

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

**Entwicklung von evidenzbasierten  
europäischen Therapieempfehlungen für Cryopyrin-  
assoziierte periodische Syndrome, eine seltene  
monogenetische autoinflammatorische Erkrankung**

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

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

**vorgelegt von  
Oswald, Marlen**

**2020**

Dekan (komm.): Professor Dr. D. Wallwiener

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

2. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Klein

Tag der Disputation: 13.05.2020

***Meinen Eltern gewidmet***

## I Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Seltene Erkrankungen	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Spezifische Problematik	1
1.1.3	Nationale und europäische Initiativen	2
1.1.4	Arzneimittel für seltene Erkrankungen - Orphan Drugs	4
1.1.5	Selbsthilfegruppen, Patienten- und Fördervereine	5
1.1.6	Autoinflammatorische Erkrankungen	5
1.2	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome	6
1.2.1	Epidemiologie	7
1.2.2	Genetik und Pathomechanismus	7
1.2.3	Symptome und Komplikationen	10
1.2.4	Diagnose	13
1.2.5	Therapie und Monitoring	14
1.3	Evidenzbasierte Medizin	16
1.3.1	Definition	16
1.3.2	Entstehung	16
1.4	Fragestellung der Dissertation	17
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1	SHARE-Initiative	19
2.1.1	Gründung und Ziele	19
2.1.2	Work Package 5	20
2.2	Systematische Literaturrecherche	22
2.2.1	Datenbanken und Suchstrategien	22
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.2.3	Selektion der relevanten Publikationen	24
2.3	Bewertung der Literatur durch Experten	25
2.3.1	Erstellung von Bögen zur Datenextraktion	25
2.3.2	Expertenteam für Bewertung	34
2.4	Entwicklung der Therapieempfehlungen	35

2.4.1	Erster Entwurf der Therapieempfehlungen.....	35
2.4.2	Evidenzklasse und Empfehlungsgrad .....	36
2.4.3	Expertenvotum durch erste Onlineumfrage.....	37
2.5	Konsensusfindung.....	38
2.5.1	Konsensustreffen Genua, Italien .....	38
2.5.2	Konsensusfindung durch zweite Onlineumfrage .....	40
2.6	Finale Therapieempfehlungen.....	40
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
3.1	SHARE-Initiative.....	41
3.2	Systematische Literaturrecherche .....	43
3.3	Bewertung der Literatur durch Experten .....	46
3.3.1	Validität und Evidenzklasse Schwerpunkt „Behandlung“ .....	46
3.3.2	Validität und Evidenzklasse Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“ .....	47
3.4	Entwicklung der Therapieempfehlungen .....	50
3.4.1	Aktueller Stand der Wissenschaft - valide Therapiestudien ....	50
3.4.2	Erster Entwurf der Therapieempfehlungen.....	55
3.4.3	Expertenvotum durch erste Onlineumfrage.....	56
3.4.4	Überarbeitung der Therapieempfehlungen.....	61
3.5	Konsensusfindung.....	63
3.5.1	Konsensustreffen Genua, Italien .....	63
3.5.2	Konsensusfindung durch zweite Onlineumfrage .....	66
3.6	Finale Therapieempfehlungen.....	67
3.6.1	Übergeordnete Grundsätze für CAPS .....	67
3.6.2	Empfehlungen für die Behandlung von CAPS.....	71
3.6.3	Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS .....	76
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	81
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>84</b>
4.1	Übergeordnete Grundsätze für CAPS.....	84
4.2	Behandlung von CAPS.....	88
4.3	Monitoring-Untersuchungen von CAPS .....	90
4.4	Limitation der Arbeit .....	94

4.5	Schlussfolgerung und Ausblick .....	96
4.5.1	Schlussfolgerung .....	96
4.5.2	Ausblick .....	97
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>100</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>102</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>112</b>
<b>8</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>119</b>
<b>9</b>	<b>Veröffentlichungen .....</b>	<b>120</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>121</b>

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Interleukin-1 $\beta$ induzierte klinische Manifestationen von CAPS.....	9
Abbildung 2: Das klinische Spektrum von CAPS.....	11
Abbildung 3: Urtikaria-ähnlicher Ausschlag bei CAPS. ....	12
Abbildung 4: Knochendeformität und typische Facies bei CINCA/NOMID.....	13
Abbildung 5: Diagnose-Kriterien für CAPS. ....	14
Abbildung 6: Wirkungsweise der Interleukin-1-Inhibitoren.....	15
Abbildung 7: Die Teilschritte des Projektes. ....	22
Abbildung 8: Bogen zur Datenextraktion "Behandlung". ....	27
Abbildung 9: Bogen zur Datenextraktion "Symptome und Komplikationen".....	31
Abbildung 10: Onlineumfrage via "SurveyMonkey™".....	38
Abbildung 11: CAPS-Experten in Europa und weltweit. ....	41
Abbildung 12: Suchstrategie und Ergebnis systematische Literaturrecherche Schwerpunkt „Behandlung“.....	44
Abbildung 13: Suchstrategie und Ergebnis systematische Literaturrecherche Schwerpunkt "Symptome und Komplikationen". ....	45
Abbildung 14: Mindmap „allgemeine Grundsätze“.....	55
Abbildung 15: Mindmap „Behandlung“.....	56
Abbildung 16: Grafische Darstellung der Ergebnisse zu den Bestandteilen der Monitoring-Untersuchungen und deren Häufigkeit.....	61
Abbildung 17: Detaillierte Übersicht über die Entwicklung der Therapieempfehlungen.....	63

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erstbeschreibung und genetische Grundlage von CAPS. ....	7
Tabelle 2: Ziele des europäischen SHARE-Projektes. ....	20
Tabelle 3: Detaillierte Suchstrategien pro Datenbank. ....	23
Tabelle 4: Evidenzklassen der European League Against Rheumatism. ....	34
Tabelle 5: Evidenzklassen des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. .	34
Tabelle 6: Empfehlungsgrad (strength of recommendations). ....	36
Tabelle 7: Nominal Group Technique Protokoll. ....	39
Tabelle 8: Detaillierte Übersicht über das CAPS-Expertenteam. ....	42
Tabelle 9: Detaillierte Übersicht über das Methodik-Expertenteam. ....	43
Tabelle 10: Valide Studien zu „Behandlung“. ....	46
Tabelle 11: Moderat valide und nicht valide Studien zu „Behandlung“. ....	47
Tabelle 12: Valide Studien zu „Symptome und Komplikationen“. ....	48
Tabelle 13: Moderat valide und nicht valide Studien zu „Symptome und Komplikationen“. ....	49
Tabelle 14: Übersicht der relevanten Therapiestudien. ....	50
Tabelle 15: Therapiestudien Anakinra. ....	52
Tabelle 16: Therapiestudien Canakinumab. ....	53
Tabelle 17: Therapiestudien Rilonacept. ....	54
Tabelle 18: Empfehlungen "allgemeine Grundsätze". ....	57
Tabelle 19: Empfehlungen "Behandlung". ....	58
Tabelle 20: Ergebnisse Onlineumfrage: Bestandteile der Monitoring- Untersuchungen und deren Häufigkeit. ....	59
Tabelle 21: Übergeordnete Grundsätze für CAPS. ....	67
Tabelle 22: Empfehlungen für die Behandlung von CAPS. ....	71
Tabelle 23: Zulassung und Evidenzklasse der IL-1-Inhibitoren Canakinumab, Rilonacept und Anakinra. ....	74
Tabelle 24: Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS. ....	76
Tabelle 25: Finale Therapieempfehlungen für CAPS. ....	82

## **VI Abkürzungsverzeichnis**

ACHSE	Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen
ACR	American College of Rheumatology
AID	Auto-Inflammatory Diseases
AIDAI	Auto-Inflammatory Diseases Activity Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bzw.	Beziehungsweise
CAPS	Cryopyrin-Assoziierte Periodische Syndrome
C-HAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CIAS1	Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1
CINCA	Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Articular
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CRP	C-Reaktives Protein
DHAF	Daily Health Assessment Form
DMARDs	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EAHC	European Agency for Health and Consumers
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
FCAS	Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
FDA	US Food and Drug Administration
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
GKJR	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HWZ	Halbwertszeit
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 $\beta$
IL-1Ra	IL-1-Rezeptor-Antagonist
MeSH	Medical Subject Headings
MKD	Mevalonat-Kinase-Defekt
MRT	Magnetresonanztomographie

MWS	Muckle-Wells-Syndrom
MWS-DAS	Muckle-Wells-Syndrom - Disease Activity Score
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
NGT	Nominal Group Technique
NLR	NOD-Like-Rezeptoren
NLRP3	NLR family, pyrin domain-containing
NOD	Nucleotide-binding Oligomerization Domain
NOMID	Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
PRO-KIND	Projekte zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie
RCTs	Randomized Controlled Trials
SAA	Serum Amyloid A
SHARE	Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe
SOP	Standardised Operating Procedures
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAPS	TNF-Rezeptor-Assoziiertes Periodisches Syndrom
Vgl.	Vergleiche
WP	Work Package
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Journals

Acta Otolaryngol	Acta Oto-Laryngologica
AMA Arch Ophthalmol	A.M.A. Archives of Ophthalmology
Am J Hum Genet	American Journal of Human Genetics
Ann Allergy Asthma Immunol	Annals of Allergy, Asthma & Immunology
Ann Rheum Dis	Annals of the Rheumatic Diseases
Arch Dermatol	Archives of Dermatology
Arthritis Care Res	Arthritis Care and Research
Arthritis Res Ther	Arthritis Research and Therapy
Arthritis Rheum	Arthritis and Rheumatism
Br J Dermatol	The British Journal of Dermatology
Clin Exp Rheumatol	Clinical and Experimental Rheumatology
Clin Ther	Clinical Therapeutics
Curr Med Res Opin	Current Medical Research and Opinion
Hear Res	Hearing research
J Allergy Clin Immunol	The Journal of Allergy and Clinical Immunology
J Cutan Med Surg	Journal of Cutaneous Medicine and Surgery
J Exp Med	Journal of Experimental Medicine
J Pediatr	Journal of Pediatrics
Klin Padiatr	Klinische Pädiatrie
N Engl J Med	New England Journal of Medicine
Otolaryngol Head Neck Surg	Otolaryngology-Head and Neck Surgery
Pediatr Radiol	Pediatric Radiology
Scand J Rheumatol	Scandinavian Journal of Rheumatology

# **1 Einleitung**

## **1.1 Seltene Erkrankungen**

### **1.1.1 Definition**

In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Weltweit werden etwa 7.000 bis 8.000 Erkrankungen als selten eingestuft. Schätzungen zufolge leiden etwa 4 Millionen Menschen in Deutschland an einer seltenen Erkrankung, in der gesamten EU sind es ca. 30 Millionen Menschen (1). Oft sind es komplexe Krankheitsbilder, die meist chronisch verlaufen und mit Invalidität und/oder eingeschränkter Lebenserwartung sowie reduzierter Lebensqualität einhergehen. Häufig beginnen die Symptome bereits im Kindesalter. Exemplarisch zu erwähnen sind hier die seltenen Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, autoinflammatorische Erkrankungen sowie angeborene Fehlbildungen. Etwa 80 % der seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt oder mitbedingt und nur selten heilbar (2; 3).

### **1.1.2 Spezifische Problematik**

Die Seltenheit der einzelnen Erkrankungen bringt spezifische Probleme für die medizinische und soziale Versorgung der Betroffenen und deren Familien, die behandelnden Ärzte, das therapeutische und pflegerische Personal sowie die medizinische Forschung mit sich. Durch die sehr geringen Patientenzahlen gibt es nur limitierte Erkenntnisse aus der Forschung und begrenzte Erfahrungswerte der behandelnden Ärzte. Die Diagnosen werden oft verzögert gestellt, was wiederum den Zugang zu entsprechender Versorgung erschwert und somit den Betroffenen die potentiell sehr effektiven Therapien erst verspätet oder gar nicht zu Gute kommen (4). Somit ist eine gute Betreuung für diese Patienten und deren Familien oft mit weiten Wegen und großem persönlichem und finanziellem Aufwand verbunden.

Des Weiteren sind die Erforschung von seltenen Erkrankungen sowie die Durchführung von klinischen Studien aufgrund der geringen Patientenzahl und deren überregionaler Verteilung deutlich erschwert und somit für die Pharmafirmen weniger lukrativ, so dass diese keine Priorität in der Forschungslandschaft besitzen (2).

### **1.1.3 Nationale und europäische Initiativen**

Um der Problematik seltener Erkrankungen Rechnung zu tragen, veröffentlichte die EU-Kommission 2008 die „Mitteilung über seltene Krankheiten – eine Herausforderung in Europa“, mit dem Ziel, eine allgemeine Gemeinschaftsstrategie für die Unterstützung der Mitgliedsstaaten bei der Sicherstellung wirksamer und effizienter Erkennung, Prävention, Diagnose, Behandlung, Versorgung und Erforschung von seltenen Krankheiten in Europa zu erstellen (3). Einige Monate später wurden die Mitgliedsstaaten im Rahmen der „Empfehlung des Rates für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten“ aufgefordert, nationale Strategien für die Umsetzung der Ziele zu entwickeln (5). Basierend darauf wurde im März 2010 auf Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit das „Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE)“ in Deutschland gegründet. Gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.) als weiteren Kooperationspartnern wurde mit NAMSE ein nationales Koordinierungs- und Kommunikationsgremium geschaffen. Im „Nationalen Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen“ wurden folgende Handlungsfelder definiert: Versorgung/Zentren/Netzwerke, Forschung, Diagnose, Register, Informationsmanagement, Patientenorientierung, Implementierung und Weiterentwicklung (6).

In Deutschland haben sich seit 2009 an den Universitätskliniken Zentren gebildet, die sich schwerpunktmäßig mit der Behandlung von seltenen Erkrankungen beschäftigen. Derzeit gibt es deutschlandweit 28 solcher Zentren, exemplarisch hierfür stehen das Berliner Centrum für seltene Erkrankungen der Charité oder das Zentrum für seltene Erkrankungen der

Universitätsklinik Tübingen (7). Um der enormen Vielfalt unter den seltenen Erkrankungen gerecht zu werden, sind weitere Spezialisierungen dieser Zentren notwendig. Für den Bereich der autoinflammatorischen Erkrankungen gibt es derzeit drei Referenzzentren in Deutschland: das 2011 gegründete Autoinflammation Reference Center Tübingen, das Autoinflammation Reference Center Charité sowie das Münster Autoinflammation Reference Center (8). Die interdisziplinären Zentren sollen Anlaufstellen für primärversorgende Ärzte mit ihren Patienten sein, um Hilfestellungen im Bereich der Diagnosestellung, des Erkrankungsverlaufs und der Behandlungsmöglichkeiten zu bieten. Ebenfalls gibt es Fort- und Weiterbildungsangebote sowie nationale und internationale Forschungskooperationen und Registererstellung. Die Betroffenen erhalten neben der klinischen Expertise, bezüglich Diagnosestellung und Behandlung, auch psychosoziale Betreuung und Hilfestellung bei sozialrechtlichen Fragen (9). All dies steht im Einklang mit den Forderungen des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen der NAMSE, deren Kernelement die Entwicklung eines Zentrenmodells (Referenz-, Fach- und Kooperationszentren) ist (2).

Speziell für Kinder und junge Erwachsene mit rheumatologischen Erkrankungen wurde im April 2012 durch die „European Agency for Health and Consumers“ (EAHC) der Grundstein für eine neue Initiative gelegt. Unter der Leitung von Nico M. Wulffraat (Universitätsklinik Utrecht, Niederlande) wurde ein europaweites Projekt mit dem Titel „Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe“ (Akronym SHARE) gegründet. Das Hauptziel dieser Initiative ist es, basierend auf systematischer Literaturrecherche und Expertenumfragen, minimale Standards für eine optimale Betreuung zu definieren und Therapieempfehlungen für die jeweiligen rheumatologischen Krankheitsbilder zu erstellen sowie europaweit zugänglich zu machen (10). Die vorliegende Arbeit ist als ein Teil der SHARE-Initiative entstanden und befasst sich schwerpunktmäßig mit der seltenen monogenetischen autoinflammatorischen Erkrankung Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS).

#### **1.1.4 Arzneimittel für seltene Erkrankungen - Orphan Drugs**

Unter dem Begriff Orphan Drugs werden Arzneimittel zusammengefasst, die zur Behandlung von seltenen Krankheiten eingesetzt werden.

Die USA nehmen in der Entwicklung von Orphan Drugs die Vorreiterrolle ein. Sie erkannten bereits 1983 den großen Bedarf für die öffentliche Gesundheitsversorgung und verabschiedeten ein Gesetz zur Förderung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen, den sogenannten „Orphan Drug Act“ (11). Diesem Beispiel folgten 1991 Singapur, 1993 Japan und 1998 Australien mit ähnlichen Gesetzen. Im Jahre 2000 erließen das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden mit dem Ziel, Anreize für die Erforschung, Entwicklung und das Inverkehrbringen von eben diesen zu schaffen (12). Hier wurde ebenfalls verdeutlicht, dass Patienten die unter seltenen Erkrankungen leiden, die gleichen Rechte auf eine gute Behandlung haben wie alle anderen Patienten. Ebenso haben sie den gleichen Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln. Für die Anerkennung eines Arzneimittels als Orphan Drug muss ein Antrag durch den Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)) bei der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency (EMA)) bewilligt werden. Der so erhaltene Orphan Status ist mit folgenden Vorteilen verbunden: zehnjährige Marktexklusivität, welche auf zwölf Jahre verlängert werden kann, wenn das Arzneimittel auch zur Behandlung von Kindern geeignet ist, Unterstützung unter anderem bei der Erstellung des Zulassungsantrags, Reduzierung anfallender Gebühren für das Zulassungsverfahren und je nach EU-Mitgliedsland Steuererleichterungen für die forschenden Unternehmen. Seit der Verordnung im Jahr 2000 stieg die Zulassung von Orphan Drugs deutlich an. Mittlerweile sind in der EU 110 Orphan Drugs zugelassen (Stand Juni 2018) (2; 13-15). Im Hinblick auf diese Arbeit ist das Medikament Canakinumab mit Handelsnamen Ilaris® der Firma Novartis zu erwähnen. Es erhielt den Orphan Status und ist seit Oktober 2009 für die Behandlung von CAPS zugelassen. Der Sponsor verzichtet jedoch seit Dezember 2010 auf den Orphan Status (16).

### **1.1.5 Selbsthilfegruppen, Patienten- und Fördervereine**

Parallel zu den nationalen und europäischen Förderprogrammen haben sich Selbsthilfegruppen sowie Patienten- und Fördervereine in Deutschland gebildet, um eine Plattform zum Austausch zu bieten und auf die Problematik der seltenen Erkrankungen aufmerksam zu machen. Exemplarisch hierfür steht die bereits 2004 gegründete „Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen ACHSE e.V.“ mit dem Leitspruch „Den Seltenen eine Stimme geben“, als Dachverband von Selbsthilfeorganisationen aus dem Bereich Seltener Erkrankungen unter der Schirmherrschaft von Eva Luise Köhler (17). Als eine öffentlichkeitswirksame Veranstaltung findet immer am letzten Tag im Februar der „Internationale Tag der Seltenen Erkrankungen - Rare Disease Day“ statt. Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit zu erwähnen ist als ein Mitgliedsverein der ACHSE e.V. das auf nationaler Ebene 2011 gegründete Autoinflammation Network e.V., mit dem Ziel, die Erforschung der Autoinflammatorischen Syndrome zu fördern und die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit diesem Krankheitsbild zu verbessern (18). Auch auf regionaler Ebene schließen sich Betroffene zu Selbsthilfegruppen zusammen; hier ist die 2013 gegründete CAPS-Selbsthilfe e.V. mit Sitz in Tübingen zu nennen (19).

### **1.1.6 Autoinflammatorische Erkrankungen**

Autoinflammatorische Erkrankungen (Auto-Inflammatory Diseases (AID)) sind Erkrankungen des angeborenen (innaten) Immunsystems. Dieses ist mithilfe von Zellen wie Monozyten und Makrophagen in der Lage, antigenunabhängig durch Komplementfixierung oder „Toll-like“-Rezeptoren Oberflächen von Erregern zu erkennen und erste Abwehrreaktionen einzuleiten. In weiterer Folge kommt es zur Aktivierung von zytoplasmatischen NOD-like-Rezeptoren („nucleotide-binding oligomerization domain“, NLR). Die NLR bilden einen aktiven Multiprotein-Komplex, das sogenannte Inflammasom. In Abgrenzung zu den Autoimmunerkrankungen sind keine Autoantikörper im Serum oder Antigen-spezifische T-Zellen nachweisbar (20-23).

Als eigene Entität werden die AIDs seit ca. 1997 durch die Entdeckung der genetischen Ursachen für die zwei hereditären Fiebersyndrome „familiäres

Mittelmeerfieber (FMF)“ (24; 25) und das sogenannte „Hibernian fever“ (26) angesehen. In den folgenden Jahren wurden die genetischen Ursachen von weiteren Erkrankungen beschrieben, darunter auch die der „Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS)“ (27-29). Zu den autoinflammatorischen Erkrankungen zählen unter anderem folgende Syndrome: „Tumornekrosefaktor (TNF)-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)“; „Mevalonat-Kinase-Defekt (MKD)“ sowie das Blau Syndrom (=juvenile Sarkoidose). Die Auswertung des internationalen Registers „Eurofever“ über die autoinflammatorischen Erkrankungen zeigte eine mediane Diagnoseverzögerung von 7,3 Jahren mit einer deutlichen Reduktion der Diagnoseverzögerung für Patienten, die nach der Entdeckung der genetischen Ursachen geboren wurden. Dennoch bleibt für CAPS-Patienten, die seit 2001 geboren wurden, eine mediane Diagnoseverzögerung von 1,4 Jahren (4). Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf der CAPS-Erkrankung, welche exemplarisch für eine seltene, monogenetische Erkrankung betrachtet wird.

## 1.2 Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome

CAPS ist eine seltene monogenetische, autoinflammatorische Erkrankung. Aus heutiger Sicht handelt es sich um ein Erkrankungsspektrum, welches folgende drei Phänotypen beinhaltet: die mildeste Form familiäre Kälteurtikaria (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, **FCAS**), das stärker beeinträchtigende Muckle-Wells-Syndrom (**MWS**) und die schwerste Ausprägung Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Articular (**CINCA**) Syndrom, auch bekannt als Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (**NOMID**), sowie die überlappenden Krankheitsbilder FCAS-MWS und MWS-CINCA (siehe Abbildung 2 auf Seite 11). Ursprünglich wurden diese als drei voneinander unabhängige Krankheitsbilder angesehen und beschrieben (30-32). FCAS wurde bereits 1940 durch Kile und Rusk, MWS 1962 durch die Namensgeber Muckle und Wells sowie CINCA/NOMID 1981 durch Prieur und Griscelli beschrieben. In den Jahren 2001 und 2002 wurde entdeckt, dass alle drei

Erkrankungen durch die gleiche Genmutation verursacht werden und somit als unterschiedliche Phänotypen einer Erkrankung angesehen werden können (27; 28). In Tabelle 1 ist jeweils die Erstbeschreibung und die Entdeckung der genetischen Grundlage aufgeführt.

**Tabelle 1: Erstbeschreibung und genetische Grundlage von CAPS.**

FCAS=Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, MWS=Muckle-Wells-Syndrom, CINCA/NOMID=Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Articular/Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease.

Phänotyp	Erstbeschreibung	Genetische Grundlage
FCAS	1940 von R. Kile und H. Rusk (30)	2001 durch H. Hoffman et al. (27)
MWS	1962 von T. Muckle und M. Wells (31)	2001 durch H. Hoffman et al. (27)
CINCA/NOMID	1981 von A. Prieur und C. Griscelli (32)	2002 durch J. Feldmann et al. (28)

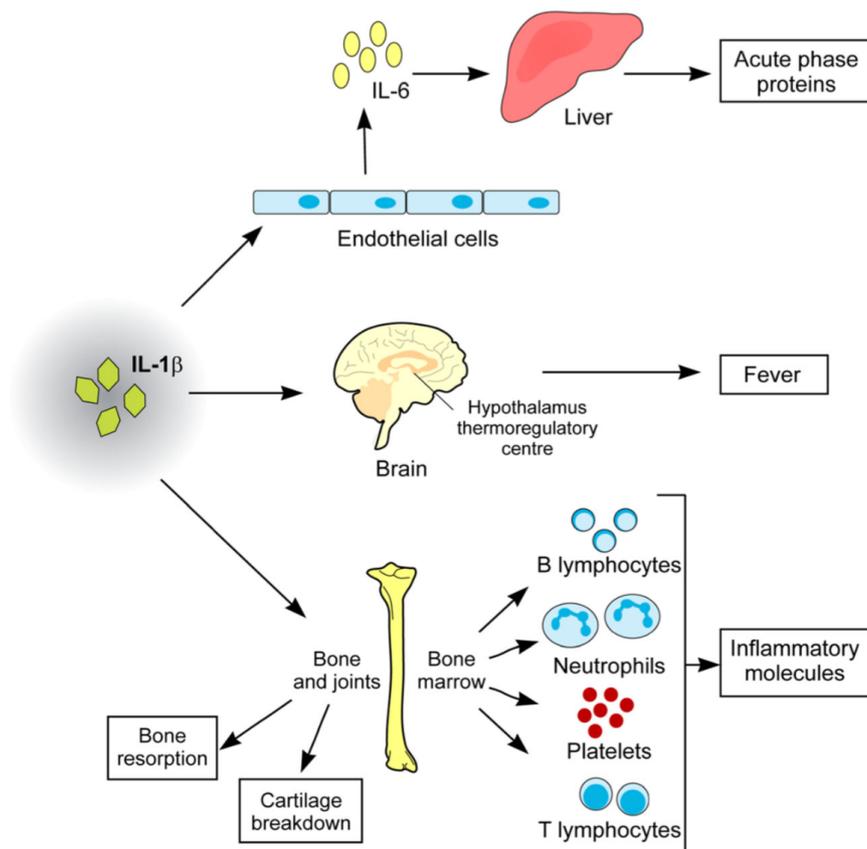
### 1.2.1 Epidemiologie

Schätzungen gehen von weniger als einem CAPS-Patienten pro 1.000.000 Menschen in den USA aus. Die geschätzte Prävalenz in Frankreich liegt bei 1 zu 360.000 Einwohnern. In den USA dominiert der FCAS-Phänotyp, wohingegen in Europa vermehrt MWS-Fälle beschrieben sind. Es ist von einer hohen Dunkelziffer, und damit von einer deutlich höheren Prävalenz, auszugehen, da die Erkrankung wenig bekannt ist und häufig verspätet diagnostiziert wird (33-35). Eine in den Jahren 2003-2006 durchgeführte Studie schlussfolgerte, dass in Deutschland pro Jahr circa 2-7 neu diagnostizierte CAPS-Fälle im Alter  $\leq 16$  Jahren erwartet werden (36). Somit zählt die CAPS-Erkrankung zu der Gruppe der seltenen Erkrankungen in der EU, in welcher eine Erkrankung als selten gilt, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind (1).

### 1.2.2 Genetik und Pathomechanismus

Die genetische Grundlage aller drei phänotypischen Ausprägungen von CAPS wurde in den Jahren 2001 und 2002 entdeckt. Ursächlich ist eine Mutation des

Gens „cold-induced autoinflammatory syndrome 1“ (CIAS1), seit 2006 unter dem Namen „NLR family, pyrin domain-containing“ (NLRP3) bekannt, welches auf dem Chromosom 1q44 lokalisiert ist und für das Protein Cryopyrin (auch bekannt als NALP3) codiert (27-29). Cryopyrin gehört zu der Gruppe der „NOD-like“-Rezeptoren (NLR), welche durch Erkennung von Gefahrensignalen eine essentielle Komponente des innate Immunsystems darstellen. Mehrere NLR bilden den Caspase-1-aktivierenden Multiprotein-Komplex, das sogenannte Inflammasom (21). Nach Fremd- oder Autoaktivierung führt dies zu einer Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )-Sekretion. IL-1 ist ein prototypisches Alarmzytokin, welches hilft, die frühe Immunantwort zu koordinieren. IL-1 $\alpha$  ist die biologisch aktive Form, wohingegen IL-1 $\beta$  noch proteolytisch gespalten werden muss. Beide binden an den IL-1-Rezeptor (22; 23). Bei der CAPS-Erkrankung erfolgt die Aktivierung des Inflammasoms aufgrund einer Mutation des NLRP3-Gens und es resultiert eine unkontrollierte IL-1 $\beta$ -Sekretion, welche mit einem unterschiedlichen Ausmaß an Entzündungsaktivität einhergeht (37). In Abbildung 1 sind die durch IL-1 $\beta$  induzierten klinischen Manifestation von CAPS dargestellt (Abbildung entnommen aus (38)).



**Abbildung 1: Interleukin-1 $\beta$  induzierte klinische Manifestationen von CAPS.**

IL-1 $\beta$ =Interleukin-1 $\beta$ . Abbildung entnommen aus (38).

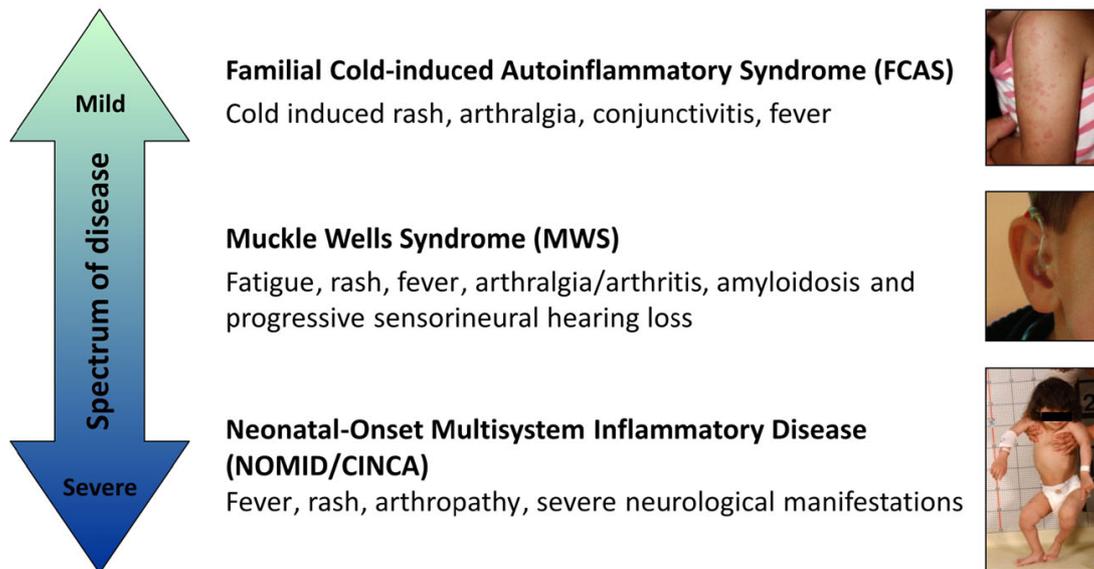
Die Mutation wird meist autosomal-dominant vererbt, kann aber auch als de novo-Mutation entstehen. Insbesondere bei der schwersten Ausprägung CINCA/NOMID sind sporadische Fälle ohne Familienanamnese sowie de novo-Mutationen beschrieben (39). Der Mutationsnachweis bei CAPS gelingt nicht immer. In einer Studie mit 13 CINCA/NOMID-Patienten gelang bei sechs Patienten ein Mutationsnachweis, klinisch waren die beiden Gruppen nicht voneinander zu unterscheiden (29). Im Jahre 2005 gelang der erste Nachweis eines somatischen Mosaiks bei einem japanischen Jungen (40).

Aktuell sind in der INFEVERS-Datenbank 210 Sequenzveränderungen im NLRP3-Gen beschrieben (Stand März 2019) (41). Eine Auswertung des internationalen Registers „Eurofever“ mit 136 CAPS-Patienten ergab eine gewisse Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Patienten, welche eine seltene NLRP3-

Variante tragen, haben ein erhöhtes Risiko für eine schwere Verlaufsform von CAPS, signifikant assoziiert mit frühem Krankheitsbeginn, neurologischen Komplikationen und schwerer muskuloskeletaler Beteiligung. Beispielsweise war die T348M-Variante assoziiert mit frühem Krankheitsbeginn, chronischem Verlauf und Hörverlust. Eine neurologische Beteiligung war mit folgenden Genotypen weniger stark assoziiert: V198M, E311K und A439V. Es wurden jedoch auch Genvarianten (V198M und Q703K) beschrieben, welche in gesunden Kontrollgruppen gefunden wurden und mit reduzierter Penetranz einhergingen oder funktionelle Polymorphismen darstellten (42). Eine 2017 veröffentlichte Studie mit 45 CAPS-Patienten untersuchte die klinischen und molekularen Phänotypen der NLRP3-Gen-Varianten mit niedriger Penetranz. Eingeschlossen waren sechs CAPS-Patienten mit der Variante R488K, 19 mit der Q703K- und 20 mit der V198M-Variante. Diese zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit bekannten pathogenen NLRP3-Varianten signifikant mehr Fieber (76 %) und gastrointestinale Symptome (73 %). Hörverlust, Augen- und Nierenbeteiligung waren hingegen weniger häufig vorhanden (43).

