahalbwertszeit von 21-28 Tagen und es bestehen keine Kreuzreaktionen mit anderen Vertretern der IL-1 Familie wie IL-1 α oder IL-1Ra. [116, 117]

Canakinumab wurde bei Patienten mit verschiedenen Ausprägungen von CAPS untersucht. Es zeigte sich dabei ein rasches klinisches und laborchemisches Ansprechen innerhalb von 24 Stunden [118]. Im Median lag die Zeit bis zum Rezidiv bei der Startdosierung von 150 mg subkutan bei 115,2 Tagen. Dabei traten die Symptome umso früher wieder auf, je schwerer der Phänotyp war

[117-120]. Auch in weiteren Studien zeigte sich ein gutes Ansprechen von Canakinumab und auch die Entzündungswerte lagen im Normbereich [121]. Außerdem kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität bei erwachsenen Patienten innerhalb von einer Behandlungswoche sowie auch langfristig [122]. Diese erreichte die Werte der allgemeinen Bevölkerung [121]. Die Pharmakokinetik ist für Erwachsene und Kinder (gewichtsadaptiert) vergleichbar [123]. Antikörper gegen Canakinumab konnten nicht nachgewiesen werden [121]. Meistens traten keine oder nur milde Lokalreaktionen an der Einstichstelle auf. Es wurden jedoch gehäuft Infektionen und Infestationen (120 Infektionen pro 100 Patientenjahre) beobachtet [124].

Die hohen Kosten von Canakinumab, aber auch der anderen IL-1 Inhibitoren stellen immer noch eine Hindernis bei der Therapie mit Canakinumab dar [96, 125]. Inzwischen ist eine Wirkung von Canakinumab auch bei weiteren Erkrankungen nachgewiesen oder wird gerade untersucht. Dazu gehören autoinflammatorische hereditäre Erkrankungen wie TRAPS (TNF-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Syndrom) [126], FMF (Familiäres Mittelmeerfieber) [127] oder HIDS (Hyper-IgD Syndrom) [128] und nicht-hereditäre wie die systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) [129, 130], Morbus Behçet [131] und Schnitzler Syndrom [132, 133]. Aber auch bei nicht-rheumatologischen Erkrankungen wie COPD (chronic obstructive pulmonary disease) [134] oder Typ 2 Diabetes [135] wird eine Anwendung untersucht.

1.8 Fragestellung

Die ursprüngliche Behandlungsempfehlung für Canakinumab liegt bei einer Startdosis vom 150 mg (Körpergewicht größer 40 kg) bzw. 2 mg/kg Körpergewicht (15 bis 40 kg Körpergewicht) alle acht Wochen. Bei einigen Patienten, speziell bei Kindern und Patienten mit schwerem Phänotyp [72], wurde jedoch nur eine unzureichende Wirkung festgestellt [136]. Deswegen wurde die Zulassung bereits auf bis zu 8 mg/kg Körpergewicht (<40 kg Körpergewicht) bzw. 600 mg (>40 kg Körpergewicht) alle acht Wochen erweitert [137]. Für andere Erkrankungen wurde die Zulassung jedoch zudem für noch höhere Dosen er-

weitert (bis 300 mg bzw. 4 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen) [137]. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden jedoch nur wenige Studien durchgeführt, die sich auf die Anpassung des Behandlungsschemas für CAPS konzentriert haben [138]. In den Zulassungsstudien zeigt Canakinumab ein sehr gutes Ansprechen. Es ist jedoch wesentlich die Anwendung, Effektivität und Effizienz von Canakinumab im klinischen Alltag zu untersuchen. Entsprechend fehlen auch Empfehlungen für das Vorgehen bei fehlendem Ansprechen und Dosiserhöhung bzw. „Treat-to-target“ Strategien für die unterschiedlichen Phänotypen und Altersgruppen [139], wie sie auch in bei anderen Erkrankungen in der Erwachsenen-Rheumatologie angewandt werden [140-143]. Bei der „Treat-to-target“ Strategie (siehe auch Abbildung 5) wird die Dosis solange erhöht (innerhalb maximaler Grenzen) bis die Zielparameter, die die Remission definieren, innerhalb der Zielgrenzen liegen [144]. Eine adäquate Therapie bzw. Dosisanpassung ist nicht nur zur Symptomkontrolle, sondern auch zur Vermeidung von Spätfolgen absolut entscheidend für die Patienten.

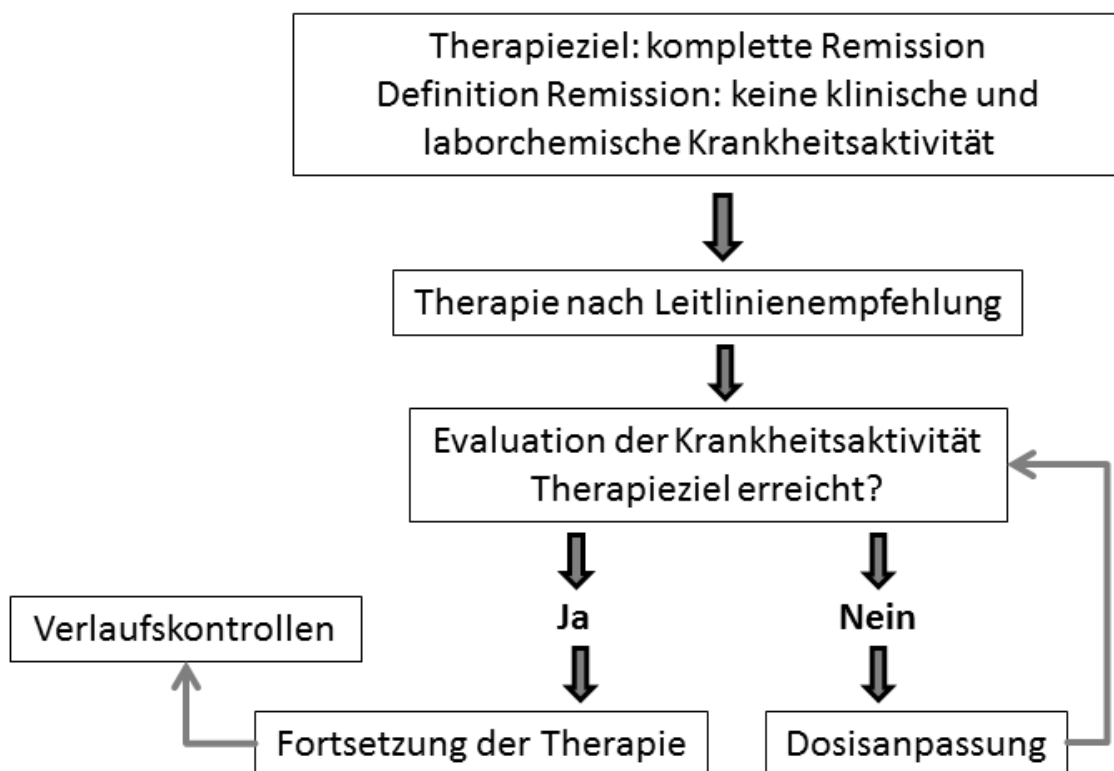


Abbildung 5: Allgemeines Schema "Treat-to-target" Strategie nach [145]

Die Ziele dieser Studien waren es (1) zu beschreiben, wie Canakinumab im klinischen Alltag in nationalen Behandlungszentren angewendet wird und wie die Patienten darauf ansprechen. (2) Es sollte herausgefunden werden, wie sich die Effektivität von Canakinumab über Faktoren wie Altersgruppen oder Phänotypen hinweg unterscheidet. (3) Wurden die verschiedenen Behandlungsstrategien, auch im Vergleich der unterschiedlichen Behandlungszentren betrachtet, sowie die Sicherheit bei der Anwendung untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Es wurde eine nationale, retrospektive multizentrische Studie mit pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit der Diagnose CAPS zwischen 2007 und 2012 durchgeführt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (REB no. 307/2013BO1). Während der Studie wurden die Patienten ausschließlich mit Canakinumab behandelt (abgesehen von symptomatischer Medikation bzw. der Medikation anderer Erkrankungen).

Die Patienten wurden von verschiedenen rheumatologischen Zentren (Tübingen, Marburg, Heidelberg, Ulm, Berlin, Hamburg, St. Augustin, Frankfurt) in Deutschland rekrutiert. Die Rekrutierung wurde von jeweils behandelten Ärzten der jeweiligen Zentren durchgeführt. Die Patienten befanden sich dort unabhängig von dieser Studie in medizinischer Behandlung. Alle waren aufgrund des klinischen Bildes bzw. der nachgewiesenen *NLRP3*-Mutation von den behandelnden Ärzten als CAPS-Patienten (bzw. deren Unterformen: FCAS, MWS, NOMID/CINCA) diagnostiziert worden.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden nur Patienten die (1) ihr Einverständnis gegeben haben die (2) die klinische Diagnose CAPS bekommen haben sowie (3) mit mindestens 2 Gaben von Canakinumab zum Zeitpunkt der Dokumentation behandelt wurden.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die nicht mit mindestens zwei Gaben von Canakinumab behandelt wurden oder deren Diagnose sich als falsch (nicht CAPS) herausstellte, wurden wieder aus der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden für die Teilnahme an der Studie aufgeklärt und mussten eine Einverständniserklärung unterzeichnen. Diese war auch Teil des Ethikan-

trages. Bei den meisten Patienten wurde dies jedoch durch eine generelle Studienvereinbarung (Einwilligung in die anonymisierte Verwendung der in den Routinekontrollen erhobenen Daten zu Forschungszwecken), wegen der Seltenheit der Erkrankung ersetzt.

2.1.3 Studienprotokoll

Die Daten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während des Behandlungsverlaufs mit Canakinumab aufgezeichnet. Die Dokumentation der Daten fand zwischen Juli 2012 und Februar 2013 statt.

Tabelle 7: Übersicht über die erhobenen Parameter

Nur bei Baseline erhoben:

- Demographische Daten (u.a. Mutation, Alter, Phänotyp)

Bei Baseline und jedem Follow-up wurden erhoben:

- Therapie/Medikation (Canakinumab-Dosis, Intervall, Besonderheiten) *
- Klinik bzw. Krankheitsaktivität (Disease Activity Score)
- Labor/Entzündungsparameter (Hb, Leukozyten, Kreatinin, BSG, CRP, SAA, TNF- α , S100, IL-6)
- Sicherheit (Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen)

*nicht beim "2-Wochen-Follow-up"

2.1.4 Follow-ups

Neben den demographischen Daten zu Beginn, wurden bei jedem der Follow-ups Daten zur Klinik, Labor sowie Therapie erhoben.

Am Baseline-Datum, definiert als das Datum der ersten Gabe von Canakinumab bzw. das Datum, das am nächsten vor dem Datum der ersten Gabe liegt, wurde mit der Erfassung begonnen.

Darauf folgte das „2-Wochen-Follow-up“, bei dem als einzigem keine Daten zur Behandlung erhoben wurden (da hier auch definitionsgemäß nie Canakinumab

gegeben wurde). Daten hierzu lagen in der Regel nur bei Patienten vor, die im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden.

Im Anschluss wurden die Daten zunächst bei jeder Gabe (bis zur 4. Dosis bzw. bis 6 Monate) erhoben. Hieraus folgten das „2.-Dosis-Follow-up“, das „3.-Dosis-Follow-up“ und das „6-Monats-Follow-up“.

Nach sechs Monaten wurden die Daten nur noch halbjährlich erhoben, angefangen vom „12-Monats-Follow-up“ bis hin zum „66-Monats-Follow-up“ bzw. bis zum Ende der Studiendatenaufzeichnung im August 2012.

Zusätzlich zur Analyse der einzelnen Follow-ups wurde eine „end-of-record-Analyse“ erhoben, um einen maximalen Behandlungszeitraum beobachten zu können. Dies bedeutet, das jeweils letzte erhobene Follow-up des einzelnen Patienten wurde hier ausgewertet.

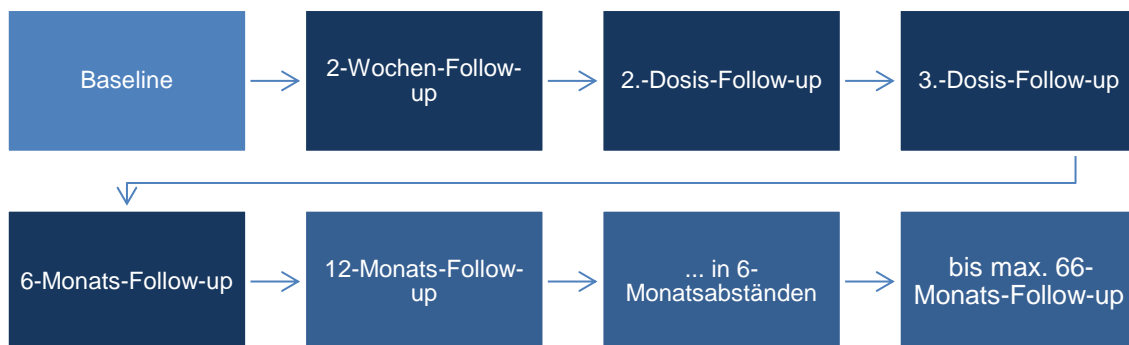


Abbildung 6: Übersicht über die Dokumentationszeitpunkte ("Follow-ups")

2.2 Demographische Daten

Von allen Patienten wurden demographische Daten erhoben, unter anderem das Alter, Geschlecht, der CAPS-Phänotyp (FCAS, MWS, NOMID) inkl. der Overlap-Typen (FCAS/MWS, MWS/NOMID) und die *NLRP3*-Mutation. Das Alter der Patienten wurde für die Auswertung als das Alter zu Beginn der Behandlung mit Canakinumab definiert. Neben dem Behandlungszentrum wurden sowohl das Datum der klinischen als auch der Mutationsdiagnose sowie das Datum des Auftretens der ersten Symptome und der Behandlungsbeginn mit

Canakinumab erfasst. Zur Vorbehandlung wurde erfasst, ob die Patienten mit einem anderen IL-1 β -Blocker wie Anakinra behandelt wurden.

Tabelle 8: Erhobene Demographische Daten

-
- Alter in Jahren
 - Geschlecht (m/w)
 - Mutation im *NLRP3*-Gen
 - Phänotyp (FCAS, MWS, NOMID, Overlap-Typen)
 - Vorbehandlung mit anderen Medikamenten für CAPS
 - Zeitpunkt der ersten klinischen Manifestation von CAPS
 - Zeitpunkt der Erstdiagnose (Mutation und/oder klinische Diagnose von CAPS)
-

2.3 Klinik

Zur Erfassung der klinischen Situation der Patienten wurden zunächst verschiedenste Parameter aufgezeichnet. Das waren unter anderem der MWS-DAS (Muckle-Wells-Syndrome Disease Activity Score, [69]), ein Disease Activity Score (mit einer Skala von 0-10) sowie verschiedene klinische Zeichen aus ARDIS, (Arthritis and Rheumatology Documentation and Information System, Tuebingen, Germany). In den verschiedenen Kliniken wurden jedoch fast immer unterschiedliche Instrumente zur Bewertung der Krankheitsaktivität verwendet. Deshalb wurden, soweit möglich, die vorhandenen Angaben in einen Disease Activity Score mit einer Skala von 0-10 umgewandelt, um eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Behandlungszentren zu ermöglichen. Die Werte 0, 1 und 2 wurden dabei als keine bzw. geringe Krankheitsaktivität definiert. Werte zwischen 3 und 5 als mittlere Krankheitsaktivität sowie Werte von 6 bis 10 als hohe Krankheitsaktivität. Entsprechend wurden auch die vorhandenen alternativen Scores verwendet.

2.4 Labor

Während der Routineuntersuchungen wurden verschiedene Laborparameter (Hb, Leukozyten, Kreatinin, BSG, CRP, SAA, TNF- α , S100, IL-6) erhoben. Zu den Routineuntersuchungen zählten klinische und laborchemische Untersuchungen, bei denen die Patienten zur Behandlung und Verlaufskontrolle – unabhängig von Studien (z.B. Zulassungsstudien) – untersucht wurden. Die für die Rheumatologie bzw. autoinflammatorischen Erkrankungen wichtigsten Parameter wurden für diese Studie aufgezeichnet. Die wichtigsten Entzündungsparameter für diese Studie waren CRP und SAA. Diese beiden waren zum einen verhältnismäßig spezifisch für eine relevante Entzündungsreaktion sowie andererseits auch in den verschiedenen Behandlungszentren verbreitet. Die insgesamt erhobenen Parameter werden folgend beschrieben.

2.4.1 SAA

SAA ist einer der wichtigsten Parameter für die Verlaufsbeobachtung des Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndroms (CAPS) und vor allem für die Erkennung der Gefahr einer möglichen Amyloidose als gefürchtete Komplikation des CAPS von Bedeutung. Die üblicherweise verwendete Einheit ist mg/l. Der übliche Grenzwert von 10 mg/l wurde auch hier verwendet (für die Unterscheidung Remission oder keine Remission). Werte zwischen 10 und 30 mg/l wurde noch als partielle Remission gewertet.

2.4.2 CRP

Ein CRP-Wert von größer 0,5 mg/dl wurde als pathologisch bzw. nicht-Erreichen der Remission angenommen. Zwischen 0,5 und 3 mg/dl wurde der CRP-Wert für einen Teil der Auswertung als partielle Remission bewertet.

2.4.3 S100

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war S100 kein etablierter Marker für CAPS. In einigen Studien wurde S100 jedoch eine Relevanz, vor allem für die Erkennung einer subklinischen Krankheitsaktivität zugesprochen. An allen Zentren,

die eine Bestimmung des S100 vornahmen, wurde dieser deshalb aufgezeichnet.

2.4.4 Weitere Laborparameter

Weitere dokumentierte Labor- bzw. Entzündungsparameter sowie deren Referenzwerte finden sich in Tabelle 9. BSG, IL-6 und TNF-alpha sind weitere Entzündungsmarker, die auch bei der Erkennung der Entzündungsaktivität hilfreich sein können. Kreatinin ist für die Verlaufskontrolle der Nierenfunktion bzw. einer Schädigung dieser im Rahmen einer Amyloidose relevant. Leukozyten und Hämoglobin wurden zur Erkennung einer möglichen Anämie (im Rahmen der Erkrankung) bzw. Leukozytose/Leukozytopenie (im Rahmen der Erkrankung bzw. als Nebenwirkung der Therapie) dokumentiert.

Tabelle 9: Laborreferenzwerte

Laborparameter	Normalbereich (Standard)	SI-Einheit
Hämoglobin	m: 14 - 18 g/dl w: 12 - 16 g/dl	8,7 - 11,2 mmol/l 7,5 - 9,9 mmol/l
Leukozyten	4.000 - 10.000 / μ l	
Kreatinin	0,5 - 1,2 mg/dl Männer: 0,6 - 1,1 mg/dL Frauen: 0,5 - 0,8 mg/dL Kinder 1 bis 6 Tage: 0,3 - 1,0 mg/dL 7. Tag bis 12 Jahre: 0,2 - 0,6 mg/dL	44 - 106 μ mol/l
BSG	m: 3 - 10 mm (1h) w: 6 - 20 mm (1h)	
CRP	< 5 mg/l	
SAA	< 10 mg/dl	
TNF alpha	< 8,1 ng/l	
S 100	< 0,1 μ g/l	
IL 6	< 5,9 ng/l Plasma: < 4,0 ng/L	

nach [146, 147], w = weiblich, m = männlich

2.5 Behandlung mit Canakinumab

Die Behandlung der Patienten wurde regelmäßig anhand des Studienprotokolls aufgezeichnet. Zur Behandlung mit Canakinumab wurde aufgezeichnet mit welcher Dosis die Patienten behandelt werden, wie häufig und auf welchem Weg das Medikament gegeben wurde. Außerdem wurde erfasst, ob sich die Dosis und das Intervall änderten und ob es besondere Unregelmäßigkeiten gab. Aufgrund der Retrospektivität der Studie wurde kein Einfluss auf die Behandlung der Patienten genommen. Die Entscheidung für die Behandlung bzw. Anpassung der Behandlung/Dosierung wurde ausschließlich von den behandelnden Ärzten aufgrund von Therapieempfehlung und persönlicher Einschätzung vorgenommen. Alle behandelnden Ärztinnen/Ärzte wiesen Erfahrung im Bereich der Kinder- bzw. Erwachsenen-Rheumatologie auf.

Um eine Vergleichbarkeit und Auswertung der verschiedenen Behandlungsschemata zu ermöglichen, wurden die Patienten bzw. deren Dosierung und Dosierungsintervalle in drei bzw. vier Kategorien zusammengefasst.

Um die für eine Remission oder Nicht-Remission der Patienten nötige Dosis zu beschreiben, wurde immer auf die zuletzt dokumentierte Dosis bzw. Dosiskategorie zurückgegriffen.

Tabelle 10: Dosiskategorien der Behandlung mit Canakinumab

Startdosis	150 mg Canakinumab bei Erwachsenen oder 2 mg/kg Canakinumab bei Patienten mit < 40 kg Körpergewicht alle 8 Wochen subkutan.
2x Startdosis	Canakinumab Dosen von 300 mg bei Erwachsenen und 4 mg/kg bei Kindern n < 40 kg alle 8 Wochen subkutan.
4x Startdosis	600 mg alle 8 Wochen oder 300 mg alle 4 Wochen bei Erwachsenen und ≥ 8 mg/kg bei Kindern alle 8 Wochen.
(> 4x Startdosis) *	Dosis höher als 4x Startdosis

* > 4x Startdosis: nur bei einzelnen Auswertungen verwendet, sonst wurden diese in der Kategorie 4x Startdosis eingeschlossen.

2.6 Outcome und Remission

2.6.1 Remission

Um das Outcome bzw. die Remission der Patienten zu erfassen wurde aus den Werten des Disease Activity Scores (auf einer Skala von 0-10), des SAA-Wertes und des CRP-Wertes die Remission errechnet. Jeder einzelne dieser drei Werte wurde entsprechend der Tabelle 11 (bzw. siehe Definition) in die Werte 0,1,2 entsprechend voller Remission (0), partielle Remission (1) und keine Remission (2) eingeteilt. Waren bei einem Patienten mindestens zwei der drei Werte vorhanden, wurde der schlechteste Wert als ausschlaggebend für die Remission verwendet. Der klinische Disease Activity Score musste in jedem Fall vorhanden sein. Aufgrund der unterschiedlichen Dokumentation in den verschiedenen Behandlungszentren musste ein Procedere gefunden werden, welches die Anpassung an die unterschiedlichen Angaben der Zentren erlaubte.

Definition:

- Komplette Remission wurde definiert als Disease Activity Score ≤ 2 plus CRP $\leq 0,5$ mg/dl und/oder SAA ≤ 10 mg/l.
- Partielle Remission wurde definiert als Disease Activity Score > 2 und ≤ 5 plus CRP $> 0,5$ mg/dl aber ≤ 3 mg/dl und/oder SAA > 10 mg/l aber ≤ 30 mg/dl.
- Keine Remission wurde definiert als Nicht-Erreichen der beiden obigen Kategorien.

