

## Autoinflammatorische Erkrankungen beim European Congress of Rheumatology (EULAR), Madrid, 12.–15. Juni 2019

Mehr als 14 000 an der Rheumatologie interessierte Besucher nahmen an den Veranstaltungen zum diesjährigen EULAR-Kongress in Madrid statt. 5000 Abstracts (online einsehbar unter <http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/>) bildeten den Kern des umfangreichen Kongressprogramms, das von der Paediatric Rheumatology European Society (PReS) mitgestaltet wurde. Zu den thematischen Schwerpunkten gehörten auch autoinflammatorische Erkrankungen und deren Therapie mit Biologika wie dem Interleukin-1 $\beta$ -Inhibitor Canakinumab (Ilaris®).



Professor Berent J. Prakken, PReS-Präsident, lobte die Zusammenarbeit zwischen Erwachsenen- und Kinder-Rheumatologen: „Gemeinsam sind wir stärker und können Patienten mit rheumatischen Erkrankungen von Anfang an und durchgehend bis ins hohe Lebensalter fachkompetent behandeln“. Das Motto des Kongresses lautete dementsprechend „decades of life in rheumatology“. Eine pädiatrische Erkrankung stand auch im Mittelpunkt eines von

Novartis unterstützten Symposiums: Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA), auch als Morbus Still bezeichnet. Sie ist die schwerste Form der chronischen Arthritis, die bei Kindern und Jugendlichen auftritt [1]. Die Inzidenz wird in Europa auf ein erkranktes Kind pro 100 000 Einwohner geschätzt [2]. Die häufigsten Beschwerden bei SJIA sind intermittierende Fieberschübe, Hautausschläge und schmerzhafte Gelenkentzündungen. Die Diagnose erfolgt nach den Klassifikationskriterien der International League of Associations for Rheumatology (siehe Kasten „Wichtigste Diagnosekriterien im Überblick“) [3].

Auch bei Erwachsenen kann eine in der Symptomatik weitgehend vergleichbare Erkrankung auftreten. Die Adult-onset Still's Disease (AOSD) beginnt meist im jungen Erwachsenenalter und nimmt dann häufig einen chronischen Verlauf. Mit einer Inzidenz von 0,16 bis 0,4 auf 100 000 Erwachsene [4] ist die AOSD selten. SJIA und AOSD werden heute als Krankheitskontinuum verstanden und können monozyklisch (30–40%), polyzyklisch (< 10% bei SJIA, 30% bei AOSD) oder persistierend verlaufen [4–6]. Die Pathogenese der Erkrankungen ist multifaktoriell mit einem spezifischen Genexpressions- und Zytokinmuster [7].

Auch für die AOSD gibt es Diagnose- und Klassifikationskriterien [7].

Ebenfalls gemeinsam ist bei beiden Erkrankungen die damit verbundene körperliche und psychische Belastung. Dies gilt auch für die Angehörigen. Wie Prof. Dr. Sinisa Savic (Universität Leeds/UK) berichtete, stehen dabei Zukunftssorgen und Probleme innerhalb der Familie im Vordergrund [8]. Hinzu kommt die Angst vor möglichen Komplikationen, wie disseminierte intravaskuläre Koagulopathien und das Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) [9]. Dies stellt besondere Anforderungen an die Transition beim Übergang in die Erwachsenen-Rheumatologie, so Savic. Die Krankheit sei sehr heterogen bezüglich ihres Beginns, ihres Schweregrades und ihres Verlaufs. Um das therapeutische Vorgehen zu vereinheitlichen, sei ein Konsens auch bezüglich der Therapieziele nötig. Es gehe vordringlich um das Erreichen und den Erhalt einer klinischen Remission, wie dies auch in aktuellen Konsensuspapieren gefordert wird [10, 11].

### WICHTIGSTE DIAGNOSEKRITERIEN VON FMF IM ÜBERBLICK [3]

- Arthritis und Fieber über mindestens 2 Wochen, dabei wechselnde („Spiking“) Fieberspitzen dokumentiert über mindestens 3 Tage und
- mindestens eines der folgenden Symptome:
  - flüchtiger erythematöser Hautausschlag
  - generalisierte Lymphadenopathie
  - Hepato- und/oder Splenomegalie
  - Serositis

## IL-1 $\beta$ -Blockade als Therapieoption

Bei SJIA- und AOSD-Patienten ist das angeborene Immunsystem hochgradig aktiviert, was zu einer übermäßigen Expression proinflammatorischer Zytokine führt (► **Abb. 1**) [12]. Eine Schlüsselrolle kommt dabei dem Interleukin (IL)-1 $\beta$  zu, das aus dem aktivierten Inflammasom unkontrolliert freigesetzt wird und so die Krankheitsaktivität aufrecht erhält.