### 1.2.3 Symptome und Komplikationen

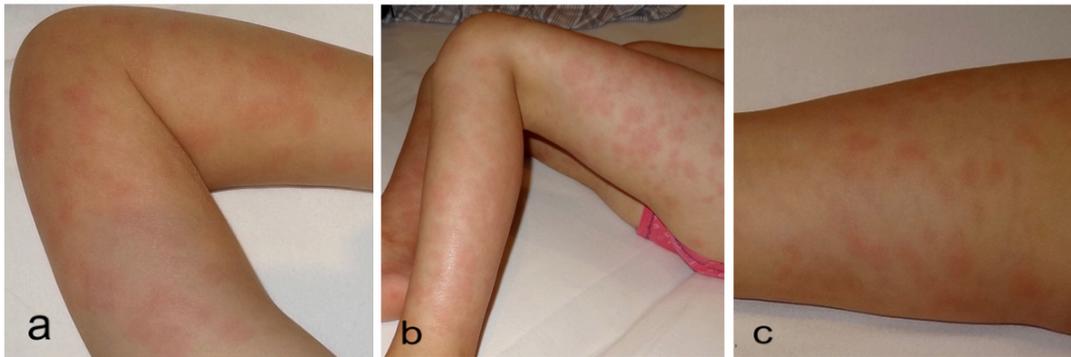
Die CAPS-Erkrankung umfasst ein Spektrum von drei phänotypischen Ausprägungen (siehe Abbildung 2). Die mildeste Form **FCAS** ist charakterisiert durch lebenslang wiederkehrende Symptome wie kälteinduzierter Urtikaria-ähnlicher Ausschlag, Schüttelfrost (Dauer ca. 24 Stunden), Gelenkschmerzen, Konjunktivitis und Fieber. Die Erkrankung ist zwar nicht lebensgefährlich, aber hat dennoch große Auswirkungen auf das alltägliche Leben. Beispielsweise führte sie in der Vergangenheit gehäuft zu Umzügen in wärmere wetterstabile Regionen, in der Hoffnung, die kälteinduzierten Krankheitsschübe zu reduzieren (44).



**Abbildung 2: Das klinische Spektrum von CAPS.**

Abbildung entnommen aus (38).

Die mittelschwere Form **MWS** präsentiert sich mit akuten Fieberschüben, Fatigue, Urtikaria-ähnlicher, aber auch makulopapulöser Ausschlag (siehe Abbildung 3), muskuloskeletalen Symptomen (wie Arthralgie, Arthritis, Myalgie) und Konjunktivitis. Hinzu kommen schwerwiegende krankheitsbedingte Organschäden wie progrediente, bis zur Taubheit reichende Innenohrschwerhörigkeit. Durch Ablagerung von Entzündungseiweißen kann es zu einer Amyloid A-Amyloidose in lebenswichtigen Organen wie der Niere kommen, in weiterer Folge zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und Nierenversagen (45; 46).



**Abbildung 3: Urtikaria-ähnlicher Ausschlag bei CAPS.**

a linker Arm, b linkes Bein, c rechter Oberschenkel. Urtikaria-ähnlicher Ausschlag einer 6-jährigen Muckle-Wells-Syndrom-Patientin (mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. J. Kümmerle-Deschner).

Die schwerste Form **CINCA/NOMID** zeigt sich mit Ausschlag, Arthropathie, Knochendeformitäten und Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS). Krankheitsbeginn ist häufig bereits in den ersten Lebensstagen mit intermittierendem Fieber (auch niederschwellig oder nicht vorhanden), Urtikaria-ähnlicher Ausschlag, dauerhaft erhöhte Akute Phase Proteine sowie neurologische Beeinträchtigung durch chronische aseptische Meningitis und Papillenödem. Dies kann zu Hirnatrophie, schwerwiegender intellektueller Beeinträchtigung und Hörverlust führen. Ebenfalls klassisch sind Knochendeformitäten wie eine Vergrößerung der Patella (siehe Abbildung 4a). Betroffene Kinder haben eine typische Facies mit hervorstehender Stirn (Balkonstirn), Abflachung des Nasenrückens mit Sattelnase sowie einen großen Kopfumfang (siehe Abbildung 4b) (47; 48).

Abschließend ist zu erwähnen, dass der klinische Phänotyp der CAPS-Erkrankung sehr variabel ist. Im Kindesalter überwiegt ein „inflammatorischer Phänotyp“ mit dem Leitsymptom Fieber, bei Erwachsene hingegen stehen die Organerkrankungen wie Fatigue und Hörverlust im Vordergrund (49).



**Abbildung 4: Knochendeformität und typische Facies bei CINCA/NOMID.**

a Seitansicht der vergrößerten Patella (mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. R. Goldbach-Mansky), b typische Facies (Bild entnommen aus (47)).

CAPS ist eine lebenslang beeinträchtigende Erkrankung. Sie geht wie oben beschrieben mit täglich auftretenden Symptomen und im Verlauf unbehandelt mit erheblichen Endorganschäden und dadurch mit erhöhter Mortalität einher. Es ist eine chronische, in Schüben verlaufende Erkrankung, welche einen erheblichen Einfluss auf das familiäre und soziale Umfeld sowie die Freizeitaktivitäten der Betroffenen hat. Es werden viele Fehltage im Kindergarten, in der Schule und später im Berufsleben beschrieben. Da durch die genetische Ursache oft mehrere Familienmitglieder betroffen sind, hat die Erkrankung einen noch höheren Einfluss auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der betroffenen Familien (33). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wird deutlich, dass die Erkrankung alle Lebensbereiche der Patienten betrifft, insbesondere wurden Probleme in den Bereichen „Schule“, „Gesundheitssystem“ und „öffentliche Einrichtungen“ angegeben (50).

#### 1.2.4 Diagnose

Im Jahre 2016 wurden durch Kümmerle-Deschner et al. Diagnose-Kriterien für die CAPS-Erkrankung veröffentlicht (die systematische Literaturrecherche

hierfür lieferte die vorliegende Arbeit). Zwingend erforderliches Kriterium für die Diagnose CAPS sind demnach erhöhte Entzündungsparameter (CRP/SAA) plus  $\geq 2$  von 6 CAPS-typischen Symptomen: Urtikaria-ähnlicher Ausschlag, Kälte/Stress getriggerte Episoden, sensorineuraler Hörverlust, muskuloskeletale Symptome (wie Arthralgie, Arthritis, Myalgie), chronische aseptische Meningitis, Skelettdeformitäten (wie übermäßiges epiphysäres Wachstum/Balkonstirn). Die Diagnose-Kriterien sind in Abbildung 5 dargestellt (51).

**Raised inflammatory markers** (CRP/SAA) (mandatory criteria)  
**plus**  
 $\geq 2$  of 6 **CAPS typical signs/symptoms**:  
 Urticaria-like rash  
 Cold/stress triggered episodes  
 Sensorineural hearing loss  
 Musculoskeletal symptoms (arthralgia/arthritis/myalgia)  
 Chronic aseptic meningitis  
 Skeletal abnormalities  
 (epiphyseal overgrowth/frontal bossing)

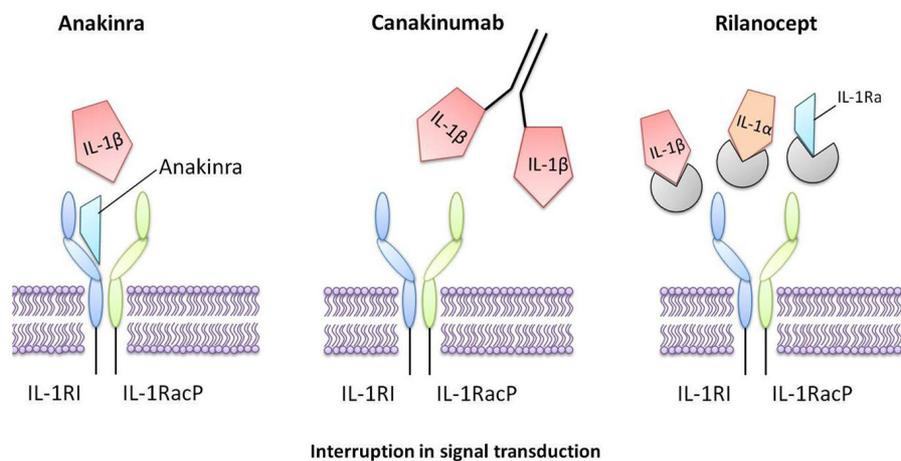
**Abbildung 5: Diagnose-Kriterien für CAPS.**

CAPS=Cryopyrin-Assoziierte Periodische Syndrome, CRP=C-Reaktives Protein, SAA=Serum Amyloid A, Abbildung entnommen aus (51).

### 1.2.5 Therapie und Monitoring

Historisch gesehen basierte die Therapie von CAPS auf einer unspezifischen pharmakologischen Therapie mit Glukokortikoiden, nicht-steroidalen Antirheumatika (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)) und Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs). Durch die Entdeckung des zugrundeliegenden Pathomechanismus und der zentralen Rolle des IL-1 $\beta$  ergab sich die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit IL-1-Inhibitoren. **Anakinra** (Kineret®), ein IL-1-Rezeptor-Antagonist (Halbwertszeit (HWZ): ca. 4-6 Stunden), welcher in der EU seit 2002 für die Behandlung von Rheumatoider Arthritis zugelassen ist, wurde nun zur Behandlung von CAPS-Patienten eingesetzt. Mit der Studie von H. Hoffman et al. wurde die zentrale Rolle des IL-

IL-1 $\beta$  in der Pathogenese der CAPS-Erkrankung bestätigt (52). Danach wurden andere IL-1-Inhibitoren in klinischen Studien getestet: **Rilonacept** (Arcalyst®), ein dimeres Fusionsprotein, welches mit hoher Affinität an IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1Ra) bindet (HWZ: ca. 3 Tage), und **Canakinumab** (Ilaris®), ein anti-IL-1 $\beta$ -Antikörper (HWZ: ca. 21-28 Tage) (53; 54). Die Effektivität und Sicherheit dieser Medikamente wurde im Rahmen von Studien mit CAPS-Patienten nachgewiesen (55-57). Die Wirkungsweise der IL-1-Inhibitoren Anakinra, Canakinumab und Rilonacept ist in Abbildung 6 schematisch dargestellt (58).



**Abbildung 6: Wirkungsweise der Interleukin-1-Inhibitoren.**

IL-1 $\beta$ =Interleukin-1 $\beta$ , IL-1RI=Interleukin-1-Rezeptor I, IL-1RacP=Interleukin-1-rezeptor accessory protein (Adapterprotein), IL-1Ra=Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist. Anakinra ist ein IL-1-Rezeptor-Antagonist, welcher direkt mit dem IL-1 um die Bindung am IL-1RI konkurriert. Canakinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welche selektiv IL-1 $\beta$  blockiert. Rilonacept ist ein dimeres Fusionsprotein, welches mit hoher Affinität an IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-1Ra bindet. Allen gemeinsam ist die Unterbrechung der Signaltransduktion. Abbildung entnommen aus (58).

Die Grundversorgung der Patienten wird häufig durch die Fachbereiche Pädiatrie und pädiatrische und/oder internistische Rheumatologie sichergestellt. Durch die vielen potenziellen Organmanifestationen umfasst die Behandlung der CAPS-Patienten weitere Fachdisziplinen wie beispielsweise Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Ophthalmologie und Nephrologie (59). Die Krankheitsaktivität kann durch klinische Untersuchungen, Kontrolle der Entzündungsparameter (wie C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und

Serum Amyloid A (SAA)) sowie durch Patiententagebücher erfasst werden. Die regelmäßige Erfassung der Krankheitsaktivität ist wichtig, um gegebenenfalls die Therapie anzupassen und somit schwerwiegende Organschädigungen zu verhindern („treat-to-target-Strategien“) (60).

## **1.3 Evidenzbasierte Medizin**

### **1.3.1 Definition**

Der amerikanisch-kanadische Arzt David L. Sackett gilt als Mitbegründer der evidenzbasierten Medizin (EbM). Er und seine Kollegen haben 1996 im British Medical Journal folgende Definition veröffentlicht: „EbM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung.“ (Zitat ins Deutsche übersetzt (61; 62)). Laut Sackett et al. ist die EbM nicht auf randomisierte kontrollierte Studien (=Randomized Controlled Trials (RCTs)) und Metaanalysen begrenzt: „Falls keine kontrollierte Studie für die besondere Situation unseres Patienten durchgeführt werde, müssen wir die nächstbeste externe Evidenz finden und berücksichtigen“ (Zitat ins Deutsche übersetzt (61; 62)). Dies ist insbesondere im Hinblick auf seltene Erkrankungen von großer Bedeutung, da die entsprechenden qualitativ-hochwertigen Studien, wie RCTs, hier oft fehlen und auf das internationale Expertenwissen als bestmögliche Evidenz zurückgegriffen werden muss.

### **1.3.2 Entstehung**

Die Idee der EbM lässt sich bis ins 18. Jahrhundert zurückverfolgen. Die moderne EbM, wie sie heute verstanden und praktiziert wird, hat ihren Beginn 1972 mit der Erscheinung des Buches "Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services" des britischen Epidemiologen Professor Archie

Cochrane (63). Der Begriff als solcher wurde von Gordon Guyatt Anfang 1990 geprägt. Ein weiterer Mitbegründer der EbM ist der bereits erwähnte David L. Sackett mit seiner Veröffentlichung „Evidence based medicine: what it is and what it isn't“ aus dem Jahre 1996 (61).

In Deutschland wurde 1998 im Rahmen einer informellen Arbeitsgemeinschaft das „Deutsche Netzwerk EbM“ gegründet. Im Jahre 2000 wurde der Begriff „evidenzbasierte Leitlinien“ in das Sozialgesetzbuch (SGB V) aufgenommen, und damit wurden die Akteure des Gesundheitswesens zur Anwendung der evidenzbasierten Medizin landesweit gesetzlich verpflichtet. Das Deutsche Netzwerk EbM e.V. hat 20 Jahre nach seiner Gründung mittlerweile ca. 1.000 Mitglieder und entscheidenden Anteil an der Verbreitung und der steigenden Bedeutung der EbM im Behandlungsalltag in Deutschland (64).

#### **1.4 Fragestellung der Dissertation**

Nach den Entwicklungen der letzten 15 Jahre, einhergehend mit der Entdeckung des Pathomechanismus und besseren genetischen Testverfahren, werden immer mehr Patienten mit CAPS diagnostiziert. Gleichzeitig gibt es neue effektive pharmakologische Therapien, welche CAPS-Patienten vor krankheitsbedingten Organschäden bewahren können. Daher stellt sich die Frage, welche CAPS-Patienten zu welchem Zeitpunkt von welchen Therapien profitieren. Bisher gibt es weder eine Zusammenfassung der vorhandenen Daten noch eine Synthese der Evidenz. Die Therapieentscheidungen basieren zumeist auf den Erfahrungen des behandelnden Arztes und differieren somit innerhalb Deutschlands und Europas deutlich. Bis heute gibt es keine einheitlichen Therapiestandards oder Therapieempfehlungen zur Behandlung von CAPS in Deutschland, der EU oder weltweit. Deshalb sind die Ziele dieser Arbeit:

1. eine systematische Literaturrecherche zu a) Behandlung und b) Symptomen und Komplikationen der CAPS-Erkrankung in allen relevanten medizinischen Datenbanken durchzuführen und die gefundene Literatur mittels eigens

erstellter Bögen durch Experten hinsichtlich Validität und Evidenzklasse zu bewerten.

2. basierend auf der gefundenen und validen Literatur sowie des im Team vorhandenen Expertenwissens einen Entwurf der evidenzbasierten europäischen Therapieempfehlungen zu entwickeln.

3. ein Konsensustreffen mit den international führenden Experten für die CAPS-Erkrankung, autoinflammatorische Erkrankungen sowie methodischen Experten zu initiieren und den Entwurf der Therapieempfehlungen mittels Nominal Group Technique zu diskutieren und final darüber abzustimmen.

4. die Therapieempfehlungen zu veröffentlichen und damit der Fachwelt sowie der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.

Durch die erstmalige Entwicklung von evidenzbasierten europäischen Therapieempfehlungen für die monogenetische autoinflammatorische Erkrankung CAPS soll die Behandlung der betroffenen Menschen verbessert und europaweit einheitlich gestaltet werden.

Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 SHARE-Initiative**

#### **2.1.1 Gründung und Ziele**

Die im Jahre 2012 gegründete SHARE-Initiative wurde auf eine Laufzeit von 36 Monaten mit einer maximalen Fördersumme der Europäischen Union von 860.244 € angesetzt (Project Number 2011 1202, EU Health Programme 2008-2013). Die Laufzeit wurde anschließend bis Ende des Jahres 2015 verlängert. Das Hauptziel dieser Initiative war es, basierend auf systematischer Literaturrecherche und Expertenumfragen, minimale Standards für eine optimale Betreuung zu definieren und Therapieempfehlungen für die jeweiligen rheumatologischen Krankheitsbilder zu erstellen und europaweit zugänglich zu machen. Wie bei europäischen Projekten üblich, wurde die Arbeit in Work Packages (WP) aufgliedert. Insgesamt entstanden so acht internationale Arbeitsgruppen.

Die WP 1-3 befassten sich mit der allgemeinen Verwaltung und Organisation, der Verbreitung der Ergebnisse sowie der Evaluation des Projektes. Die Ziele der WP 4-8, wie vom SHARE-Konsortium veröffentlicht, sind in Tabelle 2 dargestellt (10). Das WP 4 (Leitung P. Dezoalezalova, Prag) beschäftigte sich mit der Identifizierung der besonderen Bedürfnisse für die optimale Behandlung in den einzelnen Ländern der EU, um minimale Behandlungsstandards zu erreichen. WP 6 (Leitung N. Ruperto, Genua) schaffte Plattformen zum Austausch von Informationen, Daten und Proben und die Verbindung zu bereits bestehenden Netzwerken und Projekten. Die Identifizierung der besten Vorgehensweise für die Zustimmung der Ethikkommissionen und zum Sammeln von Patientendaten und –proben war das Ziel des WP 7 (Leitung J. Kümmerle-Deschner, Tübingen). WP 8 (Leitung A. Martini, Genua) stellte die Einführung der besten Vorgehensweise für die Aus- und Weiterbildung der Beschäftigten der pädiatrischen Rheumatologie sicher.

Die vorliegende Arbeit war Teil des WP 5 unter der Leitung von Sebastiaan Vastert (Universitätsklinik Utrecht, Niederlande) mit dem Ziel, die beste Vorgehensweise für die Therapie der Patienten mit pädiatrischen

rheumatologischen Erkrankungen zu identifizieren und somit die Etablierung minimaler Behandlungsstandards zu erreichen. Zusammenfassend waren die Hauptziele, die Diagnostik und die Behandlung für Kinder und junge Erwachsene mit rheumatologischen Erkrankungen, wozu auch die CAPS-Erkrankung zählt, zu verbessern und europaweit zu kommunizieren und zu etablieren (10; 65).

**Tabelle 2: Ziele des europäischen SHARE-Projektes.**

In grau hinterlegt ist das Work Package 5. EU=European Union, PRD=Pediatric Rheumatic Diseases, SHARE=Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe, WP=Work Package. Tabelle entnommen und bearbeitet aus (10).

Identifying the specific needs for optimal care in PRD in each EU country in order to achieve minimum standards of care ( WP leader P. Dezoalova, Prague) <b>WP 4</b>	The goal is to identify the specific needs for optimal care in PRD in each EU country. Optimal care includes diagnosis, management of disease and providing both drug- and non-drug therapies. The country specific needs should be identified within 18 months after the start of the project.
Identifying best practices and establishing minimal standards of care for the treatment of patients suffering from PRD (WP leader B Vastert, Utrecht) <b>WP 5</b>	After completing a systematic literature review on treatment of PRD, the available evidence will be graded by organizing consensus meetings. The best practices identified should provide for minimal standards of care in the treatment of PRD throughout Europe
Establishing platforms for the exchange of information, data and samples and for linking the existing networks and projects. Ensuring a better foothold of PRD patients in both research and treatment (WP leader N Ruperto, Genoa) <b>WP 6</b>	A portal within the PReS site will link with existing registers, projects, etc. Simultaneously we will harmonize the way in which information is stored by providing for best practices and patient information. We will provide patients with knowledge on their diseases, treatment and research, provide access to patient specific networks including a platform for patients to express their views and provide feedback from parents on this project (via inclusion of patients in this project).
Identifying best practices for obtaining ethical consent and for data and sample collection in PRD (WP leader J Kummerle-Descher, Tubingen) <b>WP 7</b>	Identify best practices for obtaining ethical consent, data and sample collection. These actions are aimed at enforce the exchange of these data and samples between European centres and should increase the availability of data to facilitate performing large clinical studies more effectively.
Ensuring implementation of the best practices for training programmes on PRD healthcare professionals (WP leader A Martini, Genoa) <b>WP 8</b>	The goal is to disseminate up-to-date knowledge on PRD to healthcare professionals by providing a proposal for state of art postgraduate education. This proposal should be available at the end of the project.

## 2.1.2 Work Package 5

### 2.1.2.1 Eingeschlossene Erkrankungen

Das WP 5, mit dem Ziel die beste Vorgehensweise für die Behandlung pädiatrischer rheumatologischer Erkrankungen zu entwickeln, beinhaltete zu Beginn die vier Haupterkrankungen juvenile idiopathische Arthritis, juvenile Dermatomyositis, systemischer Lupus erythematodes und juvenile systemische Sklerodermie. Kurze Zeit später wurden die autoinflammatorischen Erkrankungen CAPS, TRAPS, MKD, FMF und das Blau Syndrom (juvenile Sarkoidose) in das Projekt inkludiert (65).

### 2.1.2.2 Vorgehensweise

Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag auf der Entwicklung der Therapieempfehlungen für die CAPS-Erkrankung.

Die 2004 erstmals von der European League Against Rheumatism (EULAR) mit dem Titel „EULAR standardised operating procedures (SOP) for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees“ (66) herausgegebenen Handlungsempfehlungen, unter anderem für die Erstellung von Therapieempfehlungen, bildeten die Grundlage der Methodik dieser Arbeit (überarbeitet 2014 (67)). Diese besagen, dass zu Beginn eines jeden Projektes die Bildung eines Expertenteams steht. Für jede eingeschlossene Erkrankung wurden zusätzlich zu den Experten, die Teil des SHARE-Konsortiums waren, nach definierten Kriterien die international führenden Experten für die jeweiligen Erkrankungen angefragt und zur Teilnahme an der Entwicklung der Therapieempfehlungen eingeladen. Folgende Qualitätskriterien mussten für die Aufnahme in das CAPS-Expertenteam erfüllt sein: 1. international führende Experten für autoinflammatorische Erkrankungen oder seltene Erkrankungen, 2. Experten aus mindestens drei unterschiedlichen europäischen Ländern, 3. klinische Tätigkeit im pädiatrischen und/oder adulten Bereich und 4. Forschungserfahrung auf dem jeweiligen Gebiet. Ergänzt wurde das Team durch Experten aus Nordamerika auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen sowie Experten für Methodik und Konsensusfindung.

Der Prozess gliederte sich, unter Verwendung der EULAR-SOPs (66; 67), in fünf große Teilschritte:

I. Die Durchführung einer systematischen Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken Pubmed und Excerpta Medica Database (EMBASE). Da es sich um Therapieempfehlungen handelt, wurde diese zusätzlich in der Cochrane Library durchgeführt.

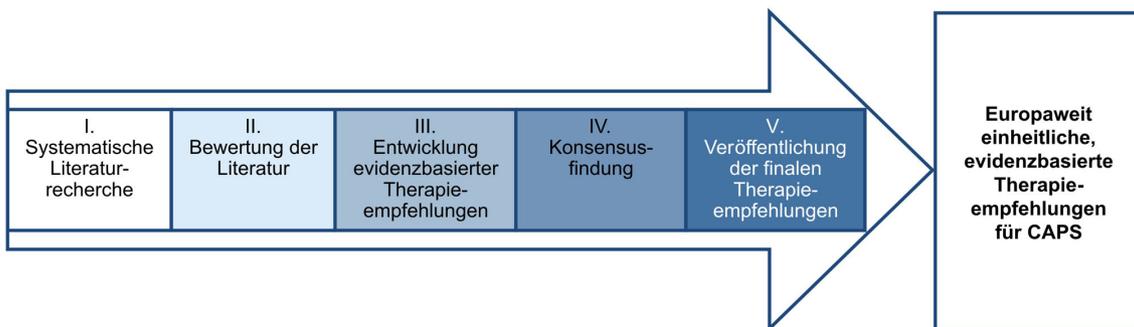
II. Die Bewertung der eingeschlossenen Literatur bezüglich Validität und Evidenzklasse erfolgte durch das CAPS-Expertenteam mittels eigens erstellter Bögen zur Datenextraktion.

III. Die Entwicklung evidenzbasierter Therapieempfehlungen für CAPS inklusive des Empfehlungsgrades (strenght of recommendations) für jede Empfehlung.

IV. Die Konsensusfindung mittels Nominal Group Technique (NGT) durch das CAPS-Expertenteam.

V. Die Veröffentlichung der finalen Therapieempfehlungen in einem europäischen Fachjournal.

Abbildung 7 zeigt die Vorgehensweise im Überblick.



**Abbildung 7: Die Teilschritte des Projektes.**

Im Pfeil sind die einzelnen Elemente der Arbeit auf dem Weg zum Ziel der europaweit einheitlichen, evidenzbasierten Therapieempfehlungen für CAPS dargestellt.

Anmerkung: Zur Vertiefung der Methodik und als Einführung in die evidenzbasierte Medizin hatte ich vom 10.-12.10.2013 die Gelegenheit am „29. Workshop Systematische Übersichtsarbeiten in der Medizin, Grundkurs in evidenzbasierter Medizin“ des deutschen Cochrane Zentrums in Freiburg teilzunehmen.

## 2.2 Systematische Literaturrecherche

### 2.2.1 Datenbanken und Suchstrategien

Die systematische Literaturrecherche wurde, wie in den EULAR-SOPs empfohlen, mittels der elektronischen Datenbanken Pubmed, EMBASE und der Cochrane Library am 20.06.2013 durchgeführt und durch eine weitere Person (Nienke ter Haar) validiert (66; 67). Die erarbeiteten Suchwörter für die

Durchführung der Literaturrecherche wurden vorab an das CAPS-Expertenteam verschickt und durch dieses ergänzt. Schlussendlich wurde nach allen Synonymen für CAPS, FCAS, MWS und CINCA/NOMID in den Feldern „Medical Subject Headings“ (MeSH) Terms (Thesaurus für Pubmed) und „Emtree Terms“ (Theaurus für EMBASE) und „Title/Abstract“ gesucht. Außerdem wurde eine Suche nach „autoinflammatory diseases“ und deren Synonymen durchgeführt. Zusätzlich wurde die Literaturliste der eingeschlossenen relevanten Artikel und Reviews manuell nach fehlender Literatur durchsucht. Die detaillierten Suchstrategien je Datenbank sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Detaillierte Suchstrategien pro Datenbank.**

Dargestellt ist die jeweilige Suchstrategie pro Datenbank für die systematische Literaturrecherche. AID=Autoinflammatory Diseases. Tabelle bereits veröffentlicht im Online Supplement in (51).

Datenbank	Suchstrategie
<b>Pubmed (CAPS)</b>	“cryopyrin associated periodic syndromes”[MeSH Terms] OR “Cryopyrin Associated Periodic Syndromes”[tiab] OR “Cryopyrin Associated Periodic Syndrome”[tiab] OR “Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndromes”[tiab] OR “Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndrome”[tiab] OR cryopyrinopath*[tiab] OR FCAS[tiab] OR “Familial Cold Autoinflammatory Syndrome”[tiab] OR “Familial Cold Urticaria”[tiab] OR MWS[tiab] OR “Muckle Wells Syndrome”[tiab] OR CINCA[tiab] OR (Chronic[tiab] AND Infantile[tiab] AND Neurological[tiab] AND Cutaneous[tiab] AND Articular[tiab]) OR NOMID[tiab] OR “Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease”[tiab] OR “Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease”[tiab]
<b>EMBASE (CAPS)</b>	'cinca syndrome'/exp OR 'muckle wells syndrome'/exp OR 'familial cold autoinflammatory syndrome'/exp OR 'cryopyrin associated periodic syndromes':ab,ti OR 'cryopyrin associated periodic syndrome':ab,ti OR 'cryopyrin associated periodic fever syndromes':ab,ti OR 'cryopyrin associated periodic fever syndrome':ab,ti OR cryopyrinopath*:ab,ti OR fcas:ab,ti OR 'familial cold autoinflammatory syndrome':ab,ti OR 'familial cold urticaria':ab,ti OR mws:ab,ti OR 'muckle wells syndrome':ab,ti OR cinca:ab,ti OR (chronic:ab,ti AND infantile:ab,ti AND neurological:ab,ti AND cutaneous:ab,ti AND articular:ab,ti) OR nomid:ab,ti OR 'neonatal onset multisystem inflammatory disease':ab,ti OR 'infantile onset multisystem inflammatory disease':ab,ti
<b>Cochrane (CAPS)</b>	MeSH descriptor: [Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes] explode all trees OR "Cryopyrin Associated Periodic Syndromes" or "Cryopyrin Associated Periodic Syndrome" or "Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndromes" or "Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndrome" or cryopyrinopath* or FCAS or "Familial Cold Autoinflammatory Syndrome" or "Familial Cold Urticaria" or MWS or "Muckle Wells Syndrome" or CINCA or (Chronic and Infantile and Neurological and Cutaneous and Articular) or NOMID or "Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease" or "Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease"(title/abstract)

**Tabelle 3: Detaillierte Suchstrategien pro Datenbank (Fortsetzung).**

Dargestellt ist die jeweilige Suchstrategie pro Datenbank für die systematische Literaturrecherche. AID=Autoinflammatory Diseases. Tabelle bereits veröffentlicht im Online Supplement in (51).

Datenbank	Suchstrategie
<b>Pubmed (AID)</b>	"Hereditary Autoinflammatory Diseases"[Mesh:NoExp] OR "autoinflammatory diseases"[tiab] OR "autoinflammatory syndromes"[tiab] OR "periodic fever syndromes"[tiab] OR "autoinflammatory disease"[tiab] OR "autoinflammatory syndrome"[tiab] OR "periodic fever syndrome"[tiab]
<b>EMBASE (AID)</b>	'autoinflammatory disease'/de OR 'hereditary periodic fever'/de OR 'autoinflammatory diseases':ab,ti OR 'autoinflammatory syndromes':ab,ti OR 'periodic fever syndromes':ab,ti OR 'autoinflammatory disease':ab,ti OR 'autoinflammatory syndrome':ab,ti OR 'periodic fever syndrome':ab,ti
<b>Cochrane (AID)</b>	MeSH descriptor: [Hereditary Autoinflammatory Diseases] this term only OR "autoinflammatory diseases" or "autoinflammatory syndromes" or "periodic fever syndromes" or "autoinflammatory disease" or "autoinflammatory syndrome" or "periodic fever syndrome"(title/abstract)

### 2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Suche wurde beschränkt auf Artikel in englischer Sprache und Veröffentlichungen nach dem Jahre 1970. Fallberichte, die weniger als zehn Patienten beinhalteten, Artikel ohne originale oder klinische Daten, sowie Meeting Abstracts wurden ausgeschlossen. Falls Patienten in mehr als einem Artikel beschrieben wurden, wurde nur die neue, relevante Information eingeschlossen.

### 2.2.3 Selektion der relevanten Publikationen

Die Trefferliste wurde von zwei unabhängigen Personen (Nienke ter Haar (Universität Utrecht, Niederlande) und Marlen Oswald (Universität Tübingen)) zuerst einem Title/Abstract-Screening unterzogen und nachfolgend einer Volltextrecherche. Unter Supervision der Experten J. Kümmerle-Deschner (Universität Tübingen), S. Benseler (Universität Calgary, Kanada), J. Frenkel (Universität Utrecht, Niederlande) und M. Gattorno (G. Gaslini Institute, Genua, Italien) wurden die relevanten Artikel je nach Schwerpunkt in zwei Gruppen unterteilt, für die Entwicklung der Therapieempfehlungen zur Gruppe „Behandlung“ und für die Entwicklung der Diagnosekriterien zur Gruppe

„Symptome und Komplikationen“. Wenn eine Publikation beide Aspekte beinhaltete, wurde sie auch beiden Gruppen zugeteilt.

Diese Arbeit lieferte die systematische Literaturrecherche sowie die Bewertung der Literatur als Grundlage für die Entwicklung der Diagnosekriterien für CAPS. Die weitere Entwicklung der Diagnosekriterien war nicht Teil dieser Arbeit; vergleiche hierzu die 2016 im *Annals of the Rheumatic Diseases* veröffentlichte Publikation „Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)“ von J. Kummerle-Deschner et al. (51).

## **2.3 Bewertung der Literatur durch Experten**

### **2.3.1 Erstellung von Bögen zur Datenextraktion**

Um die Bewertung der Literatur hinsichtlich Validität und Evidenzklasse zu standardisieren sowie die Datenextraktion zu vereinheitlichen, wurden zwei Bögen erstellt, einer mit dem Schwerpunkt „Behandlung“ und der andere mit dem Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“. Die Bögen wurden, unter Beachtung der EULAR-SOPs, im Einklang mit den anderen autoinflammatorischen Erkrankungen erstellt und in drei Telefonkonferenzen durch die Experten J. Kummerle-Deschner (Universität Tübingen), J. Frenkel (Universität Utrecht, Niederlande) und I. Koné-Paut (Universität Paris-Süd, Frankreich) validiert (66; 67). Sie boten die Möglichkeit, die relevanten Daten aus den jeweiligen Publikationen zusammenzufassen, die Validität einzustufen und sie letztlich einer Evidenzklasse zuzuordnen.

Der Bogen „Behandlung“ beinhaltete einen Abschnitt mit den allgemeinen Informationen, wie Erstautor/Journal etc.; hier wurden auch die Validität sowie die Evidenzklasse angegeben. Im zweiten Abschnitt lag der Fokus auf den Merkmalen der Studienpopulation (Alter, Geschlecht, Ethnie, CAPS-Phänotyp) sowie Krankheitsaktivität, Endorganschäden, Lebensqualität und medikamentöse Behandlung. Im dritten Abschnitt erfolgte die Einschätzung der Experten über die Signifikanz und die Relevanz der Ergebnisse; außerdem enthielt er Platz für weitere Kommentare.

Der Bogen „Symptome und Komplikationen“ beinhaltete ebenso einen Abschnitt zu allgemeinen Informationen, Validität und Evidenzklasse, sowie Merkmale der Studienpopulation. Im nächsten Abschnitt wurden gezielt die Inzidenz möglicher Symptome, Folgeerkrankungen und Endorganschäden erfasst.