Tabelle 11: Definition der Remission

Remission	Parameter
Komplette Remission	Disease Activity Score ≤ 2 plus CRP $\leq 0,5$ mg/dl und/oder SAA ≤ 10 mg/l
Partielle Remission *	Disease Activity Score >2 und ≤ 5 plus CRP $> 0,5$ mg/dl aber ≤ 3 mg/dl und/oder SAA >10 mg/l aber ≤ 30 mg/dl
Keine Remission	Nicht-Erreichen der beiden obigen Kategorien.

* Für einzelne Auswertungen wurde nur zwischen „(Komplette) Remission“ und „Keine Remission“ unterschieden, in diesem Fall zählte „Partielle Remission“ zu „Keine Remission“.

aus [139]

2.6.2 Outcome

Primäres Outcome der Studie war die komplette Remission, definiert nach oben genanntem Schema der Patienten beim letzten Follow-up. Sekundäre Outcomes waren unter anderem (1) partielle Remission beim letzten Follow-up, (2) Zeit bis zur kompletten Remission und (3) Canakinumab-Dosisanpassungen um komplette oder partielle Remission zu erreichen.

2.7 Behandlungszentren

Die unter 2.6.2 Outcome genannten Punkte wurden auch mit besonderem Blick auf die beiden größten Behandlungszentren (Tübingen und Marburg) untersucht. Dies sollte dabei helfen, die Auswirkungen der Behandlungsschemata der unterschiedlichen Behandlungszentren zu erkennen.

2.8 Sicherheit

Alle von den Ärzten in den klinischen Akten aufgezeichneten Nebenwirkungen wurden für diese Studie dokumentiert. Die Dokumentation der Nebenwirkungen fand in der Regel im Rahmen von Zulassungsstudien, Routineuntersuchungen

sowie von Registern statt, vor allem des „Arthritis and Rheumatology Documentation and Information System“ [148].

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 22 für Windows durchgeführt.

Die deskriptive Statistik beinhaltete Mittelwerte, Mediane, Spannweiten und Häufigkeiten. Die Zeit bis zur kompletten Remission wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier-Statistiken analysiert. Die Überprüfung auf Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Zur Berechnung der Signifikanzen wurde für normalverteilte Stichproben der Shapiro-Wilk-Test und bei nicht-normalverteilten Stichproben der Wilcoxon-Test verwendet. Zur Analyse der Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho verwendet.

Eine Sub-Analyse verglich die Raten der kompletten Remission im Vergleich zu den Canakinumab-Dosierungen zwischen den beiden Behandlungszentren mit den höchsten Patientenzahlen.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Die Patienten wurden von insgesamt neun verschiedenen Zentren in Deutschland (Universitätsklinikum Tübingen; Klinikum der Philipps-Universität Marburg; Universitätsklinikum Heidelberg; Universitätsklinikum Ulm; Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg; Charite Campus Virchow und Mitte, Berlin; Asklepios Klinik Sankt Augustin; Clementine Kinderhospital, Frankfurt) rekrutiert. Die Anzahl der Patienten schwankte dabei zwischen 1 bis 36 Patienten pro Zentrum.

Zunächst wurden 72 Patienten für die Studie dokumentiert. Vier Patienten mussten jedoch ausgeschlossen werden, da bei ihnen zum Zeitpunkt der Dokumentation nicht die notwendigen zwei Dosen von Canakinumab verabreicht worden waren.

3.2 Demographie

Tabelle 12: Baseline Charakteristika, Phänotyp, NLRP3-Mutationen und Vorbehandlung von 68 Patienten mit Cryopyrin-assoziiertem periodischem Syndrom (CAPS)

	Gesamte Kohorte, N=68	Kinder, N=27	Erwachsene, N=41
Geschlecht , männlich:weiblich (Verhältnis)	31 : 37 (1 : 1,2)	12 : 15 (1 : 1,25)	19 : 22 (1 : 1,16)
Alter zu Beginn der Behandlung mit Canakinumab, Median (Spannweite)	25 (2-76)	13 (2-18)	43 (19-76)
CAPS Phänotyp , Anzahl (%)			
▪ Milder Phänotyp (FCAS, FCAS/MWS)	20 (29)	9 (33)	11 (27)
▪ Moderater Phänotyp (MWS)	41 (60)	11 (41)	30 (73)
▪ Schwerer Phänotyp (MWS/NOMID, NOMID)	7 (10)	7 (26)	0

	Gesamte Kohorte, N=68	Kinder, N=27	Erwachsene, N=41
NLRP3-Mutationen, Anzahl (%)			
R260W	18 (26)	2 (7)	16 (39)
A439V	13 (19)	5 (19)	8 (20)
E311K	10 (15)	3 (11)	7 (17)
V198M	7 (10)	3 (11)	4 (10)
Q703K	6 (9)	5 (19)	1 (2)
Andere Mutationen	10 (15)	5 (19)	5 (12)
Keine Mutation gefunden	4 (6)	4 (15)	0
Vorhergehende Behandlungen			
Anakinra, Anzahl (%)	30 (44)	12 (44)	18 (44)
Andere Therapien (keine IL-1-Inhibition), Anzahl (%)	5 (7)	1 (4)	4 (10)
Dosierung am Anfang der Behandlung			
Startdosis Canakinumab	62 (91)	22 (81)	40 (98)
2x Startdosis Canakinumab	6 (9)	5 (19)	1 (2)
Follow-up in Monaten, Median (Spannweite)	28 (0,9-65)	24 (0,9-65)	34 (2-63)

aus [139]

Von den 68 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren 31 männlich und 37 weiblich. Zum Zeitpunkt der Baseline waren 27 Patienten jünger als 18 Jahre und 41 älter als 18 Jahre. Das mediane Alter der Patienten betrug 25,4 Jahre (jüngster Patient zwei Jahre, ältester Patient 76 Jahre) zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns.

Der größte Teil der Patienten hatte einen moderaten CAPS-Phänotyp (41 insgesamt, 30 davon Erwachsene). Weitere 20 Patienten hatten einen milden CAPS-Phänotyp (FCAS und FCAS/MWS). Sieben der Patienten wurden mit

einem schweren CAPS-Phänotyp (MWS/NOMID oder NOMID bzw. CINCA) diagnostiziert, alle der Sieben waren Kinder.

Bei den Patienten wurden zehn verschiedene *NLRP3*-Mutationen gefunden. Dies waren 18 Patienten mit R260W (26,5 %), 13 mit A439V (19,1 %), 10 mit E311K (14,7 %), 7 mit V198M (10,3 %), 6 mit Q703K (8,8 %) sowie 10 Patienten mit anderen Mutationen (5x T348M, 2x D303N, 1x A439P, 1x G569A, 1x G569R, insgesamt 14,7 %). Bei vier Patienten (5,9 %) wurde keine Mutation im *NLRP3*-Gen nachgewiesen.

Etwa die Hälfte der Patienten wurde vorbehandelt. In den meisten Fällen wurde hier mit dem Medikament Anakinra (30 bzw. 44 %) behandelt. Außerdem wurden 5 Patienten mit nicht IL-1 Inhibitoren (Etanercept, Prednisolon, Methotrexat) vorbehandelt.

Die Patienten wurden in der Regel mit der Startdosierung (150 mg bzw. 2 mg/kg Körpergewicht) von Canakinumab behandelt. Bei 6 Patienten, vor allem Kindern, wurde jedoch auf Grund der Entscheidung des behandelten Arztes mit der doppelten Dosierung gestartet.

Die mediane Follow-up Zeit aller Patienten betrug etwa 28 Monate. Bei Kindern war sie mit 24 Monaten etwas kürzer als bei den Erwachsenen (34 Monate).

Die Patienten wurden in insgesamt 9 verschiedenen Zentren behandelt. An den drei größten Zentren (Tübingen, Marburg, Heidelberg) waren dies 36, 16 bzw. 6 Patienten. Detailliertere Informationen zu den unterschiedlichen Behandlungszentren finden sich unter dem Punkt „3.7 Vergleich zwischen verschiedenen Behandlungszentren“.

3.3 Klinik

Die mediane Baseline Krankheitsaktivität von 6 (von max. 10 Punkten) fällt nach Behandlungsbeginn mit Canakinumab zunächst deutlich ab, der Rückgang ist bereits zum „2. Dosis Follow-up“ signifikant. Im weiteren Behandlungsverlauf zeigt sich dann nur noch eine leichte Tendenz zu weiterem Abfall. Kin-

der haben dabei eine vergleichbare Krankheitsaktivität zu Erwachsenen bei Baseline. Die Aktivität bei Kindern steigt jedoch zwischenzeitlich immer wieder an. Auch im Vergleich der verschiedenen Phänotypen zeigte sich, dass sich die Krankheitsaktivität bei Baseline kaum unterscheidet, jedoch im Verlauf bei den schwereren Phänotypen auch etwas höher bleibt (siehe Abbildung 7).

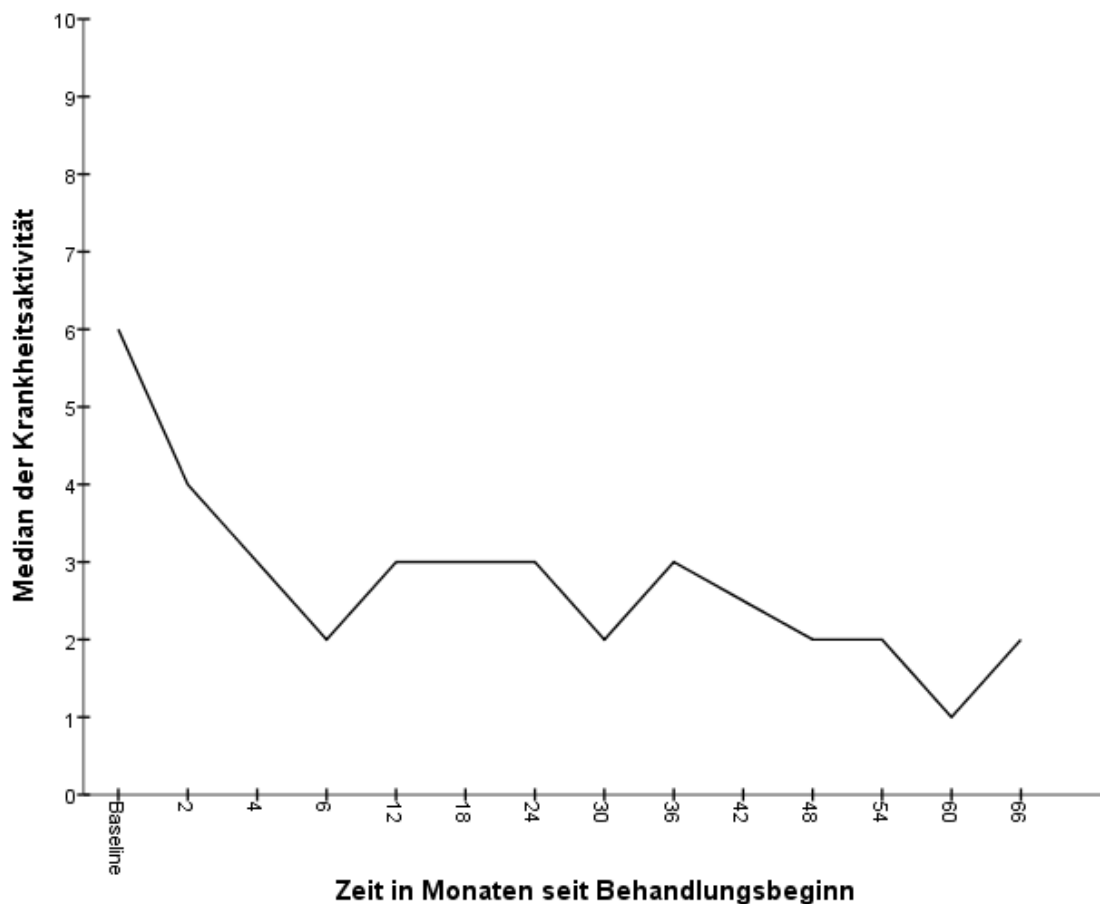


Abbildung 7: Median der Krankheitsaktivität (Disease Activity Score, Skala 0-10 Punkte) im Verlauf der Behandlung mit Canakinumab

3.4 Labor

Bei den für diese Untersuchung wichtigsten und am meisten verbreiteten Entzündungsparametern CRP und SAA zeigte sich nach Beginn der Therapie mit Canakinumab ein signifikanter Rückgang.

3.4.1 CRP

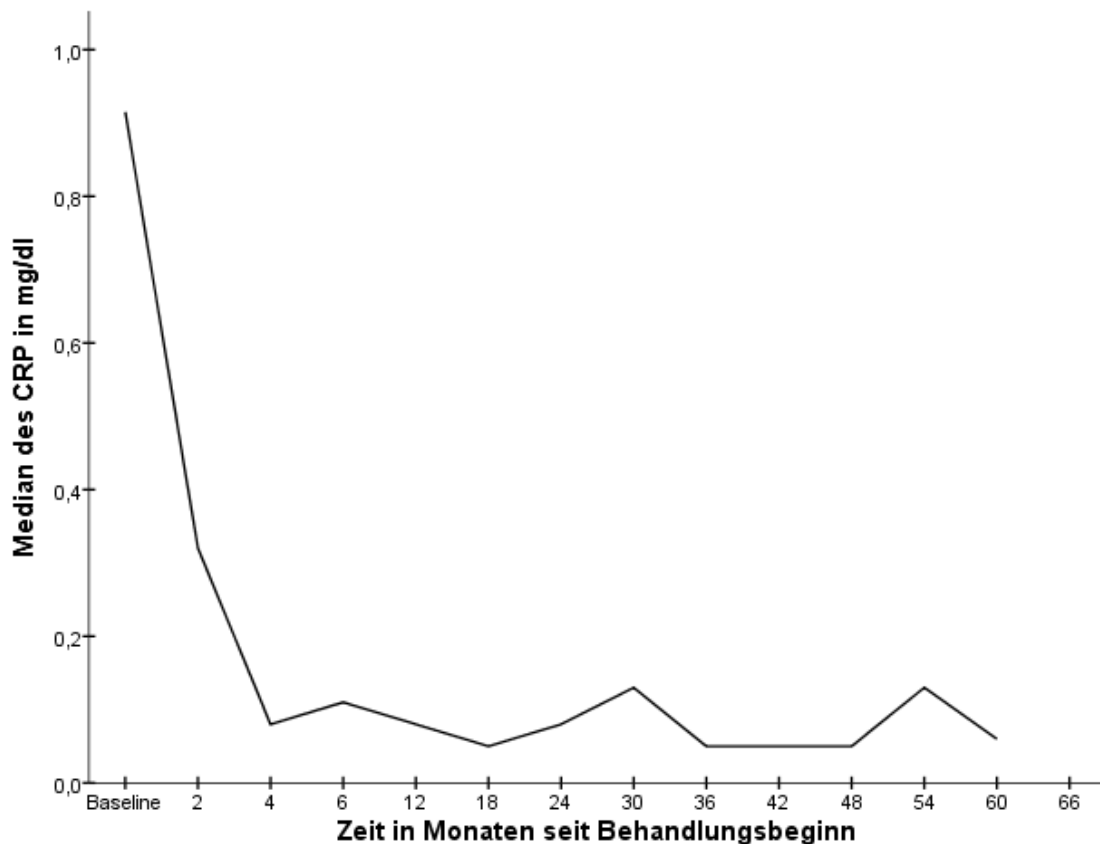


Abbildung 8: Median des C-reaktiven Proteins (mg/dl) im Verlauf der Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen kombiniert)

Der Wert des C-reaktiven Proteins sinkt von einem Baseline-Wert von 0,9 mg/dl auf Werte um die 0,1 mg/dl ab und bleibt relativ konstant auf diesem Level. Ein signifikanter Rückgang zeigt sich ab dem „3. Dosis Follow-up“. Im Vergleich der Phänotypen zeigte sich, dass die sehr schweren Phänotypen (NOMID) hier deutlich höhere Werte aufweisen als mildere Phänotypen. Diese senken sich zwar im Verlauf, bleiben jedoch über dem der milderen Phänotypen. Die Werte der Kinder sind nach Behandlungsbeginn etwas niedriger (ca. 0,05 mg/l) als bei Erwachsenen (ca. 0,09 mg/l), zeigen jedoch stärkere Schwankungen auf (Kinder 0,02 bis 0,23 mg/l, Erwachsene 0,05 bis 0,14 mg/l) und sind bereits bei Behandlungsbeginn (Erwachsene 0,94 mg/l, Kinder 0,81 mg/l) etwas unter denen von Erwachsenen. Bis zum „6-Monats-Follow-up“ zeigt sich bei 48 Patienten ein

CRP unter dem Grenzwert. Kein ausreichender Rückgang ist bei 13 Patienten erkennbar, bei 7 Patienten fehlen ausreichende Werte (siehe Abbildung 8).

3.4.2 SAA

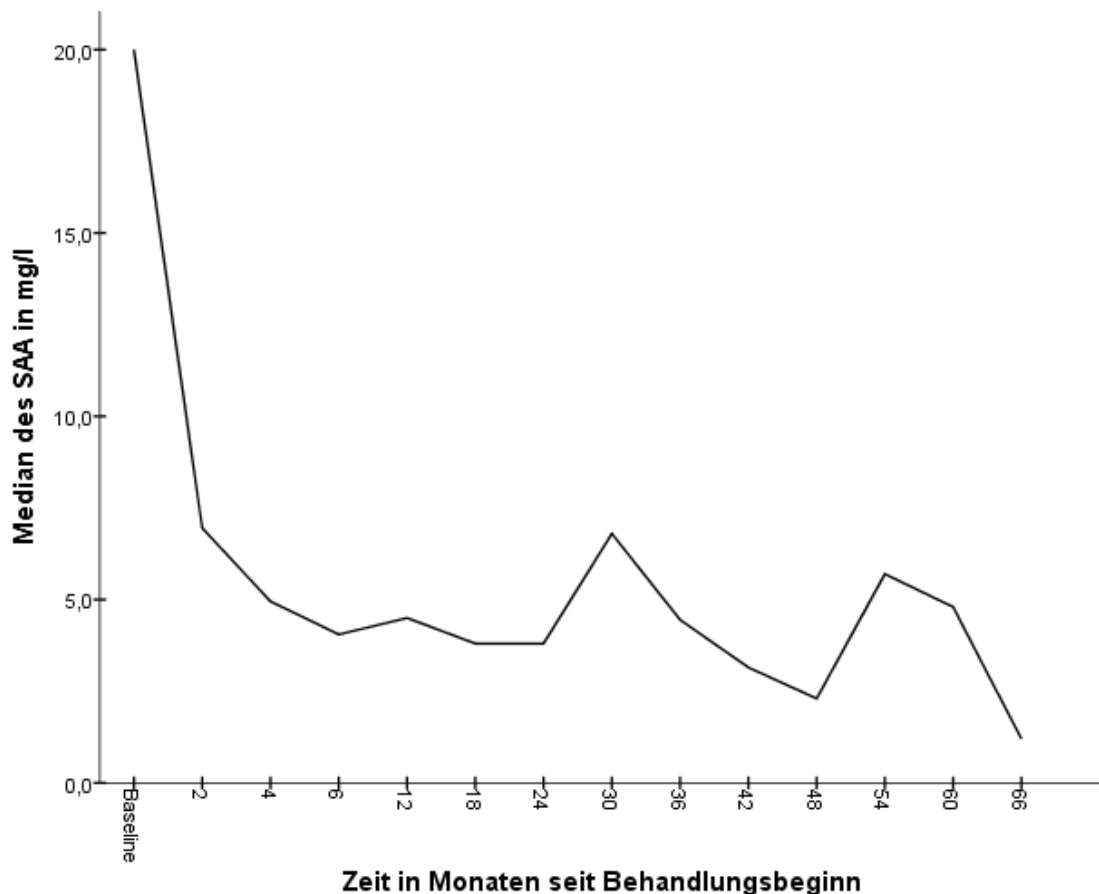


Abbildung 9: Verlauf des SAA (mg/l) im Verlauf der Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen kombiniert)

Die Werte des Serum-Amyloid A (SAA) sinken schon nach Behandlungsbeginn von 20 mg/l auf Werte um die 5 mg/l (im Median, Grenzwert 10 mg/l). Die Werte bei Kindern sind bei Baseline etwas höher (23 vs. 18 mg/l) als bei Erwachsenen. Im weiteren Verlauf sind sie bei den Kindern etwas niedriger als bei Erwachsenen, jedoch auch hier mit größeren Schwankungen als bei den Erwachsenen. Im Vergleich der Phänotypen zeigen sich auch hier bei den schwereren Phänotypen (v.a. NOMID) höhere Werte als bei den anderen. Der Rückgang des SAA ist ab dem „12-Monats-Follow-up“ signifikant. Bis zum „6-Monats-

Follow-up“ zeigt sich bei 47 Patienten ein SAA unter dem Grenzwert. Kein ausreichender Rückgang ist bis dahin bei 8 Patienten erkennbar, bei 13 Patienten fehlen ausreichende Werte (siehe Abbildung 9).

3.4.3 Korrelation von SAA und CRP

SAA und CRP korrelieren im Spearman Korrelationskoeffizienten stark und signifikant miteinander (siehe Tabelle 1), sowohl bei der Baseline als auch bei der 2. bis 4. Dosisgabe (Tabelle 13).

Tabelle 13: Spearman-Rho-Korrelation von CRP und SAA

Spearman-Rho-Korrelation		CRP				
		Baseline	2. Dosis	3. Dosis	4. Dosis	
SAA	Baseline	Korrelationskoeffizient	0,832			
		Signifikanz	0,000			
	2. Dosis	Korrelationskoeffizient		0,557		
		Signifikanz		0,001		
	3. Dosis	Korrelationskoeffizient			0,627	
		Signifikanz			0,001	
	4. Dosis	Korrelationskoeffizient				0,595
		Signifikanz				0,000

3.4.4 Weitere Laborparameter

Die Auswertungen und Verlauf weiterer Laborparameter befinden sich im Anhang (siehe Abbildung 18 bis Abbildung 23 sowie Tabelle 22).

Bei der BSG zeigt sich bereits nach dem „2.-Dosis Follow-up“ ein signifikanter Rückgang. Die Leukozyten und IL-6 zeigen ab dem „3. Dosis Follow-up“ einen

signifikanten Rückgang. Beim Hämoglobin wird dieser erst ab dem „12-Monats-Follow-up“ signifikant.

Kein signifikanter Rückgang bis zum „12-Monats-Follow-up“ konnte bei TNF- α und Kreatinin erreicht werden.

3.5 Therapie und Behandlungsschema

3.5.1 Zeit bis zur Diagnose bzw. Behandlung

Tabelle 14: Zeit von Manifestation bzw. Diagnosestellung bis zum Behandlungsbeginn

	Gesamte Kohorte, N=68	Kinder, N=27	Erwachsene, N=41
Manifestation bis Beginn der Behandlung mit Canakinumab in Jahren, Median (Min;Max), N=31	13,6 (1,3;66,3) N=31	4,8 (1,3;15) N=12	33,6 (6;66) N=19
Diagnosestellung* bis Beginn der Behandlung mit Canakinumab in Monaten, Median (Min;Max), N=42	8,9 (0,1;162,6) N=42	7,4 (1,2;86,6) N=17	11,3 (0,1;163) N=25

* Diagnose der Mutation oder klinische Diagnose

Zwischen der Erstmanifestation und dem Behandlungsbeginn mit Canakinumab lagen im Median 13,6 Jahre. Wie zu erwarten, waren dies bei Erwachsenen mit 33,6 Jahren deutlich mehr als bei den Kindern mit 4,8 Jahren. Auch bei der Zeit zwischen Stellung der Diagnose und Beginn der Behandlung, insgesamt 8,9 Monate, wurden die Kinder mit einem Beginn nach 7,4 Monaten früher behandelt als die Erwachsenen mit Beginn nach 11,3 Monaten (siehe Tabelle 14).