SJIA-Patienten ab einem Lebensalter von 2 Jahren, die nicht ausreichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und systemische Kortikosteroide ansprechen, können mit Canakinumab [13] behandelt werden, das bei Bedarf auch mit Methotre-

at kombiniert werden kann. Canakinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Anti-IL-1 $\beta$ -Antikörper, der durch die Bindung IL-1 $\beta$  den Entzündungsimpuls rasch und anhaltend blockiert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab ist in 2 Phase-III-Studien belegt [14]. Dies gilt auch bei mehrjähriger Behandlungsdauer, wie die 5-Jahres-Daten einer offenen Verlängerungsstudie zeigen [15]. Die Therapie mit Canakinumab steht auch für Patienten mit AOSD<sup>1</sup> zur Verfügung sowie für eine Reihe weiterer autoinflammatorischer Syndrome<sup>1</sup> und für Gichtarthritis<sup>2</sup> (siehe Kasten „Canakinumab bei autoinflammatorischen Erkrankungen“).

Canakinumab gehört zu den zugelassenen Therapien bei SJIA- und AOSD-Patienten

mit entsprechender Indikation [16], sagte Prof. Eugen Feist von der Charité Berlin. Der Rheumatologe befasste sich intensiv mit dem Krankheitsbild der therapierefraktären AOSD und prüfte im Rahmen einer placebokontrollierten klinischen Studie die Wirksamkeit von Canakinumab bei Patienten mit AOSD und aktiver Gelenkbeteiligung [17]. In einer Intention-to-treat-Analyse von insgesamt 35 auf Canakinumab bzw. Placebo eingestellten Patienten wurde u. a. der DAS28-Score ermittelt, der die Krankheitsaktivität bezogen auf die Anzahl der betroffenen Gelenke beurteilt. Die Ergebnisse der ITT-Analyse zeigten, dass die mit Canakinumab behandelten Patienten nach 12-wöchiger Therapie eine höhere Ansprechrates und eine geringere Krankheitsaktivität gemessen am DAS28 hatten (► **Abb. 2**). Dies galt auch für die sekundären, mit den DAS28-ESR- und dem DAS28-CRP-Subscores erfassten Parameter der Krankheitsaktivität (wie ACR20/50/70, TJC und SJC). Signifikante Unterschiede waren aufgrund der geringen Fallzahlen in beiden Studiengruppen nicht zu erwarten, so Feist. Die Therapie mit dem IL-1 $\beta$ -Blocker wurde gut vertragen.

Feist wies darauf hin, dass die SJIA-Arbeitsgruppe der PRO-KIND-Kommission der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) ein Handlungsprotokoll für den klinischen Alltag vorgelegt hat [11], das unter anderem eine therapeutische Strategie mit definierten Therapiezielen vorstellt. Dabei sollen SJIA-Patienten möglichst nach 6 bis maximal 12 Wochen frei von klinischer Krankheitsaktivität sein sowie ohne Kortikoid-Medikation, mit dem Ziel einer anhaltenden klinischen Remission.

## Wie Remission erhalten?

Mehr als ein Viertel der SJIA-Patienten können mit Canakinumab eine vollständige Remission erzielen [14]. Für sie stellt sich die Frage, wie eine solche therapieinduzierte Remission möglichst lange aufrechterhalten werden kann. Pierre Quartier et al.

### Autoinflammatorisch – Autoimmun

monogenetisch

M. Behçet

M. Still (juvenil, adult)

FMF, CAPS, TRAPS

angeborene Immunität:

- Monozyten
- Neutrophile
- NK-Zellen



polygenetisch

SLE, Sjögren

ANCA-Vaskulitis

rheumatoide Arthritis

adaptive Immunität:

- antigenspezifisch
- B-Lymphozyten
- T-Lymphozyten

► **Abb. 1** Autoinflammatorische Erkrankungen werden durch das angeborene Immunsystem vermittelt, während Autoimmunerkrankungen durch das erworbene Immunsystem ausgelöst werden [12].

### CANAKINUMAB BEI AUTOINFLAMMATORISCHEN ERKRANKUNGEN

Canakinumab (Ilaris®) ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper, der zur Behandlung autoinflammatorischer Erkrankungen entwickelt wurde. Er ist für folgende Indikationen zugelassen [13]:

- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF, Zulassung 2017),
- Hyperimmunglobulin-D-Syndrom/Mevalonatkinase-Defizienz (HIDS/MKD, Zulassung 2017),
- Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS, Zulassung 2017),
- Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS, Zulassung 2009),
- systemische juvenile idiopathische Arthritis<sup>1</sup> (SJIA, Zulassung 2013),
- Adult-onset Still's disease<sup>1</sup> (AOSD, Zulassung 2016) und
- Gichtarthritis<sup>2</sup> (Zulassung 2013).