Nach einer Pilotphase, in der die Bögen zur Datenextraktion anhand von drei relevanten Publikationen getestet wurden, wurden sie jeweils in einer Microsoft® Word Version und einer Microsoft® Excel Version den bewertenden Experten zur Verfügung gestellt. Die Microsoft® Word Version der Bögen zur Datenextraktion zu „Behandlung“ und „Symptome und Komplikationen“ sind auf den folgenden Seiten abgebildet (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9).



DATA EXTRACTION SHEET TREATMENT -1			
<b>General information</b> <i>* See supplement for Validity and Category of Evidence Assessment</i>			Record no:
Title			
First author			
Journal		Year	
Study type			
Validity*	Valid / Not valid / Moderate	Cat. of evidence*	1A / 1B / 2A / 2B / 3 / 4
<b>Study Population Characteristics</b> <i>**if applicable</i>			
<b>Patient characteristics</b>			
N =	#patients**	#Controls**	
Ethnicity			#Males
			#Females
Mean age			#Children
#Families			
Inclusion criteria			
Exclusion criteria			
CAPS phenotype	<input type="checkbox"/> CINCA/NOMID <input type="checkbox"/> CINCA-MWS overlap <input type="checkbox"/> MWS <input type="checkbox"/> MWS-FCAS overlap <input type="checkbox"/> FCAS (select which ones, if possible: numbers per subtype)		
<b>Baseline disease activity</b> (select which ones, if possible, add scores/numbers)			
Activity Scores	<input type="checkbox"/> MWS-DAS, mean/median:..... <input type="checkbox"/> other disease activity score, mean/median.....		
Symptoms	<input type="checkbox"/> fever/systemic signs <input type="checkbox"/> meningitis/CNS <input type="checkbox"/> urticarial rash <input type="checkbox"/> ocular symptoms <input type="checkbox"/> gastrointestinal <input type="checkbox"/> musculoskeletal <input type="checkbox"/> hearing loss <input type="checkbox"/> pain <input type="checkbox"/> other.....		
Investigations	<input type="checkbox"/> CRP (mean/median): ..... <input type="checkbox"/> ESR:..... <input type="checkbox"/> SAA..... <input type="checkbox"/> spinal fluid (specify findings)..... <input type="checkbox"/> other biomarkers/investigations (specify) .....		
Damage	<input type="checkbox"/> mental retardation <input type="checkbox"/> visual loss <input type="checkbox"/> hearing loss <input type="checkbox"/> amyloidosis <input type="checkbox"/> other Damage.....		
Quality of life	<input type="checkbox"/> SF36 (baseline score)..... <input type="checkbox"/> HAQ/CHAQ ..... <input type="checkbox"/> FACIT..... <input type="checkbox"/> other score (specify) .....		
Mean disease duration		Other baseline info	

**Abbildung 8: Bogen zur Datenextraktion "Behandlung".**

Dargestellt ist die erste Seite des Bogens, der zur Datenextraktion sowie zur Bewertung der Literatur hinsichtlich Validität und Evidenzklasse mit dem Schwerpunkt "Behandlung" entwickelt wurde.



DATA EXTRACTION SHEET TREATMENT -2	
Research aim/ question	
Treatment medication	
Treatment stage	<input type="checkbox"/> During attacks <input type="checkbox"/> Maintenance
Comedication	
Dose adjustment	
Treatment duration	
Follow up duration	
Description primary outcome	
Descr. secondary outcome	
Results	
Effect on disease activity	
Effect on damage	
Quality of life	
Adverse events	
Conclusion/Discussion	
Conclusion/ discussion	
Comments	Results significant?  Results relevant?  Other comments:

**Abbildung 8: Bogen zur Datenextraktion "Behandlung" (Seite 2).**

Dargestellt ist die zweite Seite des Bogens, der zur Datenextraktion sowie zur Bewertung der Literatur hinsichtlich Validität und Evidenzklasse mit dem Schwerpunkt "Behandlung" entwickelt wurde.



**SUPPLEMENT 1: Validity Assessment Treatment**  
 Modified from „Study Quality Assessment Tools“ by the National Institutes of Health, Bethesda, USA  
<http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools>

**Table 1 VALIDITY (RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OR CONTROLLED STUDY WITHOUT RANDOMISATION)**

1	Was a method of randomisation described?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Randomisation performed but method not described clearly <input type="radio"/> No randomisation <input type="radio"/> Unknown
2	Was the treatment allocation concealed?	Yes / No / Unknown / NA (no RCT)
3	Were the groups similar at baseline regarding important prognostic indicators?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No, corrected in analysis <input type="radio"/> No, not corrected in analysis <input type="radio"/> Unknown
4	Were the groups, apart from the intervention, treated similarly?	Yes / No / Unknown
5	Were eligibility criteria specified?	Yes / No / Unknown
6	Was the outcome assessor blinded?	Yes / No / Unknown
7	Was the care provider blinded?	Yes / No / Unknown
8	Was the patient blinded?	Yes / No / Unknown
9	Was follow-up complete? (i.e. <20% loss to follow-up)	Yes / No / Unknown
10	Were point estimates and variability measures presented for the primary outcome?	Yes / No / Unknown
11	Did the analysis include an intention-to-treat analysis?	Yes / No / Unknown
Based on the above: <b>WAS THIS STUDY VALID?</b>		Yes / Moderate / No
Remarks:		

**Table 2 VALIDITY (COHORT STUDY WITHOUT CONTROL GROUP)**

1	Was the study group clearly defined?	Yes / No / Unknown
2	Was selection bias sufficiently prevented?	Yes / No / Unknown
3	Was exposition to treatment accurately measured?	Yes / No / Unknown
4	Were outcome measures clearly defined and accurately analyzed?	Yes / No / Unknown
5	Was outcome assessment blinded for exposition to treatment?	Yes / No / Unknown
6	Was the follow-up period sufficient to measure outcome?	Yes / No / Unknown
7	Was selective loss-to-follow-up sufficiently prevented?	Yes / No / Unknown
8	Were important confounders identified and corrected for?	Yes / No / Unknown
Based on the above: <b>WAS THIS STUDY VALID?</b>		Yes / Moderate / No
Remarks:		

**Abbildung 8: Bogen zur Datenextraktion "Behandlung" (Seite 3).**

Dargestellt ist die dritte Seite des Bogens, der zur Datenextraktion sowie zur Bewertung der Literatur hinsichtlich Validität und Evidenzklasse mit dem Schwerpunkt "Behandlung" entwickelt wurde.



Table 3 VALIDITY (CASE CONTROL STUDY)		
1	Was the patient group clearly defined?	Yes / No / Unknown
2	Was the control group clearly defined?	Yes / No / Unknown
3	Was selection bias sufficiently prevented?	Yes / No / Unknown
4	Was exposition to treatment accurately measured?	Yes / No / Unknown
5	Was exposition to treatment assessed blinded for disease status?	Yes / No / Unknown
6	Were important confounders identified and corrected for?	Yes / No / Unknown
Based on the above: <b>WAS THIS STUDY VALID?</b>		Yes / Moderate / No
Remarks:		

**SUPPLEMENT 2: Category of evidence**  
*EULAR standardized operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees, Ann. Rheum. Dis. 2004*

<b>1A</b>	From meta-analysis of randomised controlled trials
<b>1B</b>	From at least one randomised controlled trial
<b>2A</b>	From at least one controlled study without randomisation
<b>2B</b>	From at least one type of quasi-experimental study (prospective study without control group)
<b>3</b>	From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case-control studies (also retrospective cohort studies)
<b>4</b>	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

**Abbildung 8: Bogen zur Datenextraktion "Behandlung" (Seite 4).**

Dargestellt ist die vierte Seite des Bogens, der zur Datenextraktion sowie zur Bewertung der Literatur hinsichtlich Validität und Evidenzklasse mit dem Schwerpunkt "Behandlung" entwickelt wurde.



**DATA EXTRACTION SHEET SYMPTOMS&COMPLICATIONS**

<b>General information</b>		Record no:	
<i>* See supplement for Validity and Category of Evidence Assessment</i>			
<b>Title</b>			
<b>First author</b>			
<b>Journal</b>		<b>Year</b>	
<b>Study type</b>	<input type="checkbox"/> Case series (selected patients, single centre) <input type="checkbox"/> longitudinal retrospective study <input type="checkbox"/> longitudinal prospective study <input type="checkbox"/> cohort (randomly selected, multicentre, prospective)		
<b>Duration of follow-up</b>			
<b>Number of centres involved:</b>		<b>Origin of subjects enrolled (outpatients/ inpatients):</b>	
<b>Validity*</b>	Good/moderate/poor	<b>Cat. evidence*</b>	1A / 1B / 2A / 2B / 3 / 4

<b>Baseline Study Population Characteristics</b> <i>**if applicable</i>			
<b>N =</b>	<b>#patients**</b>	<b>#controls**</b>	
<b>Ethnicity</b>		<b>#males</b>	
		<b>#females</b>	
<b>Age</b>		<b># families</b>	
<b>In/exclusion criteria</b>			
<b>Disease duration</b>		<b>Baseline Disease Activity</b>	

<b>Incidence of symptoms&amp;sequelae</b>				
	<b>Disease activity</b>	<b>n</b>	<b>Damage</b>	<b>n</b>
Systemic signs/symptoms	Fever		Growth failure	
	Fatigue		Pubertal delay	
	Malaise			
	Irritability			
CNS	Headache		Elevated intracranial pressure/hydrocephalus	
	Meningitis		Mental retardation	
Ocular	Scleritis		Visual loss	
	Conjunctivitis			
	Uveitis			
	Papilledema			
Ear, nose, throat	Oral ulcers		Hearing loss	
Gastrointestinal	Abdominal pain			
	Diarrhea			
	Vomiting			
	Splenomegaly			
Musculoskeletal	Arthralgia		Destructive arthropathy	
	Arthritis		Osteoporosis	
	Myalgia			

**Abbildung 9: Bogen zur Datenextraktion "Symptome und Komplikationen".**

Dargestellt ist die erste Seite des Bogens, der zur Datenextraktion sowie zur Bewertung der Literatur hinsichtlich Validität und Evidenzklasse mit dem Schwerpunkt "Symptome und Komplikationen" entwickelt wurde.



Incidence of symptoms&sequelae				
	Disease activity	n	Damage	n
Skin	Rash			
	Urticarial rash			
Urogenital	Proteinuria		AA amyloidosis	
			In/subfertility	
Other (specify + n)			Mortality	

Conclusion/discussion	
Conclusion/discussion	

SUPPLEMENT 1: Validity Assessment Incidence		
<i>Adapted from: Users' Guides to Evidence-based Medicine JAMA, 1994;272(3):234-237</i>		
	YES	NO
Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?		
Were objective and unbiased case definition criteria used?		
Were patients randomly sampled?		
Was follow-up sufficiently long and complete?		
Was there adjustment for important prognostic factors?		
Final score		

SUPPLEMENT 2: Category of evidence	
<i>Modified from OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford Levels of Evidence 1". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <a href="http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025">http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025</a></i>	
1A	Meta-analysis with homogeneity of prospective cohort studies
1B	Prospective cohort study with good follow-up
2A	Meta-analysis (with homogeneity) of 2b and better studies
2B	Retrospective cohort study, or poor follow-up
3	Non-consecutive cohort study, or very limited population
4	Case-series or superseded reference standards

**Abbildung 9: Bogen zur Datenextraktion "Symptome und Komplikationen" (Seite 2).**

Dargestellt ist die zweite Seite des Bogens, der zur Datenextraktion sowie zur Bewertung der Literatur hinsichtlich Validität und Evidenzklasse mit dem Schwerpunkt "Symptome und Komplikationen" entwickelt wurde.

### 2.3.1.1 Bewertungskriterium Validität

Innere Validität (=Glaubwürdigkeit) bezeichnet das Ausmaß, mit dem die Ergebnisse einer Studie die „wahren“ Effekte einer Intervention/Exposition wiedergeben, d. h. frei von systematischen Fehlern (Bias) sind. Die innere Validität beruht auf der Integrität des Studiendesigns und ist Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Studienergebnisse in der Routineversorgung. Die externe Validität (=Übertragbarkeit) beschreibt die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die Patienten in der Routineversorgung, d. h. auf Patienten, die nicht an der Studie teilgenommen haben (68).

Um die Validität von therapeutischen Studien wie RCTs, Kohortenstudien ohne Kontrollgruppen und Fall-Kontroll-Studien zu erfassen, wurden die etablierten „Study Quality Assessment Tools“, veröffentlicht durch die „National Institutes of Health, Bethesda, USA“, als Vorlage verwendet und entsprechend modifiziert (69). Es gab die Unterscheidung in valide, moderate und nicht valide Studien. Um die Validität der Studien mit dem Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“ zu bewerten, wurden die Empfehlungen von Laupacis et al. entsprechend angepasst (70). Die detaillierten Inhalte sind den oben stehenden Bögen zur Datenextraktion zu entnehmen.

### 2.3.1.2 Bewertungskriterium Evidenzklasse

Um die Qualität von klinischen Studien zu bewerten, gibt es die Einteilung in Evidenzklassen. Für die Bestimmung der Evidenzklasse der eingeschlossenen Studien mit dem Schwerpunkt „Behandlung“ wurde die Einteilung in Evidenzklassen aus den EULAR-SOPs entnommen (66). Diese ist in Tabelle 4 dargestellt. Die bestmögliche Evidenzklasse 1A basiert auf Metaanalysen von RCTs, die Evidenzklasse 1B auf mindestens einer RCT, Evidenzklasse 2A auf nicht-randomisierten Interventionsstudien, Evidenzklasse 2B auf quasi-experimentellen Studien, Evidenzklasse 3 auf nicht-experimentellen Studien wie z. B. Fall-Kontrollstudien und Evidenzklasse 4 auf Expertenmeinungen.

**Tabelle 4: Evidenzklassen der European League Against Rheumatism.**

Evidenzklassen für Studien mit dem Schwerpunkt "Behandlung". Tabelle entnommen aus (66).

Category	Evidence
1A	From meta-analysis of randomised controlled trials
1B	From at least one randomised controlled trial
2A	From at least one controlled study without randomisation
2B	From at least one type of quasi-experimental study
3	From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, or case-control studies
4	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Für die Bewertung der Evidenzklasse der Studien mit dem Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“ diente die von Phillips et al. veröffentlichte Tabelle des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) – Levels of Evidence (March 2009) als Grundlage (71). Diese beschreibt die Evidenzklasse speziell für Studien zu Differentialdiagnose und Symptomprävalenz. Die detaillierte Einteilung ist in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Evidenzklassen des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.**

Vereinfachte Version des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) – Levels of Evidence (March 2009) für Studien zu Differentialdiagnose und Symptomprävalenz, Tabelle entnommen und bearbeitet aus (71).

Category	Evidence
1A	Meta-analysis with homogeneity of prospective cohort studies
1B	Prospective cohort study with good follow-up
2A	Meta-analysis (with homogeneity) of 2b and better studies
2B	Retrospective cohort study, or poor follow-up
3	Non-consecutive cohort study, or very limited population
4	Case-series or superseded reference standards

### 2.3.2 Expertenteam für Bewertung

Um die identifizierte Literatur entsprechend auf Validität und Evidenzklasse wie oben beschrieben zu bewerten, wurde aus dem CAPS-Expertenteam ein

fünfköpfiges Komitee berufen. Aufgrund ihrer klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungen wurden die pädiatrischen Rheumatologen Michael Hofer (Universität Lausanne, Schweiz) und Isabelle Koné-Paut (Universität Paris-Süd, Frankreich) für die Bewertung der Literatur mit dem Schwerpunkt „Behandlung“, sowie Luca Cantarini (Universität Siena, Italien), Marco Gattorno (G. Gaslini Institute, Genua, Italien) und Jasmin Kümmerle-Deschner (Universität Tübingen, Deutschland) für die Bewertung der Literatur zu „Symptome und Komplikationen“ ausgewählt. Jeder eingeschlossene Artikel wurde unabhängig von zwei Experten bewertet. Falls Uneinigkeit bezüglich Validität oder Evidenzklasse zwischen den zwei Experten herrschte, wurde diese entweder durch Diskussion zwischen den beiden Experten oder durch eine weitere Bewertung der pädiatrischen Rheumatologen Susanne Benseler (Universität Calgary, Kanada) oder Jasmin Kümmerle-Deschner (Universität Tübingen, Deutschland) gelöst.

## **2.4 Entwicklung der Therapieempfehlungen**

### **2.4.1 Erster Entwurf der Therapieempfehlungen**

Basierend auf der als valide bewerteten Literatur wurde der aktuelle Stand der Wissenschaft zur Behandlung von CAPS zusammengefasst. Diese Zusammenfassung diente als ein Grundpfeiler für die weitere Entwicklung der Therapieempfehlungen. Als zweiter Grundpfeiler diente die im Team vorhandene klinische und wissenschaftliche Expertise, welche strukturiert zusammengetragen wurde. Ein Team, bestehend aus Jasmin Kümmerle-Deschner (Projektleitung, Universität Tübingen), Susanne Benseler (Epidemiologin für seltene Erkrankungen, Universität Calgary, Kanada), Iris Haug (SHARE-Koordinatorin, Universität Tübingen), und Marlen Oswald (Doktorandin, Universität Tübingen), sammelte mit Hilfe einer Mindmap Suchwörter, die in den späteren Therapieempfehlungen thematisch abgedeckt werden sollten, um die bestmögliche Behandlung für das gesamte Spektrum der CAPS-Erkrankung für alle Altersgruppen sicherzustellen. Nachfolgend

wurden daraus Empfehlungen formuliert und in zwei Kategorien gegliedert. Die Empfehlungen der Kategorie „allgemeine Grundsätze“ basierten hauptsächlich auf dem zusammengetragenen Expertenwissen. Die Empfehlungen der Kategorie „Behandlung von CAPS“ wurden größtenteils durch die valide Literatur belegt.

#### 2.4.2 Evidenzklasse und Empfehlungsgrad

Die Einteilung in Evidenzklassen basiert ausschließlich auf der systematischen Literaturrecherche; das vorhandene Expertenwissen wird hier nicht ausreichend berücksichtigt. Aus diesem Grund empfehlen die EULAR-SOPs, jeder Empfehlung zusätzlich den entsprechenden Empfehlungsgrad (=strength of recommendations) zuzuweisen. Die Graduierung jeder Empfehlung erfolgte in den vier Kategorien A bis D. Basierte eine Empfehlung beispielsweise auf der Evidenzklasse II, so wurde ihr der „Empfehlungsgrad B“ zugewiesen. In Tabelle 6 ist die detaillierte Einteilung in Empfehlungsgrade dargestellt (66). Jeder Empfehlung wurde zusätzlich durch die zugrunde liegende Literatur die entsprechende Evidenzklasse zugewiesen (vergleiche (vgl.) Tabelle 4 und Tabelle 5).

**Tabelle 6: Empfehlungsgrad (strength of recommendations).**

Tabelle entnommen aus (66).

<b>Strength</b>	<b>Directly based on</b>
A	Category I evidence
B	Category II evidence or extrapolated recommendations from category I evidence
C	Category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence
D	Category IV evidence or extrapolated recommendation from category II or III evidence

### 2.4.3 Expertenvotum durch erste Onlineumfrage

Unter Verwendung der von dem Unternehmen „SurveyMonkey™“ zur Verfügung gestellten Plattform wurde die Onlineumfrage am 24.02.2014 erstellt. Die erarbeiteten Empfehlungen wurden somit elektronisch an 20 CAPS-Experten aus acht europäischen Ländern, der Türkei, den USA und Israel verteilt, um ein erstes Meinungsbild sowie weitere Anregungen zu erhalten (detaillierte Angaben zum CAPS-Expertenteam siehe Tabelle 8 auf Seite 42). Die Experten wurden gebeten, innerhalb von zwei Wochen, jeweils ihre grundsätzliche Zustimmung („Agree“) oder Ablehnung („Disagree“) den vorgeschlagenen Empfehlungen gegenüber auszudrücken. Wenn die Empfehlung abgelehnt wurde, sollte dies begründet und eine Umformulierung der Empfehlung vorgeschlagen werden. In Abbildung 10 ist die erste Seite der Onlineumfrage exemplarisch abgebildet. Um die Experten zu unterstützen, wurden Übersichtstabellen mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft basierend auf der systematischen Literaturrecherche erstellt und zur Verfügung gestellt (siehe Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 ab Seite 50). Nach zwei Wochen wurden die Experten, die bis dahin noch nicht an der Onlineumfrage teilgenommen haben, nochmals persönlich angeschrieben und um Rückmeldung gebeten. Vorab wurde festgelegt, dass Empfehlungen nur dann akzeptiert werden, wenn sie mehr als 80 % Zustimmung unter den Experten erreichten. Anschließend wurden die Empfehlungen basierend auf den Kommentaren überarbeitet und dem Expertengremium während des nachfolgenden Konsensustreffens in Genua beziehungsweise (bzw.) durch eine zweite Onlineumfrage erneut zur Abstimmung präsentiert.

**SHARE CAPS**

Dear periodic fever expert,

You are about to see 15 propositions, divided over 2 pages. The survey on CAPS focuses on management of CAPS patients, including treatment and monitoring. The first page encompasses general principles of CAPS and its treatment, the second page includes specific questions on treatment and monitoring.

Please read these recommendations carefully and remind that they are based on a literature search/scoring. They are not supposed to represent your personal experience only. If you do not agree with a proposition, please specify why and suggest a different one or a rephrasing of the recommendation.

**General principles**

**\*1. CAPS is a spectrum of diseases which encompasses the mildest form FCAS, intermediate form MWS and the most severe form CINCA/NOMID and their overlaps (level of evidence 4).**

Agree

Disagree

Please specify why you disagree and how you would rephrase the proposition

**\*2. Management of CAPS patients should be guided by a multidisciplinary team in an autoinflammatory centre (level of evidence 4).**

Agree

Disagree

Please specify why you disagree and how you would rephrase the proposition

Abbildung 10: Onlineumfrage via "SurveyMonkey™".

Exemplarisch ist die erste Seite der Onlineumfrage via „SurveyMonkey™“ abgebildet.

## 2.5 Konsensusfindung

### 2.5.1 Konsensustreffen Genua, Italien

Vom 16.03.2014 bis zum 19.03.2014 fand in Genua (Italien) das erste SHARE-Konsensustreffen für evidenzbasierte Diagnose und Therapie von pädiatrischen rheumatologischen Erkrankungen statt. Als Teil dieses Kongresses erfolgte am

19.03.2014 das CAPS-Konsensustreffen, sowie nachfolgend die Konsensustreffen für die weiteren autoinflammatorischen Erkrankungen MKD und TRAPS.

Einer der meistbenutzten und anerkanntesten Methoden zur Konsensusfindung ist zusammen mit der Delphie Methode die Nominal Group Technique (NGT) (72). Basierend auf dem NGT Protokoll von Potter et al. (73) und unter der Supervision des renommierten Experten für Konsensusfindung Brian M. Feldman (The Hospital for Sick Children, Toronto, Kanada) wurden die Empfehlungen im CAPS-Expertenteam diskutiert. Dieses bestand aus 15 Kinder- und drei Erwachsenen-Rheumatologen. Zu Beginn wurden die Empfehlungen und Ergebnisse resultierend aus der ersten Onlineumfrage vorgestellt. Nachfolgend hatten alle Teilnehmer die Möglichkeit, ihre Ideen zu sammeln. Anschließend wurden diese der Gruppe mitgeteilt, und in einer weiteren Runde folgte die Gruppendiskussion darüber. Zuletzt fand zu jeder resultierenden und gegebenenfalls abgeänderten Empfehlung ein abschließendes Expertenvotum statt. Wie zu Beginn des Prozesses festgelegt, wurden diese als zukünftige Therapieempfehlungen akzeptiert, wenn mehr als 80 % Zustimmung unter den Experten erreicht wurde. Die Vorgehensweise mittels Nominal Group Technique Protokoll ist in Tabelle 7 zu sehen.

**Tabelle 7: Nominal Group Technique Protokoll.**

Tabelle entnommen aus (73).

<b>Nominal Group Technique Protocol</b>	
1.	Introduction and explanation
2.	Silent generation of ideas
3.	Sharing ideas
4.	Group discussion/clarifying
5.	Voting and ranking

### **2.5.2 Konsensusfindung durch zweite Onlineumfrage**

Einige Empfehlungen konnten während des Konsenustreffens nicht diskutiert werden. Diese wurden nach dem Treffen mit Hilfe einer zweigeteilten Onlineumfrage (SurveyMonkey™) an die Experten verschickt. Bei dem ersten Teil der Umfrage gab es analog zur NGT die Möglichkeit, eigene Ideen oder Vorschläge zur Umformulierung der Empfehlung mittels Kommentarfunktion einzubringen. Zusätzlich sollte die prinzipielle Zustimmung oder Ablehnung ausgedrückt werden. Nachfolgend wurden die Empfehlungen entsprechend überarbeitet und als zweiter Teil der Onlineumfrage verschickt. Nun erfolgte analog zum fünften Schritt des NGT Protokolls die finale Abstimmung über die vorgeschlagenen Empfehlungen. Wie zu Beginn des Prozesses festgelegt, wurden diese als zukünftige Therapieempfehlungen akzeptiert, wenn mehr als 80 % Zustimmung unter den Experten erreicht wurde.

## **2.6 Finale Therapieempfehlungen**

Die resultierenden finalen Therapieempfehlungen für CAPS wurden zusammen mit den Therapieempfehlungen für die autoinflammatorischen Erkrankungen TRAPS und MKD im Journal „Annals of the Rheumatic Diseases“ mit dem Titel „Recommendations for the management of autoinflammatory diseases“ im Jahre 2015 veröffentlicht und so der Öffentlichkeit zugänglich gemacht (74).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 SHARE-Initiative

Alle angeschriebenen Experten folgten der Einladung zur Teilnahme am Entwicklungsprozess der Therapieempfehlungen. Somit bestand das internationale CAPS-Expertenteam aus insgesamt 21 Experten für pädiatrische oder adulte Rheumatologie, Immunologie, Innere Medizin und Nephrologie. Drei weitere Experten unterstützten das Team durch ihre methodische Expertise im Bereich der Konsensusfindung sowie der Epidemiologie seltener Erkrankungen. Insgesamt waren elf Mitglieder des SHARE-Konsortiums im CAPS-Expertenteam vertreten. Für die Bewertung der Literatur wurde ein sechsköpfiges Team gebildet. Die geografische Verteilung der teilnehmenden Experten aus Europa und weltweit ist in Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11: CAPS-Experten in Europa und weltweit.**

Die Zahl im blauen Pfeil zeigt jeweils die Anzahl an Experten pro Land an. Bildquelle, bearbeitet und entnommen aus (75).

Die detaillierten Angaben zu den Experten (Herkunftsland, Fachrichtung, Altersgruppe) und deren jeweilige Teilhabe am Projekt ist in Tabelle 8 für die CAPS-Experten und in Tabelle 9 für die Methodik-Experten aufgeführt. Beide Onlineumfragen erzielten eine Rücklaufquote von 100 %.

**Tabelle 8: Detaillierte Übersicht über das CAPS-Expertenteam.**

Die involvierten CAPS-Experten und deren Beteiligung an den jeweiligen Projektstufen. Bew. d. Lit.=Bewertung der Literatur, KT=Konsensustreffen, OU=Onlineumfrage, \* Teil des SHARE-Konsortiums.

CAPS- Experte	Land	Fachrichtung	Alters- gruppe	Bew. d. Lit.	1. OU	KT	2. OU
J. Kuemmerle- Deschner *	Deutschland	Rheumatologie	päd	x	x	x	x
I. Kone-Paut *	Frankreich	Rheumatologie	päd	x	x	x	x
M. Gattorno *	Italien	Rheumatologie/ Immunologie	päd	x	x	x	x
M. Hofer	Schweiz	Rheumatologie	päd	x	x	x	x
L. Cantarini	Italien	Rheumatologie	päd	x	x	x	x
H. Lachmann	England	Nephrologie	adult		x	x	x
P. Brogan *	England	Rheumatologie	päd		x	x	x
G. Grateau	Frankreich	Innere Medizin/ Rheumatologie	adult		x		x
J. Frenkel *	Niederlande	Rheumatologie	päd		x	x	x
C. Galeotti	Frankreich	Rheumatologie	päd		x		x
A. Simon	Niederlande	Innere Medizin	adult		x	x	x
J. Anton *	Spanien	Rheumatologie	päd		x	x	x
S. Ozen *	Türkei	Nephrologie	päd		x	x	x
V. Hentgen *	Frankreich	Rheumatologie	päd		x	x	x
T. Kallinich	Deutschland	Pneumologie/ Immunologie	päd		x	x	x
K. Barron	USA	Innere Medizin/ Infektiologie	adult/ päd		x		x
H. Ozdogan	Türkei	Rheumatologie	adult		x	x	x
Y. Uziel	Israel	Rheumatologie	päd		x	x	x
C. Wouters *	Belgien	Rheumatologie	päd		x	x	x
S. Vastert *	Niederlande	Immunologie	päd		x	x	x
R. Russo	Argentinien	Rheumatologie/ Immunologie	päd			x	

**Tabelle 9: Detaillierte Übersicht über das Methodik-Expertenteam.**

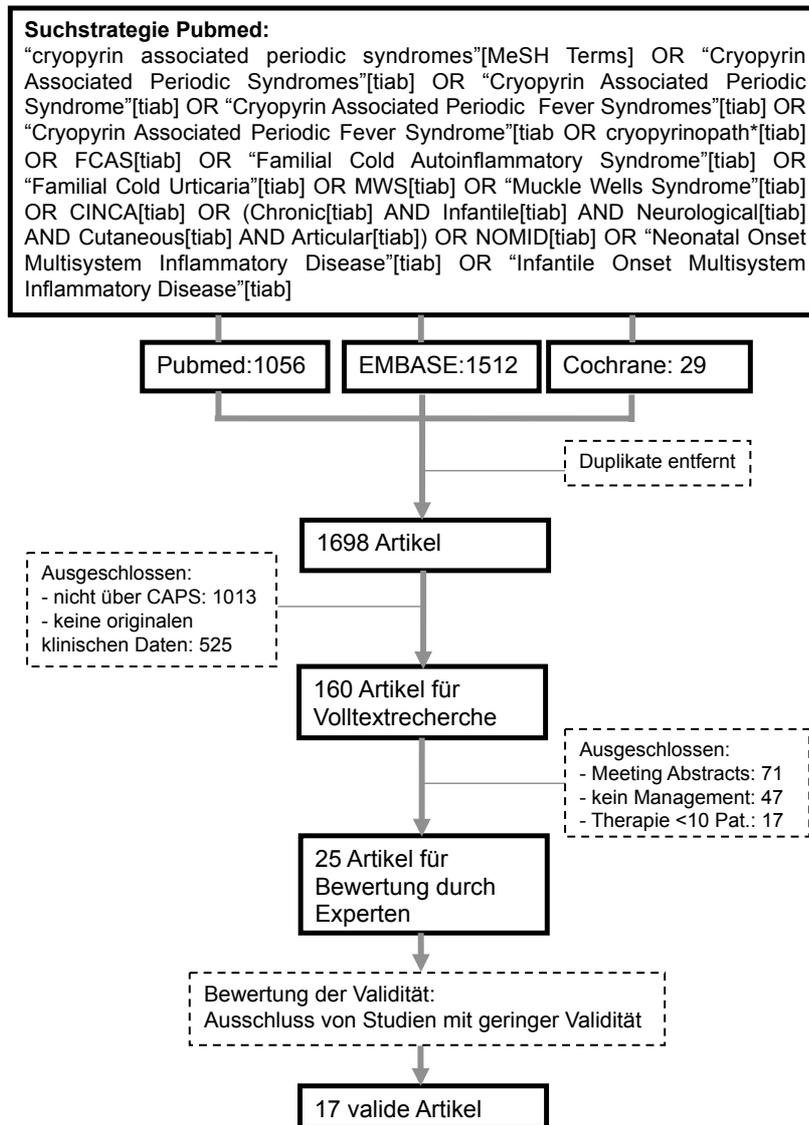
Die involvierten Methodik-Experten und deren Beteiligung an den jeweiligen Projektstufen. Bew. d. Lit.=Bewertung der Literatur, KT=Konsensustreffen, OU=Onlineumfrage, \* Teil des SHARE-Konsortiums.

Methodik-Experte	Land	Fachrichtung	Altersgruppe	Bew. d. Lit.	1. OU	KT	2. OU
S. Benseler	Kanada	Rheumatologie	päd	x			
B. Feldmann	Kanada	Rheumatologie	päd			x	
N. Wulffraat *	Niederlande	Rheumatologie	päd			x	

### 3.2 Systematische Literaturrecherche

Die systematische Literatursuche ergab in der Datenbank Pubmed 1056 Treffer, in EMBASE 1512 Treffer und in der Cochrane Library 29 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten ergaben sich insgesamt 1698 einzelne Artikel. Nach der Durchsicht der Publikationstitel und zugehörigen Abstracts waren 1013 Artikel nicht die CAPS-Erkrankung betreffend. Diese hohe Zahl kam zustande, da auch nach allen Abkürzungen für CAPS (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) gesucht wurde. Diese Abkürzungen ergaben dann auch Treffer für andere Erkrankungen wie beispielsweise das Mallory-Weiss-Syndrom. Des Weiteren wurden 525 Artikel ausgeschlossen, da sie keine relevanten oder originalen klinischen Daten enthielten. Somit wurden 160 Publikationen für die Volltextrecherche identifiziert. Davon waren 71 Meeting Abstracts und wurden entsprechend der Vorgabe ausgeschlossen. Die Volltextrecherche der noch verbleibenden 89 Publikationen wurde zum einen mit dem Schwerpunkt „Behandlung“ und zum anderen mit dem Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“ durchgeführt. Die detaillierte Liste mit den Literaturangaben der 89 Artikel ist im Anhang aufgeführt (siehe Seite 112).

Nicht dem Schwerpunkt „Behandlung“ zuzuordnen waren 47 Artikel; sie wurden nachfolgend ausgeschlossen. 17 weitere wurden ausgeschlossen, da weniger als 10 Patienten beschrieben wurden. Somit wurden insgesamt 25 Artikel den Schwerpunkt „Behandlung“ betreffend als Grundlage für die Entstehung der evidenzbasierten Therapieempfehlungen identifiziert und für die Bewertung durch die Experten eingeschlossen. Die Übersicht über die Suchstrategie und das Ergebnis der Literatursuche ist in Abbildung 12 dargestellt.