3.5.2 Dosierung von Canakinumab

„Zu Beginn der Therapie wurden 62/68 Patienten (91 %) mit der Startdosis behandelt. Sechs Patienten (9 %) wurden durch den behandelnden Arzt bereits mit der 2x Startdosis therapiert. Dies waren fünf Kinder (1x FCAS/MWS, 2x MWS, 1x MWS/NOMID und 1x NOMID) sowie ein Erwachsener (FCAS/MWS).“ [139]

„Beim letzten Follow-up wurden nur noch 44/62 (71 %) der Patienten mit Startdosis behandelt davon 12 Kinder und 32 Erwachsene. Bei den verbleibenden 18 (29 %) wurde die Dosis erhöht. Dies waren zehn Kinder und acht Erwachsene. Insgesamt erhielten 24/68 Patienten (35 %) eine Dosis höher als die Startdosis, davon 15 Kinder und neun Erwachsene. Die Phänotypen bei diesen Kindern waren: 6x FCAS/MWS, 4x MWS, 3x MWS/NOMID und 2x NOMID; Mit erhöhten Dosen wurden bei den Kindern 6/7 (86 %) unter 5 Jahren, 2/5 (40 %) zwischen 5 und 10 Jahren und 7/15 (47 %) zwischen 10 und 18 Jahren behandelt. Bei den Erwachsenen waren unter den mit erhöhter Dosierung behandelten Patienten sechs mit FCAS/MWS und drei mit MWS.“ [139]

„Insgesamt 19/24 (79 %) der Patienten mit erhöhter Dosis, erhielten die 2x Startdosis, davon elf Kinder und acht Erwachsene. Außerdem bekamen 2/24 (8 %) der Patienten die 4x Startdosis, davon ein Kind mit NOMID und ein Erwachsener mit MWS. Die übrigen 3/24 Patienten (13%) erhielten eine Dosis höher als die 4x Startdosis, davon ein Patient mit FCAS/MWS und zwei MWS Patienten. (siehe Tabelle 15 und Tabelle 18)“ [139]

Tabelle 15: Behandlungsschema bei Baseline und letztem Follow-up

Behandlungsschemata	Baseline	Letztes Follow-up
alle Dosierungen	68 (100)	68 (100)
Startdosierung	62 (91)	44 (65)
2x Startdosierung	6 (9)	19 (28)
4x Startdosierung	-	2 (3)
> 4x Startdosierung	-	3 (4)

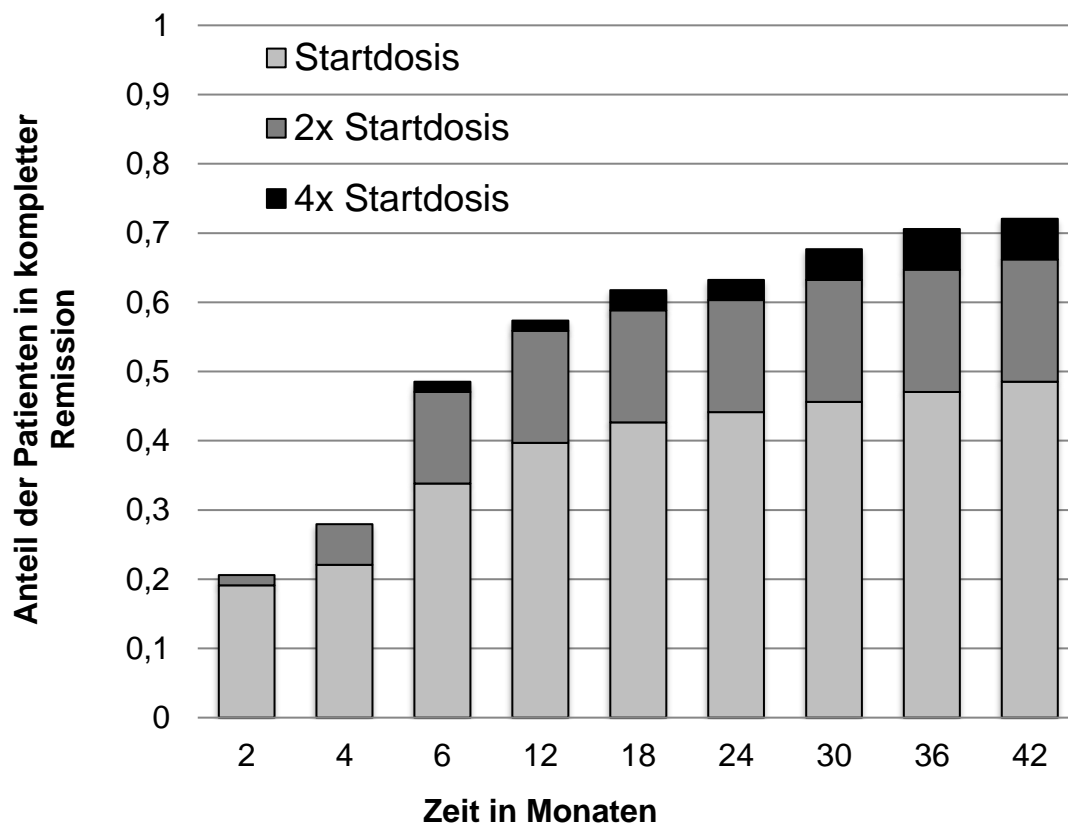


Abbildung 10: Komplette Remission in allen Zentren bis 42 Monate [aus 139], 4x Startdosis inklusive höherer Canakinumab-Dosen

3.6 Outcome und Remission

Über alle Behandlungszentren hinweg war der Anteil an Patienten die komplette Remission erreichten bei 72 % nach 42 Monaten. Der größte Teil (57 %) der kompletten Remissionen wurde schon nach 12 Monaten dokumentiert (siehe Abbildung 10). Insbesondere auch der Effekt der Startdosis zeigte sich innerhalb der ersten 12 Monate und flachte dann deutlich ab. Einer der drei Patienten, die auf Canakinumab erst nach 30 Monaten noch in Remission gingen, wurde mit einer erhöhten Canakinumab-Dosis behandelt (siehe Abbildung 10 und Tabelle 16).

3.6.1 Komplette Remission

Table 16: Effektivität von Canakinumab im klinischen Alltag bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Cryopyrin-assoziiertem periodischem Syndrom (CAPS)

	Komplettes Ansprechen gesamte Kohorte N=68	Komplettes Ansprechen Kinder N=27	Komplettes Ansprechen Erwachsene N=41
Ansprecher auf IL-1 Blockade, Anzahl (%)			
Alle CAPS (N=68)	49 (72)	20 (74)	29 (71)
FCAS (N=1)	1 (100)	-	1 (100)
FCAS/MWS (N=19)	16 (84)	8 (89)	8 (80)
MWS (N=41)	31 (76)	11 (100)	20 (67)
MWS/NOMID (N=4)	1 (25)	1 (25)	-
NOMID (N=3)	0	0	-
Ansprecher nach CAPS Phänotyp und Dosierung:			
Milder Phänotyp (FCAS, FCAS/MWS), N=20, Anzahl/N (%)			
Ansprecher auf Startdosierung	7/18 (39)	3/8 (38)	4/10 (40)
Ansprecher auf erhöhte Dosierung	10/12 (83)	5/6 (83)	5/6 (83)
Moderater Phänotyp (MWS), N=41, Anzahl/N (%)			
Ansprecher auf Startdosierung	25/39 (64)	7/9 (78)	18/30 (60)
Ansprecher auf erhöhte Dosierung	6/7 (86)	4/4 (100)	2/3 (67)
Schwerer Phänotyp (NOMID, MWS/NOMID), N=7, Anzahl/N (%)			
Ansprecher auf Startdosierung	1/5 (20)	1/5 (20)	-
Ansprecher auf erhöhte Dosierung	0/5 (0)	0/5 (0)	-

aus [139]

In diesem Teil der Analyse (Tabelle 16) wurde nur zwischen kompletter Remission und keiner Remission unterschieden. Keine Remission beinhaltet hier auch die Patienten mit partieller Remission.

„Insgesamt erreichten 49/68 Patienten (72 %) eine komplette Remission beim letzten Follow-up. Das waren 20/27 (74 %) der Kinder und 29/41 (71 %) der erwachsenen Patienten. Bei den Patienten mit mildem (FCAS) und moderatem (MWS) Phänotyp gab es relativ hohe Remissionsraten mit 85 % (FCAS) und 76 % (MWS). Die Patienten mit einem schweren (NOMID/CINCA) Phänotyp dagegen erreichten nur in 14 % der Fälle eine Remission.“ ([139], siehe Tabelle 16)

„Insgesamt führte die Startdosierung zu kompletter Remission bei 33/62 Patienten (53 %). Sechs Patienten wurden bereits von Beginn an mit einer erhöhten Canakinumab-Dosis behandelt. Bei 18 der 29 Patienten ohne Remission unter Startdosis wurde die Dosis von Canakinumab erhöht. Im gesamten erhielten 24/35 Patienten eine erhöhte Canakinumab-Dosis. Und 16/35 (46 %) erreichten mit dieser die komplette Remission. Dies führte zu den insgesamt 72 % (49/68) Patienten in kompletter Remission. Kinder wurden dabei mit höheren Dosierungen von Canakinumab (15/27, 56 %) im Vergleich zu Erwachsenen (9/41, 22 %) behandelt.“ [139]

Trotz der höheren Rate an Dosiserhöhungen war das zusätzliche bzw. kumulative Ansprechen bei Kindern und Erwachsenen ähnlich (bei Startdosis Kinder: 50 %, Erwachsene 55 %). Inklusive der 2x und 4x Startdosis wurde bei insgesamt 20/27 (74 %) der Kinder bzw. 29/41 (71 %) der Erwachsenen, wie oben bereits genannt, die komplette Remission erreicht. Die meisten zusätzlichen kompletten Remissionen, bei 12 Patienten, wurden dabei durch die Erhöhung auf 2x Startdosis erreicht. 4 Patienten profitierten von einer weiteren Erhöhung der Canakinumab-Dosis (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17).

„Insgesamt 19 (28 %) Patienten erreichten keine komplette Remission während des Studienzeitraums. Dies waren 7 Erwachsene und 12 Kinder.“ (siehe Tabelle 17 und Tabelle 18, [139])

Tabelle 17: Kumulatives Ansprechen, nicht-komplettes Ansprechen und Zeit bis zum ersten Ansprechen

	Komplettes Ansprechen gesamte Kohorte N=68	Komplettes Ansprechen Kinder N=27	Komplettes Ansprechen Erwachsene N=41
Kumulative Ansprecher , Anzahl/N (%)			
Startdosierung*	33/62 (53)	11/22 (50)	22/40 (55)
Startdosierung ± 2x Startdosierung	45/68 (66)	17/27 (63)	28/41 (68)
Startdosierung ± 2x Startdosierung ± 4x Startdosierung	49/68 (72)	20/27 (74)	29/41 (71)
Nicht komplettes Ansprechen , Anzahl (%)	19 (28)	7 (26)	12 (24)
Zeit bis zum ersten Ansprechen von Ansprechen in Monaten , Median (Spannweite)	6 (0,5-41)	6,8 (1,1-41)	5,7 (0,5-31)

aus [139]

3.6.2 Partielle Remission

„Der größte Teil der Patienten, die keine komplette Remission erreichten, schaffte es die Kriterien für partielle Remission zu erreichen (15/19 bzw. 79 %). Das waren 2/3 (67 %) der Patienten mit mildem Phänotyp, 9/10 (90 %) der Patienten mit moderatem Phänotyp und 4/6 (67 %) der Patienten mit schwerem CAPS Phänotyp“ (siehe Tabelle 18, [139]).

Bei den Patienten mit MWS wurde die partielle Remission dabei vor allem mit der Startdosierung erreicht (8/9 Patienten, 89 %). Unter den FCAS/MWS Patienten waren zwei mit partieller Remission, diese wurden mit 2x Startdosierung behandelt. Unter den schweren Phänotypen wurde nur ein Patient mit der Startdosierung behandelt. Die anderen drei mit 2x Startdosierung (zwei Patienten) bzw. 4x Startdosierung (ein Patient). (siehe Tabelle 18)

„Vier der Patienten erreichten weder komplette noch partielle Remission. Dies waren zwei Erwachsene und zwei Kinder. Während die Erwachsenen keine

Dosiserhöhung erhielten reagierten die beiden Kinder trotz Dosiserhöhung auf die 2x Startdosis nicht [139]“.

Unter den Patienten, die nicht auf Therapie ansprachen war je ein FCAS/MWS, MWS, MWS/NOMID und NOMID (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Canakinumab-Dosis um partielle oder komplette Remission zu Erreichen in Abhängigkeit der jeweiligen CAPS Phänotypen

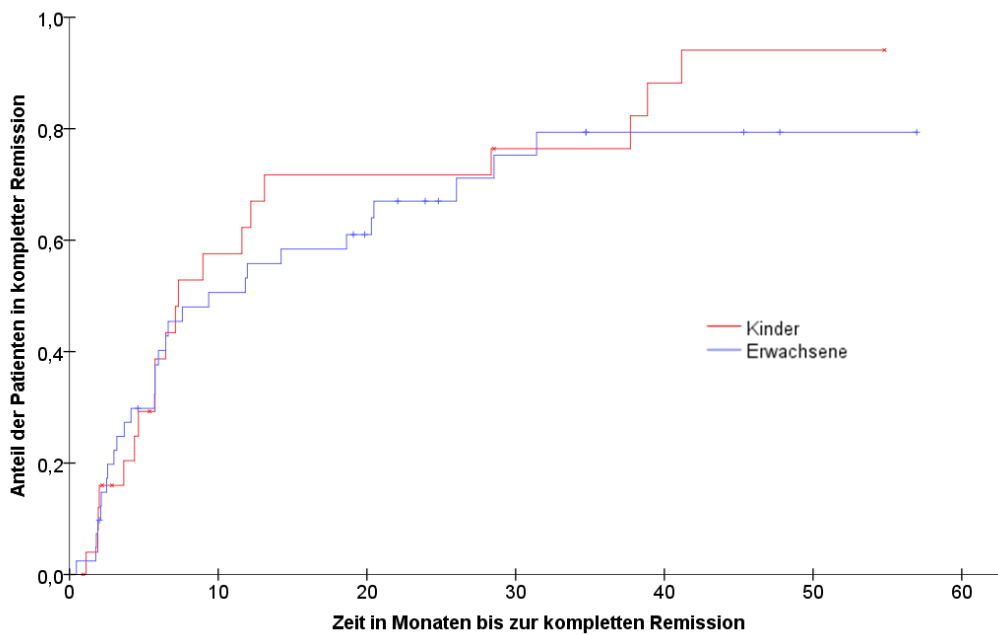
CAPS Phänotyp	Behandlungsschemata	Anzahl der behandelten Patienten	komplette Remission*	partielle Remission*	keine Remission*
Alle CAPS Patienten, N=68	alle Dosierungen	68	49 (72)	15 (22)	4 (6)
FCAS N=1	alle Dosierungen	1	1 (100)	0	0
	Startdosierung	1	1 (100)	0	0
	2x Startdosierung	0	-	-	-
	4x Startdosierung	0	-	-	-
	> 4x Startdosierung	0	-	-	-
FCAS/MWS N=19	alle Dosierungen	19	16 (84)	2 (11)	1 (5)
	Startdosierung	7	6 (86)	0	1 (14)
	2x Startdosierung	11	9 (82)	2 (18)	0
	4x Startdosierung	0	-	-	-
	> 4x Startdosierung	1	1 (100)	0	0
MWS N=41	alle Dosierungen	41	31 (76)	9 (22)	1 (2)
	Startdosierung	34	25 (74)	8 (24)	1 (3)
	2x Startdosierung	4	3 (75)	1 (25)	0
	4x Startdosierung	1	1 (100)	0	0
	> 4x Startdosierung	2	2 (100)	0	0
MWS/NOMID N=4	alle Dosierungen	4	1 (25)	2 (50)	1 (25)
	Startdosierung	1	1 (50)	0	0
	2x Startdosierung	3	0	2 (67)	1 (33)
	4x Startdosierung	0	-	-	-
	> 4x Startdosierung	0	-	-	-

CAPS Phänotyp	Behandlungsschemata	Anzahl der behandelten Patienten	komplette Remission*	partielle Remission*	keine Remission*
NOMID N=3	alle Dosierungen	3	0	2 (67)	1 (33)
	Startdosierung	1	0	1 (100)	0
	2x Startdosierung	1	0	0	1 (100)
	4x Startdosierung	1	0	1 (100)	0
	> 4x Startdosierung	0	-	-	-

* Anzahl der Patienten (%); aus [139]

3.6.3 Zeit bis zur Remission

„Kinder und Erwachsene hatten eine relativ ähnliche Kinetik was das Erreichen bzw. die Zeit bis zur der kompletten Remission angeht. Nach etwa 7,9 Monaten erreichten 50 % der Kinder komplette Remission. Bei Erwachsenen dauert es bis zum Erreichen der 50 % Marke mit 9,1 Monaten etwas länger (siehe Abbildung 11). Die mediane Zeit bis zur kompletten Remission betrug dabei 6,0 Monate (Spannweite: 0,5 bis 41 Monate). Die mediane Zeit war bei den Kindern mit 6,8 Monaten etwas länger als bei Erwachsenen mit 5,8 Monaten (siehe Tabelle 17 und Abbildung 11).“ [139]



Anzahl noch aktiver Patienten (number-at-risk)	68	56	49	31	24	19	4
Anzahl in kompletter Remission	49	43	38	25	20	17	4

Abbildung 11: Zeit bis zur kompletten Remission nach Canakinumab-Gabe bei Kindern und Erwachsenen mit Cryopyrin-assoziiertem periodischem Syndrom (CAPS)

Die Zeit bis zur kompletten Remission nach Canakinumab-Therapie bei CAPS Patienten im Vergleich von Kindern (rote Linie) und erwachsenen Patienten (blaue Linie). Die Kaplan-Meier Kurve zeigt den Anteil der Patienten in kompletter Remission im Verlauf der Zeit [aus Anhang von 139]

3.7 Vergleich zwischen verschiedenen Behandlungszentren

Tabelle 19: Demographie der Behandlungszentren

	Zentrum 1	Zentrum 2	Alle weiteren Zentren
Anzahl der Patienten	36	16	16
Altersgruppe (Kinder:Erwachsene)	15:21	2:14	10:6
Alter (Median), Jahre	26,9	32,6	17,3
Geschlecht (weiblich:männlich)	18:18	9:7	10:6
Mutation			
R260W	0	16	2
A439V	13	0	0
E311K	10	0	0
V198M	5	0	2
Q703K	4	0	2
T348M	3	0	0
andere Mutation	0	0	7
keine Mutation	1	0	3
Phänotyp			
FCAS	0	0	1
FCAS/MWS	16	16	3
MWS	19	0	6
MWS/NOMID	1	0	3
NOMID	0	0	3

Es wurde in diesem Teil der Analyse speziell die Zentren 1 und 2 mit den größten Patientengruppen (36 bzw. 16 Patienten) verglichen. Neben den höheren Patientenzahlen in Zentrum 1 gibt es noch einige weitere Unterschiede zwischen den beiden Zentren. In Zentrum 1 waren A439V (13/36) und E311K (10/36) Mutationen am häufigsten vertreten, im Gegensatz zu Zentrum 2, in dem nur R260W Mutationen (16/16) vorkamen. Bei den Altersgruppen zeigt

sich, dass Zentrum 1 hier recht ausgeglichen war (15 Kinder, 21 Erwachsene) während in Zentrum 2 vor allem Erwachsene behandelt wurden (2 Kinder, 14 Erwachsene). Die Patienten in Zentrum 1 wurden vor allem als FCAS/MWS (16) und MWS (19) diagnostiziert, in Zentrum 2 ausschließlich als FCAS/MWS.