1 Still-Syndrom: Canakinumab wird für die Behandlung des aktiven Still-Syndroms einschließlich des adulten Still-Syndroms (adult-onset Still's disease; AOSD) und der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, die auf bisherige Therapien mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und systemischen Kortikosteroiden nur unzureichend angesprochen haben.

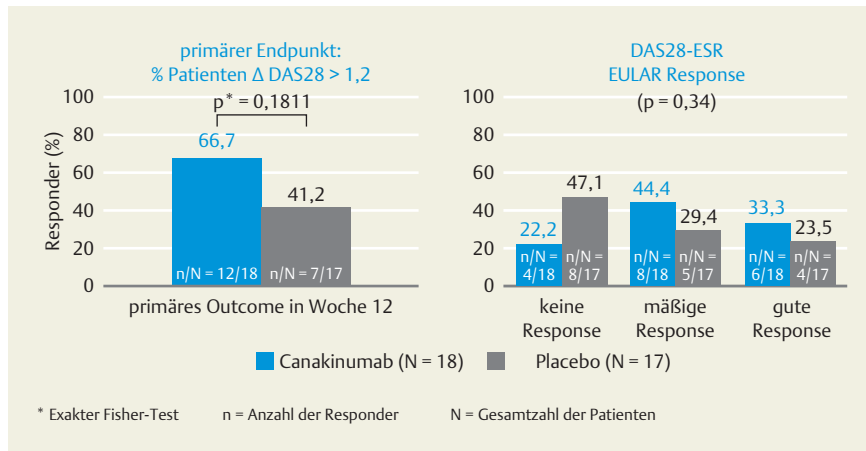
2 Gichtarthritis: Canakinumab wird zur symptomatischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit häufigen Gichtanfällen (mindestens 3 Anfälle in den vorangegangenen 12 Monaten) angewendet, bei denen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Colchicin kontraindiziert sind, nicht verträglich sind oder keine ausreichende Wirkung zeigen und für die wiederholte Behandlungszyklen mit Kortikosteroiden nicht infrage kommen.

untersuchten im Rahmen einer Phase-IIIb/IV-open-label-Studie 2 verschiedene Strategien zur Dosisreduktion bei Patienten, die unter Canakinumab in Standarddosierung (4 mg/kg KGW alle 4 Wochen s. c.) seit mindestens 6 Monaten in Remission waren und keine Kortikoide oder Methotrexat erhielten [18]. Die Patienten durchliefen im Falle einer anhaltenden Remission entweder ein dreistufiges Programm zur Dosisreduktion (Stufe 1 : 2 mg/kg alle 4 Wochen; Stufe 2 : 1 mg/kg alle 4 Wochen; Stufe 3: Absetzen der Medikation) oder zur Intervallverlängerung (Stufe 1 : 4 mg/kg KGW alle 8 Wochen; Stufe 2 : 4 mg/kg KGW alle 12 Wochen; Stufe 3: Absetzen der Medikation). Auf Stufe 1 blieben 71 % der Patienten mit Dosisreduktion und 84 % der Patienten mit Intervallverlängerung anhaltend in Remission (► **Abb. 3**). Damit war das primäre Studienziel (Remissionserhalt auf Stufe 1 bei mindestens 40 % der Patienten) erreicht. Auch bei weiterer Dosisreduktion bzw. Verlängerung des Intervalls (Stufe 2) wurden anhaltend hohe Remissionsraten erreicht. Bei einem Drittel der Patienten konnte die Medikation schließlich erfolgreich abgesetzt werden.