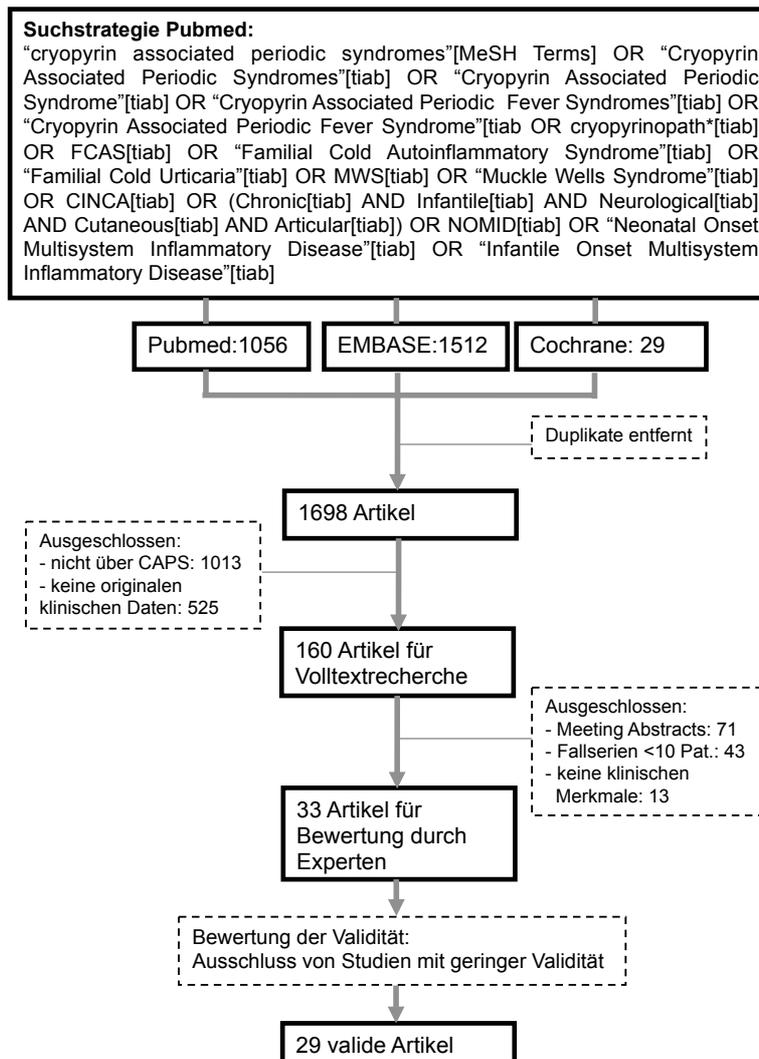


**Abbildung 12: Suchstrategie und Ergebnis systematische Literaturrecherche Schwerpunkt „Behandlung“.**

Suchstrategie für die Datenbank PubMed exemplarisch gezeigt, Abbildung in englischer Sprache bereits veröffentlicht im Online Supplement in (74).

Bei der Suche mit dem Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“ wurden 43 Artikel ausgeschlossen, da sie Fallserien mit weniger als 10 Patienten beinhalteten. 13 weitere wurden aufgrund der fehlenden klinischen Merkmale für CAPS ausgeschlossen. Insgesamt wurden somit 33 Publikationen mit dem Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“ identifiziert und für die

Bewertung durch die Experten eingeschlossen. Die Übersicht über die Suchstrategie und das Ergebnis der Literatursuche ist in Abbildung 13 dargestellt. Insgesamt zwölf Artikel enthielten relevante Inhalte beider Schwerpunkte und wurden somit auch beiden Gruppen zugeordnet.



**Abbildung 13: Suchstrategie und Ergebnis systematische Literaturrecherche Schwerpunkt "Symptome und Komplikationen".**

Suchstrategie für PubMed exemplarisch gezeigt, ähnliche Abbildung in englischer Sprache bereits veröffentlicht in (51).

### 3.3 Bewertung der Literatur durch Experten

#### 3.3.1 Validität und Evidenzklasse Schwerpunkt „Behandlung“

Von den 25 Artikeln erfüllten 17 Publikationen die Validitätsstandards (vgl. Bewertungskriterium Validität auf Seite 33) und dienten als Grundlage für die Entstehung der evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Diese sind in Tabelle 10 mit Autoren, Journal, Erscheinungsjahr, Quelle im Literaturverzeichnis sowie der durch die Experten vergebenen Evidenzklasse aufgeführt.

Die bestverfügbare Evidenz für Studien zur Behandlung von CAPS war die Evidenzklasse 1B (RCT). Die Evidenzklasse 1A war nicht verfügbar, da es keine Metaanalysen von RCTs für CAPS gibt. Insgesamt drei Studien erhielten die Evidenzklasse 1B, eine Studie die Evidenzklasse 2A (nicht-randomisierte Interventionsstudie), zwölf Studien und damit die meisten entsprachen der Evidenzklasse 2B (quasi-experimentelle Studie) und eine Studie die Evidenzklasse 3 (nicht-experimentelle Studie).

**Tabelle 10: Valide Studien zu „Behandlung“.**

Studien jeweils mit Autoren, Journal (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), Erscheinungsjahr, Quellenverweis im Literaturverzeichnis und Evidenzklasse. 1B=randomisierte kontrollierte Studie, 2A=nicht-randomisierte Interventionsstudie, 2B=quasi-experimentelle Studie, 3=nicht-experimentelle Studie.

<b>Autoren</b>	<b>Journal</b>	<b>Jahr</b>	<b>Quelle</b>	<b>Evidenz</b>
Koné-Paut et al.	Arthritis Res Ther	2011	(76)	<b>1B</b>
Lachmann et al.	N Engl J Med	2009	(56)	<b>1B</b>
Hoffman et al.	Arthritis Rheum	2008	(55)	<b>1B</b>
Goldbach-Mansky et al.	N Engl J Med	2006	(77)	<b>2A</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Res Ther	2013	(78)	<b>2B</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Rheum	2013	(45)	<b>2B</b>
Imagawa et al.	Clin Exp Rheumatol	2013	(79)	<b>2B</b>
Hoffman et al.	Clin Ther	2012	(80)	<b>2B</b>
Sibley et al.	Arthritis Rheum	2012	(81)	<b>2B</b>
Wittkowski et al.	Ann Rheum Dis	2011	(82)	<b>2B</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Ann Rheum Dis	2011	(54)	<b>2B</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Rheum	2011	(57)	<b>2B</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Res Ther	2011	(83)	<b>2B</b>
Lachmann et al.	J Exp Med	2009	(84)	<b>2B</b>

**Tabelle 10: Valide Studien zu „Behandlung“ (Fortsetzung).**

Studien jeweils mit Autoren, Journal (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), Erscheinungsjahr, Quellenverweis im Literaturverzeichnis und Evidenzklasse. 1B=randomisierte kontrollierte Studie, 2A=nicht-randomisierte Interventionsstudie, 2B=quasi-experimentelle Studie, 3=nicht-experimentelle Studie.

Autoren	Journal	Jahr	Quelle	Evidenz
Ross et al.	J Cutan Med Surg	2008	(85)	<b>2B</b>
Goldbach-Mansky et al.	Arthritis Rheum	2008	(53)	<b>2B</b>
Caorsi et al.	Arthritis Res Ther	2013	(86)	<b>3</b>

Sieben Publikationen wurden durch die Experten als moderat valide eingestuft. Eine weitere Studie wurde als nicht valide bewertet. Somit wurden insgesamt 8 Studien aufgrund ihrer nicht ausreichenden Validität für den weiteren Entstehungsprozess der Therapieempfehlungen ausgeschlossen. Die detaillierten Angaben hierzu sind in Tabelle 11 aufgeführt.

**Tabelle 11: Moderat valide und nicht valide Studien zu „Behandlung“.**

Studien jeweils mit Autoren, Journal (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), Erscheinungsjahr, Quellenverweis im Literaturverzeichnis und Evidenzklasse. mv=moderat valide, 2A=nicht-randomisierte Interventionsstudie, 2B=quasi-experimentelle Studie, 3=nicht-experimentelle Studie.

Autoren	Journal	Jahr	Quelle	Evidenz
Hoffman et al.	Lancet	2004	(52)	<b>2A, mv</b>
Gattorno et al.	Arthritis Rheum	2007	(87)	<b>2B, mv</b>
ter Haar et al.	Ann Rheum Dis	2013	(88)	<b>3, mv</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Res Ther	2011	(89)	<b>3, mv</b>
Neven et al.	Arthritis Rheum	2010	(90)	<b>3, mv</b>
Lepore et al.	J Pediatr	2010	(91)	<b>3, mv</b>
Leslie et al.	Arch Dermatol	2006	(92)	<b>3, mv</b>
Caroli et al.	Rheumatology (Oxford)	2007	(93)	<b>3, nicht valide</b>

### 3.3.2 Validität und Evidenzklasse Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“

Von den 33 Studien mit dem Schwerpunkt auf der klinischen Präsentation von CAPS erfüllten 29 die Validitätsstandards (vgl. Bewertungskriterium Validität auf

Seite 33). Die bestverfügbare Evidenz waren insgesamt 14 prospektive Kohortenstudien mit gutem Follow-up, welche der Evidenzklasse 1B entsprachen. Weitere 14 Studien wurden der Evidenzklasse 2B (retrospektive Kohortenstudie, oder schlechtes Follow-up) zugeteilt. Eine Studie erhielt die Evidenzklasse 3 (nicht-konsequente Kohortenstudie, oder sehr kleine Studienpopulation). Die validen Studien mit dem Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“ sind in Tabelle 12 mit Autoren, Journal, Erscheinungsjahr, Quelle im Literaturverzeichnis sowie der Evidenzklasse aufgeführt.

**Tabelle 12: Valide Studien zu „Symptome und Komplikationen“.**

Studien jeweils mit Autoren, Journal (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), Erscheinungsjahr, ausführlicher Quellevorweis im Literaturverzeichnis und Evidenzklasse. 1B=prospektive Kohortenstudie mit gutem Follow-up, 2B=retrospektive Kohortenstudie, oder schlechtes Follow-up, 3=nicht-konsequente Kohortenstudie, oder sehr kleine Studienpopulation.

Autoren	Journal	Jahr	Quelle	Evidenz
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Res Ther	2013	(78)	<b>1B</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Rheum	2013	(45)	<b>1B</b>
Koitschev et al.	Acta Otolaryngol	2012	(94)	<b>1B</b>
Sibley et al.	Arthritis Rheum	2012	(81)	<b>1B</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Rheum	2011	(57)	<b>1B</b>
Ahmadi et al.	Otolaryngol Head Neck Surg	2011	(95)	<b>1B</b>
Koné-Paut et al.	Arthritis Res Ther	2011	(76)	<b>1B</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Ann Rheum Dis	2011	(54)	<b>1B</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Res Ther	2011	(89)	<b>1B</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Rheum	2010	(96)	<b>1B</b>
Lepore et al.	J Pediatr	2010	(91)	<b>1B</b>
Neven et al.	Arthritis Rheum	2010	(90)	<b>1B</b>
Goldbach-Mansky et al.	N Engl J Med	2006	(77)	<b>1B</b>
Prieur et al.	Scand J Rheumatol	1987	(97)	<b>1B</b>
Kuemmerle-Deschner et al.	Arthritis Res Ther	2013	(49)	<b>2B</b>
Rowczenio et al.	Arthritis Res Ther	2013	(98)	<b>2B</b>
Tanaka et al.	Arthritis Rheum	2011	(99)	<b>2B</b>
Lainka et al.	Klin Padiatr	2010	(36)	<b>2B</b>
Hill et al.	Pediatr Radiol	2007	(48)	<b>2B</b>
Caroli et al.	Rheumatology (Oxford)	2007	(93)	<b>2B</b>
Leslie et al.	Arch Dermatol	2006	(92)	<b>2B</b>
Neven et al.	Blood	2004	(100)	<b>2B</b>
Arostegui et al.	Arthritis Rheum	2004	(101)	<b>2B</b>
Johnstone et al.	Ann Allergy Asthma Immunol	2003	(102)	<b>2B</b>

**Tabelle 12: Valide Studien zu „Symptome und Komplikationen“ (Fortsetzung).**

Studien jeweils mit Autoren, Journal (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), Erscheinungsjahr, ausführlicher Quellenverweis im Literaturverzeichnis und Evidenzklasse. 1B=prospektive Kohortenstudie mit gutem Follow-up, 2B=retrospektive Kohortenstudie, oder schlechtes Follow-up, 3=nicht-konsequente Kohortenstudie, oder sehr kleine Studienpopulation.

<b>Autoren</b>	<b>Journal</b>	<b>Jahr</b>	<b>Quelle</b>	<b>Evidenz</b>
Aksentijevich et al.	Arthritis Rheum	2002	(29)	<b>2B</b>
Dode et al.	Am J Hum Genet	2002	(103)	<b>2B</b>
Hoffman et al.	J Allergy Clin Immunol	2001	(44)	<b>2B</b>
Dollfus et al.	AMA Arch Ophthalmol	2000	(104)	<b>2B</b>
Kitley et al.	Neurology	2010	(105)	<b>3</b>

Ein Artikel wurde als moderat valide eingestuft. Weitere drei Publikationen erfüllten die Validitätsstandards nicht. Die detaillierten Angaben hierzu sind in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13: Moderat valide und nicht valide Studien zu „Symptome und Komplikationen“.**

Studien jeweils mit Autoren, Journal (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), Erscheinungsjahr, ausführlicher Quellenverweis im Literaturverzeichnis und Evidenzklasse. mv=moderat valide, 3=nicht-konsequente Kohortenstudie, oder sehr kleine Studienpopulation, 4=Fallserien oder abgelöste Standards.

<b>Autoren</b>	<b>Journal</b>	<b>Jahr</b>	<b>Quelle</b>	<b>Evidenz</b>
Haas et al.	Br J Dermatol	2004	(106)	<b>4, mv</b>
Stych et al.	Curr Med Res Opin	2008	(33)	<b>3, nicht valide</b>
Aganna et al.	Arthritis Rheum	2002	(107)	<b>3, nicht valide</b>
Weegerink et al.	Hear Res	2011	(108)	<b>4, nicht valide</b>

Diese Bewertung der Literatur, basierend auf der systematischen Literaturrecherche, diente als Grundlage für die Entwicklung von Diagnosekriterien für die CAPS-Erkrankung. Dies wurde nicht als Teil dieser Arbeit realisiert (vgl. Publikation Kuemmerle-Deschner et al. „Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)“ (51)).

### 3.4 Entwicklung der Therapieempfehlungen

#### 3.4.1 Aktueller Stand der Wissenschaft - valide Therapiestudien

Bei der systematischen Literaturrecherche mit nachfolgender Bewertung der Literatur durch die Experten wurden insgesamt drei RCTs (Evidenzklasse 1B) zu der Therapie mit IL-1-Inhibitoren bei CAPS identifiziert. Zur Verfügung standen zwei RCTs über den Wirkstoff Canakinumab und eine RCT über den Wirkstoff Rilonacept. Die bestmögliche Evidenz für die Therapie mit dem IL-1-Inhibitor Anakinra war eine nicht-randomisierte Interventionsstudie mit der Evidenzklasse 2A. Eine Zusammenfassung der zur Verfügung stehenden validen Therapiestudien ist in Tabelle 14 aufgeführt. Hier wurden alle Studien mit Evidenzklasse 2B oder höher nach Medikament und CAPS-Phänotyp sortiert dargestellt. Diese wurde den Experten als Hintergrundinformation für das Votum bei der Onlineumfrage zur Verfügung gestellt.

**Tabelle 14: Übersicht der relevanten Therapiestudien.**

Valide Therapiestudien nach Phänotyp und Evidenzklasse 2B und höher. LoE=level of evidence entsprechend der EULAR-Kriterien: 1B=randomisierte kontrollierte Studie, 2A=nicht-randomisierte Interventionsstudie, 2B=quasi-experimentelle Studie.

Medikament	Phänotyp	LoE	Referenzen
<b>Anakinra</b>	CINCA	<b>2A</b>	Goldbach-Mansky et al., N Engl J Med, 2006
	CINCA	2B	Wittkowski et al., Ann Rheum Dis, 2011; Sibley et al., Arthritis Rheum, 2012
	MWS	2B	Wittkowski et al., Ann Rheum Dis, 2011; Kuemmerle-Deschner et al., Arthritis Rheum, 2011; Kuemmerle-Deschner et al., Arthritis Res Ther, 2013; Kuemmerle-Deschner et al., Arthritis Rheum, 2013
	FCAS	2B	Ross et al, J. Cutan Med Surg, 2008
<b>Canakinumab</b>	MWS-CINCA und MWS	<b>1B</b>	Lachmann et al., N Engl J Med, 2009; Koné-Paut et al., Arthritis Res Ther, 2011
	CINCA	2B	Kuemmerle-Deschner et al., Ann Rheum Dis, 2011; Imagawa et al., Clin Exp Rheumatol, 2013
	MWS	2B	Wittkowski et al., Ann Rheum Dis, 2011; Kuemmerle-Deschner et al., Ann Rheum Dis, 2011; Imagawa et al., Clin Exp Rheumatol, 2013; Kuemmerle-Deschner et al., Arthritis Rheum, 2013; Kuemmerle-Deschner et al., Arthritis Res Ther 2013
	FCAS	2B	Kuemmerle-Deschner et al., Ann Rheum Dis, 2011

**Tabelle 14: Übersicht der relevanten Therapiestudien (Fortsetzung).**

Valide Therapiestudien nach Phänotyp und Evidenzklasse 2B und höher. LoE=level of evidence entsprechend der EULAR-Kriterien: 1B=randomisierte kontrollierte Studie, 2A=nicht-randomisierte Interventionsstudie, 2B=quasi-experimentelle Studie.

Medikament	Phänotyp	LoE	Referenzen
Rilonacept	MWS und FCAS	1B	Hoffman et al., Arthritis Rheum, 2008
	MWS	2B	Hoffman et al., Clin Ther, 2012
	FCAS	2B	Hoffman et al., Clin Ther, 2012; Goldbach-Mansky et al., Arthritis Rheum, 2008; Wittkowski et al., Ann Rheum Dis, 2011

Ein detaillierter Überblick über die Studienlage zu den jeweiligen Medikamenten ist in Tabelle 15 für Anakinra, in Tabelle 16 für Canakinumab und in Tabelle 17 für Rilonacept dargestellt. Diese zeigen jeweils neben der Evidenzklasse die Anzahl der Patienten, den CAPS-Phänotyp und die Dauer des Follow-ups, des Weiteren in Kurzform die Ergebnisse unterteilt in Krankheitsaktivität, mögliche Organschäden und die Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life (HRQoL)).

**Tabelle 15: Therapiestudien Anakinra.**

Therapiestudien mit LoE=Level of Evidence entsprechend der EULAR-Kriterien: 2A=nicht-randomisierte Interventionsstudie, 2B=quasi-experimentelle Studie. N=Anzahl der Patienten, \* identische Patienten.

Referenz	LoE	N	Phänotyp	Follow-up	Ergebnis
<i>Goldbach-Mansky et al., N Engl J Med, 2006</i>	2A	18	CINCA	24 Monate	<u>Krankheitsaktivität:</u> signifikante Verbesserung der Symptome und der Entzündungsmarker; Verbesserung der ZNS Symptome <u>Organschäden:</u> 6/18 Patienten Verbesserung des Hörens, 9/18 Hören stabil; bei alle Patienten Sehen stabil
<i>Sibley et al., Arthritis Rheum, 2012</i>	2B	26	CINCA	3-5 Jahre	<u>Krankheitsaktivität:</u> signifikante und anhaltende Verbesserung der Symptome und Entzündungsmarker, inklusive ZNS Marker, alle Patienten hatten eine systemische Remission, aber Rückfälle sind aufgetreten (oft bei Patienten mit Infektionen oder Stress) <u>Organschäden:</u> bei der Mehrheit der Patienten stoppte das Voranschreiten des Hörverlustes, Verbesserung des Hörens bei 30 %; Sehvermögen verbesserte oder stabilisierte sich bei den meisten Patienten, signifikante Anstieg der Knochenläsionen trotz Anakinra
<i>Wittkowski et al., Ann Rheum Dis, 2011</i>	2B	30	CINCA und MWS	18 Monate	<u>Krankheitsaktivität:</u> sofortiges Ansprechen auf Anakinra, signifikanter Rückgang der Entzündungsparameter nach 3 Monaten, während des Follow-ups hatten viele Patienten mindestens 1 erhöhten Entzündungsparameter
<i>Kuemmerle-Deschner et al., Arthritis Rheum, 2013</i>	2B	12*	MWS	Nicht verfügbar	<u>Organschäden:</u> 2 Patienten zeigten Verbesserung des Hörens, 9 Patienten stabil, und 1 Patient verschlechtertes Hören
<i>Kuemmerle-Deschner et al., Arthritis Res Ther 2013</i>	2B	12*	MWS	52 Monate (median)	<u>Krankheitsaktivität:</u> signifikanter Rückgang Krankheitsaktivität (MWS-DAS) und signifikanter Rückgang der Entzündungsparameter, Anstieg des S100A12, 9/12 in Remission
<i>Kuemmerle-Deschner et al., Arthritis Rheum, 2011</i>	2B	12*	MWS	11 Monate (median)	<u>Krankheitsaktivität:</u> signifikanter Rückgang der Symptome und Entzündungsparameter <u>Organschäden:</u> 1/2 Patienten mit Amyloidose ist diese verschwunden, bei 1/2 verbessert, Verbesserung des Hörens bei 2/10, Verschlechterung des Hörens bei 2/2 <u>HRQoL:</u> signifikante Verbesserung
<i>Ross et al, J. Cutan Med Surg, 2008</i>	2B	8	FCAS	16 Monate	<u>Krankheitsaktivität:</u> bei 8/8 sind die Symptome innerhalb <24h nach Gabe verschwunden und 7/8 hatten innerhalb <36h nach Absetzen einen Rückfall; Anakinra schütze alle Patienten vor Kälte-induzierten Symptomen

**Tabelle 16: Therapiestudien Canakinumab.**

Therapiestudien mit LoE=Level of Evidence entsprechend der EULAR-Kriterien: 1B=randomisierte kontrollierte Studie, 2B=quasi-experimentelle Studie. N=Anzahl der Patienten, \* identische Patienten.

Referenz	LoE	N	Phänotyp	Follow-up	Ergebnis
<i>Lachmann et al., N Engl J Med, 2009</i>	1B	35*	MWS-CINCA und MWS	48 Wochen	<u>Krankheitsaktivität:</u> signifikant höhere Anzahl an Patienten in Remission und signifikant niedrigere Entzündungsmarker verglichen mit der Placebogruppe. (gleiche Patienten wie in Kone-Paut 2011, hier Fokus Krankheitsaktivität)
<i>Koné-Paut et al., Arthritis Res Ther, 2011</i>	1B	35*	MWS-CINCA und MWS	48 Wochen	<u>HRQoL:</u> signifikante Verbesserung durch Therapie mit Canakinumab
<i>Kuemmerle-Deschner et al., Ann Rheum Dis, 2011</i>	2B	166	alle Phänotypen	2 Jahre	<u>Krankheitsaktivität:</u> kein Rückfall bei 90 % (von 141 Patienten) und Normalisierung der Entzündungsparameter <u>Organschäden:</u> Verbesserung der Nierenfunktion von 3/4 Patienten mit Amyloidose; Verbesserung der Audiogramme bei 13/63, Normalisierung bei 9/63, stabil bei 29/63, nicht verfügbar bei 12/63; Verbesserung der ophthalmologischen Veränderungen bei 6/22, Normalisierung bei 1/22, stabil bei 15/22
<i>Imagawa et al., Clin Exp Rheumatol, 2013</i>	2B	19	CINCA und MWS	24 Wochen	<u>Krankheitsaktivität:</u> komplette Remission bei 18/19 Patienten, ZNS Remission bei 5/12 CINCA Patienten
<i>Kuemmerle-Deschner et al., Arthritis Rheum, 2013</i>	2B	14*	MWS	Nicht verfügbar	<u>Organschäden:</u> 3/14 Patienten zeigten Verbesserung des Hörens, 11/14 Patienten stabil
<i>Kuemmerle-Deschner et al., Arthritis Res Ther 2013</i>	2B	14*	MWS	50 Monate (median)	<u>Krankheitsaktivität:</u> signifikanter Rückgang der Krankheitsaktivität (MWS-DAS) und signifikanter Rückgang der Entzündungsparameter, 13/14 in Remission.
<i>Wittkowski et al., Ann Rheum Dis, 2011</i>	2B	14	MWS	18 Monate	<u>Krankheitsaktivität:</u> gutes Ansprechen und signifikanter Rückgang der Entzündungsparameter, bei letztem Follow-up hatten 14 % erhöhte Mrp8/14 Werte; restliche Entzündungswerte waren normal

**Tabelle 17: Therapiestudien Rilonacept.**

Therapiestudien mit LoE=Level of Evidence entsprechend der EULAR-Kriterien: 1B=randomisierte kontrollierte Studie (RCT), 2B=quasi-experimentelle Studie.  
N=Anzahl der Patienten, \* identische Patienten, # inklusive 44 Patienten von der RCT von Hoffman et al., Arthritis Rheum, 2008.

Referenz	LoE	N	Phänotyp	Follow-up	Ergebnis
<i>Hoffman et al., Arthritis Rheum, 2008</i>	1B	44	MWS und FCAS	24 Wochen	<u>Krankheitsaktivität</u> : signifikante Abnahme der Symptome und Rückgang der Entzündungsmarker verglichen mit Placebo <u>HRQoL</u> : signifikante Abnahme der Einschränkungen im täglichen Leben verglichen mit Placebo
<i>Hoffman et al., Clin Ther, 2012</i>	2B	101#	MWS und FCAS	72 Wochen	<u>Krankheitsaktivität</u> : signifikante Reduktion der Symptome und Entzündungsmarker, anhaltendes Therapieansprechen nach 72 Wochen
<i>Goldbach-Mansky et al., Arthritis Rheum, 2008;</i>	2B	5*	FCAS	24 Monate	<u>Krankheitsaktivität</u> : Verbesserung der Symptome innerhalb von Tagen nach Gabe, signifikanter Rückgang der Entzündungsmarker
<i>Wittkowski et al., Ann Rheum Dis, 2011;</i>	2B	5*	FCAS	18 Monate	<u>Krankheitsaktivität</u> : Verbesserung der Symptome, Rückgang der Kälte-induzierten Attacken

### 3.4.2 Erster Entwurf der Therapieempfehlungen

Anmerkung: Aufgrund des internationalen Expertenteams wurden die Therapieempfehlungen in englischer Sprache entwickelt und verfasst. Um den Entstehungsprozess besser nachvollziehen zu können, werden diese im Folgenden in englischer Sprache aufgeführt. Die resultierenden finalen Therapieempfehlungen sind in deutscher Übersetzung aufgeführt.

Nach Durchsicht der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und deren Bewertung zeigte sich, dass die Therapieempfehlungen für CAPS in die zwei Kategorien „allgemeine Grundsätze“ und „Behandlung“ gegliedert werden können. Für die Kategorie „allgemeine Grundsätze“ wurden nachfolgend sechs Suchwörter und für die Kategorie „Behandlung“ neun Suchwörter erarbeitet. Die „allgemeinen Grundsätze“ sollten folgende Themenkomplexe abdecken: das klinische Spektrum der CAPS-Erkrankung; die Anbindung an autoinflammatorischen Zentren; das Arbeiten in multidisziplinären Teams; das Modell der partizipativen Entscheidungsfindung; die Behandlungsziele und die Häufigkeit der Monitoring-Untersuchungen. Die Mindmap für die Kategorie „allgemeine Grundsätze“ ist in Abbildung 14 dargestellt.

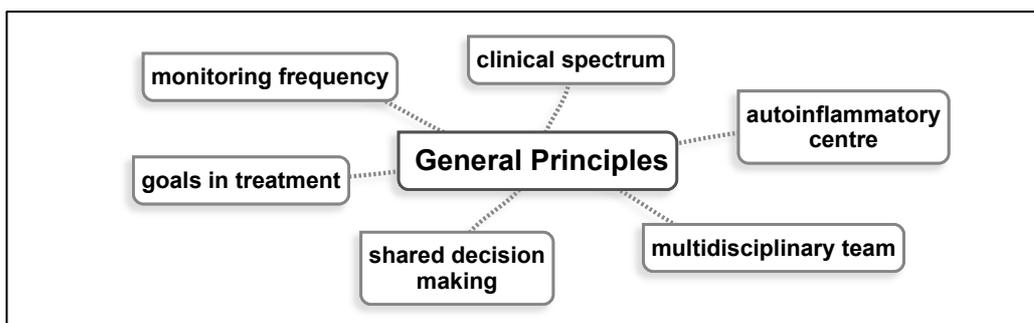
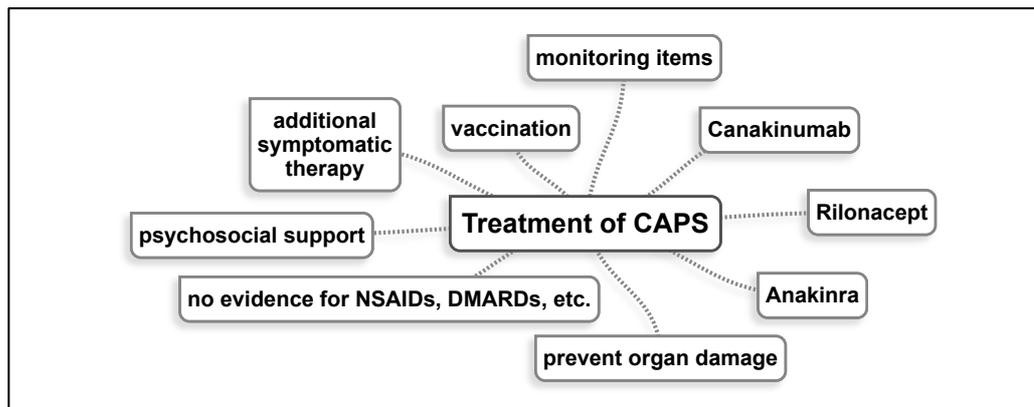


Abbildung 14: Mindmap „allgemeine Grundsätze“.

Begriffe zur Kategorie „allgemeine Grundsätze“.

Der Kategorie „Behandlung“ wurden folgende Themenkomplexe zugeordnet: die Behandlung mit den IL-1-Inhibitoren Canakinumab, Rilonacept und Anakinra; die fehlende Evidenz für den Nutzen von NSAIDs, DMARDs, etc. bei

der Behandlung von CAPS; die Prävention krankheits- oder therapiebedingter Organschäden; die Notwendigkeit psychosozialer Unterstützung für die Patienten und deren Umfeld; die zusätzliche symptomatische Therapie wie beispielsweise Physiotherapie; die Frage nach Impfungen vor und während der Therapie mit IL-1-Inhibitoren sowie die Bestandteile der Monitoring-Untersuchungen. Die Mindmap für die Kategorie „Behandlung“ ist in Abbildung 15 dargestellt.



**Abbildung 15: Mindmap „Behandlung“.**

Begriffe zur Kategorie „Behandlung“. NSAIDs=Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, DMARDs=Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs.

Nach intensiver Beratung der Experten und basierend auf den 17 validen Publikationen wurden aus den Suchwörtern jeweils prägnante Sätze formuliert. Somit entstanden sechs Empfehlungen in der Kategorie „allgemeine Grundsätze“ und weitere neun im Bereich „Behandlung“. Zu jeder Aussage wurde jeweils die Evidenzklasse und der Empfehlungsgrad hinzugefügt.

### 3.4.3 Expertenvotum durch erste Onlineumfrage

Die insgesamt 15 Empfehlungen wurden dem erweiterten Expertenteam zur Diskussion und ersten Abstimmung per Onlineumfrage zur Verfügung gestellt. Nach drei Wochen haben alle 20 Experten vollständig an der Umfrage teilgenommen, was einer Rücklaufquote von 100 % entsprach. Insgesamt

erreichten 14 der 15 Empfehlungen die nötige Zustimmung von über 80 %. Die Empfehlung zu den Bestandteilen der Monitoring-Untersuchungen und deren Häufigkeit erzielte nicht die nötige Zustimmung (siehe Tabelle 20). Die jeweilige Empfehlung mit Angabe der Evidenzklasse und Empfehlungsgrad sowie der Zustimmung in Prozent pro Empfehlung ist in Tabelle 18 für die Kategorie „allgemeine Grundsätze“ und in Tabelle 19 für die Kategorie „Behandlung“ dargestellt.

Hinweis zur Zulassung der IL-1-Inhibitoren in der EU und Nordamerika: der Onlineumfrage wurde eine entsprechende Übersicht über die Zulassung der einzelnen IL-1-Inhibitoren in Europa (durch die European Medicines Agency (EMA)) und in Nordamerika (durch die US Food and Drug Administration (FDA)) angefügt (siehe Tabelle 23 auf Seite 74). Das Medikament Riloncept hat keine Zulassung in der EU und wurde dennoch aufgrund der Studienlage in Empfehlung E8 empfohlen.

**Tabelle 18: Empfehlungen "allgemeine Grundsätze".**

Empfehlungen zur Kategorie "allgemeine Grundsätze" mit Angabe der LoE=Level of Evidenz und S=Strength of recommendations (Empfehlungsgrad), Agree=Zustimmung in %, HRQoL=Health-related quality of life.