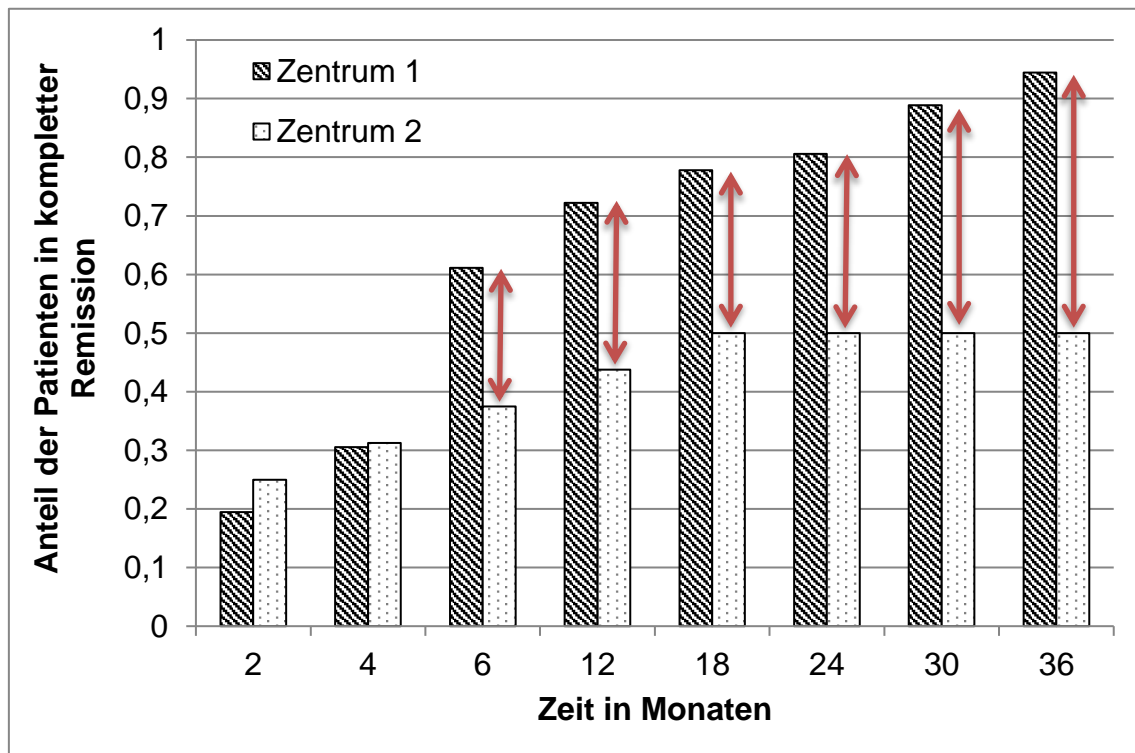


Abbildung 12: Rate der kompletten Remissionen im Vergleich der beiden größten Behandlungszentren

„Die Raten der kompletten Remission zwischen den beiden Zentren mit den höchsten Patientenzahlen unterscheiden sich deutlich. Während die Remissionsrate im Zentrum 1 bei 94 % (34 von 36 Patienten) lag, waren es im Zentrum 2 nur 50 % (8 von 16 Patienten). Speziell ab einem Zeitraum von etwa 6 Monaten (i.d.R. 4. Dosis von Canakinumab) unterscheiden sich die Remissionsraten deutlich.“ [139]

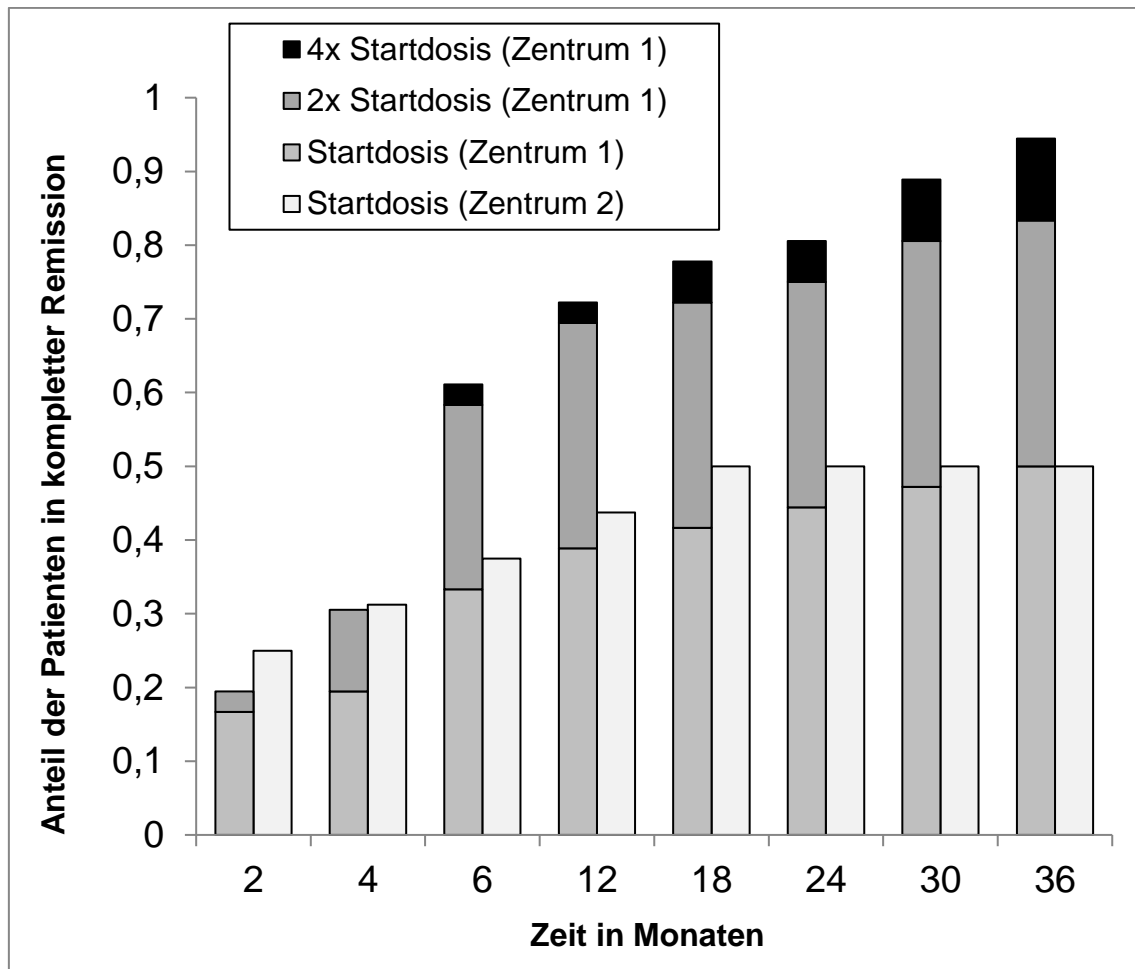


Abbildung 13: Canakinumab-Behandlungsschemata bei Patienten mit kompletter Remission in den beiden größten Behandlungszentren [aus 139]

„Die deutlich unterschiedlichen Behandlungsschemata in den beiden Behandlungszentren waren mit eindeutigen Unterschieden in der Remission assoziiert: Patienten in Remission im Zentrum 1 (Treat-to-target Strategie) wurden in 50 % (16) mit Startdosierung, in 33 % (12) mit 2x Startdosierung, und in 11 % (4) der Fälle mit 4x Startdosierung behandelt. Im Unterschied dazu wurden alle Patienten in Remission (50 % bzw. 8 Patienten) aus Zentrum 2 mit der einfachen Startdosierung von Canakinumab behandelt. Entsprechend war Startdosierung für 57 % aller kompletten Remissionen in beiden Zentren verantwortlich (siehe Abbildung 13).“ [139]

3.8 Nebenwirkungen und Sicherheit

In den verschiedenen Zentren wurden insgesamt 85 Fälle von Nebenwirkungen dokumentiert. Der größte Teil davon, 45 (53 %) waren Infektionen, gefolgt von allgemeinen Störungen und Reaktionen an der Einstichstelle mit 16 Fällen (19 %). Zudem gab es Einzelfälle von gastrointestinalen Störungen, Gewichtsanstieg, neurologischen-, dermatologischen- und muskuloskelettalen Störungen.

Von den unerwünschten Wirkungen traten dabei 61 (72 %) unter Startdosierung, 20 (24 %) unter der 2-fachen Startdosierung und nur 4 (5 %) unter der 4-fachen Startdosierung auf. Die beiden einzigen schweren unerwünschten Wirkungen traten dabei unter der 2-fachen Startdosierung auf.

Tabelle 20: Dokumentierte Unerwünschte Wirkungen (inkl. Leukozytopenien)

	Startdosis	2x Startdosis	4x Startdosis
Unerwünschte Wirkung (Gesamt)	61	20	4
Infektionen und Infestationen	33	12	0
Gastrointestinale Störungen	1	1	0
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Injektionsstelle	14	1	1
Gewichtsanstieg	2	0	0
Störungen des Nervensystems	1	0	2
Muskuloskeletalle- und Bindegewebsstörungen	2	1	0
Störungen der Haut und Unterhaut	3	0	0
Leukozytopenie (einmalig)	4	1	1
Leukozytopenie (mehrfach)	1	2	0
Schwere unerwünschte Wirkung	0	2	0
Infektionen und Infestationen	0	1	0
Störung Muskuloskelettal/Bindegewebe	0	1	0

modifiziert aus [139]

3.9 Vorhersagekraft von Aktivitätsparametern und Demographie auf das Outcome

Es wurde die Korrelation zwischen den Aktivitätsparametern (CRP, SAA und klinischer Krankheitsaktivität) sowie demographischer Parameter (Alter und Phänotyp) mit dem Outcome (Remission und Dosis) untersucht. Hierbei konnte kein starker und meistens auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern gefunden werden.

Tabelle 21: Korrelation Baseline/demographische Parameter mit Remission und Dosis

Spearman		Remission	Dosis
Alter	Korrelationskoeffizient	,045	,228
	Signifikanz	,657	,020
Phänotyp	Korrelationskoeffizient	,328	,114
	Signifikanz	,005	,317
Krankheitsaktivität	Korrelationskoeffizient	,007	,151
	Signifikanz	,945	,148
CRP	Korrelationskoeffizient	,038	,211
	Signifikanz	,714	,034
SAA	Korrelationskoeffizient	,127	,176
	Signifikanz	,321	,154

4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie waren es, die Behandlung mit Canakinumab und das Ansprechen darauf im klinischen Alltag zu beobachten. Zudem sollte herausgefunden werden, welche Faktoren die Effektivität von Canakinumab beeinflussen und wie sicher die Anwendung ist.

Es wurde eine retrospektive Studie mit 68 CAPS-Patienten durchgeführt. Sie ist die bisher größte und längste Studie, die die Behandlung von CAPS-Patienten mit Canakinumab untersucht. Der besondere Schwerpunkt lag hierbei auf der Behandlung der Patienten im klinischen Alltag. Zur Bestimmung der Remission nach Canakinumab-Gabe wurde eine Kombination aus der klinischen Krankheitsaktivität und den Laborparametern CRP und SAA gewählt. Die benutzten Dosierungen von Canakinumab wurden in die Kategorien Startdosierung, 2x Startdosierung, 4x Startdosierung (bzw. > 4x Startdosierung) eingeteilt. Untersuchte Faktoren, die Einfluss auf die Remission nehmen, waren Alter, Phänotyp, Mutation, Behandlungsschema bzw. Dosiserhöhung und die Remissionsparameter bei Baseline. Zusätzlich wurde zwischen Behandlungszentren unterschieden und es wurden die Korrelation verschiedener Parameter mit späterer Remission und die Sicherheit in der Anwendung untersucht.

Es zeigte sich, dass viele Patienten auf die Behandlung ansprachen, jedoch nur ein Teil davon auf die Startdosierung, während ein anderer Teil erhöhte Dosierungen benötigte oder sogar gar nicht in Remission ging.

Die beiden größten Behandlungszentren mit 36 bzw. 16 Patienten wurden direkt miteinander verglichen. Im Vergleich zum Zentrum 2, zeigte Zentrum 1 beim Blick auf ihre Behandlungsstrategien deutlich höhere Remissionsraten sobald die Dosis erhöht wurde. Unter Startdosierung zeigten sich bei beiden Zentren nicht ausreichende Remissionsraten.

Die Behandlung mit Canakinumab stellte sich – unabhängig von der Dosis – als sicher dar.

4.1 Patienten

Bedingung für die Teilnahme an dieser Studie waren die Diagnose CAPS sowie die Behandlung mit mindestens zwei Dosen Canakinumab. Durch diese großzügige Definition konnten fast alle für unsere Fragestellungen relevanten Patienten eingeschlossen werden. Dies hatte aber den Nachteil, dass sich z.B. die Behandlungszeiten der Patienten drastisch unterschieden und die Bedingungen der Diagnose und Behandlung zwischen, aber auch innerhalb der Zentren stark schwankten. Anders als in bisherigen Studien [68, 120, 121, 149] konnte damit aber auch die Alltagstauglichkeit bis dato verwendeter Diagnose- und Behandlungswerkzeuge untersucht werden. Nur wenige Studien untersuchten bisher speziell Patienten im klinischen Alltag [150].

4.2 Demographie

In dieser Studie wurden insgesamt 68 Patienten – Kinder und Erwachsene – untersucht. Dies ist, was die Anzahl der Patienten aber auch den Beobachtungszeitraum betrifft, die bisher größte Studie zu CAPS-Patienten [72, 73, 149, 150] mit Schwerpunkt auf der Anwendung im klinischen Alltag. Nur in zwei weiteren Studien wurden bis jetzt größere Populationen (35 und 68 Patienten) untersucht, dann aber für die Zulassung [121] bzw. mit Schwerpunkt auf der Lebensqualität [122].

4.3 Klinik

Die Bewertung der klinischen Krankheitsaktivität erfolgte in dieser Studie mit Hilfe einer Skala von 0 bis 10 Punkten. Aufgrund der unterschiedlichen Dokumentation in den verschiedenen Behandlungszentren, mussten die dort verwendeten Skalen und Bewertungssysteme in die hier verwendete Skala umgewandelt werden. Die Zentren nutzten unter anderem den MWS-DAS (Muckle-Wells-Syndrome Disease Activity Score), andere Skalen (VAS, Skalen aus ARDIS), aber teilweise auch eine rein deskriptive Dokumentation der Symptome. Auch wurden diese aus Sicht des jeweiligen Arztes und/oder des Patienten

dokumentiert. Dies birgt natürlich ein gewisses Risiko, durch die teilweise erneute Interpretation der klinischen Daten durch den Studiendurchführenden. Andererseits unterliegt auch die Dokumentation durch den behandelnden Arzt dessen subjektiver Beurteilung. Ein gemeinsamer Untersucher, über die verschiedenen Behandlungszentren hinweg, könnte sich hier positiv auf die Vergleichbarkeit des Gesamtergebnisses auswirken. Von besonderer Bedeutung war bei der Dokumentation der klinischen Daten die leichter durchzuführende Unterscheidung zwischen keiner, moderater und starker klinischer Krankheitsaktivität.

Nach der Gabe von Canakinumab zeigte sich ein deutlicher Abfall der Krankheitsaktivität. Dies konnte auch schon in anderen Untersuchungen gezeigt werden [68, 119, 149]. Canakinumab führt also im klinischen Alltag unter den erschwerten Bedingungen zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität. Eine erhöhte Krankheitsaktivität bei Patienten vor allem mit schwerem Phänotyp aber auch das etwas schwierigere Einstellen von Kindern auf die richtige Dosis, konnte hier ebenfalls beobachtet werden [73, 121, 149]. Wobei auch hier vermutlich eher der Phänotyp als das Alter der entscheidende Faktor für die Remission bzw. Dosiserhöhung ist [149].

4.4 Laborparameter

Für diese Studie wurden CRP [101] und SAA [15, 151] als Laborparameter ausgewählt [112]. Weitere Laborparameter sind dokumentiert (Hb, Leukozyten, Kreatinin, BSG, TNF- α , S100, IL-6, siehe Tabellen Methodenteil bzw. Anhang) und wären teilweise auch gut zu gebrauchen. Ihre Verwendung ist jedoch von Zentrum zu Zentrum so unterschiedlich, dass eine weitere Auswertung für diese Untersuchung keinen Sinn ergab. Andere dieser Parameter waren dagegen zu unspezifisch, um sie zur Einschätzung der Remission zu verwenden.

S100 ist ein weiterer sehr guter Marker, wurde hier aber nur in einem Zentrum regelmäßig untersucht. Deswegen ist er für eine Studie wie diese nicht geeignet. S100 wurde bis jetzt nicht ausreichend bei CAPS-Patienten untersucht. Es konnte aber für andere, verwandte Erkrankungen gezeigt werden, dass die

S100-Werte schon vor anderen Laborparametern wie CRP oder SAA ansteigen [83, 152] und S100 ein prognostischer Marker für die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit ist [84]. Die Verwendung von S100 könnte deswegen ein wichtiger Baustein für die Verhinderung der Spätfolgen des CAPS, durch eine bessere Therapie unter genauem Monitoring der S100-Entwicklung sein [82, 153].

CRP und SAA dagegen funktionierten hier besser, da sie weit verbreitet und verhältnismäßig spezifisch sind. In anderen Studien wurden sie bereits verwendet [117-121]. Auch in Zukunft werden sie deshalb eine wichtige Rolle bei der Messung von Behandlungserfolgen haben.

CRP und SAA werden hier synonym verwendet. Auch wenn diese Variante nicht optimal ist, so zeigt die positive Korrelation zwischen CRP und SAA, dass sie akzeptable Ersatzparameter sind.

4.5 Therapie

Die Dosis und das Intervall der Gabe von Canakinumab wurden in drei bzw. vier Dosiskategorien aufgeteilt: Startdosis, 2x Startdosis und 4x Startdosis (bzw. > 4x Startdosis) [139]. Diese Darstellung ist eine Vereinfachung der Realität. Im Alltag hängt die exakte Gabe von Faktoren wie Terminplanung, Motivation des Patienten und anderem ab. Eine exakte Darstellung wäre zwar wünschenswert, jedoch bei dieser Patientenzahl sehr unübersichtlich. Um eine Vergleichbarkeit bzw. Auswertbarkeit der Behandlung in diesem retrospektiven und nicht-kontrollierten Setting zu ermöglichen, ist sie deswegen unumgänglich.

In den meisten der anderen Studien wurde nach einem kontrollierten vorgegebenen Behandlungsschema behandelt. Auch Dosiserhöhung wurden hier meist nur nach Protokoll durchgeführt [68, 121].

4.6 Remission und Outcome

4.6.1 Remission

Um den verschiedenen Anforderungen an die Einschätzung der Remission gerecht zu werden, wurde eine Kombination aus der klinischen Krankheitsaktivität und mindestens einem Laborparameter, CRP und/oder SAA benutzt. Eine Anforderung war die Genauigkeit der Remissionsbestimmung, deswegen wurde eine Kombination aus klinischer und laborchemischer Aktivität gewählt sowie Parameter, die sich auch in bisherigen Studien als relevant für CAPS gezeigt haben [15, 68, 101, 121]. Die zweite Anforderung war die leichte und weite (d.h. an den verschiedenen Zentren) Verfügbarkeit der verwendeten Parameter. Dies war mit den Parametern CRP und SAA möglich. Die Konsequenz war eine Entscheidung gegen die Nutzung von evtl. besseren Parametern, wie S100 oder dem komplexeren MWS-DAS. S100 und MWS-DAS hätten vor allem das Kriterium der ausreichenden Verfügbarkeit von Daten aktuell nicht erfüllen können. Nur eine Konzentration auf CRP und SAA machte eine so breite Auswertung von Patienten möglich.

Der hier verwendete Weg, die Remission aus der Kombination von klinischer Krankheitsaktivität und CRP und/oder SAA zu bestimmen, scheint ein probater Weg zur Validierung der CAPS-Therapie zu sein. Diese Art der Remissionsbestimmung wurde bis jetzt nicht validiert, auch wenn dies für die einzelnen verwendeten Parameter wie für CAPS bzw. autoinflammatorische Erkrankungen getan wurde [15, 101, 112, 151].

Es bleibt zu beachten, dass die Remission immer vor Beginn der nächsten Behandlung erfasst wurde. Da die Wirkung der letzten Dosis von Canakinumab im Körper hier am geringsten ist, lässt sich vermuten, dass die „reale“ oder mögliche Effektivität besser ist, als es die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen [121, 154, 155]. Andererseits soll natürlich auch gerade diese Rest-Krankheitsaktivität am Ende des Behandlungszeitraums vermieden werden, um die möglichen Spätfolgen [80, 102, 121] zu verzögern oder gar ganz zu verhindern.

4.6.2 Behandlungsschema und Remission/Outcome:

Es wurde deskriptiv der Zusammenhang zwischen Alter (bzw. Altersgruppe), Phänotyp und Dosis (-erhöhung) auf die Remission der Patienten untersucht. Die Ergebnisse aus diesem Teil [139] entsprachen in etwa den Erfahrungen aus anderen Studien [68, 70, 121]. Die Patienten mit den schwereren Phänotypen sprachen schlechter auf die Behandlung mit Canakinumab an, als die mit mildem oder moderatem Phänotyp [70, 72, 73, 104, 149, 150].

Kinder sprachen anders auf Therapie an, als Erwachsene [73, 139]. Sie benötigten einerseits etwas länger, um komplette Remission zu erreichen, andererseits war ihre Ansprechrate im Detail, trotz ähnlicher Gesamtansprechrate, besser. Unter den behandelten Kindern befanden sich alle schweren Phänotypen. Besonders Kinder werden, so ist anzunehmen, strikter auch im Hinblick auf Spätfolgen überwacht. Das zeigt sich daran, dass bei ihnen öfter Dosiserhöhungen durchgeführt wurden. So konnte trotz höherem Anteil an schweren Phänotypen ein besseres Gesamtansprechen bei Kindern erreicht werden. Zu beachten ist hier, dass diese Remissionen durch Dosiserhöhungen bei den milden und moderaten Phänotypen entstanden sind. Bei den schweren Phänotypen hatte keiner der Patienten komplett auf die erhöhte Dosis reagiert, ein paar jedoch partiell. Die Dosiserhöhungen wurden bei diesen Patienten auch noch nicht ausgereizt (meist nur zweifache Startdosis). Diese Ergebnisse liefern uns mindestens Indizien, dass eine weitere Dosiserhöhung auch zu besserem Erreichen der kompletten Remission führt [72].

Auf die Lebensqualität der Patienten wurde in dieser Studie nicht eingegangen. Marsaud et al (2014) und Kone-Paut et al (2016) zeigten hier den positiven Effekt von Canakinumab auf die Lebensqualität von CAPS-Patienten [122, 156].

4.7 Vergleich der zwei größten Behandlungszentren bzw. Behandlungsstrategien („Treat-to-target“ vs. konservatives Vorgehen)

Neben dem Outcome über die gesamte Kohorte, wurden die beiden größten Behandlungszentren miteinander verglichen. Diese beiden behandelten zum

einen den größten Teil der untersuchten Patienten (52 von 68), zum anderen unterschieden sie sich deutlich in ihrer demographischen Zusammensetzung (Zentrum 2: Erwachsene mit R260W, FCAS/MWS; Zentrum 1: mehr Kinder, auch schwerere Phänotypen) und der Herangehensweise an die Behandlung. Während das Ansprechen auf die Startdosierung trotz unterschiedlicher Patientenzusammensetzung sehr ähnlich war, zeigte sich, dass durch die weitere Erhöhung der Dosierungen in Zentrum 1 ein relevanter Teil an zusätzlichen kompletten Remissionen erreicht werden konnte. Ein weiteres Indiz dafür, dass Dosiserhöhungen ein besseres Ansprechen auf Canakinumab bewirken.

Das hier verwendete Dosierungsschema entspricht einer „Treat-to-target“-Strategie, also dem weiteren Anpassen der Dosis im Verlauf bis zum Erreichen der Vollremission. Genau genommen müsste die Dosierung noch weiter angepasst werden, um idealerweise 100 % Remission zu erreichen. Es zeigt sich bei CAPS auch so die Überlegenheit der „Treat-to-target“-Strategie mit dem deutlich besseren Ansprechen der Patienten auf Therapie.

Auf die Sicherheit der Behandlungsstrategien wird im folgenden Kapitel eingegangen, während der Gesamtkontext der „Treat-to-target“-Strategie in Kapitel 4.10 diskutiert wird.

4.8 Sicherheit

Die geringe Anzahl dokumentierter Nebenwirkungen und unerwünschter Effekte zeigt ein positives Bild von Canakinumab, wie schon in vorangegangenen Studien gezeigt wurde. Allerdings ist zu bedenken, dass die Dokumentation in den verschiedenen Behandlungszentren sehr heterogen war. Es gibt standardisierte Schemata für die Dokumentation von unerwünschten Effekten. Es könnte im klinischen Alltag aber zu einem „Gewöhnungseffekt“ gekommen sein, so dass wiederholt auftretende oder über einen längeren Zeitraum auftretende Nebenwirkungen nicht mehr dokumentiert wurden. Deswegen kann es potenziell zu einem „Underreporting“ vor allem leichter Nebenwirkungen kommen. Auch unter Berücksichtigung dieser Einschränkung lässt sich ein positives Nebenwirkungsprofil von Canakinumab annehmen. Dies deckt sich mit den bisher zu

Canakinumab durchgeführten Studien [68, 73, 150, 155, 157-159] sowie Registern [124]. Zudem konnte keine erhöhte Rate von Nebenwirkungen bei erhöhter Dosierung festgestellt werden [72]. Auch wenn dies mit dieser, immer noch kleinen Stichprobe nicht endgültig belegt ist, sollte die Sorge vor Nebenwirkungen die behandelnden Ärzte nicht von einer Dosiserhöhung abhalten. Die positiven Effekte durch Verhinderung von Spätfolgen sollten nach aktuellem Stand und vor allem mit Hinblick auf eine „Treat-to-target“-Strategie, mögliche negative Effekte aufwiegen.