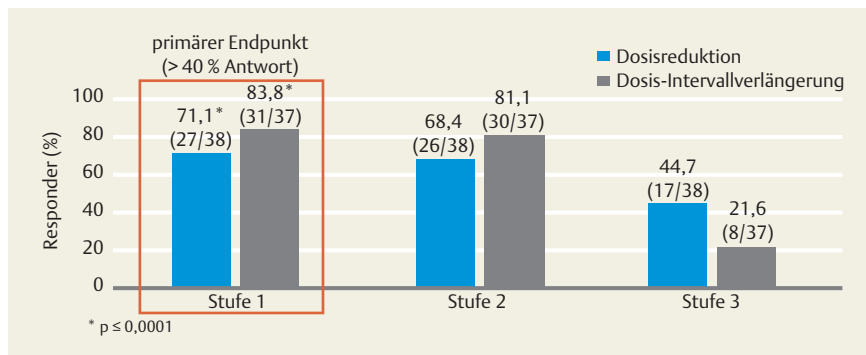
## Weitere Highlights zu SJIA

Laut ILAR-Klassifikation [3] gehört zu den Hauptkriterien für die Stellung der Diagnose SJIA eine Arthritis (siehe Kasten „Wichtigste Diagnosekriterien im Überblick“). Allerdings tritt diese im Krankheitsverlauf häufig erst Monate später auf. Auch die PRO-KIND-Initiative fordert, das Vorliegen einer Arthritis nicht zur Bedingung für eine frühe SJIA-Diagnose zu machen [11]. In einer retrospektiven Auswertung von 73 Patienten mit SJIA erfüllten initial tatsächlich nur 27 % die ILAR-Kriterien einschließlich dem Nachweis einer Arthritis, bei den übrigen konnte wegen fehlender Gelenkbeteiligung lediglich eine Verdachtsdiagnose gestellt werden [19]. Da im Gegensatz dazu mit Hilfe der Yamaguchi-Kriterien [20] die Diagnose einer SJIA bei immerhin 60 % der Patienten gesichert werden konnte, ist dieses Instrument womöglich die bessere Wahl für Patienten mit früher SJIA, wie Professor Dr. Gerd Horneff (Kinderklinik St. Augustin) erläuterte.

Eine zum diesjährigen EULAR-Kongress vorgestellte Datenanalyse des deutschen BIKER



► **Abb. 2** Ergebnisse der CONSIDER-Studie zur Wirksamkeit von Canakinumab bei AOSD [17]: Mehr Patienten zeigten klinisch bedeutsame Verbesserungen der Krankheitsaktivität unter Canakinumab vs. Placebo in Woche 12 (ITT).



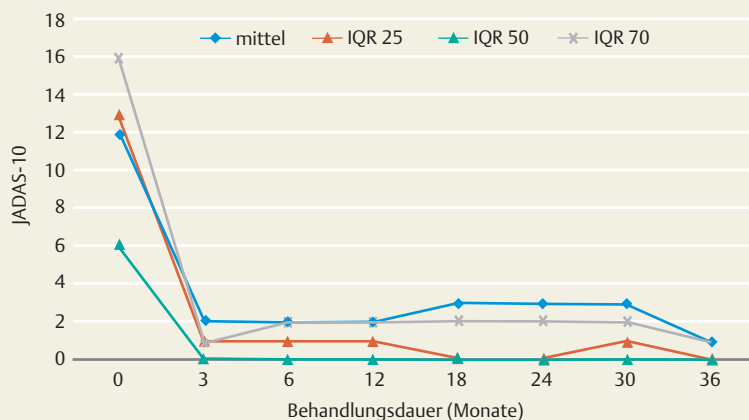
► **Abb. 3** Phase-IIIb/IV-open-label-Studie: Anhaltend hohe Remissionsraten auch nach Dosisreduktion bei SJIA-Patienten, die unter Canakinumab in Standarddosierung (4 mg/kg KGW alle 4 Wochen s. c.) seit mindestens 6 Monaten in Remission waren und keine Kortikoide oder Methotrexat erhielten [18].

(Biologika in der Kinderreumatologie)-Registers weist für die Langzeitanwendung von Canakinumab bei Patienten mit SJIA eine gute Verträglichkeit nach [21]. Für die Auswertung wurde eine Kohorte von 48 Patienten mit SJIA (mittlere Krankheitsdauer 2,9 Jahre) unter Canakinumab-Therapie herangezogen. Die Patienten waren überwiegend mit Methotrexat und anderen Biologika vorbehandelt. Eine zusätzliche Medikation (etwa mit Kortikoiden) war möglich. Der Therapiezeitraum umfasste insgesamt 110 Patientenjahre. Beim letzten Follow up zeigten 82 % der Patienten ein minimale Krankheitsaktivität und 64 % waren in Remission entsprechend der Kriterien des JADAS-Scores (Juvenile Arthritis Disease Activity) (► **Abb. 4**). Pro 100 Patientenjahre traten 20 schwere unerwünschte Wirkungen (SAE) auf, darunter 3 Fälle eines Makrophagen-Aktivierungssyndroms

(MAS). Es gab keine neuen, zuvor nicht beschriebenen unerwünschten Wirkungen.

Eine retrospektive Analyse von 47 SJIA-Patienten aus Italien untersuchte ebenfalls die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Canakinumab [22]. Nach 6-monatiger Therapie waren 69 % der Patienten frei von klinischer Krankheitsaktivität. Bei jedem zweiten Patienten mit zusätzlicher Kortikoid-Medikation konnte diese abgesetzt werden. Es waren keine schweren Nebenwirkungen aufgetreten, insbesondere kein MAS.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine systematische Literaturrecherche unter Einbeziehung von 62 Studien zur Biologika-Therapie bei SJIA, darunter 8 randomisiert-kontrollierte (RCT)-Studien [23]. Die Wirksamkeit wurde anhand der JIA-Kriterien des American College of Rheumatology (JIA-



► **Abb. 4** Wirksamkeit von Canakinumab in einer Analyse des BIKER-Registers[21]; rot = Anteil Patienten mit minimaler Krankheitsaktivität, blau = Anteil Patienten in Remission; IQR: interquartile range.