	<b>Empfehlung</b>	<b>LoE</b>	<b>S</b>	<b>Agree</b>
E1	CAPS is a spectrum of diseases which encompasses the mildest form FCAS, intermediate form MWS and the most severe form CINCA/NOMID and their overlaps.	4	D	95 %
E2	Management of CAPS patients should be guided by a multidisciplinary team in an autoinflammatory centre.	4	D	85 %
E3	The multidisciplinary team should include physicians and allied health care providers and should include genetic counseling.	4	D	85 %
E4	The care of CAPS patients should include shared, patient and family centered, decision making with the multidisciplinary team.	4	D	90 %
E5	The goals in the treatment in CAPS include: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Early and rapid control of disease activity</li> <li>▶ Prevention of disease and treatment related damage</li> <li>▶ Enabling of participation, improvement of HRQoL.</li> </ul>	4	D	100 %
E6	CAPS patients should be monitored regularly to asses disease activity and damage, treatment efficacy and safety; treatment should be adjusted accordingly.	1B-2B	A-B	100 %

**Tabelle 19: Empfehlungen "Behandlung".**

Empfehlungen zur Kategorie "Behandlung" mit Angabe der LoE=Level of Evidenz und S=Strength of recommendations (Empfehlungsgrad), Agree=Zustimmung in %, NSAID=Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, DMARD=Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs.

	<b>Empfehlung</b>	<b>LoE</b>	<b>S</b>	<b>Agree</b>
E7	IL1 inhibition with Canakinumab is recommended for the whole spectrum of CAPS, for young children and adults.	1B-2B	A-B	85 %
E8	IL1 inhibition with Rilonacept is recommended for the mild and moderate phenotype of CAPS (FCAS and MWS) for older children and adults.	1B-2B	A-B	80 %
E9	IL1 inhibition with Anakinra is recommended for all phenotypes of CAPS for young children and adults.	2A-2B	B	95 %
E10	Early onset and long term IL-1 inhibition in patients with active disease is recommended to prevent organ damage.	2B	B	100 %
E11	There is no evidence for the efficacy of NSAID, DMARD, corticosteroids or non- anti-IL1-biologic therapy in CAPS.	3	C	85 %
E12	In patients with CAPS, additional symptomatic therapy (physiotherapy, orthopedic device, hearing aid) is recommended.	4	D	80 %
E13	In patients with CAPS, psychosocial support is recommended.	4	D	85 %
E14	Vaccination should be considered in CAPS patients: 1 prior to treatment: live vaccines 2 start with anti IL1-blockade therapy: dead vaccines 3 during anti-IL1 therapy: dead vaccines	4	D	1) 90 % 2) 90 % 3) 95 %
E15	Bestandteile der Monitoring-Untersuchungen und deren Häufigkeit siehe Tabelle 20.			

Die Abstimmung über die möglichen Bestandteile der Monitoring-Untersuchung und deren Häufigkeit erzielte keine ausreichende Zustimmung. Vorgeschlagen wurden folgende Untersuchungen: allgemeine körperliche Untersuchung, Untersuchung des muskuloskelettalen Systems, fokussierte neurologische, ophthalmologische und HNO-ärztliche Untersuchung. Zur Erfassung der Krankheitsaktivität wurden die Instrumente AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index), MWS-DAS (Muckle-Wells-Syndrom - Disease Activity Score) und DHAF (Daily Health Assessment Form) vorgeschlagen. Die Anwendung des C-HAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), die Erfassung der Auswirkung der Erkrankung auf die Teilhabe am öffentlichen Leben, die Lebensqualität sowie die kognitive Testung standen zur Auswahl. Über die Notwendigkeit folgender Laboruntersuchungen sollte abgestimmt werden: CRP, SAA, BSG, S100 Proteine, Urinuntersuchung auf Proteinurie sowie Liquordiagnostik (wenn indiziert). Bei den organspezifischen apparativen Untersuchungen standen Audiogramme (inklusive der hohen Frequenzen), Magnetresonanztomographie (MRT) sowie Röntgen des Skeletts zur

Verfügung. Zu jedem der oben genannten Bestandteile der Monitoring-Untersuchung sollte der passende Zeitpunkt angegeben werden. Zur Abstimmung standen folgende Zeitpunkte: nie, nur bei Diagnose, alle zwölf Monate, alle sechs Monate, alle drei Monate, nur wenn indiziert und zu einem anderen Zeitpunkt. Die detaillierten Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 20 dargestellt.

**Tabelle 20: Ergebnisse Onlineumfrage: Bestandteile der Monitoring-Untersuchungen und deren Häufigkeit.**

Ergebnisse der ersten Onlineumfrage zu den Bestandteilen der Monitoring-Untersuchungen sowie deren Häufigkeit in %. Timep.=timepoint, diag.=diagnosis, indicat.=indication, exam.=examination, AIDAI=Auto-Inflammatory Diseases Activity Index, MWS-DAS=Muckle-Wells-Syndrom-Disease Activity Score, DHAF=Daily Health Assessment Form, C-HAQ=Childhood Health Assessment Questionnaire, QoL=Quality of Life, freq=frequencies, MRI=Magnetic Resonance Imaging.

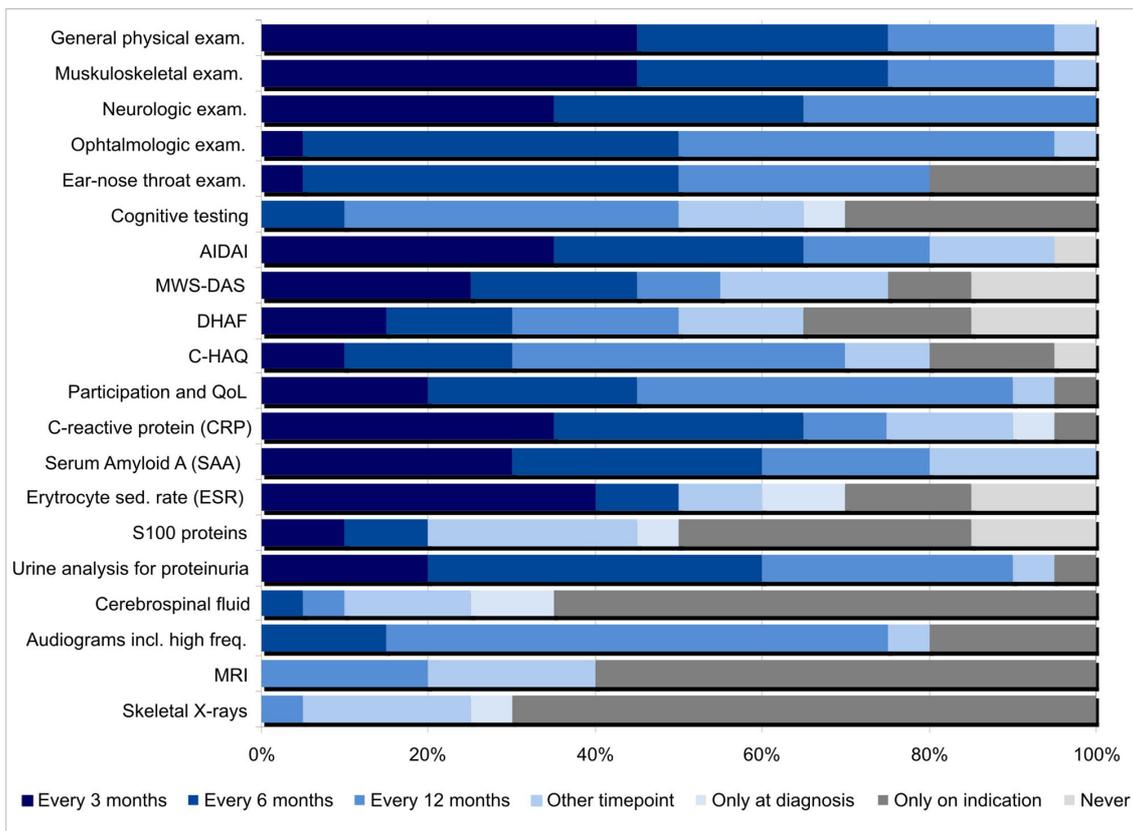
	Every 3 months	Every 6 months	Every 12 months	Other timep.	Only at diag.	Only on indicat.	Never
General physical exam.	45 %	30 %	20 %	5 %	0 %	0 %	0 %
Muskuloskeletal exam.	45 %	30 %	20 %	5 %	0 %	0 %	0 %
Neurologic exam.	35 %	30 %	35 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Ophthalmologic exam.	5 %	45 %	45 %	5 %	0 %	0 %	0 %
Ear-nose throat exam.	5 %	45 %	30 %	0 %	0 %	20 %	0 %
Cognitive testing	0 %	10 %	40 %	15 %	5 %	30 %	0 %
AIDAI	35 %	30 %	15 %	15 %	0 %	0 %	5 %
MWS-DAS	25 %	20 %	10 %	20 %	0 %	10 %	15 %
DHAF	15 %	15 %	20 %	15 %	0 %	20 %	15 %
C-HAQ	10 %	20 %	40 %	10 %	0 %	15 %	5 %
Participation and QoL	20 %	25 %	45 %	5 %	0 %	5 %	0 %
C-reactive protein (CRP)	35 %	30 %	10 %	15 %	5 %	5 %	0 %
Serum Amyloid A (SAA)	30 %	30 %	20 %	20 %	0 %	0 %	0 %

**Tabelle 20: Ergebnisse Onlineumfrage: Bestandteile der Monitoring-Untersuchungen und deren Häufigkeit (Fortsetzung).**

Ergebnisse der ersten Onlineumfrage zu den Bestandteilen der Monitoring-Untersuchungen sowie deren Häufigkeit in %. Timep.=timepoint, diag.=diagnosis, indicat.=indication, exam.=examination, AIDAI=Auto-Inflammatory Diseases Activity Index, MWS-DAS=Muckle-Wells-Syndrom-Disease Activity Score, DHAF=Daily Health Assessment Form, C-HAQ=Childhood Health Assessment Questionnaire, QoL=Quality of Life, freq=frequencies, MRI=Magnetic Resonance Imaging.

	Every 3 months	Every 6 months	Every 12 months	Other timep.	Only at diag.	Only on indicat.	Never
Erythrocyte sed. rate (ESR)	40 %	10 %	0 %	10 %	10 %	15 %	15 %
S100 proteins	10 %	10 %	0 %	25 %	5 %	35 %	15 %
Urine analysis for proteinuria	20 %	40 %	30 %	5 %	0 %	5 %	0 %
Cerebrospinal fluid	0 %	5 %	5 %	15 %	10 %	65 %	0 %
Audiograms incl. high freq.	0 %	15 %	60 %	5 %	0 %	20 %	0 %
MRI	0 %	0 %	20 %	20 %	0 %	60 %	0 %
Skeletal X-rays	0 %	0 %	5 %	20 %	5 %	70 %	0 %

Die Umfrage ergab vor allem kein eindeutiges Bild über die zeitlichen Intervalle für die unterschiedlichen Monitoring-Untersuchungen. Wenn man die Auswahlmöglichkeiten alle drei Monate, alle sechs Monate, alle zwölf Monate, zu einem anderen Zeitpunkt und nur bei Diagnose zusammennimmt, ergab sich für die Notwendigkeit der einzelnen Bestandteile folgendes Bild: allgemeine körperliche Untersuchung, Untersuchung des muskuloskelettalen Systems, fokussierte neurologische sowie ophthalmologische Untersuchung jeweils 100 %, HNO-ärztliche Untersuchung 80 %, kognitive Testung 70 %, AIDAI 95 %, MWS-DAS 75 %, DHAF 65 %, C-HAQ 80 %, Auswirkung der Erkrankung auf die Teilhabe am öffentlichen Leben 95 %, CRP 95 %, SAA 100 %, BSG 70 %, S100 Proteine 50 %, Urinuntersuchung auf Proteinurie 95 %, Liquordiagnostik 45%, Audiogramme (inklusive der hohen Frequenzen) 80 %, MRT 40 %, Röntgen des Skeletts 30 %. Die Ergebnisse sind in Abbildung 16 grafisch dargestellt.



**Abbildung 16: Grafische Darstellung der Ergebnisse zu den Bestandteilen der Monitoring-Untersuchungen und deren Häufigkeit.**

In Blauabstufungen dargestellt: grundsätzlicher Konsensus über die Notwendigkeit als Bestandteil der Monitoring-Untersuchung, in dunkelgrau dargestellt "nur bei Indikation", und in hellgrau "nie". Exam.=examination, AIDAI=Auto-Inflammatory Diseases Activity Index, MWS-DAS=Muckle-Wells-Syndrom-Disease Activity Score, DHAF=Daily Health Assessment Form, C-HAQ=Childhood Health Assessment Questionnaire, QoL=Quality of Life, freq=frequencies, MRI=Magnetic Resonance Imaging.

Die Ergebnisse der ersten Onlineumfrage lieferten eine sehr gute Grundlage für die ausführliche Diskussion dieser Punkte während des Konsensustreffens in Genua.

### 3.4.4 Überarbeitung der Therapieempfehlungen

Nachfolgend zu diesem ersten kritischen Expertenfeedback wurden die Formulierungen einiger Empfehlungen entsprechend den Kommentaren der Experten verändert bzw. angepasst. Die erste Empfehlung (E1), welche die CAPS-Erkrankung als Spektrum einer Erkrankung mit der mildesten Form FCAS, der mittelschweren Form MWS und der schwersten Form

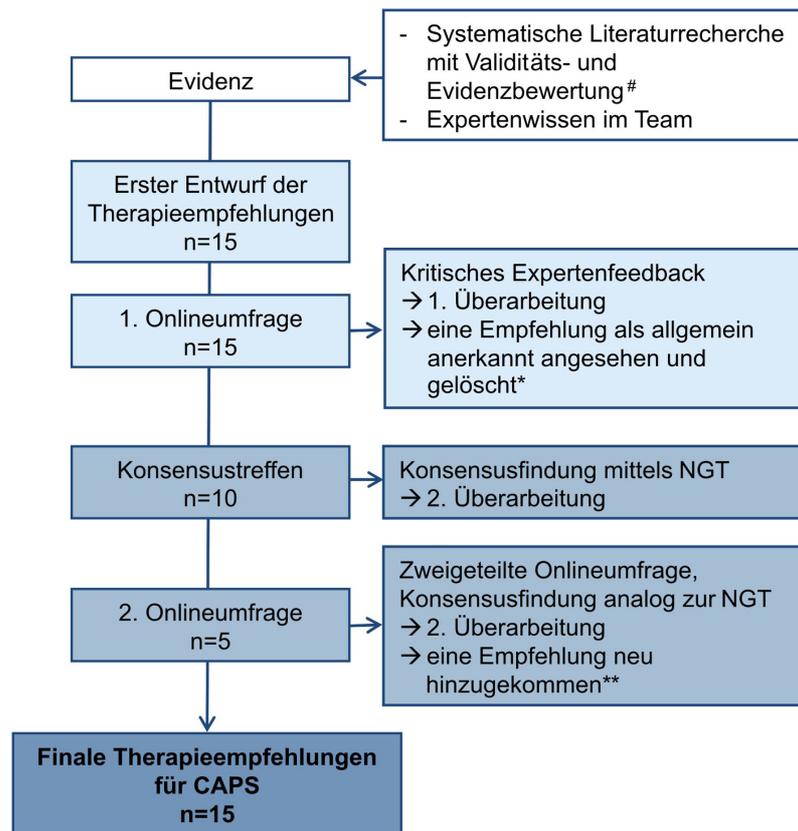
CINCA/NOMID sowie deren Überlappungen beschreibt, wurde als allgemein anerkannt interpretiert und somit nicht weiter aufgeführt.

Im Folgenden werden die Anmerkungen der Experten bzw. die Hauptdiskussionspunkte zu den restlichen vorgeschlagenen Empfehlungen aufgeführt:

- Behandlung: benötigen alle Patienten eine Therapie? Auch FCAS-Patienten?
- Zulassung der Medikamente: Rilonacept hat keine Zulassung in der EU, kann man das Medikament aufgrund der gesicherten Studienlage trotzdem in europäischen Therapieempfehlungen empfehlen?
- Kosten: Canakinumab ist ein sehr teures Medikament und somit nicht überall in der EU für Patienten zugänglich.
- Monitoring-Untersuchung: Häufigkeit und Bestandteile hängen vom Phänotyp ab, es sollte zusätzlich unterschieden werden zwischen Phasen der stabilen Remission der Erkrankung und einem akuten Schub. Die Bestimmung von S100 ist nicht in der gesamten EU verfügbar.

Als erstes Meinungsbild lieferte die erste Onlineumfrage eine sehr gute Grundlage für die ausführliche Diskussion dieser Punkte während des Konsensustreffens in Genua.

Schlussendlich wurden zehn überarbeitete Empfehlungen dem Expertengremium während des Konsensustreffens bzw. fünf durch eine zweite Onlineumfrage vorgeschlagen. Die einzelnen Schritte der Entwicklung der Therapieempfehlungen sind in Abbildung 17 dargestellt.



**Abbildung 17: Detaillierte Übersicht über die Entwicklung der Therapieempfehlungen.**

n=Anzahl, NGT=Nominal Group Technique, # durch unabhängige Experten nach den European League Against Rheumatism Standardised Operating Procedures (EULAR-SOPs), \*Empfehlung, welche CAPS als Spektrum einer Erkrankung beschreibt, \*\*Empfehlung, welche andere Ursachen für Symptome einschließt.

## 3.5 Konsensusfindung

### 3.5.1 Konsensustreffen Genua, Italien

Während des Konsensustreffens am 19.03.2014 in Genua wurden zehn überarbeitete Empfehlungen diskutiert. Aus den bestehenden Kategorien „allgemeine Grundsätze“ und „Behandlung“ wurden die Kategorien „übergeordnete Grundsätze für CAPS“, „Behandlung von CAPS“ sowie „Monitoring-Untersuchungen von CAPS“.

Aus der Kategorie „allgemeine Grundsätze“ wurden die Empfehlungen E2 „Management of CAPS patients should be guided by a multidisciplinary team in an autoinflammatory centre.“ und E3 „The multidisciplinary team should include physicians and allied health care providers and should include genetic

counseling.“ diskutiert. Diese wurden nun der Kategorie „übergeordnete Grundsätze für CAPS“ zugeordnet und wie folgt umformuliert: 1. „Management of patients with CAPS should ideally be guided by a multidisciplinary team in a tertiary centre with expertise in autoinflammatory diseases, with access to genetic counseling.“ und 2. „The care of patients with CAPS should include shared patient-centred and family-centred decision-making with the multidisciplinary team.“.

Die Empfehlungen E7 „IL1 inhibition with Canakinumab is recommended for the whole spectrum of CAPS, for young children and adults.“, E8 „IL1 inhibition with Rilonacept is recommended for the mild and moderate phenotype of CAPS (FCAS and MWS) for older children and adults.“ und E9 „IL1 inhibition with Anakinra is recommended for all phenotypes of CAPS for young children and adults.“ wurden in eine gemeinsame Empfehlung für IL-1-Inhibitoren unter 5. „IL-1 inhibition is indicated for the whole spectrum of CAPS, at any age.“ zusammengefasst. Somit wurden die Medikamentennamen aus der Empfehlung gestrichen, um den unterschiedlichen Verfügbarkeiten der Medikamente in der EU sowie deren Zulassung Rechnung zu tragen.

Die Therapieempfehlung E11 „There is no evidence for the efficacy of NSAID, DMARD, corticosteroids or non- anti-IL1-biologic therapy in CAPS.“ wurde umformuliert und unter 7. „There is no evidence for the efficacy of DMARDs or biological therapy other than IL-1 blockade in CAPS.“ aufgeführt und um die Empfehlung 8. „For symptomatic adjunctive therapy, short courses of NSAIDs and corticosteroids may be used, but they should not be used for primary maintenance therapy.“ erweitert.

Die Empfehlung E12 „In patients with CAPS, additional symptomatic therapy (physiotherapy, orthopedic device, hearing aid) is recommended.“ wurde um „as appropriate“ ergänzt und „orthopedic“ durch „orthotic“ ersetzt und unter 9. „In patients with CAPS, adjunctive therapy (eg. physiotherapy, orthotic devices, hearing aids) is recommended as appropriate.“ aufgeführt.

Auf Grundlage der Ergebnisse der Onlineumfrage bezüglich der Bestandteile der Monitoring-Untersuchungen und deren Häufigkeit (E15) wurde ausführlich diskutiert. Die neu entstandene Kategorie „Monitoring-Untersuchungen von

CAPS“ enthält die Untergruppe „Monitoring-Untersuchungen von CAPS - übergeordnete Grundsätze“ mit nachfolgenden Empfehlungen.

Die Empfehlung E6 „CAPS patients should be monitored regularly to assess disease activity and damage, treatment efficacy and safety; treatment should be adjusted accordingly.“ wurde zu 10. „Monitoring of disease activity and damage is important in patients with CAPS and should be done regularly.“ umformuliert. Der Zusatz „treatment efficacy and safety; treatment should be adjusted accordingly“ wurde in der neuen Empfehlung so nicht mehr berücksichtigt. Die Empfehlung 11. „Monitoring frequency should depend on disease severity and activity.“ wurde neu hinzugefügt.

Um den unterschiedlich schweren Ausprägungen der CAPS-Phänotypen gerecht zu werden, wurde die Kategorie „Monitoring-Untersuchungen von CAPS“ in zwei Schwerpunkte gegliedert: unter 14. sind Monitoring-Untersuchungen für alle Patienten und unter 15. die Ergänzungen für Patienten mit schweren Phänotypen aufgeführt. Somit resultierten folgende Empfehlungen: 14. „Monitoring in all patients with CAPS should include: general physical examination, emphasising musculoskeletal and neurological examination, and growth and development of children; blood count and inflammatory parameters, such as C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA), if available; disease activity, using a validated tool; hearing (audiograms) and ophthalmological examination; testing for proteinuria; impact of disease on well-being, functioning and social participation“ und 15. „For monitoring the disease course of patients with more severe phenotypes, consider including the following tests: cognitive testing, lumbar puncture (pressure, cells, protein level), bone MRI and skeletal X-ray, brain MRI (including imaging of the inner ear)“.

### 3.5.2 Konsensusfindung durch zweite Onlineumfrage

Die zweite Onlineumfrage bestand aus zwei Teilen und wurde am 07.04.2014 bzw. 24.05.2014 an die teilnehmenden Experten verschickt. Der erste Teil der Onlineumfrage bot die Möglichkeit, Kommentare, Umformulierungen oder neue Empfehlungen analog zu den anderen autoinflammatorischen Erkrankungen (TRAPS und MKD) einzubringen. Es folgte die Überarbeitung der Empfehlungen, die im zweiten Teil der Onlineumfrage zur finalen Abstimmung aufgeführt wurden. Beide Teile der Onlineumfrage erzielten eine Rücklaufquote von 100 %.

Aus der Kategorie „allgemeine Grundsätze“ wurde die Empfehlung E5 „The goals in the treatment in CAPS include: early and rapid control of disease activity, prevention of disease and treatment related damage, enabling of participation, improvement of HRQoI.“ nun der Kategorie „übergeordnete Grundsätze für CAPS“ zugeordnet. Das Wort „goals“ wurde durch das Wort „aims“ ersetzt und „enabling of participation“ wurde durch „in daily activities“ ergänzt und unter 3. „Aims of the treatment of CAPS include: early and rapid control of disease activity, prevention of disease and treatment-related damage, enabling participation in daily activities, improvement of health-related quality of life“ aufgeführt.

Ebenfalls der Kategorie „übergeordnete Grundsätze für CAPS“ wurde die Empfehlung E13 „In patients with CAPS, psychosocial support is recommended.“ zugeteilt und um ein „as appropriate“ ergänzt und nun unter 4. „In patients with CAPS, psychosocial support is recommended as appropriate.“ gelistet.

Die Empfehlung E10 „Early onset and long term IL-1 inhibition in patients with active disease is recommended to prevent organ damage.“ wurde zu 6. “To prevent organ damage, long-term IL-1 inhibition should be started as early as possible in patients with active disease.“ umformuliert und unter „Behandlung von CAPS“ aufgeführt.

Die Kategorie „Monitoring-Untersuchungen von CAPS“ wurde durch folgende Empfehlung analog zu den anderen autoinflammatorischen Erkrankungen (TRAPS und MKD) ergänzt: 12. „Physicians should consider other potential

causes (e.g. infections) when patients experience inflammatory episodes that are atypical of their disease.”.

Die Empfehlung E14 „Vaccination should be considered in CAPS patients: 1 prior to treatment: live vaccines, 2 start with anti IL1-blockade therapy: dead vaccines, 3 during anti-IL1 therapy: dead vaccines“ wurde zu 13. „Prior to therapy with biological agents, consideration should be made to give live and killed vaccines as appropriate. There are currently insufficient safety data to recommend live vaccines during therapy with biological agents.“ umformuliert und durch den Hinweis zu der aktuellen Datenlage ergänzt.

### 3.6 Finale Therapieempfehlungen

#### 3.6.1 Übergeordnete Grundsätze für CAPS

In Tabelle 21 sind die bereits veröffentlichten finalen Therapieempfehlungen der Kategorie „Übergeordnete Grundsätze für CAPS“ in englischer Sprache sowie in deutscher Übersetzung mit entsprechender Evidenzklasse, Empfehlungsgrad und das Ergebnis der Expertenabstimmung aufgeführt (74).

**Tabelle 21: Übergeordnete Grundsätze für CAPS.**

LoE=Level of Evidence: 4=expert opinion, S=Strength of recommendations (Empfehlungsgrad): D=based on level 4 evidence, Agree=Zustimmung der Experten in %, <sup>G</sup>=in Genua diskutiert, <sup>OU</sup>=via Onlineumfrage diskutiert, E2=Empfehlung 2 aus der erster Onlineumfrage (vgl. Tabelle 18 und Tabelle 19). Die Empfehlungen wurden in englischer Sprache bereits veröffentlicht in (74).

No.	Overarching principles for CAPS	LoE	S	Agree
Nr.	Übergeordnete Grundsätze für CAPS			
1 (E2)	Management of patients with CAPS should ideally be guided by a multidisciplinary team in a tertiary centre with expertise in autoinflammatory diseases, with access to genetic counseling.	4	D	100 % <sup>G</sup>
	Das Management der Patienten mit CAPS sollte im Idealfall von einem multidisziplinären Team in einem Zentrum der Maximalversorgung mit Expertise in autoinflammatorischen Erkrankungen und Zugang zu genetischer Beratung geführt werden.			

**Tabelle 21: Übergeordnete Grundsätze für CAPS (Fortsetzung).**

LoE=Level of Evidence: 4=expert opinion, S=Strength of recommendations (Empfehlungsgrad): D=based on level 4 evidence, Agree=Zustimmung der Experten in %, <sup>G</sup>=in Genua diskutiert, <sup>OU</sup>=via Onlineumfrage diskutiert, E2=Empfehlung 2 aus der erster Onlineumfrage (vgl. Tabelle 18 und Tabelle 19). Die Empfehlungen wurden in englischer Sprache bereits veröffentlicht in (74).

No.	Overarching principles for CAPS	LoE	S	Agree
Nr.	Übergeordnete Grundsätze für CAPS			
2 (E3)	The care of patients with CAPS should include shared patient-centred and family-centred decision-making with the multidisciplinary team. Die Versorgung von CAPS-Patienten sollte patienten- und familienzentrierte gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozesse mit dem multidisziplinären Team beinhalten.	4	D	100 % <sup>G</sup>
3 (E5)	Aims of the treatment of CAPS include: ▶ Early and rapid control of disease activity ▶ Prevention of disease and treatment-related damage ▶ Enabling participation in daily activities ▶ Improvement of health-related quality of life Die Ziele der Behandlung von CAPS beinhalten: ▶ Frühe und schnelle Kontrolle der Krankheitsaktivität ▶ Verhinderung von krankheits- und behandlungsbedingten Organschäden und Folgeerkrankungen ▶ Ermöglichung einer Teilnahme am alltäglichen Leben ▶ Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	4	D	100 % <sup>OU</sup>
4 (E13)	In patients with CAPS, psychosocial support is recommended as appropriate. Für CAPS-Patienten wird gegebenenfalls eine psychosoziale Unterstützung empfohlen.	4	D	100 % <sup>OU</sup>

Im Folgenden werden die einzelnen Empfehlungen der Kategorie „übergeordnete Grundsätze für CAPS“ näher beschrieben bzw. wird die zu Grunde liegende Evidenz aufgeführt. Alle vier Empfehlungen besitzen die Evidenzklasse 4, Empfehlungsgrad D sowie eine 100%ige Zustimmung unter den Experten.

**1. Das Management der Patienten mit CAPS sollte im Idealfall von einem multidisziplinären Team in einem Zentrum der Maximalversorgung mit Expertise in autoinflammatorischen Erkrankungen und Zugang zu genetischer Beratung geführt werden.**

Die CAPS-Erkrankung kann viele verschiedene Organsysteme betreffen. In einer Studie mit 35 CAPS-Patienten wurden folgende Symptome in milder bis schwerer Ausprägung beschrieben: Hautausschlag (n=25), Arthralgie (n=20), Myalgie (n=16), Kopfschmerzen/Migräne (n=18), Konjunktivitis (n=22) und Fatigue/Migräne (n=29) (76). Eine Studie mit 33 CAPS-Patienten zeigte, dass 67 % an einem bilateralen sensorineuralen Hörverlust leiden (45). Basierend auf den unterschiedlichen Symptomen sollte das multidisziplinäre Team folgende Fachdisziplinen beinhalten: Pädiatrie, Rheumatologie, Radiologie, Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, Ophthalmologie und Dermatologie. Insbesondere wenn die Patienten an dem schwersten Phänotyp CINCA/NOMID leiden und Organschäden entwickeln, kann die Betreuung der Patienten den Zugang zu den Fachdisziplinen Neurologie, Nephrologie und Orthopädie erfordern. Expertise auf dem Gebiet der seltenen autoinflammatorischen Erkrankungen ist ebenso empfohlen. Da es sich bei der CAPS-Erkrankung um eine monogenetische Erkrankung handelt, sollte die Möglichkeit zur genetischen Beratung gegeben sein.

## **2 Die Versorgung von CAPS-Patienten sollte patienten- und familienzentrierte gemeinsame Entscheidungsfindungsprozesse mit dem multidisziplinären Team beinhalten.**

Die CAPS-Erkrankung ist eine chronische und lebenslange Erkrankung und beeinflusst damit die ganze Familie der Betroffenen. Die Beeinträchtigungen sind umso größer, wenn mehr als ein Familienmitglied erkrankt ist. In der Literatur sind Familien mit bis zu 14 CAPS-Patienten beschrieben (89). Der Einfluss der Erkrankung auf das tägliche Familienleben ist groß. Deshalb sollte die Behandlung im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung patienten- und familienzentriert stattfinden. Die vielen verschiedenen Selbsthilfegruppen und Patientenorganisationen für seltene Erkrankungen wie beispielsweise die „ACHSE“ in Deutschland oder allgemein das „institute for patient- and family-centered care“ in den USA befürworten diese Herangehensweise.

**3. Die Ziele der Behandlung von CAPS beinhalten: frühe und schnelle Kontrolle der Krankheitsaktivität; Verhinderung von krankheits- und behandlungsbedingten Organschäden und Folgeerkrankungen; Ermöglichung einer Teilnahme am alltäglichen Leben; Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Diese Empfehlung wird von verschiedenen Publikationen über die möglichen Organschäden und Folgeerkrankungen bei CAPS unterstützt. In einer Studie mit 33 MWS-Patienten zeigten 22 Patienten einen sensorineuralen Hörverlust. Unter Therapie mit IL-1-Inhibitoren verbesserte sich das Hörvermögen bei fünf Patienten, bei der Mehrheit blieb es stabil und bei einem Patienten wurde eine Verschlechterung des Hörens dokumentiert (45). Eine Studie mit 26 CINCA/NOMID-Patienten folgte, dass unter Therapie mit IL-1-Inhibition eine Progression der Schäden in ZNS, Ohr und Auge vermeidbar ist, nicht jedoch die Knochendeformitäten (81). Deshalb ist es notwendig, die Krankheitsaktivität so schnell wie möglich zu erfassen und zu kontrollieren, um krankheits- und behandlungsbedingte Organschäden und Folgeerkrankungen zu verhindern.

Es gibt einige Publikationen, die auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von CAPS-Patienten beinhalten. Eine 2011 veröffentlichte Studie zeigte eine signifikante Verbesserung der HRQoL bei CAPS-Patienten unter Therapie (76). Eine weitere Studie mit 26 CINCA/NOMID-Patienten unter Therapie mit Anakinra zeigte einen bleibenden signifikanten Rückgang des „Scores Childhood Health Assessment Questionnaire“ (C-HAQ) bis zu 36 Monate nach Studienbeginn (81). Der positive Einfluss von Anakinra auf die Lebensqualität der Patienten ist ebenfalls in einer italienischen Kohorte von 14 Patienten beschrieben (91).

**4. Für CAPS-Patienten wird gegebenenfalls eine psychosoziale Unterstützung empfohlen.**

Zum Nutzen psychosozialer Unterstützung bei CAPS gibt es nur sehr limitierte Daten. Eine Studie von Stych et al. mit 30 Patienten, welche am mildesten CAPS-Phänotyp FCAS erkrankt sind, berichtet über den großen Einfluss der Erkrankung auf die Arbeit, die Schule, die Familie und die sozialen Aktivitäten

der Patienten (33). Diese Studie wurde bei der Bewertung durch die Experten mit Evidenzlevel 3 jedoch als nicht valide bewertet. Das CAPS-Expertenteam berichtete von guten Erfahrungen mit psychosozialer Unterstützung beispielsweise im Autoinflammation Reference Center Tübingen (arcT). Auch bei den regelmäßig stattfindenden CAPS-Patiententagen in Tübingen wird häufig erwähnt, wie hilfreich und wichtig diese Unterstützung für die Familien sei. Die positiven Rückmeldungen der Patienten bestätigen den Erfolg dieses Vorgehens.

### 3.6.2 Empfehlungen für die Behandlung von CAPS

In Tabelle 22 sind die bereits veröffentlichten finalen Therapieempfehlungen der Kategorie „Behandlung von CAPS“ in englischer Sprache sowie in deutscher Übersetzung mit entsprechender Evidenzklasse, Empfehlungsgrad und das Ergebnis der Expertenabstimmung aufgeführt (74).