4.9 Vorhersagekraft auf das Outcome

Wenn Patienten eine erhöhte Dosis von Canakinumab zum Erreichen der Remission benötigen, sollte dies möglichst früh vorhersehbar sein. Deswegen wurde die Korrelation von Parametern, die bei Beginn feststehen und deren Auswirkungen auf mögliche spätere Remission, Dosiserhöhung bzw. Dosisanpassungen vermutet wurde, untersucht. Es lassen sich aufgrund der mangelnden Korrelation der hier untersuchten Baselineparametern (Altersgruppe, Alter, Phänotyp, Mutation) keine Schlüsse auf später eintretende Remission oder notwendige Dosiserhöhungen ziehen. Durch die teilweise sehr unterschiedliche Behandlungs- und Vorgehensweise sind diese im gesamten nur schwer zu vergleichen und nicht als unabhängig zu betrachten.

4.10 Schlussfolgerungen

Die Therapie mit Canakinumab bei CAPS-Patienten sollte auch in Zukunft weiter untersucht werden. So sind z.B. aufgrund der geringen Patientenzahlen und des Zeitraums (Median: 28 Monate) noch weitere, speziell seltene, nicht dokumentierte Nebenwirkungen möglich. Auch weitere Erkenntnisse über das wann und wie von Dosisanpassungen kämen den Patienten zugute.

Wie zum Beispiel bereits bei der rheumatoiden Arthritis [141, 160], dem systemischen Lupus Erythematoses [161, 162] oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [142], ist auch für CAPS-Patienten eine „Treat-to-target“- Stra-

ategie sinnvoll. Bei der „Treat-to-target“-Strategie wird die Dosis solange erhöht (innerhalb maximaler Grenzen), bis die Zielparameter, die die Remission definieren, innerhalb der Zielgrenzen liegen [144]. Von besonderer Bedeutung für den Patienten sind hier die Krankheitsaktivität und Lebensqualität. Diese kann durch den MWS-DAS, AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index), VAS oder andere Parameter repräsentiert werden [163, 164]. Bei Autoinflammatorischen Erkrankungen und somit auch bei CAPS müssen die Ziel-Entzündungsparameter CRP und SAA im Normbereich sein. Möglicherweise ist S100 hier ein neuer Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Dieser muss, wie auch andere Parameter und die „Treat-to-target“-Strategie bei CAPS, als Ganzes noch weiter untersucht werden. Die Aufklärung und Einbeziehung des Patienten wird bei „Treat-to-target“-Strategien besonders betont [140]. Die Vorteile der „Treat-to-target“-Strategie [141, 144] liegen in einer exakteren Dosisanpassung, geringerer Krankheitsaktivität, verbesserter Lebensqualität, weniger Spätfolgen [165] und geringeren Therapiekosten [166].

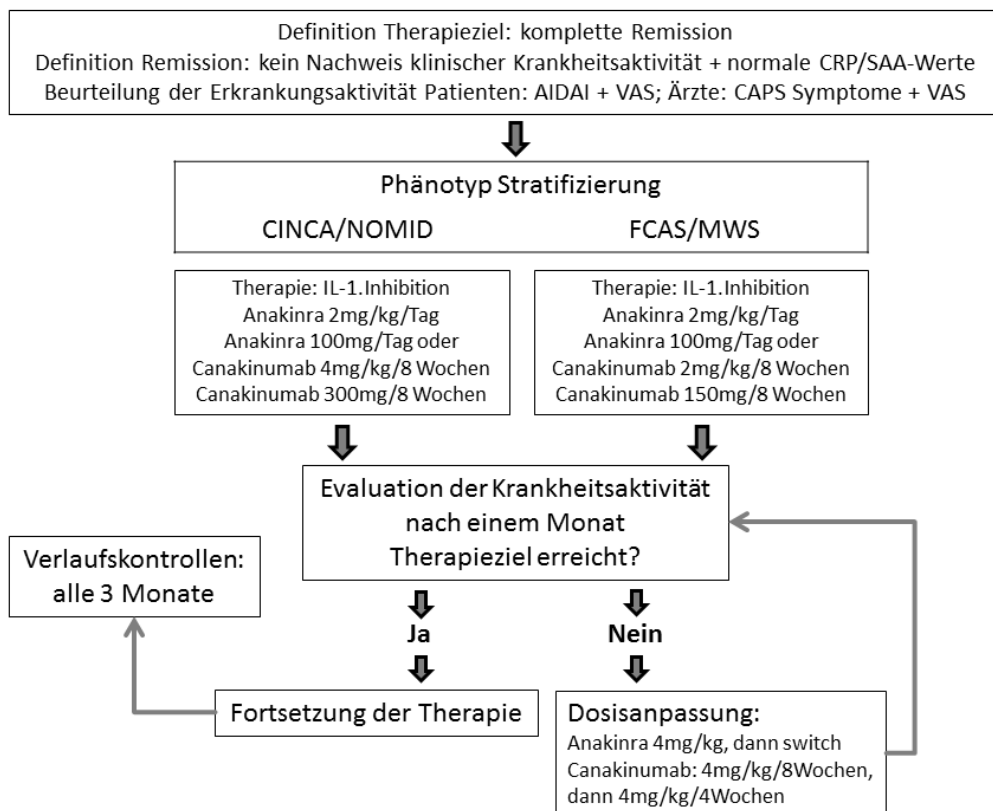


Abbildung 14: CAPS "Treat-to-target" Strategie (nach J. Kümmerle-Deschner)

Durch die Erweiterung der Zulassung von Canakinumab auf weitere Krankheiten wie z.B. sJIA (systemische juvenile idiopathische Arthritis), FMF, TRAPS oder HIDS [129] können auch CAPS-Patienten profitieren. Durch die größere Zahl an Patienten lassen sich bessere Daten zur Sicherheit ermitteln [167], evtl. lassen sich auch Schlüsse auf mögliche Therapieverbesserungen ziehen. Auch die im Moment noch sehr hohen Therapiekosten könnten durch eine erweiterte Zulassung von Canakinumab in Zukunft gesenkt werden [106].

Unabhängig von möglichen zukünftigen Ergebnissen sollten Ärzte, die CAPS-Patienten behandeln, diese auch heute schon frühzeitig, bei klinischer Notwendigkeit, mit erhöhten Canakinumab-Dosen nach einer „Treat-to-target“-Strategie behandeln. Sowohl die Erkenntnisse zur Effektivität als auch zur Sicherheit lassen diese Empfehlung nach aktuellem Stand der Wissenschaft zu. Dadurch kann die Lebensqualität der Patienten verbessert und mögliche Spätfolgen verhindert werden.

5 Zusammenfassung

Das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS) ist eine autoinflammatorische Erkrankung. Die Ursache ist eine pathogene Mutation im *NLRP3*-Gen, die zu einer übermäßigen Ausschüttung von IL-1 β führt. Klinisch führt dies zu einem Krankheitsspektrum von milden Phänotypen bis hin zu schweren Ausprägungen: das FCAS, das Muckle-Wells-Syndrom und die schwerste Form das NOMID/CINCA. Die Klinik zeichnet sich durch eine generelle Entzündungsaktivität mit Symptomen wie Fieber, Ausschlag, Schwerhörigkeit, Amyloidose, Arthropathie und Entzündung des ZNS aus. Seit einigen Jahren ist mit Canakinumab eine gezielte und wirksame Therapie verfügbar und zugelassen. Die Ziele dieser Studie war es, die Behandlung mit Canakinumab und das Ansprechen darauf im klinischen Alltag zu beobachten. Außerdem sollte herausgefunden werden, welche Faktoren die Effektivität von Canakinumab beeinflussen und wie sicher die Anwendung ist.

Es wurde eine retrospektive, nationale Studie an verschiedenen Behandlungszentren durchgeführt. Patienten, die mindestens zwei Dosen Canakinumab erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurden Daten zu Demographie, Behandlung, Entzündungsparameter (u.a. SAA, CRP, S100, etc.), sowie zur klinischen Aktivität erhoben. Die Remission auf die Behandlung mit Canakinumab wurde mit Hilfe der Krankheitsaktivität, CRP und/oder SAA- Werten bestimmt.

In dieser Studie wurden 68 Patienten untersucht. Von diesen waren 27 Kinder und 41 Erwachsene, mit einem medianen Alter von 25 Jahren und einem Follow-up-Median von 28 Monaten. Sowohl die Krankheitsaktivität, als auch CRP und SAA zeigten einen deutlichen Rückgang nach Therapiebeginn. Insgesamt 72 % der Patienten sprachen auf die Therapie an. Schwere Phänotypen und Kinder sprachen dabei schlechter an bzw. benötigten höhere Dosierungen. Im Vergleich der beiden größten Behandlungszentren konnten bei höherer Dosierung zusätzliche Patienten komplette Remission erreichen. Es konnte unab-

hängig von der Höhe der Dosis ein positives Nebenwirkungsprofil festgestellt werden.

Die Konzentration auf die Anwendung im klinischen Alltag brachte auch Nachteile mit. So mussten sehr unterschiedliche Dokumentationswege für Klinik, Labor und Therapie vereinheitlicht werden. Durch die Retrospektivität und Behandlung im Alltag war keine vollständige Kontrolle der Rahmenbedingungen möglich. Diese Studie untersucht jedoch mit 68 Patienten die bisher größte Kohorte über einen längeren Zeitraum. Durch den Vergleich der unterschiedlichen Behandlungszentren ergeben sich „quasi“-Kontrollgruppen. Auch wenn dies in Zukunft noch weiter untersucht werden sollte, lässt sich aus dem Ergebnissen schließen, dass höhere Dosierungen von Canakinumab ohne großes Risiko weiterer Nebenwirkungen zu zusätzlichen Remissionen führen. Hierdurch kann die Lebensqualität der Patienten verbessert und das Risiko von Spätfolgen gesenkt werden.

Die Ergebnisse aus dieser Studie zeigen, dass Ärzte die CAPS-Patienten behandeln, bei klinischer Notwendigkeit mehr Dosisanpassungen nach einem „Treat-to-target“-Vorgehen durchführen sollten. Sowohl die Effektivität, als auch die Sicherheit von Canakinumab lassen diese Empfehlung nach aktuellem Wissensstand zu.

6 Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Unterschiede zwischen Autoimmunerkrankungen und autoinflammatorischen Erkrankungen	2
Tabelle 2:	Symptome und Klinik des milden Phänotyps (FCAS, Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom)	9
Tabelle 3:	Klinische Charakteristik des moderaten Phänotyps (MWS, Muckle-Wells-Syndrom)	10
Tabelle 4:	Schwerer Phänotyp (NOMID/CINCA Syndrom) – Klassische Trias und Symptome	12
Tabelle 5:	Differentialdiagnosen des CAPS	18
Tabelle 6:	Wirkorte der Medikamente, therapeutische Ansätze der IL-1 β Hemmung.....	20
Tabelle 7:	Übersicht über die erhobenen Parameter	26
Tabelle 8:	Erhobene Demographische Daten	28
Tabelle 9:	Laborreferenzwerte	30
Tabelle 10:	Dosiskategorien der Behandlung mit Canakinumab	31
Tabelle 11:	Definition der Remission	33
Tabelle 12:	Baseline Charakteristika, Phänotyp, NLRP3-Mutationen und Vorbehandlung von 68 Patienten mit Cryopyrin-assoziiertem periodischem Syndrom (CAPS)	35
Tabelle 13:	Spearman-Rho-Korrelation von CRP und SAA	41
Tabelle 14:	Zeit von Manifestation bzw. Diagnosestellung bis zum Behandlungsbeginn	42
Tabelle 15:	Behandlungsschema bei Baseline und letztem Follow-up	43
Tabelle 16:	Effektivität von Canakinumab im klinischen Alltag bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Cryopyrin-assoziiertem periodischem Syndrom (CAPS)	45
Tabelle 17:	<i>Kumulatives Ansprechen, nicht-komplettes Ansprechen und Zeit bis zum ersten Ansprechen.....</i>	<i>47</i>

Tabelle 18:	Canakinumab-Dosis um partielle oder komplette Remission zu Erreichen in Abhängigkeit der jeweiligen CAPS Phänotypen	48
Tabelle 19:	Demographie der Behandlungszentren.....	51
Tabelle 20:	Dokumentierte Unerwünschte Wirkungen (inkl. Leukozytopenien).....	54
Tabelle 21:	Korrelation Baseline/demographische Parameter mit Remission und Dosis	55
Tabelle 22:	Normalisierung der verwendeten Parameter in den ersten 12 Monaten im Vergleich zur Baseline (Signifikanz)	88

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Übersicht über die Einteilung der autoinflammatorischen/ autoimmunen Erkrankungen bzw. deren Spektrum [8]	3
Abbildung 2:	Spektrum der Cryopathien	4
Abbildung 3:	Aktivierung des NALP3-Inflammasom.....	6
Abbildung 4:	CAPS Diagnosekriterien (2016)	16
Abbildung 5:	Allgemeines Schema "Treat-to-target" Strategie.....	23
Abbildung 6:	Übersicht über die Dokumentationszeitpunkte ("Follow-ups")...	27
Abbildung 7:	Median der Krankheitsaktivität (Disease Activity Score, Skala 0-10 Punkte) im Verlauf der Behandlung mit Canakinumab	38
Abbildung 8:	Median des C-reaktiven Proteins (mg/dl) im Verlauf der Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen kombiniert)	39
Abbildung 9:	Verlauf des SAA (mg/l) im Verlauf der Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen kombiniert)	40
Abbildung 10:	Komplette Remission in allen Zentren bis 42 Monate [aus 139].....	44
Abbildung 11:	Zeit bis zur kompletten Remission nach Canakinumab Gabe bei Kindern und Erwachsenen mit Cryopyrin-assoziiertem periodischem Syndrom (CAPS)	50

Abbildung 12: Rate der kompletten Remissionen im Vergleich der beiden größten Behandlungszentren [modifiziert aus 139]	52
Abbildung 13: Canakinumab Behandlungsschemata bei Patienten mit kompletter Remission in den beiden größten Behandlungszentren [aus 139].....	53
Abbildung 14: CAPS "Treat-to-target" Strategie (nach J. Kümmerle-Deschner).....	64
Abbildung 15: Median der Krankheitsaktivität (Disease Activity Score, 0-10 Punkte) im Verlauf nach Altersgruppe aufgeteilt unter Behandlung mit Canakinumab	79
Abbildung 16: Median des SAA (mg/dl) im Verlauf nach Altersgruppe unter Behandlung mit Canakinumab	80
Abbildung 17: Median des CRP (mg/l) im Verlauf nach Altersgruppen aufgeteilt unter Behandlung mit Canakinumab	81
Abbildung 18: Verlauf des Hämoglobinwertes (in g/dl) – Geschlechtsunabhängig – unter Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen).....	82
Abbildung 19: Verlauf der Leukozyten(1/ μ l) unter Therapie mit Canakinumab (alle Altersgruppen).....	83
Abbildung 20: Verlauf des Kreatinin-Wertes (in mg/dl) unter Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen).....	84
Abbildung 21: Verlauf Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG, in mm/h) unter Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen)	85
Abbildung 22: Verlauf TNF-alpha (in ng/l) unter Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen).....	86
Abbildung 23: Verlauf des IL-6 (in ng/l) unter Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen).....	87

6.3 Ethikvotum bzw. Einverständniserklärung und Anschreiben für die Patienten

6.3.1 Patienteninformation zur Studie „Canakinumab bei CAPS – Dosierungs- und Behandlungsschemata“ für Erwachsene

Durchführende Abteilungen:

PD Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Abteilung I

Hoppe-Seyler-Str. 1

72076 Tübingen

Tel: 07071/29-83781

Liebe Patientin/lieber Patient,

wie Sie wissen, leiden Sie an einer sogenannten autoinflammatorischen Erkrankung, dem Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrom (CAPS), bei dem, ausgelöst durch das körpereigene Immunsystem, Entzündungen in verschiedenen Organen auftreten. Das sind Entzündungen der Gelenke, der Haut (Ausschlag), der Augen aber auch allgemeine Symptome wie Fieber oder Müdigkeit.

Bei vielen Patienten mit CAPS hat das Medikament ILARIS (Wirkstoff Canakinumab) eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt. Auch Sie werden mit ILARIS behandelt. Allerdings zeigen die zunehmenden Erfahrungen in der Behandlung von CAPS mit ILARIS auch, dass es bei manchen Patienten notwendig ist, die Dosis zu erhöhen, oder auch die Häufigkeit der Gabe anzupassen, um einen guten Behandlungserfolg zu erzielen.

Ein Ziel dieser Untersuchung ist es nun zusammenzutragen, welche verschiedenen Dosierungen und Behandlungsintervalle bei Patienten mit CAPS angewendet werden und wie diese mit Faktoren wie Krankheitsschwere, Alter oder dem Vorliegen bestimmter Mutationen zusammenhängen. Dazu wollen wir aus

Ihren Krankenakten Daten über Ihre Krankengeschichte aufzeichnen, wie z.B. Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, betroffene Organe, bisherige Behandlung und ggf. Erfolg der Behandlung. Dort, wo möglicherweise nicht alle Punkte, die wir für diese Untersuchung aufzeichnen wollen vorhanden sind, würden wir Sie selbst nochmals befragen bzw. auch untersuchen (wenn notwendig wird dies etwa 15 Minuten in Anspruch nehmen). Insgesamt werden an dieser Untersuchung etwa 70 Patienten teilnehmen.

CAPS geht auch mit Veränderungen in den Blutwerten einher. Neben den Markern, die schon seit längerem bekannt sind und die sicher auch bei Ihnen in der Vergangenheit bereits bestimmt worden sind (BSG, CRP) gibt es neue Parameter. Diese geben möglicherweise noch genauer Auskunft über die Stärke der Entzündungsaktivität der Erkrankung im Blut, selbst in Phasen, in denen die Erkrankung gerade nicht spürbar ist.

Diese Parameter wollen wir in dieser Untersuchung bestimmen und mit den anderen Werten vergleichen. Hierzu ist es notwendig, dass wir Ihnen ca. 2-10 ml Blut entnehmen. Diese Blutabnahme erfolgt im Rahmen einer Routineuntersuchung, so dass sie kein zusätzliches Mal gestochen werden müssen. Über die Blutabnahme hinaus sind keine weiteren schmerzhaften Eingriffe geplant.

Schließlich haben Sie möglicherweise schon selbst erfahren, dass die Erkrankung und ihre Auswirkungen aber auch die Behandlung die Freude am Leben beeinflussen können. Wir möchten Ihnen gerne mit Hilfe eines Fragebogens einige Fragen zur Lebensqualität stellen, um so noch besser einschätzen zu können, wie sehr die Erkrankung und dann auch die Behandlung Ihre Lebensqualität beeinflusst.

Selbstverständlich werden alle Ihre Daten mit äußerster Sorgfalt behandelt. Nur Ihr behandelnder Arzt, die Studienassistenten und die Leiterin der klinischen Prüfung können die Daten Ihnen zuordnen. Für die Auswertung werden alle Daten pseudoanonymisiert (d.h. statt ihrer persönlichen Daten benutzen wir eine Nummer, nur die oben genannten Personen, die auch der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, können die Daten ihrem Namen zuordnen). Die Daten werden nach Abschluss der Studie und Veröffentlichung der Ergebnisse

für den für derartige wissenschaftliche klinische Untersuchungen üblichen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt. Dies geschieht in einem abgeschlossenen Raum am Universitätsklinikum Tübingen.

Nach Abschluss der Untersuchung sollen die Ergebnisse auf medizinischen Kongressen sowie Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Wir hoffen mit den gewonnenen Erkenntnissen sowohl die Diagnose als auch die Behandlung für Patienten mit CAPS verbessern zu können. Ob Sie persönlich direkt durch diese Studie einen Vorteil haben können wir nicht garantieren, möchten es jedoch auch nicht ausschließen.

Wir bitten Sie daher um Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie, die für Sie die Zustimmung zur Akteneinsicht, zur Befragung und körperlichen Untersuchung, zur Blutentnahme sowie zur Auswertung der anonymisierten Daten und Verwendung für Veröffentlichungen mit einschließt.

Sie können auch nachdem Sie Ihre Zustimmung gegeben haben, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen wieder zurückziehen, ohne Nachteile für Ihre weitere Behandlung befürchten zu müssen.

Wenn Sie noch weitere Fragen haben, können Sie sich gerne an Ihren behandelnden Arzt, die Studienassistenten oder die Leiterin der klinischen Prüfung Frau PD Dr. Kümmerle-Deschner wenden.

Mit freundlichen Grüßen,

A handwritten signature in black ink, reading "J. Kümmerle-Deschner". The signature is written in a cursive style with a large initial "J".

PD Dr. Jasmin Kümmerle-Deschner

6.3.2 Patienteninformation zur Studie „Canakinumab bei CAPS – Dosierungs- und Behandlungsschemata“ für Kinder

Liebe/r _____

Wie Du sicher weißt, hast Du eine Krankheit, bei der immer wieder Entzündungen an verschiedenen Stellen im Körper auftreten. Das können Gelenke, Augen oder auch die Haut sein. Dazu können dann noch andere Anzeichen für eine Krankheit auftreten wie Fieber, Kopfschmerzen oder starke Müdigkeit, auch am Tag. Diese Krankheit heißt CAPS.

Möglicherweise hast nicht nur Du, sondern auch andere Leute aus Deiner Familie diese Krankheit. Dann kann sie auch vererbt sein, das heißt, dass an einer Stelle der Erbinformation, die in jeder Körperzelle sitzt, eine Veränderung aufgetreten ist, die zu Deiner Krankheit führen kann. Eine solche Veränderung heißt Mutation.

Obwohl auch einige andere Leute, die nicht aus Deiner Familie kommen, dieselbe Veränderung in der Erbinformation haben wie Du, kann es sein, dass die Krankheit bei ihnen ganz anders aussieht, bei manchen viel stärker, bei anderen viel schwächer.

Zum Glück gibt es heute Medikamente, mit denen CAPS behandelt werden kann, eines davon ist ILARIS, das auch Du bekommst.

Je nachdem wie stark jemand krank ist, wie alt er oder sie ist oder auch was für eine Mutation jemand hat, braucht er mehr oder weniger, häufiger oder seltener das Medikament ILARIS.

Um herauszufinden, wer wie viel und wie oft ILARIS bekommt und mit was das zusammenhängt, wollen wir bei allen Menschen in Deutschland, die CAPS haben und mit ILARIS behandelt werden diese Untersuchung machen. Dazu bitten wir Dich um Deine Zustimmung.

Was wird alles gemacht? Wir werden in Deiner Patientenakte lesen und daraus die Information ziehen, die wir für die Auswertung brauchen. Selbstverständlich

werden die Daten so beschriftet, dass niemand herausbekommen kann, von wem welche Information stammt. Falls noch irgendetwas an Informationen fehlt würden wir Dich selbst, Deine Mutter oder Deinen Vater dazu befragen.

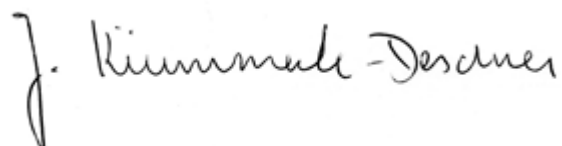
Außerdem könnte es sein, dass wir Dich nochmals untersuchen wollen, um die Untersuchungsbefunde mit in die Datensammlung aufzunehmen.