### PROF. DR. GERD HORNEFF, ST. AUGUSTIN



Prof. Dr.  
Gerd Horneff

„Das günstige Sicherheitsprofil von Canakinumab hat sich im BIKER-Register bestätigt.“

### PRIV.-DOZ. DR. ANNE-KATHRIN TAUSCHE, DRESDEN



Priv.-Doz. Dr.  
Anne-Kathrin Tausche

„Bei AOSD scheint der frühe Einsatz von IL-1-blockierenden Therapien sinnvoll zu sein.“

ACR30) gemessen. Die JIA-ACR30-Response (plus Fieberfreiheit) betrug in den RCT-Studien mit Canakinumab 81 % gegenüber 10 % unter Placebo. 57 % der Patienten wurden unter Canakinumab im Langzeit-Follow-up klinisch krankheitsfrei. Alle geprüften Biologika wurden als effektiv und vergleichsweise gut verträglich beurteilt.

## Neues zur AOSD

Die AOSD ist eine seltene autoinflammatorische Erkrankung mit noch nicht vollständig geklärter Pathophysiologie (► **Abb. 5**). Auch bei der AOSD spielen die IL-1- und IL-6-Signalwege eine wichtige Rolle [24]. Zu den Hauptsymptomen der AOSD zählen Fieber, Gelenkbeteiligung, Halsschmerzen und Exanthem. Bei Patienten mit Fieber unklarer Genese wird in 3–20 % der Fälle eine AOSD diagnostiziert [25].

In einer retrospektiven Auswertung von 17 AOSD-Patienten in Marokko [26] zeigte sich das charakteristische Krankheitsbild mit Fieber (94 %), Arthritis (100 %) und Exanthem (65 %). Die Arthritis betraf zu 87 % die Handgelenke, gefolgt von Knie- (73 %) und Schultergelenken (67 %). Alle Patienten erhielten Kortikoide und 29 % zusätzlich Biologika. 10 Patienten erreichten damit eine Remission. Eine Fallstudie aus Italien umfasste 6 vorbehandelte Patienten mit AOSD, die mit Canakinumab (4 mg/kg KGW alle 4 Wochen) als Erstlinien-Biologikum behandelt worden waren [27]. Alle Patienten sprachen darauf rasch an, zunächst mit einem Rückgang von Fieber und Exanthemen, gefolgt von einer Besserung der Arthritis. Auch die Entzündungsmarker CRP, BSG und Ferritin sanken schnell. Zum Berichtszeitpunkt waren alle Patienten in Remission und benötigten deutlich weniger Kortikoide als vor der Biologika-Therapie.

Priv.-Doz. Dr. Anne-Kathrin Tausche (Universität Dresden) wies ferner auf eine

interessante Publikation aus der Türkei hin, in der ein neuer AOSD-Aktivitäts-Score vorgestellt wurde [28]. Für die Entwicklung des Scores wurden Krankheitsmerkmale von insgesamt 196 AOSD-Patienten ausgewertet; in den Score eingegangen waren unter anderem Fieber, Gelenkschmerzen sowie das Vorhandensein einer Neutrophilie und erhöhter Ferritinwerte. Ein Score-Wert >4 zeigte mit hoher Sensitivität und Spezifität eine aktive Erkrankung an. Des Weiteren entwickelte eine spanische Arbeitsgruppe aus einer Datenauswertung von 64 AOSD-Patienten einen AOSD-Prognose-Score [29]. Höhere Score-Werte ( $\geq 7$ ) korrelierten signifikant mit einem erhöhten Risiko für AOSD-Komplikationen wie einem Makrophagenaktivierungssyndrom. Der Score kann – eine weitere Validierung vorausgesetzt – nach Einschätzung der Autoren dabei helfen, Patienten mit hohem Komplikationsrisiko zu identifizieren und deren Bedarf an Biologika abzuschätzen.