**Tabelle 22: Empfehlungen für die Behandlung von CAPS.**

LoE=Level of Evidence: 1B=randomised controlled trial, 2A=controlled study without randomisation, 2B=quasi-experimental study, 3=descriptive study, 4=expert opinion. S=Strength of recommendations (Empfehlungsgrad): A=based on level 1 evidence, B=based on level 2 or extrapolated from level 1, C=based on level 3 or extrapolated from level 1 or 2, D=based on level 4 or extrapolated from level 2 or 3 evidence. Agree=Zustimmung der Experten in %, <sup>G</sup>=in Genua diskutiert, <sup>OU</sup>=via Onlineumfrage diskutiert. E7=Empfehlung 7 aus der ersten Onlineumfrage (vgl. Tabelle 18 und Tabelle 19), new=neu hinzugekommene Empfehlung. DMARDs=Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, NSAIDs=Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. \*siehe Tabelle 23 für detaillierte Informationen zu den Evidenzklasse und Zulassung der einzelnen IL-1-Inhibitoren. Die Empfehlungen wurden in englischer Sprache bereits veröffentlicht in (74).

No.	Recommendations for the treatment of CAPS	LoE	S	Agree
Nr.	Empfehlungen für die Behandlung von CAPS			
5 (E7, E8, E9)	IL-1 inhibition is indicated for the whole spectrum of CAPS, at any age. IL-1-Inhibition ist für das gesamte Spektrum von CAPS in jedem Alter indiziert.	1B-2A*	A-B	94.4 % <sup>G</sup>
6 (E10)	To prevent organ damage, long-term IL-1 inhibition should be started as early as possible in patients with active disease. Bei aktiver Erkrankung sollte eine Langzeittherapie mit IL-1-Inhibition so früh wie möglich begonnen werden, um Organschäden zu verhindern.	2B	B	100 % <sup>OU</sup>

**Tabelle 22: Empfehlungen für die Behandlung von CAPS (Fortsetzung).**

LoE=Level of Evidence: 1B=randomised controlled trial, 2A=controlled study without randomisation, 2B=quasi-experimental study, 3=descriptive study, 4=expert opinion. S=Strength of recommendations (Empfehlungsgrad): A=based on level 1 evidence, B=based on level 2 or extrapolated from level 1, C=based on level 3 or extrapolated from level 1 or 2, D=based on level 4 or extrapolated from level 2 or 3 evidence. Agree=Zustimmung der Experten in %, <sup>G</sup>=in Genua diskutiert, <sup>OU</sup>=via Onlineumfrage diskutiert. E7=Empfehlung 7 aus der ersten Onlineumfrage (vgl. Tabelle 18 und Tabelle 19), new=neu hinzugekommene Empfehlung. DMARDs=Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, NSAIDs=Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. \*siehe Tabelle 23 für detaillierte Informationen zu den Evidenzklasse und Zulassung der einzelnen IL-1-Inhibitoren. Die Empfehlungen wurden in englischer Sprache bereits veröffentlicht in (74).

No.	Recommendations for the treatment of CAPS	LoE	S	Agree
Nr.	Empfehlungen für die Behandlung von CAPS			
7 (E11)	There is no evidence for the efficacy of DMARDs or biological therapy other than IL-1 blockade in CAPS. Bei CAPS gibt es keine Evidenz für die Effektivität von DMARDs oder anderen Biologika außer IL-1-Inhibition.	4	D	94.4 % <sup>G</sup>
8 (new)	For symptomatic adjunctive therapy, short courses of NSAIDs and corticosteroids may be used <sup>#</sup> , but they should not be used for primary maintenance therapy <sup>##</sup> . Für die symptomatische Begleittherapie können kurzfristig NSAIDs und Kortikosteroide gegeben werden <sup>#</sup> , diese sollten jedoch nicht für die primäre Erhaltungstherapie verwendet werden <sup>##</sup> .	<sup>#</sup> 3 <sup>##</sup> 4	<sup>##</sup> C <sup>##</sup> D	100 % <sup>G</sup>
9 (E12)	In patients with CAPS, adjunctive therapy (eg, physiotherapy, orthotic devices, hearing aids) is recommended as appropriate. Für CAPS-Patienten werden gegebenenfalls Begleittherapien (wie z. B. Physiotherapie, Orthesenversorgung, Hörgeräte) empfohlen.	4	D	100 % <sup>G</sup>

Im Folgenden werden die einzelnen Therapieempfehlungen der Kategorie „Behandlung von CAPS“ näher beschrieben bzw. wird die zu Grunde liegende Evidenz aufgeführt. Die Empfehlung zu IL-1-Inhibition bei CAPS besitzt die Evidenzklasse 1B-2A sowie Empfehlungsgrad A-B und damit die höchst verfügbare Evidenzstufe. Die Empfehlung zur Prävention von Organschäden besitzt die Evidenzklasse 2B sowie Empfehlungsgrad B. Eine Empfehlung zur symptomatischen Begleittherapie entspricht Evidenzklasse 3 bzw. 4 sowie Empfehlungsgrad C bzw. D. Zwei weitere Empfehlungen besitzen die Evidenzklasse 4 und Empfehlungsgrad D. Drei Empfehlungen erreichen eine 100%ige Zustimmung unter den Experten, zwei eine Zustimmung von 94,4 %.

## **5. IL-1-Inhibition ist für das gesamte Spektrum von CAPS in jedem Alter indiziert.**

Zur Therapie von CAPS werden aktuell folgende drei IL-1-Inhibitoren eingesetzt: Anakinra (Kineret®), ein IL-1-Rezeptor-Antagonist, Canakinumab (Ilaris®), ein humaner monoklonaler Antikörper gegen IL-1 $\beta$ , und Rilonacept (Arcalyst®), ein vollhumanes, dimeres Fusionsprotein, welches mit hoher Affinität an IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-1R $\alpha$  bindet. Die Effektivität der Therapie wurde in allen folgenden Studien durch den Rückgang der klinischen und laborchemischen Zeichen einer aktiven Inflammation erfasst.

**Anakinra** zeigte seine Effektivität in einer 2006 im New England Journal of Medicine veröffentlichten Studie mit 18 CINCA/NOMID-Patienten in der Altersgruppe 4-32 Jahre sowie in einer weiteren Studie bei 26 CINCA/NOMID-Patienten zwischen 0,8 und 42 Jahren (77; 81). Für MWS-Patienten wurde die Effektivität bei zwölf Patienten zwischen 3-66 Jahren bestätigt (57). Bei FCAS wurde die Effektivität bei acht erwachsenen Patienten (29-77Jahre) demonstriert (85). Für detaillierte Informationen zu den Therapiestudien von Anakinra bei CAPS siehe Tabelle 15 auf Seite 52.

**Canakinumab** zeigte seine Effektivität in zwei RCTs mit 35 CAPS-Patienten (zwei mit CINCA/MWS-Overlap- und 33 mit MWS-Phänotyp) zwischen 9 und 74 Jahren (56; 76). Eine große Observationsstudie über einen Zeitraum von zwei Jahren mit 32 CINCA/NOMID-, 103 MWS- und 30 FCAS-Patienten, darunter insgesamt 47 Kinder, demonstrierte ebenfalls die Effektivität (54). Für detaillierte Informationen zu den weiteren Therapiestudien von Canakinumab siehe Tabelle 16 auf Seite 53.

**Rilonacept** zeigte seine Effektivität erstmals in einer RCT mit insgesamt 47 erwachsenen Patienten, davon 44 mit FCAS- und drei MWS-Phänotyp (55). In einer darauf folgenden Observationsstudie wurde die Langzeiteffektivität über eine Dauer von 72 Wochen bei insgesamt 101 Patienten mit FCAS und MWS bestätigt (80). Es ist bisher keine Studie verfügbar, welche die Effektivität von Rilonacept in CINCA/NOMID-Patienten untersucht. Für detaillierte Informationen zu den Therapiestudien von Rilonacept siehe Tabelle 17 auf Seite 54.

Die aktuellen Zulassungen der einzelnen Medikamente in Europa durch die EMA und in Nordamerika durch die FDA sind in Tabelle 23 aufgelistet (Stand März 2019). Ausdrücklich darauf hinzuweisen ist, dass das Medikament Riloncept in der EU keine Zulassung hat.

**Tabelle 23: Zulassung und Evidenzklasse der IL-1-Inhibitoren Canakinumab, Riloncept und Anakinra.**

Übersicht über die Zulassung der Medikamente durch die EMA=European Medicines Agency und die FDA=US Food and Drug Administration sowie die LoE=level of evidence (Evidenzklasse, aus systematischer Literaturrecherche Stand Juni 2013), bereits veröffentlicht in englischer Sprache in (74), bearbeitet, Zulassung wie veröffentlicht auf der Webseite der EMA (109) und FDA (110), Stand März 2019.

IL-1-Inhibitor	LoE	Zulassung EMA	Zulassung FDA
Canakinumab (Ilaris®)	1B	Zugelassen für Patienten mit CAPS $\geq 2$ Jahre	Zugelassen für Patienten mit FCAS und MWS $\geq 4$ Jahre
Riloncept (Arcalyst®)	1B	Keine Zulassung	Zugelassen für Patienten mit FCAS und MWS $\geq 12$ Jahre
Anakinra (Kineret®)	2A	Zugelassen für Patienten mit CAPS $\geq 8$ Monate und $\geq 10$ kg Körpergewicht	Zugelassen für Patienten mit CINCA/NOMID (ohne Altersbeschränkung)

## **6. Bei aktiver Erkrankung sollte eine Langzeittherapie mit IL-1-Inhibition so früh wie möglich begonnen werden, um Organschäden zu verhindern.**

Die Organschäden wie Hörminderung, neurologische Beeinträchtigungen und Gelenkdeformitäten verursachen eine erhebliche Morbidität der CAPS-Patienten. Hier ist auf die gleichen Publikationen zu verweisen, welche unter „Übergeordnete Grundsätze für CAPS“ bei der 3. Empfehlung bereits aufgeführt wurden. In einer Observationsstudie mit 33 MWS-Patienten zeigten 22 Patienten einen sensorineuralen Hörverlust. Unter Therapie mit IL-1-Inhibition (Anakinra oder Canakinumab) verbesserte sich das Hörvermögen bei fünf Patienten, bei der Mehrheit blieb es stabil und bei einem Patienten wurde eine Verschlechterung des Hörens dokumentiert (45). Eine Kohortenstudie mit 26 CINCA/NOMID-Patienten folgerte, dass unter Therapie mit IL-1-Inhibition (Anakinra) eine Progression der Schäden in ZNS, Ohr und Auge vermeidbar ist, nicht jedoch die Knochendeformitäten (81). Diese Empfehlung wird zusätzlich

durch eine Studie mit zehn CINCA/NOMID-Patienten gestützt, welche besagt, dass die Therapie begonnen werden muss, bevor sich irreversible Läsionen entwickeln (90).

### **7. Bei CAPS gibt es keine Evidenz für die Effektivität von DMARDs oder anderen Biologika außer IL-1-Inhibition.**

Bei der systematischen Literaturrecherche wurde keine Studie gefunden, welche die Effektivität von DMARDs oder anderen Biologika außer IL-1-Inhibition bei CAPS belegt. Bei einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2012 über die Therapie von autoinflammatorischen Erkrankungen wurde zusätzlich zu einer systematischen Literaturrecherche auch die „Eurofever“-Datenbank ausgewertet. Hier wurden keine CAPS-Patienten mit DMARDs oder andere Biologika behandelt (88). Dies ist im Einklang mit den klinischen Erfahrungen der teilnehmenden CAPS-Experten.

### **8. Für die symptomatische Begleittherapie können kurzfristig NSAIDs und Kortikosteroide gegeben werden, diese sollten jedoch nicht für die primäre Erhaltungstherapie verwendet werden.**

Der Expertenkonsensus ergab, dass die Gabe von Kortikosteroiden für Patienten manchmal notwendig ist, wenn diese hohe Dosen von IL-1-Inhibitoren benötigen. Dies wird bestätigt durch eine Studie mit 18 CINCA/NOMID-Patienten, die mit Anakinra therapiert wurden, und von denen elf orale Kortikosteroide und zwölf NSAIDs als Co-Medikation erhielten (77). Eine Auswertung des internationalen Registers „Eurofever“ im Jahre 2012 zeigte, dass manche Patienten von NSAIDs und Kortikosteroiden profitieren. Meistens wurde diese als Bedarfsmedikation eingesetzt (88). Durch die systematische Literaturrecherche wurden keine validen Daten über die Effektivität dieser Medikamente und die Prävention von Organschäden gefunden, wenn diese als alleinige Therapie eingesetzt wurden. Des Weiteren sind Kortikosteroide aufgrund des bekannten Nebenwirkungsspektrums nicht als Langzeittherapie geeignet. Deshalb wird die Gabe von NSAIDs und Kortikosteroiden ohne IL-1-Inhibition von dem Expertenteam nicht empfohlen.

## 9. Für CAPS-Patienten werden gegebenenfalls Begleittherapien (wie z. B. Physiotherapie, Orthesenversorgung, Hörgeräte) empfohlen.

Diese Empfehlung wird wiederum von verschiedenen Studien unterstützt, welche über die teils irreversiblen krankheitsbedingten Organschäden wie Knochendeformitäten (81; 90) und sensorineuraler Hörverlust (94) bei CAPS berichten. Auf diesen Studien und der individuellen Erfahrung der Experten basierend, werden begleitende Therapien für die betroffenen Patienten empfohlen.

### 3.6.3 Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS

In Tabelle 24 sind die bereits veröffentlichten finalen Therapieempfehlungen der Kategorie „Monitoring-Untersuchungen von CAPS“ in englischer Sprache sowie in deutscher Übersetzung mit entsprechender Evidenzklasse, Empfehlungsgrad und das Ergebnis der Expertenabstimmung aufgeführt (74).

**Tabelle 24: Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS.**

LoE=Level of Evidence: 1A=meta-analysis of randomised controlled trial, 1B=randomised controlled trial, 2A=controlled study without randomisation, 2B=quasi-experimental study, 3=descriptive study, 4=expert opinion. S=Strength of recommendations (Empfehlungsgrad): A=based on level 1 evidence, B=based on level 2 or extrapolated from level 1, C=based on level 3 or extrapolated from level 1 or 2, D=based on level 4 or extrapolated from level 3 or 4 evidence. Agree=Zustimmung der Experten in %, <sup>G</sup>=in Genua diskutiert, <sup>OU</sup>=via Onlineumfrage diskutiert. E6=Empfehlung 6 aus der ersten Onlineumfrage, vgl. Tabelle 18. Die Empfehlungen wurden in englischer Sprache bereits veröffentlicht in (74).

No.	Recommendations for monitoring of CAPS – overarching principles	LoE	S	Agree
Nr.	Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS – übergeordnete Grundsätze			
10 (E6)	Monitoring of disease activity and damage is important in patients with CAPS and should be done regularly. Die Überwachung der Krankheitsaktivität und der Organschäden ist bei CAPS-Patienten wichtig und sollte regelmäßig durchgeführt werden.	4	D	93.8 % <sup>G</sup>
11 (E15)	Monitoring frequency should depend on disease severity and activity. Die Intervalle der Monitoring-Untersuchungen sollten sich nach der Schwere der Erkrankung und der Krankheitsaktivität richten.			

**Tabelle 24: Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS (Fortsetzung).**

LoE=Level of Evidence: 1A=meta-analysis of randomised controlled trial, 1B=randomised controlled trial, 2A=controlled study without randomisation, 2B=quasi-experimental study, 3=descriptive study, 4=expert opinion. S=Strength of recommendations (Empfehlungsgrad): A=based on level 1 evidence, B=based on level 2 or extrapolated from level 1, C=based on level 3 or extrapolated from level 1 or 2, D=based on level 4 or extrapolated from level 3 or 4 evidence. Agree=Zustimmung der Experten in %, <sup>G</sup>=in Genua diskutiert, <sup>OU</sup>=via Onlineumfrage diskutiert. E6=Empfehlung 6 aus der ersten Onlineumfrage, vgl. Tabelle 18. Die Empfehlungen wurden in englischer Sprache bereits veröffentlicht in (74).

No.	Recommendations for monitoring of CAPS – overarching principles	LoE	S	Agree
Nr.	Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS – übergeordnete Grundsätze			
12 (new)	Physicians should consider other potential causes (eg, infections) when patients experience inflammatory episodes that are atypical of their disease. Ärzte sollten andere potentielle Ursachen (z. B. Infektionen) in Betracht ziehen, wenn Patienten Entzündungsepisoden entwickeln, die für ihre Erkrankung untypisch sind.	4	D	100 % <sup>OU</sup>
13 (E14)	Prior to therapy with biological agents, consideration should be made to give live and killed vaccines as appropriate. There are currently insufficient safety data to recommend live vaccines during therapy with biological agents. Bevor eine Therapie mit Biologika begonnen wird, sollte gegebenenfalls über die Gabe von Lebend- und Totimpfstoffen nachgedacht werden. Es liegen aktuell keine ausreichenden Daten zur Sicherheit vor, um Lebendimpfungen während einer Therapie mit Biologika empfehlen zu können.	4	D	100 % <sup>OU</sup>
14 (E15)	Monitoring in all patients with CAPS should include: ▶ General physical examination, emphasising musculoskeletal and neurological examination, and growth and development of children ▶ Blood count and inflammatory parameters, such as C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA), if available ▶ Disease activity, using a validated tool ▶ Hearing (audiograms) and ophthalmological examination ▶ Testing for proteinuria ▶ Impact of disease on well-being, functioning and social participation	4	D	100 % <sup>G</sup>

**Tabelle 24: Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS (Fortsetzung).**

LoE=Level of Evidence: 1A=meta-analysis of randomised controlled trial, 1B=randomised controlled trial, 2A=controlled study without randomisation, 2B=quasi-experimental study, 3=descriptive study, 4=expert opinion. S=Strength of recommendations (Empfehlungsgrad): A=based on level 1 evidence, B=based on level 2 or extrapolated from level 1, C=based on level 3 or extrapolated from level 1 or 2, D=based on level 4 or extrapolated from level 3 or 4 evidence. Agree=Zustimmung der Experten in %, <sup>G</sup>=in Genua diskutiert, <sup>OU</sup>=via Onlineumfrage diskutiert. E6=Empfehlung 6 aus der ersten Onlineumfrage, vgl. Tabelle 18. Die Empfehlungen wurden in englischer Sprache bereits veröffentlicht in (74).

No.	Recommendations for monitoring of CAPS	LoE	S	Agree
Nr.	Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS			
14 (E15)	Die Überwachung aller CAPS-Patienten sollte folgende Aspekte beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ allgemeine körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt auf die muskuloskelettale und neurologische Untersuchung, sowie Größe und Entwicklung bei Kindern</li> <li>▶ Blutbild und Entzündungsparameter, wie C-reaktives Protein (CRP) und Serum Amyloid A (SAA) soweit verfügbar</li> <li>▶ Krankheitsaktivität, unter Verwendung eines validierten Verfahrens</li> <li>▶ Höruntersuchung (Audiogramme) und augenärztliche Untersuchung</li> <li>▶ Test auf Proteinurie</li> <li>▶ Auswirkungen der Krankheit auf Wohlbefinden, Alltagsbewältigung und gesellschaftliche Teilhabe</li> </ul>	4	D	100 % <sup>G</sup>
15 (E15)	For monitoring the disease course of patients with more severe phenotypes, consider including the following tests: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Cognitive testing</li> <li>▶ Lumbar puncture (pressure, cells, protein level)</li> <li>▶ Bone MRI and skeletal X-ray</li> <li>▶ Brain MRI (including imaging of the inner ear)</li> </ul> Für die Überwachung des Krankheitsverlaufes von Patienten mit schwererem Phänotyp sollten folgende Tests in Erwägung gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Kognitive Testung</li> <li>▶ Lumbalpunktion (Hirndruck, Zellzahl, Proteinbestimmung)</li> <li>▶ Knochen-MRT und Skelett-Röntgen</li> <li>▶ Schädel-MRT (inclusive der Darstellung des Innenohres)</li> </ul>	4	D	100 % <sup>G</sup>

Im Folgenden werden die einzelnen Empfehlungen der Kategorie „Monitoring-Untersuchungen von CAPS“ näher beschrieben bzw. wird die zu Grunde liegende Evidenz aufgeführt. Alle sechs Empfehlungen besitzen die Evidenzklasse 4 und Empfehlungsgrad D, vier Empfehlungen erreichten eine 100%ige Zustimmung unter den Experten, zwei eine Zustimmung von 93,8 %.

**10. Die Überwachung der Krankheitsaktivität und der Organschäden ist bei CAPS-Patienten wichtig und sollte regelmäßig durchgeführt werden.**

Das Expertenteam berichtete über die Notwendigkeit von Dosisanpassungen je nach individueller Krankheitsaktivität bei vielen CAPS-Patienten unter IL-1-Inhibition. Dies bestätigte auch die valide Literatur. Eine Studie mit fünf FCAS-Patienten zeigte, dass eine Dosissteigerung eine subjektiv bessere Kontrolle des Ausschlages und der Gelenkschmerzen zur Folge hatte (53). In einer großen Studie mit 166 CAPS-Patienten zeigte sich, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen und CINCA/NOMID-Patienten im Vergleich zu milderer Phänotypen höhere Dosen benötigen, um eine komplette Remission zu erreichen (54). Die Überwachung der Krankheitsaktivität und der Organschäden ist daher ein elementarer Bestandteil der Behandlung von CAPS-Patienten.

**11. Die Intervalle der Monitoring-Untersuchungen sollten sich nach der Schwere der Erkrankung und der Krankheitsaktivität richten.**

Auf Basis der validen Literatur sowie des vorhandenen Expertenwissens war es nicht möglich, genaue Intervalle für die Monitoring-Untersuchungen zu empfehlen. Daher sollte sich die Häufigkeit der Monitoring-Untersuchungen nach der Schwere der Erkrankung und der Krankheitsaktivität richten und jeweils individuell angepasst werden.

**12. Ärzte sollten andere potentielle Ursachen (z. B. Infektionen) in Betracht ziehen, wenn Patienten Entzündungsepisoden entwickeln, die für ihre Erkrankung untypisch sind.**

Diese Empfehlung wurde primär für die autoinflammatorischen Erkrankungen TRAPS und MKD erstellt. Das Expertenteam sah diese Empfehlung im Einklang mit ihrer klinischen Erfahrung auch für CAPS als wichtig an. Die systematische Literatursuche lieferte hierzu keine Daten.

**13. Bevor eine Therapie mit Biologika begonnen wird, sollte gegebenenfalls über die Gabe von Lebend- und Totimpfstoffen nachgedacht werden. Es liegen aktuell keine ausreichenden Daten zur**

**Sicherheit vor, um Lebendimpfungen während einer Therapie mit Biologika empfehlen zu können.**

Diese Empfehlung ist im Einklang mit den 2011 veröffentlichten „EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases“ erstellt worden. Diese empfehlen, aufgrund der fehlenden Datenlage zur Sicherheit, eine allgemeine Zurückhaltung mit Lebendimpfungen bei Patienten, welche mit Biologika behandelt werden (111). Dies wird ebenfalls unterstützt durch die „EULAR recommendations for vaccinations in adults“, welche empfehlen, dass Lebendimpfungen, wenn immer möglich, bei Patienten unter Immunsuppression vermieden werden sollen (112).

Anmerkung: Während der Entwicklung dieser Empfehlung in den Jahren 2013-2014 gab es erste Fallberichte über schwerwiegende Lokalreaktionen und Krankheitsschübe bei CAPS-Patienten nach Pneumokokkenimpfungen. Auf die mittlerweile veröffentlichten Daten wird in der Diskussion unter 4.3 Monitoring-Untersuchungen von CAPS ab Seite 90 näher eingegangen.

**14. Die Überwachung aller CAPS-Patienten sollte folgende Aspekte beinhalten: allgemeine körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt auf die muskuloskelettale und neurologische Untersuchung, sowie Größe und Entwicklung bei Kindern; Blutbild und Entzündungsparameter, wie C-reaktives Protein (CRP) und Serum Amyloid A (SAA) soweit verfügbar; Krankheitsaktivität, unter Verwendung eines validierten Verfahrens; Höruntersuchung (Audiogramme) und augenärztliche Untersuchung; Test auf Proteinurie; Auswirkungen der Krankheit auf Wohlbefinden, Alltagsbewältigung und gesellschaftliche Teilhabe**

Diese Empfehlung ist zum einen basierend auf den in den führenden Therapiestudien benutzten Monitoring-Untersuchungen und zum anderen im Einklang mit den Erfahrungen des CAPS-Expertenteams erstellt worden. Neben der allgemeinen körperlichen Untersuchung mit Schwerpunkt auf den häufig von CAPS betroffenen Organsystemen sollen auch laborchemische Monitoring-Untersuchungen erfolgen. Beispielsweise wurde hierfür in einer RCT über Canakinumab bei CAPS die Inflammationsmarker CRP und SAA verwendet

(56). Die Erfassung der Krankheitsaktivität soll durch ein validiertes Verfahren erfolgen. Hier ist der Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) zu erwähnen (113). Die Erfassung von möglichen Organschäden soll durch die Höruntersuchung, augenärztliche Untersuchung sowie dem Test auf Proteinurie stattfinden. Das CAPS-Expertenteam ergänzte durch die Erfassung der Auswirkungen der Erkrankung auf Wohlbefinden, Alltagsbewältigung und gesellschaftliche Teilhabe eine soziale Komponente.

**15. Für die Überwachung des Krankheitsverlaufes von Patienten mit schwererem Phänotyp sollten folgende Tests in Erwägung gezogen werden: kognitive Testung; Lumbalpunktion (Hirndruck, Zellzahl, Proteinbestimmung); Knochen-MRT und Skelett-Röntgen; Schädel-MRT (inklusive der Darstellung des Innenohres)**

Zusätzliche zu den unter 14. aufgeführten Untersuchungen für alle Patienten empfiehlt das CAPS-Expertenteam speziell für schwerer betroffene Patienten weitere Untersuchungen. Diese sind im Einklang mit den in der Literatur benutzten Untersuchungen bei CINCA/NOMID-Patienten entstanden. In einer Therapiestudie zu Anakinra mit 18 CINCA/NOMID-Patienten wurden kognitive Testung, Lumbalpunktion und Schädel-MRT inklusive der Darstellung des Innenohres als Studienendpunkte dokumentiert (77). Eine weitere Studie benutzte das MRT des Gehirns und des Innenohres als organspezifisches Outcome (81). Das CAPS-Expertenteam empfiehlt zudem zur Überwachung des Krankheitsverlaufs ein Knochen-MRT der häufig betroffenen Knochen Femur, Patellar und Tibia.

### **3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die systematische Literaturrecherche ergab 1698 Artikel, davon wurden 25 dem Schwerpunkt „Behandlung“ und 33 dem Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“ von CAPS zugeordnet und nach Validität und Evidenzklasse bewertet. Es resultierten 17 valide Artikel zu „Behandlung“ und 29 valide Artikel zu „Symptome und Komplikationen“. Die bestverfügbare Evidenz für Studien

zur Behandlung von CAPS war die dreimal vergebene Evidenzklasse 1B (randomisierte kontrollierte Studie). Folgende weitere Evidenzklassen wurden vergeben: einmal 2A (nicht-randomisierte Interventionsstudie), zwölf mal 2B (quasi-experimentelle Studie) und einmal 3 (nicht-experimentelle Studie). Basierend auf dieser Literatur und des im Team vorhandenen Expertenwissens wurden Empfehlungen entwickelt und durch eine Onlineumfrage dem erweiterten CAPS-Expertenteam zur Diskussion und Abstimmung zur Verfügung gestellt. Nachfolgend wurden diese während des Konsensustreffens in Genua mittels Nominal Group Technique diskutiert, überarbeitet und final darüber abgestimmt. Es resultierten insgesamt 15 Empfehlungen für CAPS: vier „übergeordnete Grundsätze für CAPS“, welche sich mit der allgemeine Versorgung von CAPS-Patienten beschäftigt, fünf in der Kategorie „Behandlung von CAPS“, sowie sechs in der Kategorie „Monitoring-Untersuchungen von CAPS“. Diese bereits veröffentlichten finalen Therapieempfehlungen sind in Tabelle 25 abgebildet (74). Zum ersten Mal wurden somit evidenzbasierte europäische Therapieempfehlungen für die seltene monogenetische autoinflammatorische Erkrankung CAPS entwickelt und veröffentlicht.

**Tabelle 25: Finale Therapieempfehlungen für CAPS.**

DMARDs=Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, NSAIDs=Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Die Empfehlungen wurden in englischer Sprache bereits veröffentlicht in (74).

<b>Übergeordnete Grundsätze für CAPS</b>	
1	Das Management der Patienten mit CAPS sollte im Idealfall von einem multidisziplinären Team in einem Zentrum der Maximalversorgung mit Expertise in autoinflammatorischen Erkrankungen und Zugang zu genetischer Beratung geführt werden.
2	Die Versorgung von CAPS-Patienten sollte patienten- und familienzentrierte gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozesse mit dem multidisziplinären Team beinhalten.
3	Die Ziele der Behandlung von CAPS beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Frühe und schnelle Kontrolle der Krankheitsaktivität</li> <li>▶ Verhinderung von krankheits- und behandlungsbedingten Organschäden und Folgeerkrankungen</li> <li>▶ Ermöglichung einer Teilnahme am alltäglichen Leben</li> <li>▶ Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</li> </ul>
4	Für CAPS-Patienten wird gegebenenfalls eine psychosoziale Unterstützung empfohlen.

**Tabelle 25: Finale Therapieempfehlungen für CAPS (Fortsetzung).**

DMARDs=Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, NSAIDs=Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Die Empfehlungen wurden in englischer Sprache bereits veröffentlicht in (74).

<b>Empfehlungen für die Behandlung von CAPS</b>	
5	IL-1-Inhibition ist für das gesamte Spektrum von CAPS in jedem Alter indiziert.
6	Bei aktiver Erkrankung sollte eine Langzeittherapie mit IL-1-Inhibition so früh wie möglich begonnen werden, um Organschäden zu verhindern.
7	Bei CAPS gibt es keine Evidenz für die Effektivität von DMARDs oder anderen Biologika außer IL-1-Inhibition.
8	Für die symptomatische Begleittherapie können kurzfristig NSAIDs und Kortikosteroide gegeben werden, diese sollten jedoch nicht für die primäre Erhaltungstherapie verwendet werden.
9	Für CAPS-Patienten werden gegebenenfalls Begleittherapien (wie z. B. Physiotherapie, Orthesenversorgung, Hörgeräte) empfohlen.
<b>Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS – übergeordnete Grundsätze</b>	
10	Die Überwachung der Krankheitsaktivität und der Organschäden ist bei CAPS-Patienten wichtig und sollte regelmäßig durchgeführt werden.
11	Die Intervalle der Monitoring-Untersuchungen sollten sich nach der Schwere der Erkrankung und der Krankheitsaktivität richten.
12	Ärzte sollten andere potentielle Ursachen (z. B. Infektionen) in Betracht ziehen, wenn Patienten Entzündungsepisoden entwickeln, die für ihre Erkrankung untypisch sind.
13	Bevor eine Therapie mit Biologika begonnen wird, sollte gegebenenfalls über die Gabe von Lebend- und Totimpfstoffen nachgedacht werden. Es liegen aktuell keine ausreichenden Daten zur Sicherheit vor, um Lebendimpfungen während einer Therapie mit Biologika empfehlen zu können.
<b>Empfehlungen für Monitoring-Untersuchungen von CAPS</b>	
14	Die Überwachung aller CAPS-Patienten sollte folgende Aspekte beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ allgemeine körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt auf die muskuloskelettale und neurologische Untersuchung, sowie Größe und Entwicklung bei Kindern</li> <li>▶ Blutbild und Entzündungsparameter, wie C-reaktives Protein (CRP) und Serum Amyloid A (SAA) soweit verfügbar</li> <li>▶ Krankheitsaktivität, unter Verwendung eines validierten Verfahrens</li> <li>▶ Höruntersuchung (Audiogramme) und augenärztliche Untersuchung</li> <li>▶ Test auf Proteinurie</li> <li>▶ Auswirkungen der Krankheit auf Wohlbefinden, Alltagsbewältigung und gesellschaftliche Teilhabe</li> </ul>
15	Für die Überwachung des Krankheitsverlaufes von Patienten mit schwererem Phänotyp sollten folgende Tests in Erwägung gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Kognitive Testung</li> <li>▶ Lumbalpunktion (Hirndruck, Zellzahl, Proteinbestimmung)</li> <li>▶ Knochen-MRT und Skelett-Röntgen</li> <li>▶ Schädel-MRT (inklusive der Darstellung des Innenohres)</li> </ul>

## 4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zum ersten Mal weltweit Therapieempfehlungen für die seltene monogenetische autoinflammatorische Erkrankung CAPS entwickelt. Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und die gefundene Literatur mittels eigens erstellter Bögen durch internationale CAPS-Experten hinsichtlich Validität und Evidenzklasse bewertet. Basierend auf der validen Literatur sowie des im Team vorhandenen Expertenwissens wurde ein Entwurf der Therapieempfehlungen erstellt und mittels Onlineumfragen überarbeitet. Während eines Konsensustreffens wurden die Therapieempfehlungen mittels Nominal Group Technique erneut diskutiert und final darüber abgestimmt. Es resultierten vier Empfehlungen in der Kategorie „Übergeordnete Grundsätze für CAPS“, fünf in der Kategorie „Behandlung von CAPS“ und sechs in der Kategorie „Monitoring-Untersuchungen von CAPS“. Im Folgenden werden die einzelnen evidenzbasierten europäischen Therapieempfehlungen diskutiert.

### 4.1 Übergeordnete Grundsätze für CAPS

Die vier Empfehlungen der Kategorie „Übergeordnete Grundsätze für CAPS“ beziehen sich auf die allgemeine Versorgung der Patienten und die Ziele der Behandlung. Dem CAPS-Expertenteam waren die Themen multidisziplinäres Team, Expertise in autoinflammatorischen Erkrankungen, genetische Beratung, gemeinsame Entscheidungsfindungsprozesse, Kontrolle der Krankheitsaktivität, Verhinderung von Organschäden und Folgeerkrankungen, Teilhabe am alltäglichen Leben, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychosoziale Unterstützung besonders wichtig, da sie einen erheblichen Einfluss auf das Wohlbefinden der Patienten haben. Allen vier Empfehlungen ist gemeinsam, dass sie die Evidenzklasse 4 (basierend auf Expertenmeinung) und den Empfehlungsgrad D besitzen, was somit die niedrigste verfügbare Evidenzklasse widerspiegelt. Es wurden bei der systematischen Literaturrecherche keine validen Studien identifiziert, welche sich schwerpunktmäßig mit diesen Themen wissenschaftlich auseinandersetzen.