Zeichen für eine Entzündung kann man auch im Blut finden. Deshalb werden immer wieder Blutuntersuchungen gemacht. Eine solche Blutabnahme würden wir auch während dieser Untersuchung machen. Wir wollen ein paar neue Werte ausprobieren und sehen, ob und inwieweit sie besser sind als die herkömmlichen.

Und dann hast Du vielleicht schon selbst erfahren, dass Deine Krankheit und ihre Auswirkungen aber auch die Behandlung Deine Freude am Leben verändern kann. Wir möchten Dir daher gerne einige Fragen stellen, um noch besser einschätzen zu können wie sehr die Erkrankung und dann auch die Behandlung Einfluss darauf hat, wie Du Dich fühlst, wie es Dir geht und wie sehr Du Dich an den Dingen, die Du erlebst freuen kannst.

Damit Du an dieser Studie teilnehmen kannst, muss Dein Vater oder Deine Mutter ihre Zustimmung geben. Diese Zustimmung kannst Du natürlich zusätzlich auch geben. Wenn Du nicht mehr an dieser Studie teilnehmen möchtest, kannst Du das jederzeit sagen und ohne, dass Du irgendwelche Probleme bekommst, kannst Du die Studie abbrechen.

Viele Grüße

A handwritten signature in black ink, reading "J. Kümmerle-Deschner". The signature is written in a cursive style with a large initial 'J'.

Dr. Jasmin Kümmerle-Deschner

6.3.3 Information zur Studie „Canakinumab bei CAPS – Dosierungs- und Behandlungsschemata“ für Erziehungsberechtigte

Liebe Eltern,

wie Sie wissen leidet ihr Kind an einer sogenannten autoinflammatorischen Erkrankung, dem Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrom (CAPS), bei dem ausgelöst durch das körpereigene Immunsystem Entzündungen in verschiedenen Organen auftreten. Das sind Entzündungen der Gelenke, der Haut (Ausschlag), der Augen aber auch allgemeine Symptome wie Fieber oder Müdigkeit.

Bei vielen Patienten mit CAPS hat das Medikament ILARIS (Wirkstoff Canakinumab) eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt. Auch ihr Kind wird mit ILARIS behandelt. Allerdings zeigen die zunehmenden Erfahrungen in der Behandlung von CAPS mit ILARIS auch, dass es bei manchen Patienten notwendig ist, die Dosis zu erhöhen, oder auch die Häufigkeit der Gabe anzupassen um einen guten Behandlungserfolg zu erzielen.

Ein Ziel dieser Untersuchung ist es nun zusammenzutragen, welche verschiedenen Dosierungen und Behandlungsintervalle bei Patienten mit CAPS angewendet werden und wie diese mit Faktoren wie Krankheitsschwere, Alter oder dem Vorliegen bestimmter Mutationen zusammenhängen. Dazu wollen wir aus den Krankenakten Ihres Kindes Daten über Ihre Krankengeschichte aufzeichnen wie z.B. Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, betroffene Organe, bisherige Behandlung und ggf. Erfolg der Behandlung. Dort, wo möglicherweise nicht alle Punkte, die wir für diese Untersuchung aufzeichnen wollen vorhanden sind, würden wir Ihr Kind selbst nochmals befragen bzw. auch untersuchen.

CAPS geht auch mit Veränderungen in den Blutwerten einher. Neben den Markern, die schon seit längerem bekannt sind und die sicher auch bei Ihnen in der Vergangenheit bereits bestimmt worden sind (BSG, CRP), gibt es neue Parameter. Diese geben möglicherweise noch genauer Auskunft über die Stärke der Entzündungsaktivität der Erkrankung im Blut, selbst in Phasen, in denen die Erkrankung gerade nicht spürbar ist.

Diese Parameter wollen wir in dieser Untersuchung bestimmen und mit den anderen Werten vergleichen. Hierzu ist es notwendig, dass wir ihrem Kind ca. 2-10 ml Blut entnehmen. Über die Blutabnahme hinaus sind keine weiteren schmerzhaften Eingriffe geplant.

Schließlich haben Sie möglicherweise schon selbst erfahren, dass die Erkrankung und ihre Auswirkungen aber auch die Behandlung die Freude am Leben beeinflussen können. Wir möchten Ihnen gerne mit Hilfe eines Fragebogens einige Fragen zur Lebensqualität stellen, um so noch besser einschätzen zu können, wie sehr die Erkrankung und dann auch die Behandlung Ihre Lebensqualität beeinflusst.

Selbstverständlich werden alle Daten mit äußerster Sorgfalt behandelt. Nur der behandelnde Arzt, die Studienassistenten und die Leiterin der klinischen Prüfung können die Daten zu Ihrem Kind zuordnen. Für die Auswertung werden alle Daten anonymisiert.

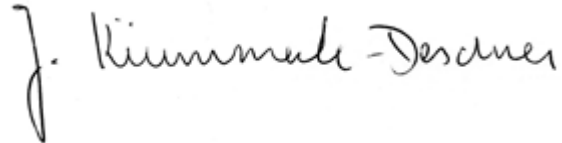
Nach Abschluss der Untersuchung sollen die Ergebnisse auf medizinischen Kongressen sowie Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Wir hoffen mit den gewonnenen Erkenntnissen sowohl die Diagnose als auch die Behandlung für Patienten mit CAPS verbessern zu können. Ob Ihr Kind direkt durch diese Studie einen Vorteil haben wird, können wir nicht garantieren, möchten es jedoch auch nicht ausschließen.

Wir bitten Sie daher um Ihr Einverständnis zur Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie, die die Zustimmung zur Akteneinsicht, zur Befragung und körperlichen Untersuchung, zur Blutentnahme sowie zur Auswertung der anonymisierten Daten ihres Kindes und Verwendung für Veröffentlichungen mit einschließt.

Sie können auch nachdem Sie Ihre Zustimmung gegeben haben, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen wieder zurückziehen ohne Nachteile für die weitere Behandlung ihres Kindes befürchten zu müssen.

Wenn Sie noch weitere Fragen haben können Sie sich gerne an Ihren behandelnden Arzt, die Studienassistenten oder die Leiterin der klinischen Prüfung Frau PD Dr. Kümmerle-Deschner wenden.

Mit freundlichen Grüßen,

A handwritten signature in black ink, reading "J. Kümmerle-Deschner". The signature is written in a cursive style with a large initial "J".

PD Dr. Jasmin Kümmerle-Deschner

6.4 Krankheitsaktivität, CRP und SAA aufgeteilt nach Altersgruppen im Verlauf

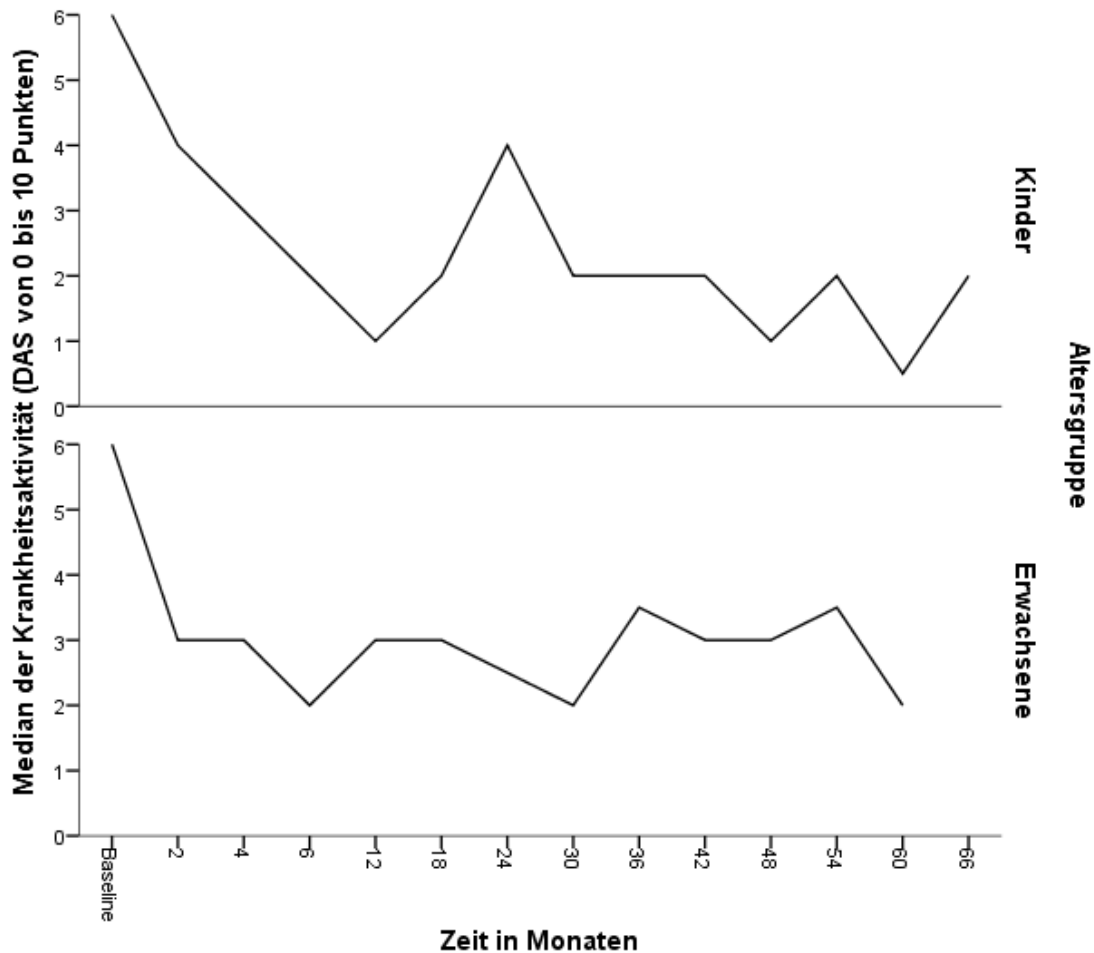


Abbildung 15: Median der Krankheitsaktivität (Disease Activity Score, 0-10 Punkte) im Verlauf nach Altersgruppe aufgeteilt unter Behandlung mit Canakinumab

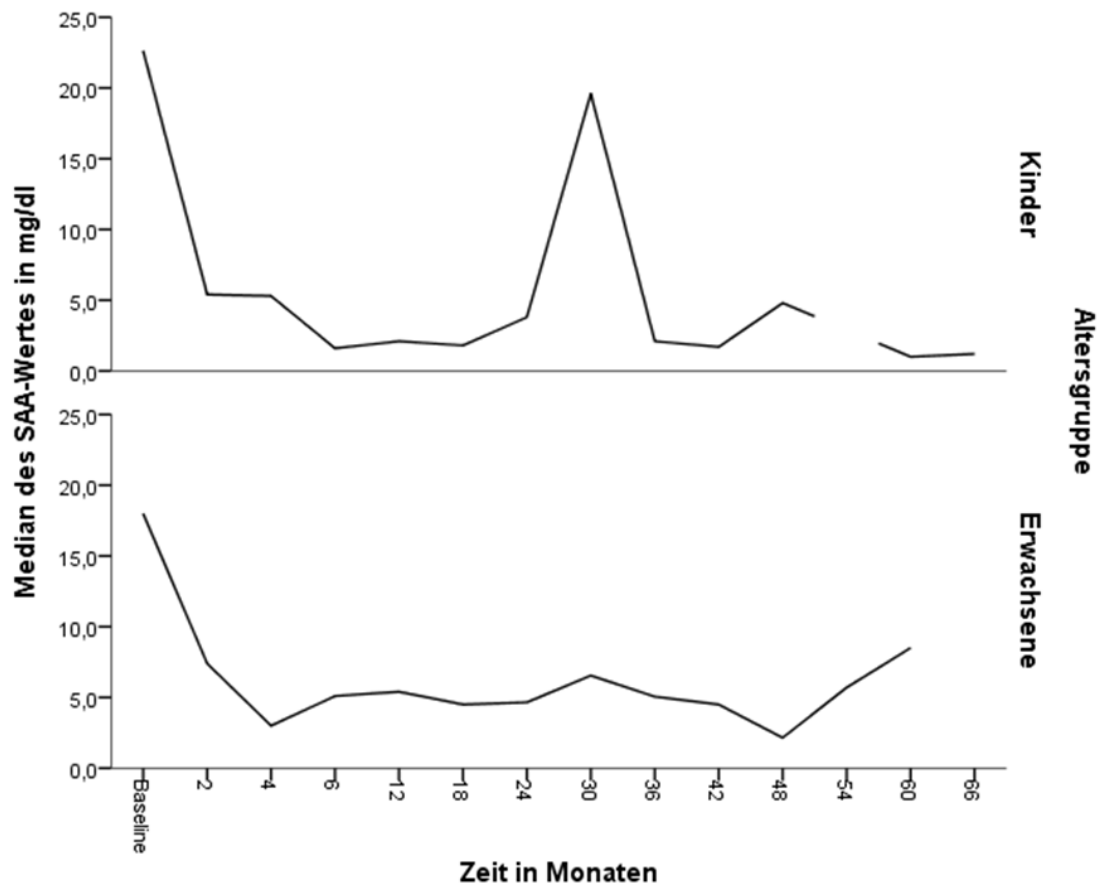


Abbildung 16: Median des SAA (mg/dl) im Verlauf nach Altersgruppe unter Behandlung mit Canakinumab

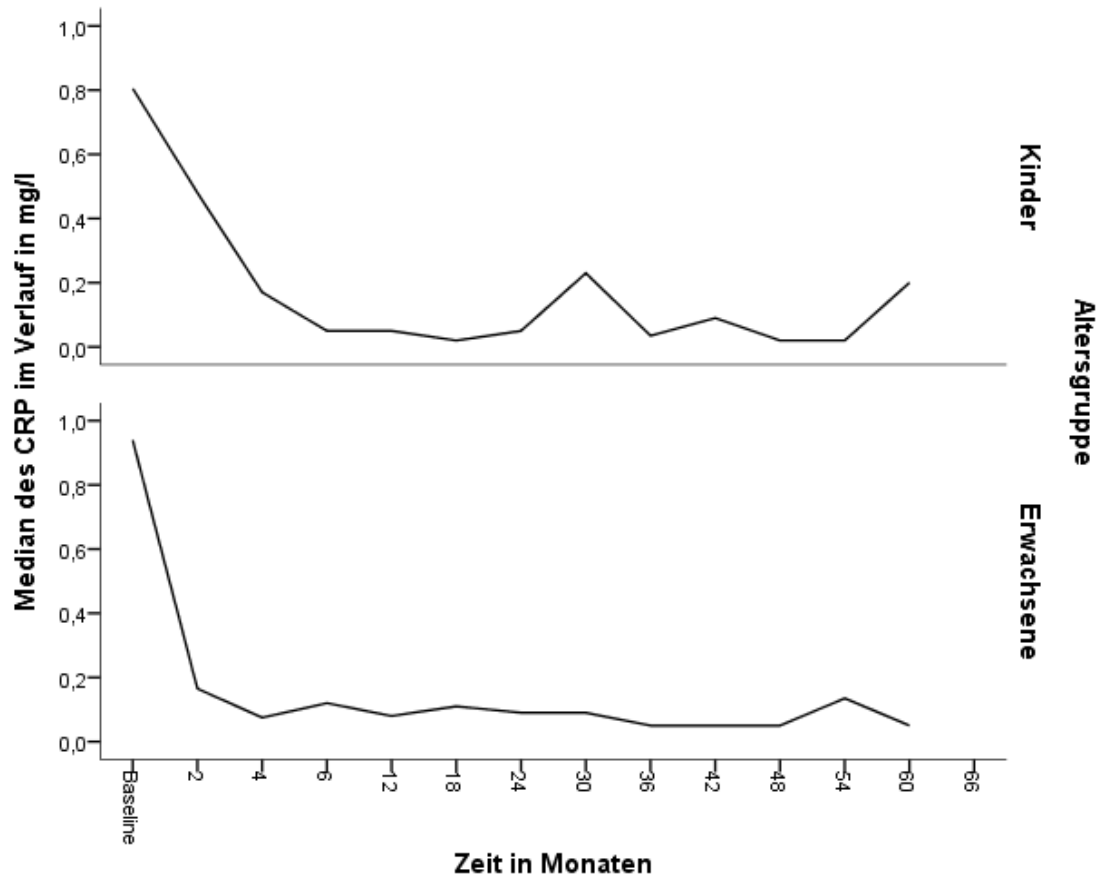


Abbildung 17: Median des CRP (mg/l) im Verlauf nach Altersgruppen aufgeteilt unter Behandlung mit Canakinumab

6.5 Weitere Laborparameter im Verlauf

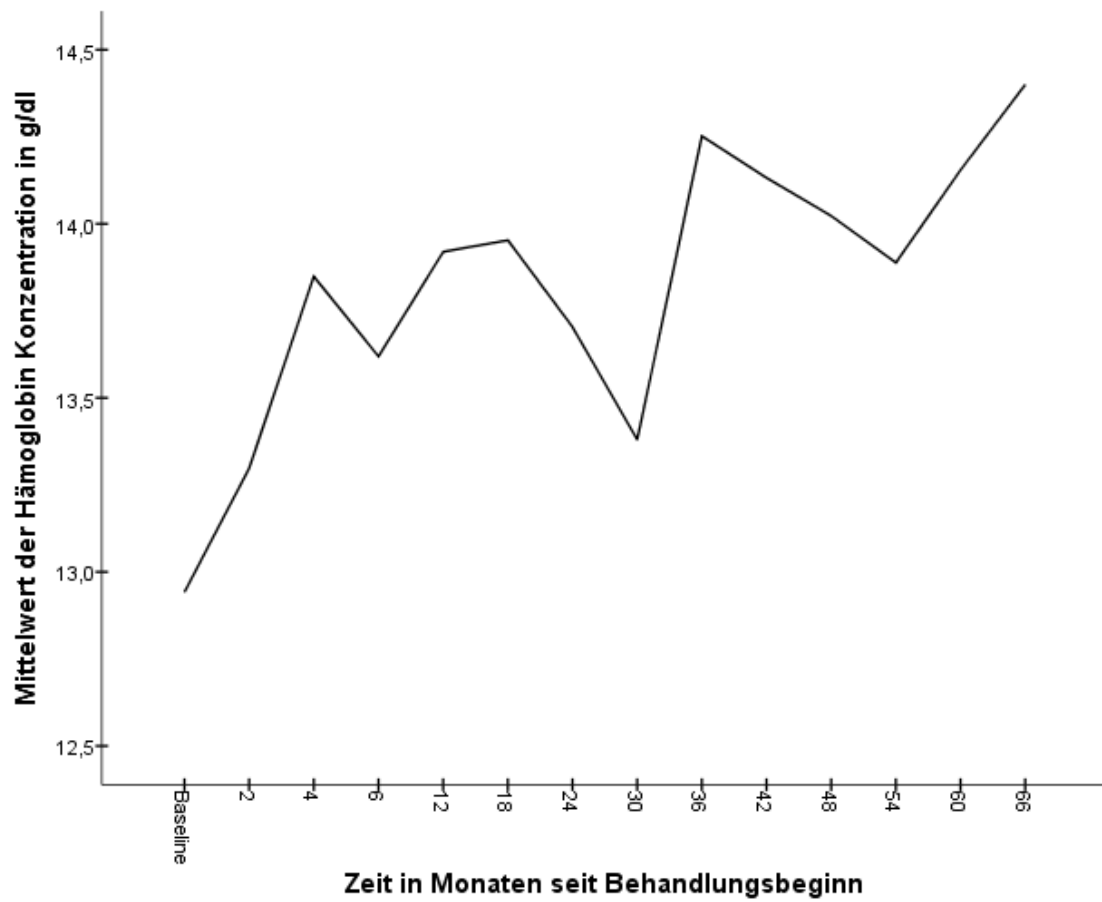


Abbildung 18: Verlauf des Hämoglobinwertes (in g/dl) – Geschlechtsunabhängig – unter Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen)

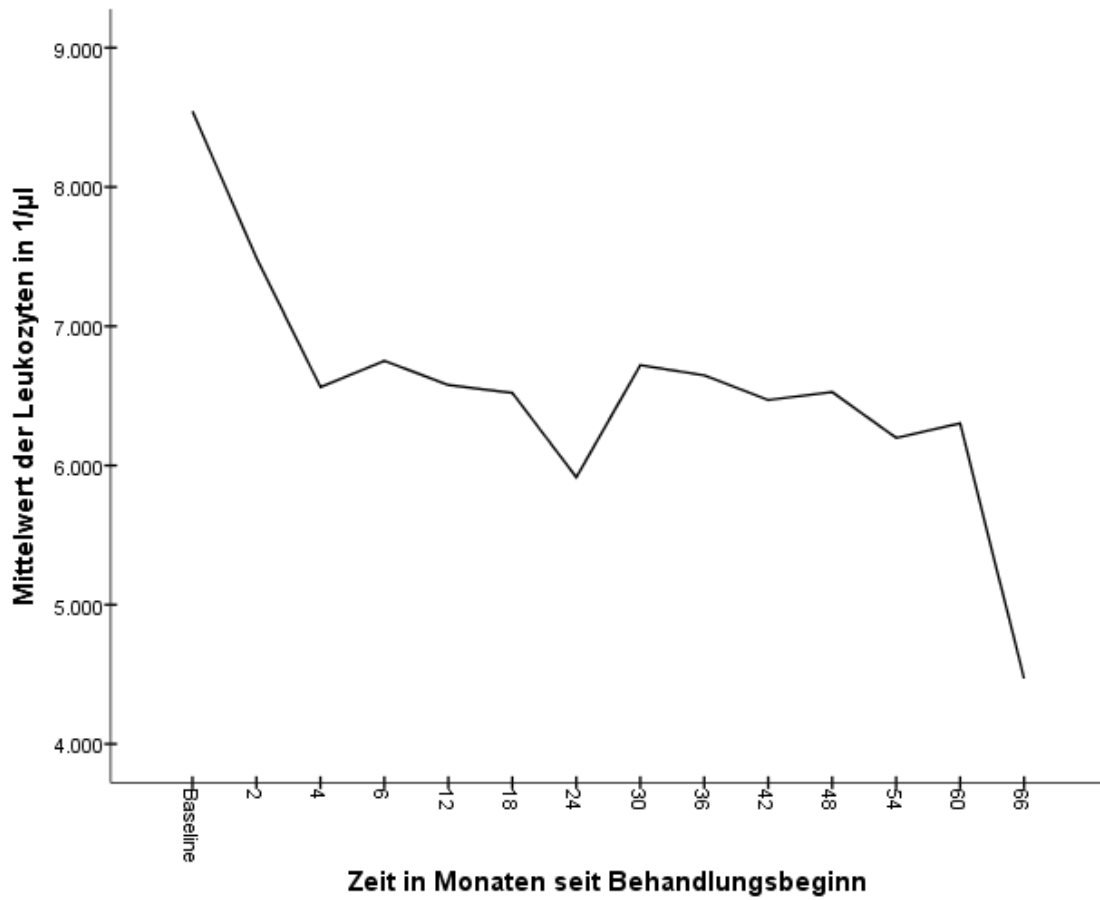


Abbildung 19: Verlauf der Leukozyten(1/μl) unter Therapie mit Canakinumab (alle Altersgruppen)