## Periodische Fiebersyndrome sind gar nicht so selten

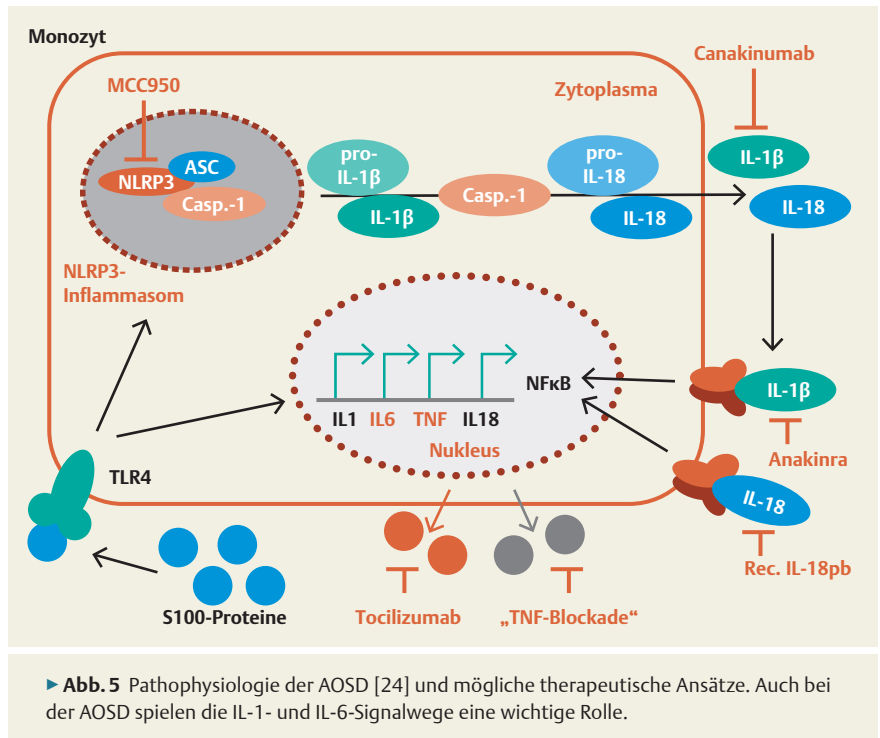
Bei rezidivierenden Fieberschüben von stets ähnlicher Dauer und Zeichen einer systemischen Inflammation ohne Erregernachweis sollte an periodische Fiebersyndrome (PFS) gedacht werden, die ebenfalls zum autoinflammatorischen Formenkreis gehören. Insbesondere das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF) wird im Zuge der Migrationsbewegungen auch hierzulande vermehrt diagnostiziert. FMF und die selteneren Syndrome TRAPS und CAPS (siehe Kasten „Wichtigste Diagnosekriterien im Überblick“) sind eine diagnostische Herausforderung. In einer Londoner Spezialambulanz konnte bei der Hälfte von 273 neu überwiesenen Patienten mit Verdacht auf PFS die Diagnose gesichert werden [30]. 33 % dieser Patienten waren an FMF erkrankt, 9 % an CAPS und 4 % an TRAPS. Bis zur korrekten Diagnosestellung hatte es im Median allerdings 6 (TRAPS), 16 (FMF) und 28 Jahre (CAPS) gedauert. „Dies unterstreicht die diagnostische Herausforderung bei Patienten mit unklaren Fieberschüben“, so Prof. Dr. Norbert Blank (Universitätsklinikum Heidelberg). Er kommentierte eine Reihe weiterer Studien aus diesem Themenfeld. Riccardo Papa et al. stellten eine Fallserie von 290 Patienten aus

dem EUROFEVER-EUROTRAPS-Register vor, von denen 16% eine Erhaltungstherapie mit IL-1-Inhibitoren erhielten [31]. 90% der Patienten erreichten damit eine komplette Remission und keiner von ihnen entwickelte eine Amyloidose. Bei 9 von 10 Patienten mit bereits vorhandener Amyloidose konnte unter IL-1-Inhibition die Funktion der Niere bzw. des Nierentransplantats dauerhaft erhalten werden.

Balahan Makay et al. fassten ihre Erfahrungen mit Canakinumab bei PFS-Patienten aus Ländern mit erhöhtem Tuberkulose (Tbc)-Risiko zusammen [32]. Sie werteten die Daten von 37 Patienten (davon 29 mit FMF) aus der Türkei aus, die seit durchschnittlich 2,3 Jahren mit Canakinumab behandelt worden waren. 16% von ihnen hatten bei Therapiebeginn eine latente Tbc-Infektion, einige weitere wurden im Verlauf der Therapie positiv auf Tbc getestet. Keiner dieser Patienten entwickelte eine offene Tbc, weshalb nach bisheriger Datenlage Canakinumab auch in dieser Risiko-Population eine verträgliche Therapieoption ist, so die Autoren.