Somit wurden diese Empfehlungen basierend auf dem im Team vorhandenen Expertenwissen erstellt. Die hundertprozentige Zustimmung unter den Experten unterstreicht die Relevanz dieser Empfehlungen. Es soll verdeutlicht werden, dass es weit mehr bedarf, um die Versorgung der Patienten tatsächlich zu verbessern, als nur die Gabe von IL-1-Inhibitoren und die Kontrolle der Krankheitsaktivität.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist allgemein ein wichtiges Thema bei chronischen Erkrankungen und insbesondere bei chronischen pädiatrischen Erkrankungen. Das Familienleben ist stark durch die Erkrankung des Kindes oder der Kinder geprägt, da die Eltern und Großeltern oft als Betreuungspersonen bei der Behandlung stark eingebunden sind. Zum Zeitpunkt der Entwicklung der Empfehlungen gab es nur wenige Studien zu dem Themenkomplex gesundheitsbezogene Lebensqualität und keine zur psychosozialen Unterstützung bei CAPS. Fünf schwerpunktmäßige Therapiestudien erfassten die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit. Vier davon wurden im Rahmen dieser Arbeit als valide eingestuft: zwei Studien unter Therapie mit Canakinumab (76; 86), eine mit Anakinra (81) und eine mit Rilonacept (53). Eine weitere Studie mit Anakinra wurde als moderat valide klassifiziert (91). In diesem Zusammenhang ist die Studie von Stych et al. mit 30 FCAS-Patienten, welche den Fokus auf die Charakterisierung der Symptome sowie auf den Einfluss der Erkrankung auf das Leben der Patienten legte, erwähnenswert. Sie stellte die erste ihrer Art dar. 78 % der Patienten beschrieben einen Einfluss von FCAS auf ihre Arbeit, wie beispielsweise zu spät kommen, früher gehen müssen oder Arbeiten in einem Job unter ihren Möglichkeiten. Über 95 % der Probanden berichteten, dass sie die FCAS-Erkrankung von Outdoor-Aktivitäten abhält, während 83 % einen Einfluss auf soziale Aktivitäten, inklusive der Beziehung zu Freunden und Familie beschrieben (33). Die eben erwähnte Publikation wurde nicht mit dem Schwerpunkt Behandlung bewertet, sondern bei der Bewertung in der Kategorie Symptome und Komplikationen als nicht valide eingestuft.

Durch eine Poster-Präsentation auf dem internationalen Kongress für FMF und systemische autoinflammatorische Erkrankungen 2015 in Dresden wurden die Ergebnisse von Erbis et al. vorgestellt. Sie interviewten 55 Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen, darunter 30 mit CAPS, und berichteten über eine signifikant beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Patienten identifizierten als Hauptanliegen die Herausforderungen in der Schule und im Job. Die Autoren schlussfolgerten, dass gezielte Interventionen, wie Schulbesuche von ausgebildeten Sozialarbeitern, hilfreich sein könnten (114). Eine 2018 veröffentlichte Studie ebenfalls von Erbis et al. untersuchte die Herausforderungen und Probleme von Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen. Sie folgerten, dass diese alle Lebensbereiche betreffen und adressierten mit „Schule“, „Gesundheitssystem“ und „öffentliche Einrichtungen“ die drei relevantesten Bereiche (50). Diese Arbeiten verdeutlichen die Relevanz und den Bedarf an psychosozialer Unterstützung bei CAPS.

Eine Observationsstudie von Kone-Paut et al. aus dem Jahre 2017 untersuchte die psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung und Therapie mit Canakinumab in Frankreich. Sie schlussfolgerten, dass durch die Langzeittherapie mit Canakinumab eine hochrelevante Verbesserung der körperlichen, emotionalen und sozialen Aspekte des Lebens erreicht wurde. Ebenfalls reduzierte sich der zeitliche Aufwand der Betreuungspersonen von durchschnittlich drei auf eine halbe Stunde pro Woche mit Therapie. Insgesamt wurde auch über weniger Konsultationen bei Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen berichtet (115). Dies steht im Einklang mit unseren Empfehlungen, da sie die Wichtigkeit einer frühen und schnellen Kontrolle der Krankheitsaktivität nicht nur im Hinblick auf die Verhinderung von krankheitsbedingten Organschäden und Folgeerkrankungen, sondern auch im Hinblick auf die positive Wirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unterstreicht.

Eine weitere Publikation aus den Niederlanden wurde 2018 veröffentlicht und ist erwähnenswert. Mulders-Manders et al. berichteten über eine Fragebogenbasierte Kohorten-Studie mit 24 CAPS-Patienten. Sie stellten fest, dass die Lebensqualität während der Therapie mit Canakinumab niedriger ist als in der

allgemeinen niederländischen Bevölkerung. Sie schlussfolgerten, dass eine adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität und Berücksichtigung der gesellschaftlichen Auswirkungen der Erkrankung und ihrer Therapie entscheidend für die Behandlung der Patienten ist (116). Es ist anzumerken, dass die Ergebnisse nicht direkt mit denen von Kone-Paut et al. zu vergleichen sind, da unterschiedliche Fragebögen benutzt wurden. Es wird verdeutlicht, dass die Patienten trotz guter Therapiemöglichkeiten weiterhin Einschränkungen in ihrem alltäglichen Leben haben und weitere Forschung auf diesem Gebiet nötig ist, um die allgemeine Versorgung dieser Patienten zu verbessern.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Thematik gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich auch als Teil der 14. Empfehlung bei den Monitoring-Untersuchungen aufgeführt wurde. Diese besagt, dass die Überwachung der CAPS-Patienten die Aspekte „Auswirkung der Krankheit auf Wohlbefinden, Alltagsbewältigung und gesellschaftliche Teilhabe“ beinhalten soll.

Nachfolgend zu dem CAPS-Konsensustreffen wurden auch die Empfehlungen für die Erkrankungen TRAPS und MKD diskutiert. Die Expertenteams dieser Erkrankungen waren zum Teil überlappend mit dem CAPS-Expertenteam. Es wurde einstimmig entschieden, dass die vorgeschlagenen Empfehlungen zur Kategorie „Übergeordnete Grundsätze für CAPS“ auch für TRAPS und MKD von großer Bedeutung sind und somit übernommen wurden. Dies unterstreicht nochmals die Relevanz der übergeordneten Grundsätze für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit seltenen autoinflammatorischen Erkrankungen.

Es ist wichtig, die Themenkomplexe gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychosoziale Unterstützung und die allgemeine Versorgung bei CAPS wissenschaftlich zu bearbeiten, da hier die Empfehlungen lediglich die Evidenzklasse 4 besitzen. Es sind in der Zukunft dringend valide prospektive Studien nötig, um die umfassende und vielseitige Behandlung der Patienten zu verbessern und die Empfehlungen mit besserer Evidenz zu untermauern.

## 4.2 Behandlung von CAPS

Die Therapie mit IL-1-Inhibitoren hat die Situation der Patienten mit CAPS dramatisch verbessert. In der systematischen Literaturrecherche wurde eine sehr gute Studienlage zur Effektivität und Sicherheit dieser Medikamente identifiziert. Die bestverfügbare Evidenzklasse für den IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra ist eine nicht-randomisierte Interventionsstudie, welche der Evidenzklasse 2A entspricht (77). Für Canakinumab, einem humanen monoklonalen Antikörper gegen IL-1 $\beta$ , sind zwei RCTs mit der Evidenzklasse 1B verfügbar (56; 76). Für Rilonacept, einem dimeren Fusionsprotein, welches mit hoher Affinität an IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-1R $\alpha$  bindet, ist die bestverfügbare Evidenzklasse ebenfalls 1B (eine RCT) (55). Mit diesen Studien wurden die Effektivität und Sicherheit dieser Medikamente nachgewiesen. Basierend darauf und mit 94,4 prozentiger Zustimmung des CAPS-Expertenteams wurde die klare Empfehlung ausgesprochen, dass IL-1-Inhibition für das gesamte Spektrum von CAPS in jedem Alter indiziert ist.

Hier ist auf folgende Aspekte bezüglich der aktuellen Zulassungen der Medikamente durch die Zulassungsbehörden EMA und FDA hinzuweisen. Zum einen sind nicht alle, in den Studien als wirksam erwiesene Medikamente, in allen Ländern zugelassen und damit verfügbar. Rilonacept hat aktuell keine Zulassung in der EU (117). Zum anderen gibt es Unstimmigkeiten im Hinblick auf die Altersempfehlung und die Zulassung für unterschiedliche Phänotypen. Unsere Empfehlung ist aufgrund der Studienlage und der Expertenmeinung allgemein für alle CAPS-Phänotypen gültig und in jedem Alter indiziert. Dies ist nicht im Einklang mit den aktuellen Zulassungen. In Europa gibt es keine Zulassung für Canakinumab für Kinder  $\leq 2$  Jahre und für Anakinra  $\leq 8$  Monate und  $\leq 10$  kg Körpergewicht. Hier ist die Zulassung nicht auf einen gewissen CAPS-Phänotyp beschränkt (109). Die FDA erteilte Anakinra eine Zulassung ohne Altersbeschränkung, jedoch nur für den schwersten CAPS-Phänotyp CINCA/NOMID. Für Canakinumab gibt es wiederum keine Zulassung durch die FDA für Kinder  $\leq 4$  Jahre und für Rilonacept  $\leq 12$  Jahre. Hier ist die Zulassung wiederum auf die CAPS-Phänotypen FCAS und MWS beschränkt (110). Die

tabellarische Aufführung der aktuellen Zulassungen durch die EMA und FDA ist in Tabelle 23 auf Seite 74 dargestellt.

Die Empfehlung, dass bei aktiver Erkrankung die Langzeittherapie mit IL-1-Inhibition so früh wie möglich begonnen werden sollte, um Organschäden zu verhindern, erreichte eine hundertprozentige Zustimmung unter den Experten und basiert auf der Evidenzklasse 2B. Es ist im Expertenteam anerkannt, dass manche sehr junge Patienten mit zum teils schwerwiegender CAPS-Erkrankung früher eine Therapie benötigen, als diese momentan durch die Zulassungsbehörden empfohlen ist. Dies ist insbesondere im Hinblick auf krankheitsbedingte Organschäden wichtig, da die Studienlage nahe legt, dass der frühe Therapiebeginn eine Prävention für Organschäden, wie beispielsweise sensorineuralen Hörverlust, darstellt (81).

Während der Entstehung der Empfehlungen gab es limitierte Daten zu dem Einsatz von IL-1-Inhibitoren bei sehr jungen Patienten. Mittlerweile sind neue Daten zur Pharmakokinetik und Arzneimittelsicherheit in dieser Altersgruppe verfügbar. Auf dem internationalen Kongress für FMF und systemische autoinflammatorische Erkrankungen 2015 in Dresden wurden durch Kalabus et al. vorläufige Daten zur Pharmakokinetik von Canakinumab bei Kindern  $\leq 4$  Jahre vorgestellt. Sie untersuchten insgesamt 17 Patienten  $\leq 4$  Jahre, darunter sechs Patienten im Alter zwischen 44 Tagen und 14 Monaten, mit dem Ziel, die Effektivität von Canakinumab bei Kindern zu erfassen sowie die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu untersuchen. Sie schlussfolgerten, dass Canakinumab eine effektive Therapie für CAPS-Patienten bereits ab einem Alter von 44 Tagen ist (118). Auf dem jährlichen Kongress des American College of Rheumatology (ACR) 2018 in Chicago wurden die Ergebnisse des  $\beta$ -confident Registers zur Langzeit-Arzneimittelsicherheit von unterschiedlichen Dosen von Canakinumab bei Patienten  $< 4$  Jahre bis  $\geq 65$  Jahre vorgestellt. Sie schlussfolgerten, dass das Sicherheitsprofil früheren Studien gleicht und Canakinumab gut vertragen wird (119). Diese Ergebnisse unterstützen die oben genannten Empfehlungen. Um abschließend die Sicherheit und Effektivität der IL-1-Inhibition bei sehr jungen Patienten beurteilen zu können, sind noch

weitere prospektive Studien notwendig. Die Zulassungen sollten dann entsprechend den neuesten Daten angepasst und vereinheitlicht werden.

Ein weiterer Aspekt der Behandlung von CAPS-Patienten sind die sehr hohen Arzneimittelkosten. Die Standarddosis für Canakinumab für Patienten  $\geq 40$  kg Körpergewicht beträgt 150 mg alle acht Wochen. Eine 150 mg-Spritze kostet aktuell 13.782,71 €, was reinen Arzneimittelkosten von ca. 90.000 € pro Jahr und Patient entsprechen (Stand November 2018 (120)). Falls die Behandlung höhere Dosen erfordert, steigen die Kosten weiter an. Nicht in jedem europäischen Land können die Kosten von den Krankenversicherungen getragen werden. Bei CAPS-Patienten kann auf den in Studien gleichwertigen, aber deutlich kostengünstigeren IL-1-Inhibitor Anakinra zurückgegriffen werden. Hier ist die Standarddosis für Patienten  $\geq 40$  kg Körpergewicht mit 100 mg einmal täglich angegeben. Eine 100 mg-Spritze kostet 38,30 €, was jährlichen Arzneimittelkosten von ca. 14.000 € entsprechen (Stand November 2018(121)). Insbesondere bei Kindern stellen die täglichen Injektionen mit gegebenenfalls auftretenden Lokalreaktionen eine große Belastung für die Patienten und die betreuenden Personen dar. Es wäre wünschenswert, den Preis der Medikamente, insbesondere von Canakinumab, zu senken und somit mehr Patienten den Zugang zu effektiver und gut verträglicher Therapie zu ermöglichen.

### **4.3 Monitoring-Untersuchungen von CAPS**

Die Empfehlungen zu den Monitoring-Untersuchungen wurden während des Konsensustreffens intensiv diskutiert. Die übergeordneten Grundsätze für die Monitoring-Untersuchungen sind besonders hervorzuheben. Die vier Empfehlungen haben alle den Empfehlungsgrad D und die Evidenzklasse 4 (basierend auf Expertenmeinung), welches die niedrigste verfügbare Evidenz darstellt.

Für den Einsatz von IL-1-Inhibition bei CAPS gibt es, wie unter 4.2 beschrieben, eine sehr gute Evidenzlage. Dieses Konzept funktioniert jedoch nicht, wenn die

Therapie nicht entsprechend überwacht wird. Um zu sehen, ob die Therapie für den individuellen Patienten ausreicht, sind regelmäßige klinische Kontrollen notwendig, um entsprechend der Krankheitsaktivität die Dosis anzupassen.

Eine 2016 veröffentlichte multizentrische Studie von Kümmerle-Deschner et al. über die Effektivität von Canakinumab bei CAPS in der Realität, also nicht im Rahmen von kontrollierten Studien, unterstreicht die Wichtigkeit der Monitoring-Untersuchungen (60). Sie stellten fest, dass die Effektivität von Canakinumab im klinischen Alltag signifikant niedriger ist als in kontrollierten Studien. Nur 53 % der Patienten erreichten eine komplette Remission unter Standarddosis von Canakinumab. Ein Vergleich der zwei größten eingeschlossenen Zentren zeigte in Zentrum I eine komplette Remissionsrate von 94 % und in Zentrum II eine von nur 50 %. Zentrum I verfolgte eine sogenannte „treat-to-target-Strategie“, zu deutsch „zielgenaue Behandlung“. Hier wurde die Dosis von Canakinumab entsprechend des individuellen Therapieansprechens erhöht. In Zentrum II erhielten die Patienten durchgehend die Standarddosis. Zentren mit „treat-to-target-Strategien“ haben demnach ein deutlich besseres Therapieansprechen, welches mehr mit den Ergebnissen der RCTs vergleichbar ist. Ein regelmäßiges Monitoring der Symptome, der möglichen Organschäden und des Wohlbefindens der Patienten ist eine wichtige Voraussetzung für „treat-to-target-Strategien“ (60). Dies unterstützt unsere Empfehlungen für die regelmäßige Überwachung der Krankheitsaktivität und der möglichen Organschäden.

Um das bestmögliche Therapieansprechen zu erreichen und dieses im Rahmen von Studien vergleichen zu können, ist es sehr wichtig, validierte Monitoring-Verfahren zu verwenden. Solche validierten Krankheitsaktivitäts-Scores und Scores zur Erfassung von Organschäden sind essenziell, um eine strukturierte Beurteilung des Therapieansprechens, insbesondere im Hinblick auf Langzeittherapieansprechen und Therapie-assoziierte Morbidität, zu gewährleisten. Hier ist als Krankheitsaktivitäts-Score der Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) zu erwähnen, welcher bereits seit 2010 angewendet wird (113; 122). Ein Score zur Erfassung von Organschäden bei autoinflammatorischen Erkrankungen war zum Zeitpunkt der Entstehung dieser

Empfehlungen noch nicht verfügbar. Mittlerweile ist der kürzlich entwickelte Autoinflammatory Disease Damage Index (ADDI) veröffentlicht und seit Juli 2018 validiert (123; 124).

Die regelmäßigen Monitoring-Untersuchungen sind ebenfalls essentiell im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit. Es gibt zwar qualitativ-hochwertige Studien zur Sicherheit der IL-1-Inhibitoren Anakinra, Canakinumab und Rilonacept bei CAPS, aber es werden noch strukturierte Langzeitstudien benötigt, um das Risiko für Komplikationen, Langzeitnebenwirkungen sowie einen möglichen Wirkungsverlust zu klären. Insbesondere bei sehr jungen Patienten ist es besonders wichtig, die Sicherheit der Arzneimittel zu überwachen.

Das Thema Impfungen unter Therapie mit IL-1-Inhibition bei CAPS wurde unter den Experten ausgiebig diskutiert. Unsere Empfehlung ist allgemein gehalten und im Einklang mit den 2011 veröffentlichten „EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases“ entstanden (111). Diese empfehlen bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen, aufgrund der fehlenden Datenlage, keine Lebendimpfungen unter Therapie mit Biologika durchzuführen. Trotzdem empfehlen diese im Einzelfall eine Abwägung zwischen dem Risiko einer Infektion versus dem Risiko der Impfung zu treffen. Seit dem Jahre 2015 steht ein Update dieser Empfehlung zur Verfügung (125). Diese schlussfolgerten, dass es nach wie vor keine ausreichenden Daten zur Sicherheit der Lebendimpfungen unter Biologika-Therapie gibt, dennoch scheinen Booster-Impfungen möglich zu sein. Die „EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases“ empfehlen auf Lebendimpfungen bei immunsupprimierten Patienten wenn immer möglich zu verzichten (112). Jeyaratnam et al. berichteten 2018 über eine Fallserie mit 17 Patienten, welche Lebendimpfungen unter Therapie mit IL-1- oder IL-6-Inhibition erhielten, darunter waren fünf Patienten mit CAPS. Sie schlussfolgerten, dass ihre Ergebnisse nicht ausreichen, um die bestehenden Empfehlungen zu ändern (126). Ein Fallbericht aus Japan ist noch erwähnenswert, hier wurde eine CINCA/NOMID-Patientin im Alter zwischen 31-

46 Monaten erfolgreich gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizella Zoster (allesamt Lebendimpfungen) ohne Auftreten von impfbedingten Nebenwirkungen immunisiert (127). Abschließend ist festzuhalten, dass prospektive Studien mit größeren Fallzahlen dringend nötig sind, um mehr Evidenz über die Sicherheit und Effektivität von Lebendimpfungen unter Therapie mit IL-1-Inhibition zu gewinnen.

Zum Zeitpunkt der Entwicklung dieser Therapieempfehlungen gab es unveröffentlichte Fallberichte über schwerwiegende Reaktionen von CAPS-Patienten unter Therapie mit IL-1-Inhibition auf die Impfung gegen Pneumokokken (Totimpfstoff). Mittlerweile sind weitere Erkenntnisse aus der Forschung veröffentlicht. Walker et al. veröffentlichten 2016 eine Fallserie mit sieben CAPS-Patienten, welche gegen Pneumokokken geimpft wurden. Alle Patienten entwickelten eine schwere Lokalreaktion an der Einstichstelle. Zwei Patienten mussten aufgrund von systemischen Reaktionen inklusive Fieber hospitalisiert werden. Sie schlussfolgerten, dass die Impfung gegen Pneumokokken bei CAPS-Patienten schwere lokale und systemische Entzündungen triggern kann (128). Eine prospektive registerbasierte Studie aus dem Jahre 2017 von Jaeger et al. untersuchte insgesamt 159 Impfinjektionen, darunter 19 gegen Pneumokokken, bei 68 CAPS-Patienten. Sie schlussfolgerten, dass Pneumokokkenimpfungen, im Gegensatz zu anderen Impfungen, bei CAPS häufig schwere lokale und systemische Entzündungen triggern. Sie empfehlen den Ärzten, die möglichen Vorteile einer Impfung gegen Pneumokokken gegen die Sicherheitsbedenken im Einzelfall abzuwägen (129). Ebenso ist ein Fallbericht über einen sechsjährigen CAPS-Patienten nach Meningokokkenimpfung (Totimpfstoff) aus dem Jahre 2016 erwähnenswert. Er entwickelte eine schwere lokale und systemische Entzündungsreaktion, sowie einen Krankheitsschub von CAPS. Im Jahre 2008 und 2009 wurde der selbe Patient gegen Pneumokokken geimpft, hier kam es zu hohem Fieber. Walker et al. berichteten, dass sie auf Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken bei CAPS-Patienten verzichten, wenn es bereits bei den Patienten selbst oder bei betroffenen Familienangehörigen zu Reaktionen auf die Impfung gekommen sei (130).

Um abschließend eine Empfehlung zu Impfungen unter Therapie mit IL-1-Inhibitoren bei CAPS aussprechen zu können, müssen noch weitere prospektive Studien im Hinblick auf Sicherheit und Effektivität der einzelnen Impfstoffe durchgeführt werden. Letztlich ist es momentan eine Einzelfallabwägung zwischen dem möglichen Nutzen und dem Risiko für den individuellen Patienten.

#### **4.4 Limitation der Arbeit**

Als Hauptlimitation dieser evidenzbasierten europäischen Therapieempfehlungen für CAPS ist der Mangel an valider Literatur mit hoher Evidenzklasse zu nennen. Mit der Ausnahme von IL-1-Inhibition bei CAPS sind die meisten Empfehlungen nicht ausreichend mit Studien belegt, da in der systematischen Literaturrecherche keine validen Studien dazu gefunden wurden. Die Mehrzahl der Empfehlungen haben den Empfehlungsgrad C oder D und basieren auf Expertenmeinungen (Evidenzklasse 4). Es wurde im Juni 2013 keine valide Literatur zu den Themen psychosoziale Unterstützung, Einfluss der Erkrankung auf das tägliche Leben und Entscheidungsfindungsprozesse gefunden. Hier ist anzumerken, dass mittlerweile insbesondere im Bereich der psychosozialen Bedürfnisse der Patienten neue Daten zur Verfügung stehen (siehe Diskussion 4.1). Zusätzlich wurde ein großer Mangel an validen Studien mit hoher Evidenzklasse in weiten Teilen des Monitorings für CAPS identifiziert. Ebenso fehlen Studien zur Sicherheit und Effektivität von Impfungen unter IL-1-Inhibition. Auch hier gibt es mittlerweile neue Erkenntnisse (siehe Diskussion 4.3). Eine weitere Limitation der Empfehlungen besteht darin, dass nicht alle relevanten Themenkomplexe inhaltlich berücksichtigt werden konnten. Hier ist beispielsweise das Thema „Schwangerschaft bei CAPS“ zu nennen.

Die wissenschaftliche Bearbeitung und Forschung mit den oben genannten Schwerpunkten in Zukunft ist notwendig, um die Empfehlungen mit einer besseren Evidenzgrundlage zu untermauern. Diesem Mangel an valider Literatur, der zum Teil der Seltenheit der Erkrankung geschuldet ist, wirkte das

breit aufgestellte internationale CAPS-Expertenteam mit deren klinischer und wissenschaftlicher Expertise entgegen. Die Zusammenführung der bestverfügbaren Evidenz aus der systematischen Literaturrecherche mit dem strukturiert erfassten Expertenwissen mittels Nominal Group Technique stellt so den aktuell bestmöglichen Stand der Wissenschaft dar.

Zur Methodik dieser Arbeit ist anzumerken, dass die systematische Literaturrecherche auf Artikel in englischer Sprache beschränkt wurde. Dadurch könnten Informationen, welche nur in anderen Sprachen veröffentlicht wurden, nicht berücksichtigt werden. Dagegen spricht, dass die medizinisch relevanten Inhalte, gerade im Bereich der seltenen Erkrankungen, in überwiegender Mehrzahl der Fälle in englischsprachigen Fachjournalen veröffentlicht werden und somit durch die Literatursuche identifiziert wurden. Zudem ist zu erwähnen, dass häufig englischsprachige Abstracts zu den nicht englischsprachigen Artikeln zur Verfügung stehen. Somit gehen wir nicht davon aus, dass relevante Inhalte nicht berücksichtigt wurden.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Zusammensetzung des CAPS-Expertenteams. Das Team bestand zwar aus Experten für pädiatrische und adulte Rheumatologie, Immunologie, Innere Medizin und Nephrologie sowie methodische Experten im Bereich der Konsensusfindung. Dies entspricht einer breiten Aufstellung im ärztlichen und wissenschaftlichen Bereich. Es waren jedoch keine Vertreter aus den Bereichen psychosozialer Dienst, Pflege sowie Physiotherapie beteiligt. Im Entwicklungsprozess waren ebenso keine Patienten oder Eltern von Patienten involviert. Diese waren beispielsweise bei der Entwicklung des ADDI durch ter Haar et al. mittels Onlineumfragen und Interviews beteiligt (123).

Bei der vorliegenden Arbeit wurde zur finalen Abstimmung über die einzelnen Empfehlungen die Unterteilung „Zustimmung“ oder „Ablehnung“ der Empfehlung gewählt. Andere Arbeitsgruppen, welche beispielsweise Empfehlungen für die pädiatrische rheumatologische Erkrankungen FMF erstellt haben, nutzten eine visuelle Analogskala von 1-10 um den Grad der

Zustimmung auszudrücken (131). Dies wäre eine weitere Möglichkeit gewesen, eine Graduierung der Relevanz einzelnen Empfehlungen darzustellen.

Die Entwicklung der Therapieempfehlungen ist im Einklang mit den EULAR-SOPs entstanden und entspricht somit den aktuell bestmöglichen Qualitätsstandards für die Entwicklung von Empfehlungen für rheumatische Erkrankungen (66; 67). Im Rahmen dieser Arbeit wurden zum ersten Mal mit einem europäischen Ansatz Therapieempfehlungen für eine seltene autoinflammatorische Erkrankung erstellt. Dies ist auch weltweit einzigartig.

## **4.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

### **4.5.1 Schlussfolgerung**

Unterschiede in der Behandlung von CAPS-Patienten sind nicht akzeptabel, insbesondere da effektive Therapien zur Verfügung stehen, um mögliche Organschäden zu verhindern. Um die Versorgung von CAPS-Patienten zu verbessern und die entwickelten Therapieempfehlungen mit besserer Evidenz zu untermauern, sind valide prospektive Langzeitstudien erforderlich. Folgende Themenkomplexe sollten abgedeckt werden: die allgemeine Versorgung inklusive gesundheitsbezogener Lebensqualität und psychosozialer Unterstützung, die Sicherheit und Effektivität von IL-1-Inhibitoren bei sehr jungen Patienten, das Risiko für Komplikationen, Langzeitnebenwirkungen, sowie ein möglicher Wirkungsverlust der Medikamente, Impfungen unter IL-1-Inhibition sowie strukturiertes Monitoring bei CAPS. Hierfür ist durch die Seltenheit der Erkrankung eine internationale Zusammenarbeit essenziell, um die nötigen Patientenzahlen zu erreichen. Ressourcen finanzieller und personeller Art müssen hergestellt werden um das Monitoring, wie empfohlen, zu realisieren. Zusätzlich sind Patientenschulungen wichtig, da die Compliance der Patienten eine wesentliche Voraussetzung bei der Anwendung von „treat-to-target-Strategien“ ist. Kümmerle-Deschner bezeichnete in einer Übersichtsarbeit über die Erkennung und Behandlung von CAPS die

Entwicklung der Diagnose-Kriterien und des differenzierten Therapiemanagements als eine „Bench-to-bedside“ Erfolgsgeschichte (59).

#### 4.5.2 Ausblick

Abschließend stellt sich die Frage, wie gut die evidenzbasierten Therapieempfehlungen im klinischen Alltag für Ärzte zu integrieren sind. Nur wenn die Empfehlungen erfolgreich implementiert werden, können sie die Behandlung der CAPS-Patienten nachhaltig verbessern. Der erste Schritt hierzu ist die Verbreitung der Empfehlungen und damit das Wissen darüber, dass Therapieempfehlungen für diese Erkrankung vorhanden sind. Die Empfehlungen wurden in einem europäisch führenden Fachjournal für Rheumatologie veröffentlicht. Diese sind somit hauptsächlich für Experten im Bereich der Rheumatologie zugänglich. Es ist davon auszugehen, dass die Empfehlungen am besten durch Experten auf dem Gebiet der autoinflammatorischen Erkrankungen angewendet werden. Im Bereich der niedergelassenen Pädiatrie ist das Wissen über seltene Erkrankungen, insbesondere aus dem rheumatologischen Bereich, oft limitiert und daher ist die Verbreitung der Therapieempfehlungen auch hier essentiell. Dies ist im Hinblick auf die CAPS-Erkrankung besonders wichtig, da unbehandelt gefährliche Komplikationen drohen und effektive Therapien zur Verfügung stehen um dies zu verhindern.

Die Umsetzung der Therapieempfehlungen ist langfristig eine Herausforderung, auch im Hinblick auf die finanziellen und soziokulturellen Unterschiede innerhalb der EU. Die Praktikabilität und Akzeptanz dieser muss im Berufsalltag unabhängig sichergestellt werden. An dieser Stelle ist die PRO-KIND-Initiative („Projekte zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie“) der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) zu nennen. Das Ziel dieser Initiative ist die Harmonisierung und Optimierung der Diagnostik, Dokumentation und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen. Es wurden Arbeitsgruppen zu zwölf kinderrheumatologischen Erkrankungsgruppen mit besonderer Bedeutung gegründet, darunter

beispielsweise für die systemische juvenile idiopathische Arthritis, den systemischen Lupus erythematodes und für die autoinflammatorischen Erkrankungen CAPS, TRAPS und MKD. Wichtig zu erwähnen ist, dass die einzelnen Arbeitsgruppen keine Leitlinien erarbeiten, sondern Handlungsprotokolle für den klinischen Alltag (132). Die Veröffentlichung von Handlungsprotokollen für die CAPS-Erkrankung, basierend auf den im Rahmen dieser Arbeit erstellten Therapieempfehlungen, steht kurz bevor.

Die Therapieempfehlungen basieren auf der systematischen Literaturrecherche sowie dem Expertenkonsensus, welches den aktuellen Stand der Wissenschaft zur CAPS-Erkrankung bei Veröffentlichung im Sommer 2015 widerspiegelt. Die Vielzahl an neuen Publikationen seit der Veröffentlichung der Therapieempfehlungen zeigt, dass die Forschung auf dem Gebiet der autoinflammatorischen Erkrankungen sehr aktiv betrieben wird und weitere Erkenntnisse gewonnen werden. Daher sollten diese Empfehlungen, wie in den EULAR-SOPs empfohlen, nach einer definierten Zeit (z.B. 5-Jahres-Intervall) oder wenn neue Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, überarbeitet werden (67). Somit soll gewährleistet werden, dass die Empfehlungen weiterhin die bestverfügbare Evidenz abbilden.

Zum ersten Mal überhaupt wurden in einem europäischen Ansatz Therapieempfehlungen für die seltene monogenetische autoinflammatorische Erkrankung CAPS erstellt. Diese Arbeit stellt, basierend auf der bestverfügbaren Evidenz, 15 Empfehlungen in den Bereichen „allgemeine Grundsätze für CAPS“, „Behandlung von CAPS“ und „Monitoring-Untersuchungen von CAPS“ zur Verfügung, mit dem Ziel, die Versorgung der Patienten mit dieser seltenen Erkrankung zu verbessern und zu vereinheitlichen. In einem Artikel von Sarrabay und Touitou, welcher 2015 im Nature Reviews Rheumatology veröffentlicht wurde, bezeichneten die Autoren die Entwicklung der Therapieempfehlungen als einen Meilenstein (133).

Wir sind überzeugt davon, dass diese Empfehlungen für Ärzte bei der Behandlung ihrer Patienten hilfreich sind. Wir denken, dem Leitspruch „Den seltenen eine Stimme geben!“ der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e.V. mit dieser Arbeit gerecht geworden zu sein.