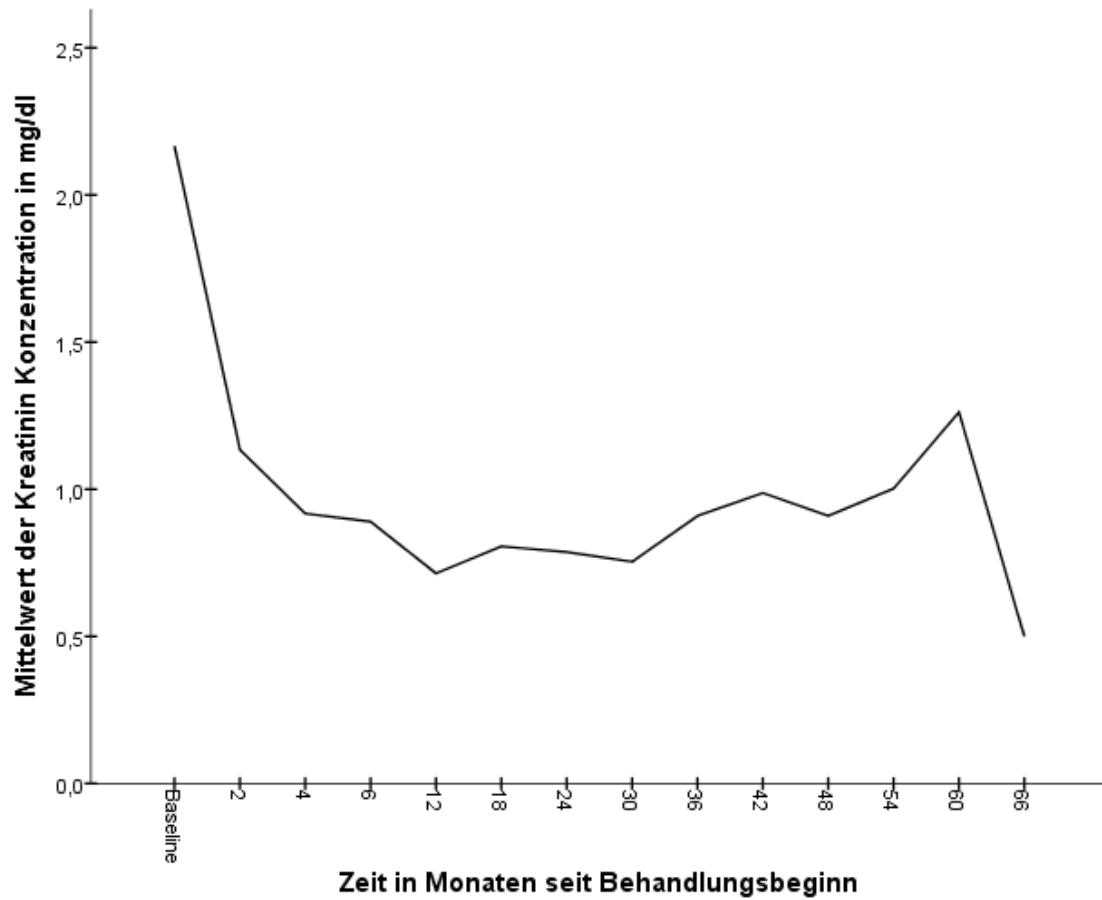


Abbildung 20: Verlauf des Kreatinin-Wertes (in mg/dl) unter Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen)

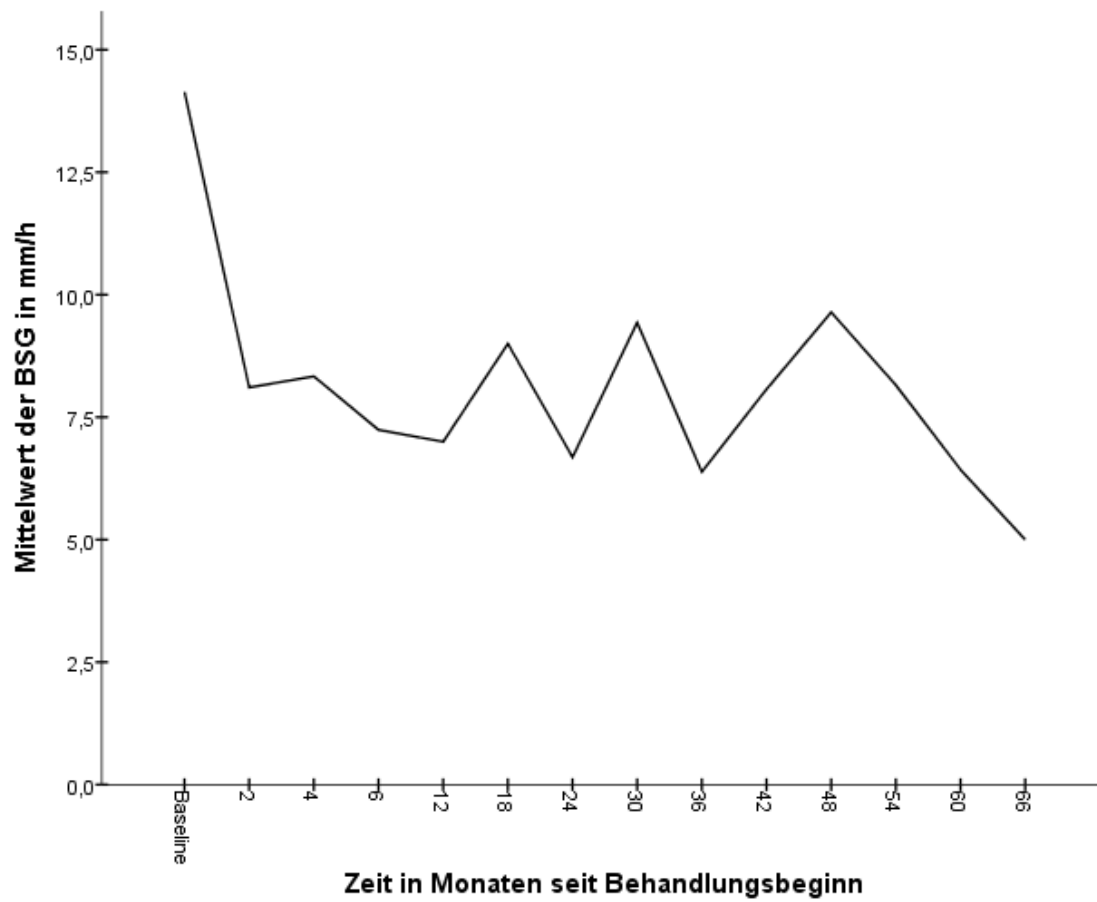


Abbildung 21: Verlauf Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG, in mm/h) unter Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen)

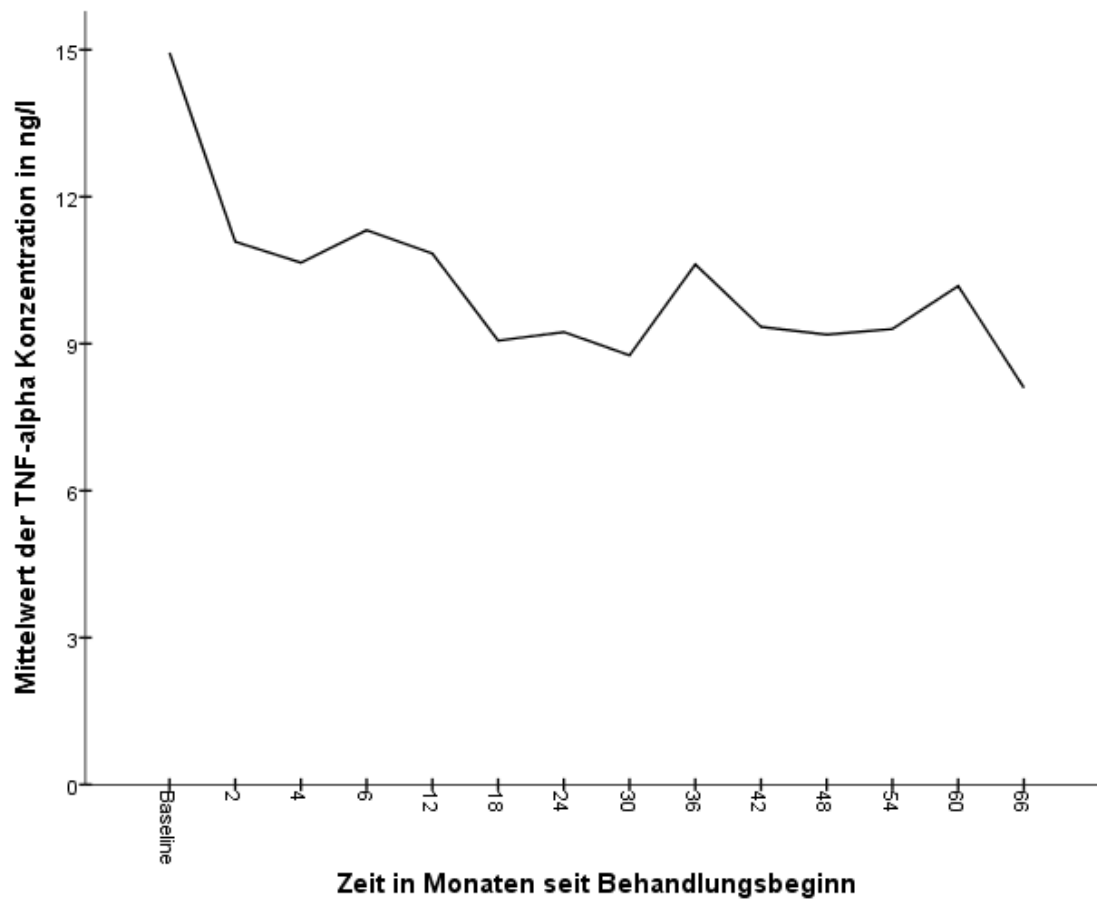


Abbildung 22: Verlauf TNF-alpha (in ng/l) unter Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen)



Abbildung 23: Verlauf des IL-6 (in ng/l) unter Behandlung mit Canakinumab (alle Altersgruppen)

6.6 Signifikanz der Normalisierung der Laborparameter und klinischen Parameter

Tabelle 22: Normalisierung der verwendeten Parameter in den ersten 12 Monaten im Vergleich zur Baseline (Signifikanz)

Baseline zu →	2. Dosis	3. Dosis	6 Monate	12 Monate
CRP	0,143	0,000	0,000	0,000
SAA	0,316	0,106	0,089	0,04
DAS	0,000	0,000	0,000	0,000
Hämoglobin	0,281	0,056	0,519	0,03
Leukozyten	0,117	0,001	0,000	0,001
Kreatinin	0,475	0,445	0,380	0,200
BSG	0,000	0,000	0,000	0,000
IL-6	0,199	0,001	0,013	0,022
TNF-alpha	0,404	0,286	0,172	0,369
T-Test für verbundene Stichproben, DAS mit Wilcoxon-Test				
		= p < 0,05		

7 Literaturverzeichnis

1. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, Blank N, Hoffman HM, Weissbarth-Riedel E, Hugle B *et al*: **Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)**. *Annals of the rheumatic diseases* 2016.
2. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Le Bozec J, Delpech M, Amselem S, Touitou I, French Csg: **Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France**. *Annals of the rheumatic diseases* 2011, **70**(3):495-499.
3. Kuemmerle-Deschner JB: **Cryopyrin-assozierte periodische Syndrome (CAPS)**, vol. 1. Auflage. Bremen: UNI-MED; 2011.
4. Consortium TIF: **Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever**. *The International FMF Consortium*. *Cell* 1997, **90**(4):797-807.
5. French FMF Consortium: **A candidate gene for familial Mediterranean fever**. *Nature genetics* 1997, **17**(1):25-31.
6. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L, Pettersson T *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):133-144.
7. Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M: **Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome"**. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2015, **25**(1):1-10.
8. Pathak S, McDermott MF, Savic S: **Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management**. *J Clin Pathol* 2017, **70**(1):1-8.
9. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD: **Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome**. *Nature genetics* 2001, **29**(3):301-305.

10. Gomes SM, Arostegui J, Omonyinmi E, Gonzalez-Roca E, Standing A, Rowczenio D, Nathanpissal S, Murphy C, Elephteridou D, Klein N *et al*: **The role of somatic NLRP3 mosaicism and new gene discovery in mutation negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients.** *Pediatric rheumatology online journal* 2014, **12**(Suppl 1):P70.
11. Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, Canellas J, Takei S, Kobayashi N, Callejas-Rubio JL *et al*: **Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes.** *Annals of the rheumatic diseases* 2015, **74**(3):603-610.
12. Walker UA, Hoffman HM, Williams R, Kuemmerle-Deschner J, Hawkins PN: **Brief Report: Severe Inflammation Following Vaccination Against Streptococcus pneumoniae in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes.** *Arthritis & rheumatology* 2016, **68**(2):516-520.
13. Endo K, Suzuki A, Sato K, Shiga T: **Sudden cardiac arrest secondary to cardiac amyloidosis in a young woman with cryopyrin-associated periodic syndrome.** *BMJ case reports* 2015, **2015**.
14. Georgin-Lavialle S, Stankovic Stojanovic K, Buob D, Quartier P, Neven B, Kone-Paut I, Hachulla E, Belot A, Cuisset L, Anselm S *et al*: **French Amyloidosis CAPS study: AA Amyloidosis complicating cryopyrin-associated periodic syndrome: A study on 14 cases and review of 53 cases from literature.** *Pediatric Rheumatology* 2015, **13** (1) (no pagination)(P32).
15. Pastore S, Paloni G, Caorsi R, Ronfani L, Taddio A, Lepore L, Register CI: **Serum amyloid protein A concentration in cryopyrin-associated periodic syndromes patients treated with interleukin-1 beta antagonist.** *Clinical and experimental rheumatology* 2014, **32**(4 Suppl 84):S63-66.
16. Cuisset L, Drenth JP, Berthelot JM, Meyrier A, Vaudour G, Watts RA, Scott DG, Nicholls A, Pavek S, Vasseur C *et al*: **Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44.** *American journal of human genetics* 1999, **65**(4):1054-1059.
17. Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD: **Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria.** *American journal of human genetics* 2000, **66**(5):1693-1698.

18. McDermott MF, Aganna E, Hitman GA, Ogunkolade BW, Booth DR, Hawkins PN: **An autosomal dominant periodic fever associated with AA amyloidosis in a north Indian family maps to distal chromosome 1q.** *Arthritis and rheumatism* 2000, **43**(9):2034-2040.
19. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, Teillac-Hamel D, Fischer A, de Saint Basile G: **Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes.** *American journal of human genetics* 2002, **71**(1):198-203.
20. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, Stein L, Russo R, Goldsmith D, Dent P *et al.*: **De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases.** *Arthritis and rheumatism* 2002, **46**(12):3340-3348.
21. Yokoyama K, Ikeya M, Umeda K, Oda H, Nodomi S, Nasu A, Matsumoto Y, Izawa K, Horigome K, Kusaka T *et al.*: **Enhanced chondrogenesis of induced pluripotent stem cells from patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease occurs via the caspase 1-independent cAMP/protein kinase A/CREB pathway.** *Arthritis & rheumatology* 2015, **67**(1):302-314.
22. Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, Kambe N, Nakata-Hizume M, Yoshimoto M, Ohmori K, Okafuji I, Yoshioka T, Kusunoki T *et al.*: **Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome.** *Arthritis and rheumatism* 2005, **52**(11):3579-3585.
23. Jimenez-Trevino S, Gonzalez-Roca E, Ruiz-Ortiz E, Yague J, Ramos E, Arostegui JI: **First report of vertical transmission of a somatic NLRP3 mutation in cryopyrin-associated periodic syndromes.** *Annals of the rheumatic diseases* 2013, **72**(6):1109-1110.
24. Saito M, Nishikomori R, Kambe N, Fujisawa A, Tanizaki H, Takeichi K, Imagawa T, Iehara T, Takada H, Matsubayashi T *et al.*: **Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients.** *Blood* 2008, **111**(4):2132-2141.

25. Rieber N, Gavrilov A, Hofer L, Singh A, Oz H, Endres T, Schafer I, Handgretinger R, Hartl D, Kuemmerle-Deschner J: **A functional inflammasome activation assay differentiates patients with pathogenic NLRP3 mutations and symptomatic patients with low penetrance variants.** *Clinical immunology* 2015, **157**(1):56-64.
26. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Kone-Paut I, Cantarini L, Woo P, Naselli A, Bader-Meunier B, Insalaco A *et al*: **Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: A series of 136 patients from the Eurofever Registry.** *Annals of the rheumatic diseases* 2015, **74**(11):2043-2049.
27. Parker T, Keddie S, Kidd D, Maviki M, Lane T, Hawkins P, Ginsberg L, Lachmann H: **Neurology of the cryopyrin-associated periodic feversyndrome.** *Pediatric Rheumatology* 2015, **13**:34DUMMY.
28. Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, Friguet B, Simmet T, Rouis M: **NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases.** *Redox Biology* 2015, **4**:296-307.
29. Ye Z, Ting JP: **NLR, the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing gene family.** *Curr Opin Immunol* 2008, **20**(1):3-9.
30. Bozkurt Y, Demir A, Erman B, Gul A: **Unified Modeling of Familial Mediterranean Fever and Cryopyrin Associated Periodic Syndromes.** *Computational and mathematical methods in medicine* 2015, **2015**:893507.
31. Kim YK, Shin JS, Nahm MH: **NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases.** *Yonsei Medical Journal* 2016, **57**(1):5-14.
32. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M, Cesena T: **Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis.** *Clinical and experimental rheumatology* 2002, **20**(4 Suppl 26):S45-53.
33. Duncan JA, Bergstralh DT, Wang Y, Willingham SB, Ye Z, Zimmermann AG, Ting JP: **Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007, **104**(19):8041-8046.
34. Aksentijevich I, Remmers EF, Goldbach-Mansky R, Reiff A, Kastner DL: **Mutational analysis in neonatal-onset multisystem inflammatory disease: comment on the articles by Frenkel et al and Saito et al.** *Arthritis and rheumatism* 2006, **54**(8):2703-2704; author reply 2704-2705.

35. Vento-Tormo R, Alvarez-Errico D, Garcia-Gomez A, Hernandez-Rodriguez J, Bujan S, Basagana M, Mendez M, Yague J, Juan M, Arostegui JI *et al*: **DNA demethylation of inflammasome-associated genes is enhanced in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2017, **139**(1):202-211 e206.
36. Ito S, Tagami C, Hara Y, Kubota T: **A possible mechanism of NLRP3 inflammasome hypersensitivity in cryopyrin-associated periodic syndrome.** *Arthritis and rheumatism* 2013, **65**:S494.
37. Hoffman HM, Brydges SD: **Genetic and molecular basis of inflammasome-mediated disease.** *The Journal of biological chemistry* 2011, **286**(13):10889-10896.
38. Petrilli V, Dostert C, Muruve DA, Tschopp J: **The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity.** *Curr Opin Immunol* 2007, **19**(6):615-622.
39. Ito S, Hara Y, Kubota T: **CARD8 is a negative regulator for NLRP3 inflammasome, but mutant NLRP3 in cryopyrin-associated periodic syndromes escapes the restriction.** *Arthritis Res Ther* 2014, **16**(1):R52.
40. Gicquel T, Robert S, Victoni T, Lagente V: **[The NLRP3 inflammasome: Physiopathology and therapeutic application].** *Presse medicale* 2016, **45**(4 Pt 1):438-446.
41. Ballbach M, Hall T, Brand A, Neri D, Singh A, Schaefer I, Herrmann E, Hansmann S, Handgretinger R, Kuemmerle-Deschner J *et al*: **Induction of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes.** *Journal of innate immunity* 2016.
42. Baroja-Mazo A, Martin-Sanchez F, Gomez AI, Martinez CM, Amores-Iniesta J, Compan V, Barbera-Cremades M, Yague J, Ruiz-Ortiz E, Anton J *et al*: **The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response.** *Nature immunology* 2014, **15**(8):738-748.
43. Dinarello CA: **Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family.** *Annu Rev Immunol* 2009, **27**:519-550.
44. Haverkamp MH, van de Vosse E, Goldbach-Mansky R, Holland SM: **Impaired cytokine responses in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS).** *Clinical and experimental immunology* 2014, **177**(3):720-731.

45. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, Ross JB, Swan DC, Booth DR, Lachmann HJ, Bybee A, Gaudet R, Woo P *et al*: **Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis.** *Arthritis and rheumatism* 2002, **46**(9):2445-2452.
46. Maksimovic L, Stirnemann J, Caux F, Ravet N, Rouaghe S, Cuisset L, Letellier E, Grateau G, Morin AS, Fain O: **New CIAS1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle-Wells and familial cold autoinflammatory syndromes.** *Rheumatology* 2008, **47**(3):309-310.
47. Dode C, Le Du N, Cuisset L, Letourneur F, Berthelot JM, Vaudour G, Meyrier A, Watts RA, Scott DG, Nicholls A *et al*: **New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes.** *American journal of human genetics* 2002, **70**(6):1498-1506.
48. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF: **Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra.** *Arthritis and rheumatism* 2004, **50**(2):607-612.
49. Bujan-Rivas S, Basagana M, Sena F, Mendez M, Dordal MT, Gonzalez-Roca E, Ruiz-Ortiz E, Mensa-Vilaro A, Plaza S, Modesto C *et al*: **Novel evidences of atypical manifestations in cryopyrin-associated periodic syndromes.** *Clinical and experimental rheumatology* 2017.
50. Hohne C, Schuh E, Kumpfel T, Straube A: **Cryopyrin-associated periodic fever syndrome manifesting as Tolosa-Hunt syndrome.** *Cephalalgia : an international journal of headache* 2016.
51. Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martinez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, Sintes J, Gonzalez-Roca E, Ruiz-Ortiz E, Heike T *et al*: **Late onset cryopyrin-associated periodic syndrome due to myeloid-restricted somatic NLRP3 mosaicism.** *Arthritis & rheumatology* 2016.
52. Schwarzbach CJ, Schmitt WH, Szabo K, Bazner H, Hennerici MG, Blahak C: **Chorea in a patient with cryopyrin-associated periodic syndrome.** *Neurology* 2016, **86**(3):241-244.
53. Kile R, Rusk H: *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1940, **114**:1067-1068.
54. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH: **Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001, **108**(4):615-620.

55. Hoffman HM: **Familial Cold Autoinflammatory Syndrome**. . *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org* 2005, **17**(4):131-136.
56. Muckle TJ, Wells M: **Urticaria, deafness, and amyloidosis: A new heredo-familial syndrome**. *Q J Med* 1962, **31**:235-248.
57. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL: **The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations**. *Current opinion in rheumatology* 2003, **15**(1):61-69.
58. Huemer C, Huemer M: **[Periodic fever syndromes]**. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2006, **65**(7):595-598, 600-593.
59. Samuels J, Ozen S: **Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever**. *Current opinion in rheumatology* 2006, **18**(1):108-117.
60. Kastner DL: **Hereditary periodic fever syndromes**. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:74-81.
61. Goldbach-Mansky R: **Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA**. *Current rheumatology reports* 2011, **13**(2):123-131.
62. Ansell BM: **Rheumatoid arthritis followed by systemic lupus erythematosus**. *Proc R Soc Med* 1975, **68**(9):596-597.
63. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, Pelkonen P, Chevrant-Breton J, Ansell BM: **A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients**. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987, **66**:57-68.
64. Hill SC, Namde M, Dwyer A, Poznanski A, Canna S, Goldbach-Mansky R: **Arthropathy of neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA)**. *Pediatr Radiol* 2007, **37**(2):145-152.
65. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, Kim HJ, Brewer C, Zalewski C, Wiggs E *et al*: **Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition**. *The New England journal of medicine* 2006, **355**(6):581-592.
66. Aksentijevich I, C DP, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, Moak Z, Chuang M, Austin F, Goldbach-Mansky R *et al*: **The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model**. *Arthritis and rheumatism* 2007, **56**(4):1273-1285.

67. Montealegre Sanchez GA, De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: **MONOGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES: DISORDERS OF AMPLIFIED DANGER SENSING AND CYTOKINE DYSREGULATION.** *Rheumatic diseases clinics of North America* 2013, **39**(4):701-734.
68. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, Stricker K, Chakraborty A, Tannenbaum S, Wright AM *et al*: **Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1beta mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS).** *Arthritis Res Ther* 2011, **13**(1):R34.
69. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzaribachev N, Lohse P, Koitchev A, Deuter C, Foell D *et al*: **Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome.** *Arthritis and rheumatism* 2011, **63**(3):840-849.
70. Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Hoyer J, Smith J, Leslie K: **Canakinumab provides rapid response and sustained remission in patients with cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS) across different severity phenotypes.** *Annals of the rheumatic diseases* 2010, **69**(Suppl3):112.
71. Kuemmerle-Deschner JB, Haug I: **Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians.** *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2013, **5**(6):315-329.
72. Sibley CH, Chioato A, Felix S, Colin L, Chakraborty A, Plass N, Rodriguez-Smith J, Brewer C, King K, Zalewski C *et al*: **A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease.** *Annals of the rheumatic diseases* 2015, **74**(9):1714-1719.
73. Anton J, Calvo I, Fernandez-Martin J, Gamir ML, Merino R, Jimenez-Trevino S, Sevilla B, Cabades F, Bou R, Arostegui JI: **Efficacy and safety of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndromes: results from a Spanish cohort.** *Clinical and experimental rheumatology* 2015, **33**(6 Suppl 94):S67-71.
74. Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, Rordorf C, Leslie K, Madhoo S, Wittkowski H, Bek S, Hartmann N, Bosset S *et al*: **In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes.** *The Journal of experimental medicine* 2009, **206**(5):1029-1036.

75. Srikantiah C: **C - reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis**, vol. 2; 2014.
76. Rosa Neto NS, Carvalho JFd: **O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia**. *Revista brasileira de reumatologia* 2009, **49**:413-430.
77. Bitik B, Mercan R, Tufan A, Tezcan E, Küçük H, İlhan M, Öztürk MA, Haznedaroğlu S, Göker B: **Differential diagnosis of elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels: a rheumatology perspective**. *European Journal of Rheumatology* 2015, **2**(4):131-134.
78. Lane T, Loeffler J, Rowczenio D, al. e: **AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes**. *Arthritis and rheumatism* 2013, **65**:1116-1121.
79. Holzinger D, Kessel C, Omenetti A, Gattorno M: **From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation**. *Nature reviews Rheumatology* 2015, **11**(10):573-585.
80. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN: **Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis**. *The New England journal of medicine* 2007, **356**(23):2361-2371.
81. Kuemmerle-Deschner JB: **Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome – Erkennung und Behandlung**. *Akt Rheumatol* 2017, **42**(01):59-65.
82. Foell D, Wittkowski H, Roth J: **Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis**. *Nature clinical practice Rheumatology* 2007, **3**(7):382-390.
83. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Frosch M, Horneff G, Kuis W, Sorg C, Roth J: **Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations**. *Arthritis and rheumatism* 2004, **50**(4):1286-1295.
84. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, Stanevicha V, Mihaylova D, Ferriani V, Tsakalidou FK *et al*: **Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial**. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2010, **303**(13):1266-1273.

85. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Fruhwald MC, Dassmann S, Pham TH, Roth J *et al*: **S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin.** *Arthritis and rheumatism* 2008, **58**(12):3924-3931.
86. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, Reess F, Hansmann S, Koitschev A, Deuter C *et al*: **Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens.** *Arthritis Res Ther* 2013, **15**(3):R64.
87. Kummerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Reess F, Kotter I, Lohse P, Girschick H, Huemer C, Horneff G, Haas JP, Koitschev A *et al*: **Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome.** *Arthritis and rheumatism* 2010, **62**(12):3783-3791.
88. Kotulska A, Kopeć-Mędrek M, Grosicka A, Kubicka M, Kucharz EJ: **Correlation between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level in patients with rheumatic diseases.** *Reumatologia* 2015, **53**(5):243-246.
89. Nakamura Y, Kambe N: **Linkage of bacterial colonization of skin and the urticaria-like rash of NLRP3-mediated autoinflammatory syndromes through mast cell-derived TNF- α .** *Journal of Dermatological Science* 2013, **71**(2):83-88.
90. Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T: **Interleukin-6 and Diabetes.** *The Good, the Bad, or the Indifferent?* 2005, **54**(suppl 2):S114-S124.
91. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG: **Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus.** *Lupus* 2004, **13**(5):339-343.
92. Nishimoto N: **Interleukin-6 in rheumatoid arthritis.** *Current opinion in rheumatology* 2006, **18**(3):277-281.
93. Carta S, Tassi S, Delfino L, Omenetti A, Raffa S, Torrisi MR, Martini A, Gattorno M, Rubartelli A: **Deficient production of IL-1 receptor antagonist and IL-6 coupled to oxidative stress in cryopyrin-associated periodic syndrome monocytes.** *Annals of the rheumatic diseases* 2012, **71**(9):1577-1581.
94. Fye KH, Siegel DH, Connolly MK: **Diagnosis of Muckle-Wells syndrome - 33 years later.** *The Journal of rheumatology* 2007, **34**(12):2505-2506.

95. Mehr S, Allen R, Boros C, Adib N, Kakakios A, Turner PJ, Rogers M, Zurynski Y, Singh-Grewal D: **Cryopyrin-associated periodic syndrome in Australian children and adults: Epidemiological, clinical and treatment characteristics.** *J Paediatr Child Health* 2016, **52**(9):889-895.
96. Terreri MT, Bernardo WM, Len CA, da Silva CA, de Magalhaes CM, Sacchetti SB, Ferriani VP, Piotto DG, Cavalcanti Ade S, de Moraes AJ *et al*: **Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies - CAPS).** *Revista brasileira de reumatologia* 2016, **56**(1):44-51.
97. Rowczenio D, Melo Gomes S, Arostegui J, Omoyinmi E, Gonzalez-Roca E, Standing A, Eleftheriou D, Klein N, Brogan P, Lachmann H *et al*: **Late onset of the cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) associated with low level of somatic mosaicism in six patients.** *Pediatric Rheumatology* 2015, **13**:118DUMMY.
98. Zhou Q, Aksentijevich I, Wood GM, Walts AD, Hoffmann P, Remmers EF, Kastner DL, Ombrello AK: **Cryopyrin-associated periodic syndrome caused by a myeloid-restricted somatic NLRP3 mutation.** *Arthritis and Rheumatology* 2015, **67**(9):2482-2486.
99. Sag E, Bilginer Y, Ozen S: **Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers.** *Current rheumatology reports* 2017, **19**(7):41.
100. Farasat S, Aksentijevich I, Toro JR: **Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances.** *Arch Dermatol* 2008, **144**(3):392-402.
101. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF: **Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome.** *The New England journal of medicine* 2003, **348**(25):2583-2584.
102. Glaser RL, Goldbach-Mansky R: **The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies.** *Current allergy and asthma reports* 2008, **8**(4):288-298.
103. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Grateau G, Hentgen V *et al*: **Recommendations for the management of autoinflammatory diseases.** *Annals of the rheumatic diseases* 2015.
104. Kanariou M, Tantou S, Varela I, Raptaki M, Petropoulou C, Nikas I, Valari M: **Successful management of cryopyrin-associated periodic syndrome with canakinumab in infancy.** *Pediatrics* 2014, **134**(5):e1468-1473.

105. Moll M, Kuemmerle-Deschner JB: **Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders.** *Clinical immunology* 2013, **147**(3):242-275.
106. Lipsker D, Lachmann H: **IL-1 inhibition in cryopyrin-associated periodic syndrome and beyond: a million dollar question about the injection schedule of biotherapies.** *Dermatology* 2011, **223**(2):119-121.
107. EMA - European Medicines Agency: **Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit - Canakinumab.** 2017(EMA/45185/2017).
108. EMA - European Medicines Agency: **Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit - Anakinra.** 2016(EMA/106442/2016).
109. Gabay C: **IL-1 trap. Regeneron/Novartis.** *Curr Opin Investig Drugs* 2003, **4**(5):593-597.
110. Regeneron Pharmaceuticals Inc.: **Rilonacept prescribing information.** Tarrytown, NY, USA 2008.
111. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, Weinstein SP, Belomestnov P, Yancopoulos GD, Stahl N *et al.*: **Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies.** *Arthritis and rheumatism* 2008, **58**(8):2443-2452.
112. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plehn S, Barham B, Pham TH, Pucino F, Wesley RA, Papadopoulos JH *et al.*: **A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome.** *Arthritis and rheumatism* 2008, **58**(8):2432-2442.
113. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, Anderson JP, Wanderer AA, Firestein GS: **Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist.** *Lancet* 2004, **364**(9447):1779-1785.
114. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, Langley RG, Gaudet R, Thompson K, Churchman SM, McDermott MF, Hawkins PN: **Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up.** *J Cutan Med Surg* 2008, **12**(1):8-16.

115. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzaribachev N, Lohse P, Koitchev A, Deuter C, Foell D *et al*: **Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome.** *Arthritis and rheumatism* 2011, **63**(3):840-849.
116. Alten R, Gram H, Joosten LA, van den Berg WB, Sieper J, Wassenberg S, Burmester G, van Riel P, Diaz-Lorente M, Bruin GJ *et al*: **The human anti-IL-1 beta monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis.** *Arthritis Res Ther* 2008, **10**(3):R67.
117. Lachmann H, Jung T, Felix S, Lowe P, Offer M, Rordorf C, Hawkins P: **Treatment of cryopyrin associated periodic fever syndrome with a fully human anti-IL-1 beta monoclonal antibody (ACZ885): results from a subcutaneous administration study.** *Clinical and experimental rheumatology* 2008a, **26**(2):181.
118. Lachmann H, Lowe P, Offer M, Rordorf C, Gitton X, Patel N, Hawkins P: **Treatment of cryopyrin associated periodic fever syndrome with a long- acting fully human anti-IL-1beta monoclonal antibody (ACZ885).** *Annals of the rheumatic diseases* 2008b, **67**(suppl II):49.
119. Kuemmerle-Deschner J, Tzaribachev N, Hansmann S, Gramlich K, Felix S, Diaz-Lorente M, Gantenbein M, Giesen A, Rordorf C: **Long-lasting response to ACZ885 (a new human IgG1 IL-1b inhibiting antibody) in patients with MWS syndrome.** *Clinical and experimental rheumatology* 2008a, **26**(2):180.
120. Kuemmerle-Deschner J, Tzaribachev N, Hansmann S, Gramlich K, Felix S, Diaz-Lorente M, Gantenbein M, Giesen A, Rordorf C: **Long lasting Response to ACZ885 in patients with Muckle-Wells-Syndrome (MWS).** *Annals of the rheumatic diseases* 2008b, **67**(suppl II):104.
121. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN: **Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome.** *The New England journal of medicine* 2009, **360**(23):2416-2425.
122. Kone-Paut I, Quartier P, Fain O, Grateau G, Pillet P, Le Blay P, Bonnet F, Despert V, Stojanovic KS, Willemin L *et al*: **Real-world experience and impact of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: Results from the French observational study ENVOL.** *Arthritis care & research* 2016.

123. Kalabus J, Uziel Y, Brogan P, Hofer M, Kuemmerle-Deschner J, Lauwerys B, Speziale A, Laxer R, Lachmann H, Sun H *et al*: **Canakinumab pharmacokinetics in patients younger than 2 years old with cryopyrin associated periodic syndromes.** *Annals of the rheumatic diseases* 2015, **74**:849.
124. Kuemmerle-Deschner J, Hoffman H, Hawkins PN, van der Poll T, Walker UA, Speziale A, Tilson HH: **Long-term safety and efficacy of Canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) patients: Results from beta-confident registry.** *Pediatric Rheumatology* 2015, **13 (1) (no pagination)**(P3).
125. Trieste L, Della Casa Alberighi O, Accame L, Lorenzoni V, Frenkel J, Gattorno M, Quartier P, Martini A, Turchetti G: **An In Silico Health Economic Model Applied to Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (Caps): Cost Effectiveness of Prevention Effects of Ultra-Orphan Drugs for Rare Diseases.** *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2015, **18(7)**:A669.
126. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, Speziale A, Bhansali SG, Martini A, Lachmann HJ: **Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study.** *Annals of the rheumatic diseases* 2016.
127. Haviv R, Hashkes PJ: **Canakinumab Investigated for Treating Familial Mediterranean Fever.** *Expert opinion on biological therapy* 2016.
128. Arostegui JI, Anton J, Calvo I, Robles A, Iglesias E, López-Montesinos B, Banchereau R, Hong S, Joubert Y, Junge G *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 & rheumatology* 2017, **69(8)**:1679-1688.
129. Orrock JE, Ilowite NT: **Canakinumab for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis.** *Expert review of clinical pharmacology* 2016, **9(8)**:1015-1024.
130. Ruperto N, Quartier P, Wulfraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, Bader-Meunier B, Vastert SJ, Nosedà E, D'Ambrosio D *et al*: **A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features.** *Arthritis and rheumatism* 2012, **64(2)**:557-567.

131. Cantarini L, Vitale A, Borri M, Galeazzi M, Franceschini R: **Successful use of canakinumab in a patient with resistant Behcet's disease.** *Clinical and experimental rheumatology* 2012, **30**(3 Suppl 72):S115.
132. Krause K, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, Weller K, Metz M, Church MK, Maurer M: **Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler's syndrome: a multi-center randomized placebo-controlled study.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016.
133. de Koning HD, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, Stoffels M, van der Meer JW, Simon A: **Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome.** *Annals of the rheumatic diseases* 2013, **72**(10):1634-1638.
134. Rogliani P, Calzetta L, Ora J, Matera MG: **Canakinumab for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.** *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2015, **31**:15-27.
135. Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T: **Impact of interleukin-1beta antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial.** *Diabetes & metabolism* 2013, **39**(6):524-531.
136. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J *et al*: **Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes.** *Annals of the rheumatic diseases* 2011, **70**(12):2095-2102.
137. Novartis-Pharmaceuticals: **Prescribing information for ILARIS (canakinumab).** 2016.
138. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, Finetti M, Battagliese A, Martini G, Bibalo C *et al*: **The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age.** *Arthritis Res Ther* 2013, **15**(1):R33.
139. Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weissbarth-Riedel E, Schuetz C, Kallinich T, Krause K, Rietschel C *et al*: **Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome.** *Rheumatology* 2016, **55**(4):689-696.

140. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compan MV, Oliver S, Schoels M *et al*: **Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force.** *Annals of the rheumatic diseases* 2016, **75**(1):3-15.
141. Smolen JS: **Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis.** *Current opinion in rheumatology* 2016, **28**(3):297-302.
142. Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Lakatos PL: **'Treat to Target' - Lessons Learnt.** *Digestive diseases* 2016, **34**(1-2):147-152.
143. Hauser W, Clauw DJ, Fitzcharles MA: **Treat-to-target strategy for fibromyalgia: Opening the dialogue.** *Arthritis care & research* 2016.
144. Smolen JS: **Treat-to-target: rationale and strategies.** *Clinical and experimental rheumatology* 2012, **30**(4 Suppl 73):S2-6.
145. Hinze C, Gohar F, Foell D: **Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target.** *Nature reviews Rheumatology* 2015, **11**(5):290-300.
146. Labor Limbach: **Laborverzeichnis Labor Limbach.** 2016.
147. Universitätsklinikum Tübingen: **Laborverzeichnis Universitätsklinikum Tübingen.** 2016.
148. Kueimmerle-Deschner JB, Bergmann I, Ihle J, Orlikowsky T, Dannecker GE: **ARDIS – Arthritis and Rheumatism Database and Informationsystem.** *Arthritis and rheumatism* 1999, **42**:S327.
149. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, Finetti M, Battagliese A, Martini G, Bibalo C *et al*: **The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age.** *Arthritis Research & Therapy* 2013, **15**(1):R33.
150. Russo RA, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, Wynne K, Rajput K, Eleftheriou D, Edelsten C, Hawkins PN, Brogan PA: **Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience.** *Rheumatology* 2014, **53**(4):665-670.
151. Scarpioni R, Rigante D, Cantarini L, Ricardi M, Albertazzi V, Melfa L, Lazzaro A: **Renal involvement in secondary amyloidosis of Muckle-Wells syndrome: marked improvement of renal function and reduction of proteinuria after therapy with human anti-interleukin-1beta monoclonal antibody canakinumab.** *Clinical rheumatology* 2015, **34**(7):1311-1316.

152. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D: **Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever.** *Annals of the rheumatic diseases* 2010, **69**(4):677-682.
153. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soyuturk M, Akar S, Tunca M *et al*: **Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations.** *Rheumatology* 2006, **45**(6):746-750.
154. Curran MP: **Canakinumab: in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes.** *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 2012, **26**(1):53-59.
155. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, Yokota S: **Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results).** *Clinical and experimental rheumatology* 2013, **31**(2):302-309.
156. Marsaud C, Marie I, Kone-Paut I: **Longterm followup of quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab, an anti-interleukin 1beta monoclonal antibody.** *The Journal of rheumatology* 2014, **41**(8):1721-1722.
157. Brunner H, Lomax KG, Levy S: **Half-life and safety of canakinumab in pediatric patients: comment on the article by Ilowite et Al.** *Arthritis & rheumatology* 2015, **67**(3):857-858.
158. Brogan P, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, Lauwerys B, Speziale A, Leon K, Wei X, Laxer R: **Efficacy and safety of canakinumab in patients aged one to six years with cryopyrin-associated periodic syndromes: Results of an open-label, phase III extension study.** *Arthritis and Rheumatology* 2016, **68**:3106-3108.
159. Brogan PA, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, Lauwerys B, Speziale A, Leon K, Wei X, Laxer R: **Efficacy and safety of canakinumab in patients with cryopyrin associated periodic syndromes: An open-label, phase-III, extension study.** *Annals of the rheumatic diseases* 2016, **75**:620-621.
160. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS: **Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point.** *Annals of the rheumatic diseases* 2016, **75**(8):1479-1485.

161. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, Aringer M, Bootsma H, Boumpas D, Bruce IN *et al*: **Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force.** *Annals of the rheumatic diseases* 2014, **73**(6):958-967.
162. Ugarte-Gil MF, Burgos PI, Alarcon GS: **Treat to target in systemic lupus erythematosus: a commentary.** *Clinical rheumatology* 2016, **35**(8):1903-1907.
163. Markusse IM, Dirven L, Han KH, Roday HK, de Sonnaville PB, Kerstens PJ, Lems WF, Huizinga TW, Allaart CF: **Evaluating Adherence to a Treat-to-Target Protocol in Recent-Onset Rheumatoid Arthritis: Reasons for Compliance and Hesitation.** *Arthritis care & research* 2016, **68**(4):446-453.
164. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, Ozen S, Lachmann HJ, Goldbach-Mansky R, Hentgen V, Neven B, Stojanovic KS, Simon A *et al*: **A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference.** *Annals of the rheumatic diseases* 2011, **70**(2):309-314.
165. Topaloglu R, Batu ED, Orhan D, Ozen S, Besbas N: **Anti-interleukin 1 treatment in secondary amyloidosis associated with autoinflammatory diseases.** *Pediatric nephrology* 2016, **31**(4):633-640.
166. Fagnani F, Pham T, Claudepierre P, Berenbaum F, De Chalus T, Saadoun C, Joubert JM, Fautrel B: **Modeling of the clinical and economic impact of a risk-sharing agreement supporting a treat-to-target strategy in the management of patients with rheumatoid arthritis in France.** *Journal of medical economics* 2016, **19**(8):812-821.
167. Wulffraat NM: **A safety evaluation of canakinumab for the treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis.** *Expert opinion on drug safety* 2015, **14**(12):1961-1967.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurden an der Kinderklinik der Universität Tübingen, Abteilung Rheumatologie, unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner durchgeführt.

Die Konzeption erfolgt durch Ferdinand Hofer in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner.

Die Daten wurden zum größten Teil von Ferdinand Hofer erhoben. Daten von 6 Patienten wurden von Frau Theresa Endres erhoben.

Die hier beschriebene statistische Auswertung erfolgte eigenständig. Statistische Beratung für die Kaplan-Meier Kurve erfolgte durch Herrn Jens Klotsche, Statistiker am Deutschen Rheuma Forschungszentrum in Berlin. Unterstützung bei der Analyse der Daten erfolgt außerdem durch Frau Prof. Dr. Susa Bense-ler.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teile dieser Doktorarbeit wurden in den unter Kapitel 8 genannten Publikationen veröffentlicht. Aus den Publikationen übernommene Textstellen, Abbildungen und Tabellen wurden entsprechend gekennzeichnet und übersetzt. Das Journal „Rheumatology (Oxford)“ erlaubt in seinen Leitlinien ausdrücklich die Verwendung der Inhalte durch die Autoren in Dissertationen.

Tübingen, den 28.03.2018

Ferdinand Hofer

Hiermit erkläre ich, Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner, mich mit der „Erklärung zum Eigenanteil“ sowie der Verwendung der Auszüge aus der unter Kapitel 9 genannten Veröffentlichung einverstanden.

Tübingen, den 28.03.2018

Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner

9 Veröffentlichungen

1. Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weissbarth-Riedel E, Schuetz C, Kallinich T, Krause K, Rietschel C, Horneff G, Kuemmerle-Deschner JB: **PW02-041 - Canakinumab treatment regimens in CAPS-patients.** Pediatric Rheumatology 2013, **11**(Suppl 1):A182.
2. Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weissbarth-Riedel E, Schuetz C, Kallinich T, Krause K, Rietschel C, Horneff G, Benseler SM: **Real-life effectiveness of Canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome.** Rheumatology (Oxford) 2016, **55**(4):689-696.

Danksagung

Meiner Doktormutter und Betreuerin Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner möchte ich für die Überlassung des Themas sowie wie die kontinuierliche Unterstützung und Motivation bei der Umsetzung bedanken.

Bei meinen Eltern Ingrid und Bernhard Hofer sowie bei meiner Schwester Astrid Hofer bedanke ich mich für die Motivation und Unterstützung bei den wohl nicht zu vermeidenden "Durstphasen" während der Erstellung dieser Dissertation.

Iris Haug möchte ich für die organisatorische Unterstützung während der Umsetzung der Doktorarbeit danken, außerdem Theresa Endres für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Frau Prof. Dr. med. Susa Benseler danke ich für die zusätzliche wissenschaftliche Beratung vor allem während der Planung der aus dieser Promotionsarbeit hervorgegangenen Veröffentlichung.