## Interims-Analyse zur RELIANCE-Studie

Zum diesjährigen EULAR-Kongress wurde auch eine erste Interims-Analyse der deutschen Reliance-Studie vorgestellt [33]. Die nicht-interventionelle Beobachtungsstudie erfasst über einen 3-jährigen Follow-up-Zeitraum Patienten mit CAPS, FMF, TRAPS und HIDS/MKD, die fortlaufend mit Canakinumab in der Praxis-Routine behandelt werden. Die Krankheitsaktivität und die Verträglichkeit der Therapie werden alle 6 Monate beurteilt. Die Datenauswertung von 52 CAPS-Patienten mit einer mittleren Therapiedauer von 5,4 (0–11) Jahren zu Studienbeginn zeigte, dass sich die Studienteilnehmer mehrheitlich in Remission befanden und ihre Krankheitsaktivität im ersten Halbjahr nicht angestiegen ist. Das Nebenwirkungsprofil der insgesamt gut verträglichen Therapie mit Canakinumab blieb weitgehend stabil. 46% (Baseline) bzw. 76% (Monat 6) der Patienten konnten ihre sozialen Aktivitäten ohne Einschränkungen aufrechterhalten. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Langzeitbehandlung mit Canakinumab über einen



► **Abb. 5** Pathophysiologie der AOSD [24] und mögliche therapeutische Ansätze. Auch bei der AOSD spielen die IL-1- und IL-6-Signalwege eine wichtige Rolle.

Zeitraum von über 5 Jahren sicher und wirksam ist.

## Können Biomarker helfen?

Eine zentrale Rolle für die Pathogenese der SJIA ist die übermäßig hohe Expression von S100-Proteinen [34], deren diagnostische Wertigkeit jedoch noch evaluiert werden muss [25]. Eine zum EULAR 2019 vorgestellte Auswertung von 164 Patienten zeigte, dass die S100A8/9- und die S100A12-Spiegel bei Patienten mit SJIA höher waren als bei Patienten mit nichtsystemischen Arthritiden und solchen mit PFS [35], wohingegen sich die CRP-Konzentrationen nicht wesentlich voneinander unterschieden. Der Nachweis ausgewählter S100-Proteine ist nach Angaben der Autoren ein geeigneter Biomarker für die Differenzialdiagnose pädiatrischer rheumatischer Erkrankungen, insbesondere zur Abgrenzung von SJIA und PFS.

Um autoinflammatorische Erkrankungen weiter zu differenzieren, nahmen Federica Penco et al. ein Protein-Profil in Monozyten von Patienten und gesunden Probanden vor [36]. Die Arbeitsgruppe identifizierte im Median etwa 5000 Proteine pro Sample, von denen 4000 auch quantifiziert werden konnten. Die Forscher fanden signifikante Unterschiede im Protein-Profil verschiedener autoinflammatorischer Erkrankungen. So waren bei Patienten mit FMF unter anderem MEFV, RhoA und mit dem Pathomechanismus des

### PROFESSOR DR. NORBERT BLANK, HEIDELBERG



Prof. Dr. Norbert Blank

„Das Familiäre Mittelmeerfieber ist auch in Deutschland das häufigste periodische Fiebersyndrom.“

### PROF. DR. DIRK FÖLL, MÜNSTER



Prof. Dr. Dirk Föll

„Die Identifikation neuer Biomarker ist ein wichtiges Ziel in der Forschung zur Autoinflammation.“

**PRIV.-DOZ. DR. TILMANN KALLINICH, BERLIN**

„Für die genetische Diagnostik seltener Erkrankungen ist die Etablierung eines definierten Genpanels nötig.“

FMF verknüpfte Proteine überexprimiert, während bei TRAPS-Patienten vornehmlich Gene betroffen waren, die mit dem Golgi-Komplex und dem zellulären Trafficking in Verbindung stehen. Die Charakterisierung solcher spezifischer Proteinmuster kann zu einem besseren Verständnis der Pathogenese autoinflammatorischer Erkrankungen beitragen, kommentierte Prof. Dr. Dirk Föll (Universitätsklinikum Münster).

**Was sagt die Genetik?**

Autoinflammatorische Erkrankungen sind in der Regel monogenetisch verursacht (► **Abb. 1**), wobei insbesondere bei seltenen Syndromen die Defektgene noch nicht beschrieben sind. So auch bei einem Patienten mit multisystemischer Inflammation und Lymphoproliferation, bei dem eine bisher nicht beschriebene Variation im PIM-1-Gen gefunden wurde [37]. Ob es sich hierbei um eine neue Krankheitsentität handelt, sollte nach Angaben von Priv.-Doz. Dr. Tilmann Kallinich (Charité Berlin) unter anderem durch funktionale Untersuchungen und die Erfassung weiterer Kasuistiken geklärt werden. Ähnliches gilt für ein Syndrom, das als neonatal-onset cytopenia with autoinflammation, rash, and hemophagocytosis (NOCARH) bezeichnet wird und auf eine CDC42-Mutation zurückzuführen ist [38]. Bei insgesamt 3 Patienten mit einer solchen Mutation wurde eine vermehrte Sekretion von IL-1 $\beta$  und IL-18 sowie eine Hochregulation von IFN- $\gamma$  und CXCL9 gemessen. Eine Therapie mit dem IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra und dem Anti-IFN- $\gamma$ -Antikörper Emapalumab führte zu Überlebenszeiten von 6 Monaten und 1,5 Jahren bzw. nach zusätzlicher Stammzelltransplantation von jetzt 6 Jahren.