## 5 Zusammenfassung

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (**CAPS**) ist eine seltene monogenetische autoinflammatorische Erkrankung. Es handelt sich um ein Erkrankungsspektrum, welches folgende drei Phänotypen beinhaltet: die mildeste Form familiäre Kälteurtikaria (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, **FCAS**), das stärker beeinträchtigende Muckle-Wells-Syndrom (**MWS**) und die schwerste Ausprägung Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Articular (**CINCA**) Syndrom, auch bekannt als Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (**NOMID**), sowie die überlappenden Krankheitsbilder FCAS-MWS und MWS-CINCA. Zugrunde liegt eine Mutation des Gens „cold-induced autoinflammatory syndrome 1“ (CIAS1), welche zu einer unkontrollierten Produktion von Interleukin-1 $\beta$  führt. Klinisch kann sich die Erkrankung mit Fieber, Urtikaria-ähnlichem Ausschlag, Arthralgie, Konjunktivitis und Fatigue präsentieren. Bei schwerer beeinträchtigten Patienten können als krankheitsbedingte Organschäden sensorineuraler Hörverlust und Amyloidose auftreten. Die schwerste Form CINCA/NOMID ist zudem charakterisiert durch Knochendeformitäten sowie Manifestationen im zentralen Nervensystem, wie beispielsweise eine aseptische Meningitis. Zur Therapie stehen aktuell die drei Interleukin-1-Inhibitoren Anakinra, Canakinumab und Rilonacept zur Verfügung. Bisher gab es keine einheitlichen Therapiestandards oder Therapieempfehlungen für die CAPS-Erkrankung in Deutschland, der EU oder weltweit. Diese werden im klinischen Alltag dringend benötigt, da die Therapieentscheidungen zumeist auf den durch die Seltenheit der Erkrankung oft limitierten Erfahrungen des behandelnden Arztes basieren und somit innerhalb Deutschlands und Europas erheblich differieren. Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, zum ersten Mal überhaupt, evidenzbasierte europäische Therapieempfehlungen für die CAPS-Erkrankung zu entwickeln. Am 20.06.2013 wurde eine systematische Literaturrecherche in den medizinischen Datenbanken Pubmed, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt, welche insgesamt 1698 Artikel identifizierte. Davon wurden 160 Publikationen in die Volltextrecherche eingeschlossen. Es ergaben sich 25

relevante Publikationen mit dem Schwerpunkt „Behandlung“ und 33 mit dem Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“ von CAPS. Mittels eigens erstellter Bögen wurden diese von zwei unabhängigen CAPS-Experten hinsichtlich Validität und Evidenzklasse bewertet. Mit dem Schwerpunkt „Symptome und Komplikationen“ ergaben sich 29 valide Artikel, diese bildeten die Grundlage für die Entstehung von Diagnose-Kriterien für CAPS, welche nicht als Teil der vorliegenden Arbeit realisiert wurden. Mit dem Schwerpunkt „Behandlung“ resultierten 17 valide Artikel; diese bildeten die Grundlage für den Entwurf der evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Parallel hierzu wurde ein CAPS-Expertenteam aus 21 international führenden Experten für pädiatrische oder adulte Rheumatologie, Immunologie, Innere Medizin und Nephrologie gegründet. Die Erkenntnisse aus der Literatur wurden im Rahmen von Onlineumfragen sowie während des Konsensustreffens am 19.03.2014 in Genua mittels Nominal Group Technique mit dem im CAPS-Expertenteam vorhandenen Expertenwissen zusammengeführt. Die vorgeschlagenen Empfehlungen wurden diskutiert, überarbeitet und final darüber abgestimmt. Empfehlungen wurden angenommen, wenn mehr als 80 % der Experten ihre Zustimmung ausdrückten. Zusammenfassend wurden, basierend auf der bestverfügbaren Evidenz, 15 finale Therapieempfehlungen für die CAPS-Erkrankung entwickelt. Es wurden vier Empfehlungen in der Kategorie „übergeordnete Grundsätze für CAPS“, fünf in der Kategorie „Behandlung von CAPS“ und sechs in der Kategorie „Monitoring-Untersuchungen von CAPS“ formuliert.

Die aus dieser Arbeit resultierenden evidenzbasierten europäischen Therapieempfehlungen für CAPS wurden in einem renommierten internationalen Fachjournal veröffentlicht und sollen zur Verbesserung und Vereinheitlichung der Behandlung von CAPS-Patienten innerhalb Deutschlands und Europas beitragen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Gemeinsame Erklärung und Vereinbarung zur Gründung des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE). 2013. Bundesministerium für Gesundheit [online].
2. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> [Zugriff 09.03.19].
3. Mitteilung der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen über seltene Krankheiten - eine Herausforderung für Europa (Kom(2008) 679 endgültig). 2008. Kommission der Europäischen Gemeinschaften [online].
4. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Annals of the rheumatic diseases* 2012. 71:1177-82.
5. Empfehlung des Rates vom 8. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten (2009/C 151/02). 2009. Amtsblatt der Europäischen Union.
6. Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen - Handlungsfelder, Empfehlungen und Maßnahmenvorschläge. 2013. Bundesministerium für Gesundheit [online].
7. <http://www.research4rare.de/zentren-fuer-seltene-erkrankungen/> [Zugriff 09.03.19].
8. [http://www.medizin.unituebingen.de/Presse\\_Aktuell/Pressemeldungen/Jahr+2011/2011\\_09\\_22-port-10011-p-39936.html](http://www.medizin.unituebingen.de/Presse_Aktuell/Pressemeldungen/Jahr+2011/2011_09_22-port-10011-p-39936.html) [Zugriff 15.04.17, Pressemitteilung aktuell nicht mehr verfügbar].
9. [https://www.medizin.unituebingen.de/Presse\\_Aktuell/Einrichtungen+A+bis+Z/Zentren/Rheumazentrum+%E2%80%93+INDIRA/Autoinflammation+Reference+Center+T%C3%BCbingen+\(arcT\)+.html](https://www.medizin.unituebingen.de/Presse_Aktuell/Einrichtungen+A+bis+Z/Zentren/Rheumazentrum+%E2%80%93+INDIRA/Autoinflammation+Reference+Center+T%C3%BCbingen+(arcT)+.html) [Zugriff 09.03.19].
10. Wulffraat NM, Vastert B. Time to share. *Pediatric rheumatology online journal* 2013. 11:5.
11. Orphan Drug Act of 1983. Public Law No. 97–414, 96 Stat. 2049. 1983. U.S. Government Printing Office.
12. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000). 2000. Amtsblatt der Europäischen Union.
13. Dingermann T. Orphan Drugs: Alles andere als Waisenknaben. *Pharmazeutische Zeitung - Die Zeitschrift der deutschen Apotheker*. 2013. 22:30-7.
14. <http://www.eurordis.org/de/content/oeffentlichkeitsarbeit-fuer-die-orphan-arzneimittelentwicklung> [Zugriff 09.03.19].

15. <https://www.eurordis.org/de/jungsten-orphan-designationen-fur-arzneimittel-und-marktzulassungen> [Zugriff 09.03.19].
16. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zuarzneimitteln/orphan-druglist?filterWirkstoff=&filterIndikation=Cryopyrin&orphanStatus=all&button=Filtern#liste-medikamente> [Zugriff 09.03.19].
17. [https://www.achse-online.de/de/die\\_achse/den\\_seltenen\\_stimme\\_geben.php](https://www.achse-online.de/de/die_achse/den_seltenen_stimme_geben.php) [Zugriff 01.05.19].
18. <http://www.autoinflammation.net/ueber-uns/> [Zugriff 01.05.19].
19. <http://www.caps-selbsthilfe.de/index.php/ziele> [Zugriff 01.05.19].
20. Niehues T, Sander O. 2014. Autoinflammatorische Erkrankungen. S. 201-207. [Hrsg] Hettenkofer HJ, Schneider M, Braun J. Rheumatologie: Diagnostik-Klinik-Therapie. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.
21. Pétrilli V, Dostert C, Muruve DA, et al. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Current Opinion in Immunology* 2007. 19:615-22.
22. Lohse P. 2011. Das Gen, das aus der Kälte kam. S. 18-25. [Hrsg] Kuemmerle-Deschner, J. Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS). UNI-MED Verlag. Bremen.
23. Kuemmerle-Deschner J. 2011. Einführung - Was ist CAPS? S. 12-15. [Hrsg] Kuemmerle-Deschner, J. Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS). UNI-MED Verlag. Bremen.
24. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997. 90:797-807.
25. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics* 1997. 17:25-31.
26. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999. 97:133-44.
27. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature genetics* 2001. 29:301-5.
28. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. 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. 71:198-203.
29. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, 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. 46:3340-8.
30. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with an unusual family history. *Journal of the American Medical Association* 1940. 114:1067-8.
  31. Muckle T, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *The quarterly journal of medicine* 1962. 31:235-48.
  32. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *The Journal of pediatrics* 1981. 99:79-83.
  33. Stych B, Dobrovolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Current medical research and opinion* 2008. 24:1577-82.
  34. Hoffman H. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Orphanet Encyclopedia. 2005.
  35. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. 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. 70:495-9.
  36. Lainka E, Neudorf U, Lohse P, et al. Analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Klinische Padiatrie* 2010. 222:356-61.
  37. Dinarello CA. Unraveling the NALP-3/IL-1beta inflammasome: a big lesson from a small mutation. *Immunity* 2004. 20:243-4.
  38. Kuemmerle-Deschner JB. CAPS-pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Seminars in immunopathology* 2015. 37:377-85.
  39. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Current rheumatology reports* 2011. 13:123-31.
  40. Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis and rheumatism* 2005. 52:3579-85.
  41. <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=4> [Zugriff 09.03.19].
  42. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, 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. 74:2043-9.
  43. Kuemmerle-Deschner JB, Verma D, Endres T, et al. Clinical and Molecular Phenotypes of Low-Penetrance Variants of NLRP3: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2017. 69:2233-40.

44. 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. 108:615-20.
45. Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis and rheumatism* 2013. 65:824-31.
46. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis and rheumatism* 2013. 65:1116-21.
47. Finetti M, Omenetti A, Federici S, et al. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) syndrome: a review. *Orphanet journal of rare diseases* 2016. 11:167.
48. Hill SC, Namde M, Dwyer A, et al. Arthropathy of neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA). *Pediatric radiology* 2007. 37:145-52.
49. Kuemmerle-Deschner JB, Dembi Samba S, Tyrrell PN, et al. Challenges in diagnosing Muckle-Wells syndrome: identifying two distinct phenotypes. *Arthritis care & research* 2014. 66:765-72.
50. Erbis G, Schmidt K, Hansmann S, et al. Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatric rheumatology online journal* 2018. 16:81.
51. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Annals of the rheumatic diseases* 2016. 76:942-7.
52. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004. 364:1779-85.
53. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis and rheumatism* 2008. 58:2432-42.
54. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, 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. 70:2095-102.
55. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, 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. 58:2443-52.

56. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *The New England journal of medicine* 2009. 360:2416-25.
57. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis and rheumatism* 2011. 63:840-9.
58. Murray KN, Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *Frontiers in cellular neuroscience* 2015. 9:18.
59. Kuemmerle-Deschner JB. Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome – Erkennung und Behandlung. *Aktuelle Rheumatologie* 2017. 42:59-65.
60. Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)* 2016. 55:689-96.
61. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996. 312:71-2.
62. <https://www.cochrane.de/de/sackett-artikel> [Zugriff 09.03.19].
63. Cochrane AL. Archie Cochrane in his own words. Selections arranged from his 1972 introduction to "Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on the Health Services" 1972. *Controlled clinical trials* 1989. 10:428-33.
64. <https://www.ebm-netzwerk.de/wer-wir-sind/chronik#1> [Zugriff 09.03.19].
65. Vastert S, Boom V, Ravelli A, et al. Share – Workpackage 5: evidence based recommendations for diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal* 2014. 12:P171-P.
66. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Annals of the rheumatic diseases* 2004. 63:1172-6.
67. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Annals of the rheumatic diseases* 2015. 74:8-13.
68. <http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar> [Zugriff 09.03.19].
69. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> [Zugriff 09.03.19].
70. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, et al. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 1994. 272:234-7.
71. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> [Zugriff 09.03.19].

72. Harvey N, Holmes CA. Nominal group technique: an effective method for obtaining group consensus. *International journal of nursing practice* 2012. 18:188-94.
73. Potter M, Gordon S, Hamer P. The nominal group technique: a useful consensus methodology in physiotherapy research. *New Zealand Journal of Physiotherapy* 2004. 32:126-30.
74. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Annals of the rheumatic diseases* 2015. 74:1636-44.
75. [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/18/Template\\_europe\\_map\\_de.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/18/Template_europe_map_de.png) [Zugriff 09.03.19].
76. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis research & therapy* 2011. 13:R202.
77. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *The New England journal of medicine* 2006. 355:581-92.
78. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis research & therapy* 2013. 15:R64.
79. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, et al. 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. 31:302-9.
80. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Long-term efficacy and safety profile of rilonacept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clinical therapeutics* 2012. 34:2091-103.
81. Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis and rheumatism* 2012. 64:2375-86.
82. Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Annals of the rheumatic diseases* 2011. 70:2075-81.
83. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, 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 research & therapy* 2011. 13:R34.
84. Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, et al. In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *The Journal of experimental medicine* 2009. 206:1029-36.
  85. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, et al. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2008. 12:8-16.
  86. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, 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:R33.
  87. Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis and rheumatism* 2007. 56:3138-48.
  88. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Annals of the rheumatic diseases* 2013. 72:678-85.
  89. Kuemmerle-Deschner JB, Lohse P, Koetter I, et al. NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome-description of a heterogeneous phenotype and response to treatment. *Arthritis research & therapy* 2011. 13:R196.
  90. Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis and rheumatism* 2010. 62:258-67.
  91. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *The Journal of pediatrics* 2010. 157:310-5.e1.
  92. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Archives of dermatology* 2006. 142:1591-7.
  93. Caroli F, Pontillo A, D'Ossualdo A, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007. 46:473-8.
  94. Koitschev A, Gramlich K, Hansmann S, et al. Progressive familial hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Acta oto-laryngologica* 2012. 132:756-62.
  95. Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations.

- Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2011. 145:295-302.
96. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Reess F, et al. Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome. *Arthritis and rheumatism* 2010. 62:3783-91.
97. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scandinavian journal of rheumatology. Supplement* 1987. 66:57-68.
98. Rowczenio DM, Trojer H, Russell T, et al. Clinical characteristics in subjects with NLRP3 V198M diagnosed at a single UK center and a review of the literature. *Arthritis research & therapy* 2013. 15:R30.
99. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis and rheumatism* 2011. 63:3625-32.
100. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* 2004. 103:2809-15.
101. Arostegui JI, Aldea A, Modesto C, et al. Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis and rheumatism* 2004. 50:4045-50.
102. Johnstone RF, Dolen WK, Hoffman HM. A large kindred with familial cold autoinflammatory syndrome. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2003. 90:233-7.
103. Dode C, Le Du N, Cuisset L, 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. 70:1498-506.
104. Dollfus H, Hafner R, Hofmann HM, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Archives of ophthalmology* 2000. 118:1386-92.
105. Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, et al. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology* 2010. 74:1267-70.
106. Haas N, Kuster W, Zuberbier T, et al. Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin findings compatible with cold air urticaria in a large kindred. *The British journal of dermatology* 2004. 151:99-104.

107. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, 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. 46:2445-52.
108. Weegerink NJ, Schraders M, Leijendeckers J, et al. Audiometric characteristics of a Dutch family with Muckle-Wells syndrome. *Hearing research* 2011. 282:243-51.
109. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris> [Zugriff 09.03.19].
110. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> [Zugriff 09.03.19].
111. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases* 2011. 70:1704-12.
112. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases* 2011. 70:414-22.
113. Piram M, Kone-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Annals of the rheumatic diseases* 2013. 73:2168-73.
114. Erbis G, Sergiichuk T, Benseler SM, et al. Determinants of health-related quality of life in children and adults with autoinflammatory diseases. *Pediatric Rheumatology* 2015. 13:P174.
115. Kone-Paut I, Quartier P, Fain O, et al. Real-World Experience and Impact of Canakinumab in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study. *Arthritis care & research* 2017. 69:903-11.
116. Mulders-Manders CM, Kanters TA, van Daele PLA, et al. Decreased quality of life and societal impact of cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: a questionnaire based cohort study. *Orphanet journal of rare diseases* 2018. 13:59.
117. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rilonacept-regeneron-previously-arcalyst> [Zugriff 09.03.19].
118. Kalabus J, Brogan P, Hofer M, et al. Pharmacokinetics of Canakinumab in children younger than 2 years old with CAPS. *Pediatric Rheumatology* 2015. 13:O38.
119. Kuemmerle-Deschner JB, Walker UA, Tilson HH, et al. Long-Term Safety of Different Doses of Canakinumab (<2, 2–<4, and 4–<8 mg/kg) in Patients Aged <4–≥65 Years: Results from the  $\beta$ -Confident Registry [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018. 70 (suppl 10).
120. <https://www.shop-apotheke.com/arzneimittel/5391293/ilaris-150-mg-pulver-zur-herstellung-einer-injektionsloesung.htm> [Zugriff 09.03.19].

121. <https://www.shop-apotheke.com/arzneimittel/10110942/kineret-100mg-graduieret-injektionslsg-i-e-fertigsp.htm> [Zugriff 09.03.19].
122. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, 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. 70:309-14.
123. Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, et al. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Annals of the rheumatic diseases* 2017. 76:821-30.
124. Ter Haar NM, van Delft ALJ, Annink KV, et al. In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index. *Annals of the rheumatic diseases* 2018. 77:1599-605.
125. Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Current rheumatology reports* 2015. 17:46.
126. Jeyaratnam J, Ter Haar NM, Lachmann HJ, et al. The safety of live-attenuated vaccines in patients using IL-1 or IL-6 blockade: an international survey. *Pediatric rheumatology online journal* 2018. 16:19.
127. Watanabe M, Nishikomori R, Fujimaki Y, et al. Live-attenuated vaccines in a cryopyrin-associated periodic syndrome patient receiving canakinumab treatment during infancy. *Clinical case reports* 2017. 5:1750-5.
128. Walker UA, Hoffman HM, Williams R, et al. Brief Report: Severe Inflammation Following Vaccination Against *Streptococcus pneumoniae* in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2016. 68:516-20.
129. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2017. 56:1484-91.
130. Walker UA, Luetke Volksbeck S, Kuemmerle-Deschner J. Flare of a Cryopyrin-associated Periodic Syndrome Following Vaccination with *Neisseria Meningitidis Polysaccharides*. *The Journal of rheumatology* 2018. 45:878-9.
131. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases* 2016. 75:644-51.
132. <https://gkjr.de/die-gkjr/struktur/kommissionen/pro-kind/> [Zugriff 12.03.19].
133. Sarrabay G, Touitou I. Management of hereditary recurrent fevers—SHARE experience. *Nature Reviews Rheumatology* 2015. 11:567.

## 7 Anhang

### Artikelliste Volltextrecherche

Die Liste der 89 Artikel für die Volltextrecherche, nachdem die 71 Meeting Abstracts entfernt wurden. **Fettgedruckt** sind jene Artikel, welche für die Bewertung durch die Experten eingeschlossen wurden (n=46).

1. **Aganna E**, Martinon F, Hawkins PN, 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 Rheum.* 2002;46(9):2445-2452.
2. **Ahmadi N**, Brewer CC, Zalewski C, et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: Otolaryngologic and audiological manifestations. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2011;145(2):295-302.
3. **Aksentijevich I**, Nowak M, Mallah M, 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 Rheum.* 2002;46(12):3340-3348.
4. Aksentijevich I, Putnam CD, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: Novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1273-1285.
5. 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 [1]. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2703-2704.
6. Alenazi A, Al Sonbul A, Al Jumaah S, Al Mehadib A, Al-Mayouf SM. A retrospective review of autoinflammatory diseases in Saudi children at a rheumatology clinic. *Ann Saudi Med.* 2012;32(1):43-48.
7. **Arostegui JI**, Aldea A, Modesto C, et al. Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):4045-4050.
8. Biswas D, Stafford N. Otolaryngological manifestations of "Muckle-Wells syndrome." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(5):553-555.
9. **Caorsi R**, Lepore L, Zulian F, 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.* 2012;15(1478-6362 (Electronic)):S857.
10. **Caroli F**, Pontillo A, D'Osualdo A, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. *Rheumatology.* 2007;46(3):473-478.
11. Cuisset L, Jeru I, Dumont B. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: Epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1264.

12. De Cunto CL, Liberatore DI, San Roman JL, Goldberg JC, Morandi AA, Feldman G. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: A differential diagnosis of systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1997;130(4):551-556.
13. **Dode C**, Le Du N, Cuisset L, et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: A novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet*. 2002;70(6):1498-1506.
14. Doeglas HM, Bleumink E. Familial cold urticaria. Clinical findings. *ArchDermatol*. 1974;110:382-388.
15. Doeglas HMG, Bernini LF, Fraser GR. A kindred with familial cold urticaria: linkage analysis. *J Med Genet*. 1974;11(1):31-34.
16. **Dollfus H**, Hafner R, Hofmann HM, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: Ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1386- 1392.
17. El-Darouti MA, Marzouk SA, Abdel-Halim MRE. Muckle-Wells syndrome: Report of six cases with hyperpigmented sclerodermoid skin lesions. *Int J Dermatol*. 2006;45(3):239-244.
18. Federici L, Rittore-Domingo C, Kone-Paut I, et al. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1427-1432.
19. Feldmann J, Prieur A-M, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet*. 2002;71(1):198-203.
20. Frenkel J, Wulffraat NM, Kuis W, Hoffman HM. Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: Comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3738-3740.
21. Frenkel J, Van Kempen M. Reply [2]. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2704.
22. Frenkel J, Van Kempen MJA, Kuis W, Van Amstel HKP. Variant chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome due to a mutation within the leucine-rich repeat domain of CIAS1 [8]. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2719-2720.
23. **Gattorno M**, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1(beta) secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3138-3148.
24. **Goldbach-Mansky R**, Shroff SD, Wilson M, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (Interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2432-2442.
25. **Goldbach-Mansky R**, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1(beta) inhibition. *N Engl J Med*. 2006;355(6):581-592

26. **Haas N**, Kuster W, Zuberbier T, Henz BM. Muckle-Wells syndrome: Clinical and histological skin findings compatible with cold air urticaria in a large kindred. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):99-104..
27. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of Clinical Features in Muckle-Wells Syndrome and Response to Anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):607-612.
28. Hentgen V, Despert V, Lepretre A-C, et al. Intrafamilial variable phenotypic expression of a CIAS1 mutation: From Muckle-Wells to chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *J Rheumatol*. 2005;32(4):747-751.
29. **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.
30. **Hoffman HM**, Throne ML, Amar NJ, et al. Long-Term Efficacy and Safety Profile of Rilonacept in the Treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes: Results of a 72-Week Open-Label Extension Study. *Clin Ther*. 2012;34(10):2091-2103.
31. **Hoffman HM**, Throne ML, Amar NJ, 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 Rheum*. 2008;58(8):2443-2452.
32. **Hoffman HM**, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet*. 2004;364(9447):1779-1785.
33. Hoffman HM, Wolfe F, Belomestnov P, Mellis SJ. Cryopyrin-associated periodic syndromes: Development of a patient-reported outcomes instrument to assess the pattern and severity of clinical disease activity. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(9):2531-2543.
34. **Hoffman HM**, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: Phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):615-620.
35. Hoffman HM, Firestein GS. Anakinra for the treatment of neonatal-onset multisystem inflammatory disease: Commentary. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(12):646-647.
36. **Imagawa T**, Nishikomori R, Takada H, et al. 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). *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):302-309.
37. Jesus AA, Fujihira E, Watase M, et al. Hereditary autoinflammatory syndromes: A Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol*. 2012;32(5):922-932.
38. Jesus AA, Silva CA, Segundo GR, et al. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): Description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol*. 2008;28(2):134-138.
39. **Johnstone RF**, Dolen WK, Hoffman HM. A large kindred with familial cold autoinflammatory syndrome. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2003;90(2):233-237.
40. Kaufman RA, Lovell DJ. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: Radiologic

- findings. *Radiology*. 1986;160(3):741-746.
41. Khemani C, Khubchandani R. CINCA Syndrome. *Indian Pediatr*. 2007;44:933-936.
  42. Kilcline C, Shinkai K, Bree A, Modica R, Von Scheven E, Frieden IJ. Neonatal-onset multisystem inflammatory disorder: The emerging role of pyrin genes in autoinflammatory diseases. *Arch Dermatol*. 2005;141(2):248-253.
  43. **Kitley JL**, Lachmann HJ, Pinto A, Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010;74(16):1267-1270.
  44. **Koitschev A**, Gramlich K, Hansmann S, et al. Progressive familial hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(7):756-762.
  45. **Kone-Paut I**, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: Results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6).
  46. **Kuemmerle-Deschner JB**, Tyrrell PN, Reess F, et al. Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Care Res*. 2010;62(12):3783-3791.
  47. **Kuemmerle-Deschner JB**, Hachulla E, Cartwright R, 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. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095-2102.
  48. **Kuemmerle-Deschner JB**, Lohse P, Koetter I, et al. NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome - description of a heterogeneous phenotype and response to treatment. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6).
  49. **Kuemmerle-Deschner JB**, Dembi Samba S, Tyrrell PN, et al. Challenges in diagnosing Muckle-Wells syndrome: identifying two distinct phenotypes. *Arthritis Care Res*. 2014 May;66(5):765-72.
  50. **Kuemmerle-Deschner JB**, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):840-849.
  51. **Kuemmerle-Deschner JB**, Ramos E, Blank N, 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*. 2010;13:1478-6362
  52. **Kuemmerle-Deschner JB**, Koitschev A, Ummenhofer K, et al. Hearing loss in muckle-wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):824-831.
  53. **Kuemmerle-Deschner JB**, Wittkowski H, Tyrrell PN, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: Analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther*. 2013:R64.
  54. **Lachmann HJ**, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2416-2425.

55. **Lachmann HJ**, Lowe P, Felix SD, et al. In vivo regulation of interleukin 1(beta) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med*. 2009;206(5):1029-1036.
56. **Lainka E**, Neudorf U, Lohse P, et al. Analysis of Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in German children: Epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Klin Padiatr*. 2010;222(6):356-361.
57. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):1116-1121.
58. **Lepore L**, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr*. 2010;157(2):310-315.e1.
59. Lequerre T, Vittecoq O, Saugier-veber P, et al. A cryopyrin-associated periodic syndrome with joint destruction. *Rheumatology*. 2007;46(4):709-714.
60. **Leslie KS**, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol*. 2006;142(12):1591-1597.
61. Maksimovic L, Stirnemann J, Caux F, et al. New CIAS1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle-Wells and familial cold autoinflammatory syndromes. *Rheumatology*. 2008;47(3):309-310.
62. **Neven B**, Callebaut I, Prieur A-M, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood*. 2004;103(7):2809-2815.
63. **Neven B**, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):258-267.
64. Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, et al. Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *J Clin Immunol*. 2012;32(2):221-229.
65. Ormerod AD, Smart L, Reid TMS, Milford-Ward A. Familial cold urticaria: Investigation of a family and response to stanazolol. *Arch Dermatol*. 1993;129(3):343-346.
66. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, 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. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):309-314.
67. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2013;1-6. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203666.
68. Pereira AFJR, Pereira LB, Do Vale ECS, Tanure LA. Four cases of Muckle-Wells syndrome within the same family. *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):907-911.
69. Porksen G, Lohse P, Rosen-Wolff A, et al. Periodic fever, mild arthralgias, and reversible moderate and severe organ inflammation associated with the V198M mutation in the

- CIAS1 in three German patients - Expanding phenotype of CIAS1 related autoinflammatory syndrome. *Eur J Haematol.* 2004;73(2):123-127.
70. **Prieur A-MM**, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *ScandJRheumatolSuppl.* 1987;66(SUPPL. 66):57-68.
  71. **Ross JB**, Finlayson LA, Klotz PJ, et al. 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.
  72. **Rowczenio DM**, Trojer H, Russell T, et al. Clinical characteristics in subjects with NLRP3 V198M diagnosed at a single UK center and a review of the literature. *Arthritis ResTher.* 2013;15(1478-6362 (Electronic)):R30.
  73. Shalev SA, Sprecher E, Indelman M, Hujirat Y, Bergman R, Rottem M. A novel missense mutation in CIAS1 encoding the pyrin-like protein, cryopyrin, causes familial cold autoinflammatory syndrome in a family of Ethiopian origin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143(3):190-193.
  74. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1599-1605.
  75. **Sibley CH**, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: A cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2375-2386.
  76. Simon A. Approach to the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes. *Fut Rheumatol.* 2007;2(1):5-8.
  77. **Stych B**, Dobrovolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): Characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(6):1577-1582.
  78. **Tanaka N**, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: Results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3625-3632.
  79. **ter Haar NM**, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *AnnRheumDis.* 2013;72(1468-2060 (Electronic)):678-685.
  80. Ting T V, Scalzi L V, Hashkes PJ. Nonclassic Neurologic Features in Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. *Pediatr Neurol.* 2007;36(5):338-341.
  81. Toplak, N., Dolezalova, P., Constantin, et al. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: Results of a pediatric multinational survey. *Pediatric Rheumatology.* 2010; 8:29.
  82. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: The Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1177-1182.
  83. Tran T-A, Kone-Paut I, Marie I, Ninet J, Cuisset L, Meinzer U. Muckle-Wells Syndrome and

- Male Hypofertility: A Case Series. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(3):327-331.
84. Vitale A, Lucherini OM, Galeazzi M, Frediani B, Cantarini L. Long-term clinical course of patients carrying the Q703K mutation in the NLRP3 gene: A case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6):943-946.
85. Watts RA, Nicholls A, Scott DGI. The arthropathy of the Muckle-Wells syndrome. *Br J Rheumatol.* 1994;33(12):1184-1187.
86. **Weegerink NJD**, Schraders M, Leijendeckers J, et al. Audiometric characteristics of a Dutch family with Muckle-Wells syndrome. *Hear Res.* 2011;282(1-2):243-251.
87. **Wittkowski H**, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2075-2081.
88. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3924-3931.
89. Yamazaki T, Masumoto J, Agematsu K. Reply. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3970-3971

## 8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Rheumatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Kümmerle-Deschner, Oberärztin für Kinderrheumatologie, durchgeführt. Die Konzeption der Arbeit erfolgte durch Frau Prof. Dr. med. Kümmerle-Deschner und das SHARE-Konsortium. Die systematische Literaturrecherche in der elektronischen Datenbank Pubmed erfolgte durch mich. Die Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE und Cochrane durch Nienke ter Haar, die Trefferlisten aller drei Datenbanken wurden von beiden unabhängig voneinander bearbeitet und unter Supervision von Prof. Dr. Kümmerle-Deschner zusammengeführt. Die Erstellung der Bögen zur Datenextraktion erfolgte in Zusammenarbeit mit Nienke ter Haar. Der Entwurf der Therapieempfehlungen erfolgte durch Prof. Dr. Kümmerle-Deschner, Prof. Dr. Susanne Benseler, Dr. Iris Haug und mich. Die Erstellung und Auswertung der Onlineumfragen erfolgte durch mich. Die Vorbereitung des Konsensustreffens erfolgte in Zusammenarbeit mit Nienke ter Haar.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Frau Prof. Dr. med. Kümmerle-Deschner verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Elzach-Prechtal, den 09.07.2019

## 9 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

1) Nienke ter Haar, Marlen Oswald, Jerold Jeymaratnam et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Annales of the Rheumatic Diseases* 2015. 74:1636-44.

2) Jasmin Kuemmerle-Deschner, Seza Ozen, Pascal Tyrrell et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Annales of the Rheumatic Diseases* 2016. 76:942-47.

### Poster Präsentationen

21. European Pediatric Rheumatology (PReS) Congress, Belgrade, Serbia.  
17.-21. September 2014

Nienke ter Haar, Marlen Oswald, Luca Canarini et al. Evidence based recommendations for diagnosis and treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Pediatric Rheumatology* 2014. 12:P78.

8. International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Autoinflammatory Diseases Dresden, Germany.

30. September – 3. Oktober 2015

Nienke ter Haar, Marlen Oswald, Jerold Jeymaratnam et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Pediatric Rheumatology* 2015. 13:P133.

## 10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner für die Überlassung des spannenden und interessanten Dissertationsthemas, die hervorragende Betreuung und die gewährten Einblicke in die Welt der Wissenschaft. Danke, liebe Jasmin, für dein stets hilfreiches Feedback, die konstruktive Kritik und deine Geduld während des gesamten Projekts.

Ebenso bedanke ich mich von Herzen bei Frau Dr. Iris Haug für die tolle Betreuung, die Hilfe bei der Organisation und die vielen Gespräche und Emails. „It always seems impossible until it's done“ (Nelson Mandela) & jetzt ist es tatsächlich geschafft.

Mein weiterer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Susa Benseler für die großartige Unterstützung bei der Entwicklung der Therapieempfehlungen und die einzigartige Möglichkeit während einer Famulatur in Kanada die Welt der autoinflammatorischen Erkrankungen näher kennen zu lernen.

Ein großes Dankeschön an Tine Michler und Nina Scholz für die Hilfe bei allen organisatorischen Fragen rund um das Projekt „Doktorarbeit“.

Mein weiterer Dank gilt dem gesamten SHARE-Konsortium, insbesondere Nienke ter Haar für die tolle Zusammenarbeit, die vielen Skypemeetings und die arbeitsintensiven aber sehr schönen Abende in Genua und Utrecht.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei Sandra Hess und Frau Dr. med. Christine Fertig für das hilfreiche Feedback zu meiner Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. theol. Ulrich Ruh für die Korrektur der Niederschrift.

Ich will die Gelegenheit nutzen, mich bei meiner früheren Lehrerin Frau Dr. med. Anna Sander von Herzen zu bedanken. Sie hat mich inspiriert mit ihrer unbändigen Energie und Begeisterung für die Medizin, ohne ihren Zuspruch hätte ich nie Medizin studiert. Ebenso ein großes Dankeschön an Frau Dr. med. Lisa Ganßer, die beste Mitbewohnerin der Welt. Danke, liebe Lisa, für deine große Hilfe während meines Studiums.

Von Herzen will ich mich bei meiner besten Freundin Melissa Schlenker bedanken. Für deine Zeit, für deine Besuche in Tübingen, dafür, dass du jeden Studienabschnitt mit mir gefeiert hast, dafür, dass du den Glauben an mich nie verlierst und ich immer zu euch kommen darf – Dankeschön, meine liebe Melissa, für deine wunderbare Freundschaft ∞.

Bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern, meinem Bruder Florian und meiner Schwester Carmen, will ich mich für die Liebe, das Vertrauen, die Geduld und die bedingungslose Unterstützung während meines Studiums und während der Erstellung meiner Dissertation bedanken.

Ein von tiefstem Herzen kommendes Dankeschön an meine Eltern Mathilde und Dietmar Oswald zudem für euren Glauben an mich und eure unglaubliche Großzügigkeit: Ihr ermöglicht mir meine Träume zu leben ♥.