Bei der Aufdeckung seltener genetischer Aberrationen ist das Next Generation Sequencing (NGS) das Verfahren der Wahl. Mit Hilfe dieser Methode können auch Mutationen aufgedeckt werden, die mit

der herkömmlichen Sanger-Sequenzierung unerkant geblieben sind. So geschehen bei 8 Patienten mit CAPS, bei denen zuvor keine Mutation im CAPS-relevanten NLRP3-Gen gefunden worden war [39]. Mittels NGS wurde bei 3 dieser Patienten eine bekannte somatische NLRP3-Mutation gefunden, sowie unter anderem eine neue NLRP3-Mutation und eine NOD2-Mutation. Die Autoren empfehlen, bei Patienten mit CAPS und CAPS-ähnlichem Phänotyp künftig verstärkt die molekulardiagnostische Untersuchung mit NGS einzusetzen.

**Literatur**

- [1] Lanika R et al. *Ann Paediatr Rheum* 2013; 2: 3–13
- [2] Ravelli A, Martini A. *Lancet* 2007; 369: 767–778
- [3] Petty RE et al. *J Rheum* 2004; 31: 390–392
- [4] Gerfaud-Valentin M et al. *Autoimm Rev* 2014; 13: 706–722
- [5] Jamilou Y et al. *Immunol Res* 2015; 61: 53–62
- [6] Eftimiou P et al. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564–572
- [7] Giacomelli R et al. *J Autoimmun* 2018; 93: 24–36
- [8] Shenoi S et al. *Clin Exp Rheum* 2018; 36(5): 920–928
- [9] Eftimiou P et al. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 305–314
- [10] Ravelli A et al. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 819–828
- [11] Hinze HC et al. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16: 7
- [12] McGonagle D, McDermott MF. *Plos Med* 2006; 3(8): e297
- [13] Fachinformation Ilaris®
- [14] Ruperto N et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 2396–2406
- [15] Ruperto N et al. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(12): 1710–1719
- [16] Chuamanochan M et al. *World Allergy Organ J* 2019; 12: 100019
- [17] Kedor C et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A570 (abstract THU0561)
- [18] Quartier P et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A98 (abstract OP0055)
- [19] Kim KN et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A1964 (abstract AB0996)
- [20] Yamaguchi M et al. *J Rheumatol* 1992; 19: 424–430
- [21] Horneff G et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A996 (abstract FRI0544)
- [22] Pardeo M et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A1345 (abstract SAT0511)

- [23] Kuemmerle-Deschner J et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A994 (abstract FRI0598)
- [24] Hedrich CM et al. *Z Rheum* 2017; 76(7): 595–608
- [25] Kedor C, Feist E. *Akt Rheumatol* 2017; 42: 37–45
- [26] Ouali ZE et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A2007 (abstract AB1086)
- [27] Cavalli G et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A988 (abstract FRI0585)
- [28] Kalyoncu U et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A159 (abstract OP0168)
- [29] Casafont-Solé I et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A568 (abstract THU0558)
- [30] Ugurlu S et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A1005 (abstract FRI0618)
- [31] Papa R et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A962 (abstract FRI0537)
- [32] Makay B et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A561 (abstract Thu0543)
- [33] Kuemmerle-Deschner J et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A156 (abstract OP0163)
- [34] Vastert SJ et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23(5): 655–664
- [35] Tronconi E et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A1995 (abstract AB1065)
- [36] Penco F et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A544 (abstract THU509)
- [37] Ferrara G et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A2015 (abstract AB1105)
- [38] Lam MT et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A964 (abstract FRI0540)
- [39] Melo Gomes S et al. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(2): A662 (abstract FRI0001)

**Impressum****Verlagsbeilage zur Zeitschrift arthritis + rheuma**

39. Jahrgang, Heft 5, Oktober 2019

Die Verlagsbeilage erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift arthritis + rheuma.

Berichterstattung: Dr. Beate Grübler, Hannover  
Redaktion: Claudia Stein, Stuttgart

Satz und Zeichnungen: Fotosatz Buck, Kumhausen  
Druck: W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Stuttgart

Eine Sonderpublikation unterstützt von Novartis Pharma GmbH, Nürnberg.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2019 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart