

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

**Aktuelle Herausforderungen bei der Betreuung von
Patienten mit periodischem Fieber, aphthöser
Stomatitis, Pharyngitis und zervikaler
Lymphadenitis (PFAPA): Therapieoptionen und
Krankheitsaktivitätsmonitoring**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Böker, Maren Sophia, geb. Ellinghaus

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Abele

Tag der Disputation: 25.04.2023

Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes:

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird auf eine geschlechterspezifische Differenzierung, wie z. B. Patient*innen, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	7
1.1	Autoinflammatorische Erkrankungen/periodische Fiebersyndrome	7
1.1.1	Grundlagen der Autoinflammation	7
1.1.2	Klinische und laborchemische Charakteristika	8
1.1.3	Therapiekonzept und Therapieoptionen	9
1.1.4	Sonderstellung des PFAPA-Syndroms	14
1.2	PFAPA-Syndrom	15
1.2.1	Epidemiologie	15
1.2.2	Pathogenese	15
1.2.3	Klinische und laborchemische Charakteristika	16
1.2.4	Komplikationen	17
1.2.5	Differentialdiagnosen	17
1.2.6	Diagnosestellung	17
1.2.7	Therapie	21
1.3	Krankheitsaktivitätsmonitoring bei AID	23
1.3.1	„Autoinflammatory diseases activity index“(AIDAI)	23
1.3.2	myAIDAI	24
1.3.3	„Physician global assessment“(PGA) und Patients/parents global assessment (PPGA)	24
1.3.4	Laborparameter und subklinische Entzündungsaktivität	24
1.4	Aktuelle Herausforderungen bei der Betreuung von PFAPA-Patienten	25
1.4.1	Krankheitsaktivitätsmonitoring bei PFAPA	25
1.4.2	Management von sehr hoher Krankheitsaktivität	26
1.5	Fragestellung und Ziel der Dissertation	27

2	MATERIAL UND METHODEN	28
2.1	<i>Teilprojekt 1: Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Colchizin</i>	28
2.1.1	Studiendesign.....	28
2.1.2	Einschlusskriterien.....	28
2.1.3	Ausschlusskriterien.....	28
2.1.4	Datenerhebung.....	29
2.1.5	Studienziele	31
2.1.6	Auswertung.....	31
2.2	<i>Teilprojekt 2: Graduierte (myAIDAI) versus dichotome (AIDAI) Symptomerfassung und Therapieentscheidungen bei PFAPA-Patienten</i>	32
2.2.1	Studiendesign.....	32
2.2.2	Einschlusskriterien.....	32
2.2.3	Ausschlusskriterien.....	32
2.2.4	Datenerhebung.....	33
2.2.5	Studienziele	36
2.2.6	Stichprobenberechnung	36
2.2.7	Auswertung.....	37
3	ERGEBNIS	38
3.1	<i>Teilprojekt 1: Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Colchizin</i>	38
3.1.1	Demografische Daten und Stichprobenbeschreibung	38
3.1.2	Klinische und laborchemische Merkmale der Krankheitsschübe ..	38
3.1.3	Therapie	39
3.1.4	Studienziele	40
3.2	<i>Teilprojekt 2: Graduierte (myAIDAI) versus dichotome (AIDAI) Symptomerfassung und Therapieentscheidungen bei PFAPA-Patienten</i>	45
3.2.1	Demografische Daten und Stichprobenbeschreibung	45

3.2.2	Studienziele	46
4	DISKUSSION	53
4.1	<i>Teilprojekt 1: Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Colchizin</i>	53
4.1.1	Wirksamkeit	53
4.1.2	Sicherheit.....	56
4.1.3	Limitierungen der Studie.....	58
4.1.4	Schlussfolgerung	59
4.2	<i>Teilprojekt 2: Graduierte (myAIDAI) versus dichotome (AIDAI) Symptomerfassung und Therapieentscheidungen bei PFAPA-Patienten</i>	60
4.2.1	Krankheitsaktivitätsmonitoring und Therapieentscheidungen	61
4.2.2	Aktuelle Versorgungssituation von PFAPA-Patienten	63
4.2.3	Limitierungen der Studie.....	68
4.2.4	Schlussfolgerung	69
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	70
6	ANHANG	72
6.1	Abbildungsverzeichnis	72
6.2	Tabellenverzeichnis	72
6.3	Case report forms (CRF).....	73
7	LITERATURVERZEICHNIS	78
8	ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL.....	86
9	VERÖFFENTLICHUNGEN.....	87
10	DANKSAGUNGEN	88
11	LEBENS LAUF	89

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AID	Autoinflammatory diseases
AIDAI	Autoinflammatory diseases activity index
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
arcT	autoinflammation reference center Tuebingen
ARDIS	Arthritis and rheumatism database and information system
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
CARRA	Childhood arthritis and rheumatology research alliance
CRF	Case report form
CRP	C-reaktives Protein
CTP	Consensus treatment plan
CYP	Cytochrom P
DDI	Drug-drug-interactions
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
HIDS	Hyper-IgD-Syndrom
IL	Interleukin
IL-1 β	Interleukin-1 beta
LDH	Laktatdehydrogenase
<i>MEFV</i>	Mediterranean fever Gen

MKD	Mevalonatkinase-Defizienz
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PFAPA	Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und zervikale Lymphadenitis- Syndrom
PG	P-Glykoprotein
PGA	Physician global assessment
PPGA	Patients/ parents global assessment
R	Symptomreduktion
SAA	Serum Amyloid A
T2T-Prinzip	Treat-to-target-Prinzip
TE	Tonsillektomie
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom
VAS	Visuelle Analogskala
VUS	Varianten von unbekannter Signifikanz
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase

1 EINLEITUNG

1.1 Autoinflammatorische Erkrankungen/periodische Fiebersyndrome

Der Begriff „Autoinflammatory diseases“ (AID) – auf Deutsch auch bekannt als „hereditäre Autoinflammations-Erkrankungen oder periodische Fiebersyndrome“ – beschreibt eine Gruppe seltener Erkrankungen, bei denen das angeborene Immunsystem infolge von Gen-Mutationen ohne Kontakt zu Krankheitserregern oder Allergenen eine systemische Entzündung generiert. Lange wurden diese Erkrankungen als periodische Fiebersyndrome bezeichnet, allerdings bildet dieser Begriff die Erkrankungen unzureichend ab, da Periodizität und Fieber nicht bei allen AID auftreten [1]. Im Folgenden wird daher der Begriff AID verwendet.

Im Jahr 1997 wurden erstmalig Mutationen im Mediterranean fever- (*MEFV*-) Gen für das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) beschrieben. Heute sind über 30 Gene bekannt, deren Mutationen im Zusammenhang mit AID stehen. Neben dem FMF, welche die am häufigsten vorkommende AID ist und in die Untergruppe der monogenen Interleukin (IL)-vermittelten AID gehört, zählen in diese Gruppe unter anderem auch das Tumornekrosefaktor-(TNF-)Rezeptor-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS), die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) und die Mevalonatkinase-Defizienz (MKD) [2]. Das periodische Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und zervikale Lymphadenitis- (PFAPA)-Syndrom hingegen gehört zu den polygen vermittelten AID und bislang wurden keine krankheitsverursachenden Genmutationen gefunden [3].

1.1.1 Grundlagen der Autoinflammation

Bei Autoimmunerkrankungen induziert in erster Linie das spezifische erworbene Immunsystem T-Zell-vermittelt die Bildung von Autoantikörpern durch B-Zellen gegen körpereigene Strukturen. Autoinflammation hingegen spielt sich vor allem auf der Ebene des angeborenen unspezifischen Immunsystems ab. Durch Genmutationen kommt es zu einer Stimulation des angeborenen Immunsystems

mit Ausschüttung (pro)-inflammatorischer Zytokine, die dann Monozyten, Makrophagen und Neutrophile aktivieren [2, 4]. Eine besondere Bedeutung kommt dem Inflammasom zu, einem zytosolischen Multiproteinkomplex, der in der Entzündungskaskade für die Bildung des Zytokins Interleukin-1 beta (IL-1 β) verantwortlich ist. Genmutationen in den IL-1-vermittelten AID führen zu Überaktivität des Inflammasoms und in der Folge zu krankhaften Entzündungsreaktionen [4]. Im Gegensatz zu den IL-1-vermittelten AID ist der Pathomechanismus des PFAPA-Syndroms noch weitestgehend unbekannt, auch fehlen Erkenntnisse zu eindeutig mit der Erkrankung im Zusammenhang stehenden Genmutationen. Nachgewiesen werden konnte jedoch, dass die Bildung pro-inflammatorischer Zytokine wie des IL-1 β , sowie die Aktivierung von Komponenten des angeborenen Immunsystems während der Krankheitsschübe zur Krankheitsentstehung beitragen. Dies legt die Hypothese einer Inflammasom-vermittelten Dysregulation des angeborenen Immunsystems nahe [5].

IL-1 β spielt als Mediatormolekül sowohl beim adaptiven als auch beim angeborenen Immunsystem eine wesentliche Rolle. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass eine strikte Trennung von Autoimmunität und Autoinflammation, anders als früher angenommen, nicht möglich ist. Vielmehr kommt es zu einer Überlappung der angeborenen und erworbenen Immunität und damit von Autoinflammation und -immunität. McGonagle modifizierte daher den 1999 von McDermott geprägten Begriff „Autoinflammation“ hin zu einem Spektrum, das von Autoimmunität bis Autoinflammation reicht [6].

1.1.2 Klinische und laborchemische Charakteristika

AID gehen mit systemischer Inflammation einher und können den gesamten Organismus betreffen. Charakteristisch für die IL-1-vermittelten AID ist wiederkehrendes Fieber mit Entzündung im Bereich der Haut, Gelenke, Nieren oder in den serösen Organen und dem Gastrointestinaltrakt. Diese klinischen Symptome sind charakteristischerweise mit erhöhten Entzündungswerten (C-reaktives Protein (CRP), Serum Amyloid A (SAA)) während des Krankheitsschubs gekoppelt [7]. Darüber hinaus zeigen die IL-1-vermittelten

Erkrankungen und das PFAPA-Syndrom jeweils sehr spezifische Symptomkonstellationen, die bei der Diagnosestellung helfen. Hierzu zählen Erkrankungsalter, zeitlicher Verlauf, Periodizität, Dauer der Entzündungsschübe und eine bestimmte Kombination von Symptomen [8]. Allerdings können die laborchemischen Entzündungswerte auch ohne klinische Symptome erhöht sein und auf subklinische Krankheitsaktivität hindeuten. Bei PFAPA und bei vielen anderen AID kommt es zwischen den Fieberschüben zu einer klinischen Beschwerdefreiheit und unauffälligen Entzündungswerten [9, 10].

AID variieren in ihrem Schweregrad und Krankheitsverlauf. So hat das PFAPA-Syndrom vielfach eine gute Prognose und sistiert im Jugendalter, andere AID verlaufen chronisch mit Risiko für Organschäden oder lebensbedrohliche Komplikationen [11, 12].

Eine der am meisten gefürchteten Langzeitkomplikationen bei IL-1-vermittelten AID ist die Entwicklung einer sogenannten systemischen AA-Amyloidose. Dabei handelt es sich um die Zusammenlagerungen fehlgefalteter β -Faltblattstrukturen von Amyloid A, eines Abspaltprodukts von SAA, zu Amyloidfibrillen mit Anreicherung im Körper und einem Risiko für irreversible Organschädigungen [13].

Da die Ausprägung der AID-Symptome bei den Betroffenen variieren, ist die Diagnosestellung immer noch sehr herausfordernd. Durch wissenschaftlichen Fortschritt wurden diagnostische Verfahren erweitert und neben der Sanger-Sequenzierung stehen nun auch AID-Panel sowie Next Generation Sequencing zur Verfügung. Dies ermöglicht, den klinischen Phänotyp einem Genotypen zuzuordnen, was die Risiko- und Prognosebewertung verbessert und somit einen zunehmenden Stellenwert im Fachbereich der Rheumatologie und Autoinflammation einnimmt [14].

1.1.3 Therapiekonzept und Therapieoptionen

Therapieziel bei AID ist es, die Krankheitsaktivität zu kontrollieren und konsekutive Organschäden zu verhindern. Auch steht die Verbesserung der Lebensqualität im Fokus. Während bei milder Krankheitsaktivität

bedarfsorientiert medikamentös therapiert werden kann, ist bei moderater bis schwerer Krankheitsaktivität meistens eine Dauertherapie vonnöten [15].

Abhängig vom Krankheitsbild und dem Pathomechanismus können verschiedene Substanzen zur Krankheitsaktivitätskontrolle eingesetzt werden, allerdings sind insbesondere für Patienten im Kindesalter nur wenige davon zugelassen [16].

Während Kortikosteroide aufgrund des Nebenwirkungsprofils, wenn überhaupt, nur für die akute Schubdurchbrechung geeignet sind [17, 18], zählen Colchizin und biologische Medikamente zu den langfristigen und effektiven Therapieoptionen bei IL-1-vermittelten AID [17, 19].

Treat-to-target-Prinzip (T2T-Prinzip) in der Autoinflammation

Das T2T-Prinzip ermöglicht eine gezielte Therapie von AID, basierend auf der Erfassung der Krankheitsaktivität und dem definierten Therapieziel. Im Rahmen einer kontinuierlichen Überwachung des Therapieansprechens und der Krankheitsaktivität wird die Therapie bis zum Erreichen des Therapieziels stetig angepasst.

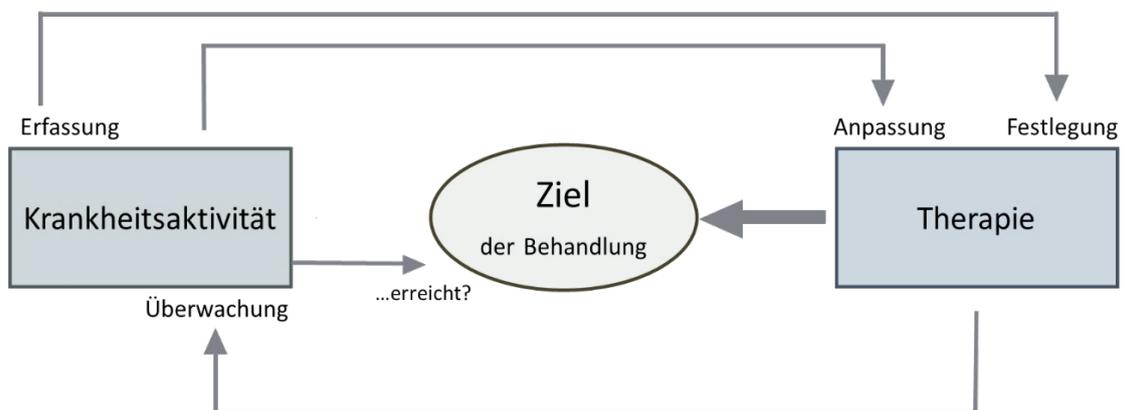


Abbildung 1: Treat-to-target-Prinzip

Das primäre Ziel einer Behandlung ist eine definierte Krankheitsaktivität, idealerweise die Remission (=Abwesenheit von Krankheitsaktivität) oder die minimal mögliche Krankheitsaktivität [20]. Alternativ oder vorläufig auf dem Weg zum primären Therapieziel (Remission) werden bestimmte Schritte in der

Reduktion der Entzündungsaktivität definiert [21]. Möglichkeiten zum Monitoring der Krankheitsaktivität bei AID und dem PFAPA-Syndrom werden in Kapitel 1.3 *Krankheitsaktivitätsmonitoring bei AID* näher beschrieben.

Das T2T-Prinzip beinhaltet eine enge Einbindung des Patienten in Therapieentscheidungen und nimmt bei der Festlegung einer Behandlungsstrategie die Abwägung zwischen Nutzen und potenzieller Schädigung durch die Therapie vor. Es wird davon ausgegangen, dass mit der Vorbeugung längerfristiger Organschädigungen eine Normalisierung sowohl der Lebenserwartung als auch der Lebensqualität und sozialen Teilhabe des Patienten einhergeht [20]. In 2020 wurden Therapieempfehlungen für CAPS, TRAPS und MKD veröffentlicht, die den T2T-Ansatz adressieren [22].

Kortikosteroide

Kortikosteroide wurden bereits im Jahr 1949 in der Therapie von rheumatoider Arthritis, einer der häufigsten rheumatischen Erkrankungen im Erwachsenenalter mit autoimmuner Genese, als „Entzündungshemmer“ eingesetzt [23]. Ausgehend vom körpereigenen in der Nebenniere produzierten Steroidhormon Kortison mit einer biologischen Halbwertszeit von 8-12 Stunden zeichnen sich modifizierte Präparate durch unterschiedliche Potenz und Wirkdauer mit Halbwertszeiten von bis zu 72 Stunden aus [24].

Aufgrund der anti-inflammatorischen Wirkung werden Kortison oder damit verwandte Präparate als Bedarfsmedikamente in der systemischen Therapie von AID zur akuten Schubdurchbrechung eingesetzt und finden heute regelmäßig beim PFAPA-Syndrom Anwendung, in selteneren Fällen auch bei TRAPS. In klinischen Studien wird berichtet, dass eine Kortikosteroidgabe im Schub zwar die Symptome meist innerhalb weniger Stunden verschwinden, jedoch in einigen Fällen die Schubfrequenz durch Verkürzung der symptomfreien Intervalle zunehmen lässt [25]. Zudem gilt zu beachten, dass eine langandauernde, hochdosierte Kortisontherapie mit dem Risiko einer Vielzahl von unerwünschten systemischen Wirkungen einhergeht. Im Vordergrund stehen Veränderungen des Stoffwechsels wie beispielsweise eine verminderte Glukosetoleranz, die zur

Entwicklung eines Diabetes Mellitus oder sogar der Vollaussprägung eines metabolischen Syndroms beitragen kann. Darüber hinaus begünstigt eine längerfristige exogene Zufuhr des Steroidhormons eine adrenale Suppression und die Entstehung eines Cushing-Syndroms, bei dem die endokrinen Veränderungen zu Symptomen wie Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Stiernacken und erhöhtem Blutdruck führen. Insbesondere im Anwendungsgebiet der Pädiatrie sind zudem Wachstumsstörungen und eine erhöhte Infektanfälligkeit durch die immunsuppressive Wirkung von Kortikosteroiden relevant [24].

Colchizin

Beim Colchizin, dem Alkaloid der Herbstzeitlosen, handelt es sich um einen traditionsreichen Wirkstoff, der bereits im Papyrus Ebers, einem der ältesten medizinischen Dokumente aus dem 16. Jhd. v. Chr., als Therapeutikum gegen Schmerz und Schwellung gelistet wurde. Galen erwähnte Colchizin im 2. Jhd. n. Chr. als Heilmittel in der Therapie der akuten Gicht, wo es bis heute seine Anwendung findet [26]. Colchizin ist die Standardtherapie bei FMF [27], wird aber auch zur Schubprophylaxe bei PFAPA-Syndrom eingesetzt [28].

Die Wirkweise von Colchizin in Bezug auf das angeborene Immunsystem ist bis heute Gegenstand der Forschung [29]. 1995 beschrieben Cronstein et al. den Einfluss von Colchizin auf die Chemotaxis neutrophiler Granulozyten, die maßgeblich durch die Mikrotubulus-abhängige Motilität und Verformbarkeit und die Expression von Selektinen – Glykoproteinen auf der Zelloberfläche von Endothel und Neutrophilen – gesteuert wird [30].

Colchizin wird im Alltagsgebrauch als „Spindelgift“ bezeichnet, da es die Ausbildung des Mikrotubulus-Spindelapparats verhindert und so Zellen während der Mitose in der Metaphase arretiert. Heute geht man davon aus, dass Colchizin neben der Polymerisationshemmung noch über weitere Mechanismen in Entzündungsprozesse eingreift. Nachgewiesen wurde bereits die gehemmte Freisetzung von TNF- α , Stickstoffmonoxid und reaktiven Sauerstoffspezies und darüber hinaus die Blockade des NLRP3-Inflammasoms, welches eine übergeordnete Rolle bei der Entstehung von Autoinflammation spielt [31].

Durch den Effekt der Mitosehemmung entfaltet das Alkaloid seine Wirkung in erster Linie in Geweben mit hohen Zellteilungsraten. Dies erklärt auch die Tatsache, dass sich unerwünschte Arzneimittelwirkungen vordergründig in stark proliferierenden Zellverbänden manifestieren – hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt und Knochenmark. Klinisch und laborchemisch können sich Nebenwirkungen als Bauchkrämpfe, Diarrhoe und Blutbildveränderungen (Leukopenie, Neutropenie) äußern. Auch zählen zu möglichen Nebenwirkungen Leber- oder Nierenschädigungen. Es ist daher empfohlen, ein regelmäßiges laborchemisches Monitoring von Blutbild, Leber- und Nierenwerten unter der Colchizin-Therapie bei AID durchzuführen. Darüber hinaus gilt es, die Patienten und ihre behandelnden Ärzte über Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (drug-drug-interactions; DDI), die die Verstoffwechslung des Colchizin über die Cytochrom-P-450-Enzyme (CYP3A4) und P-Glykoproteine (PG) behindern, zu informieren. Eine gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die zur Inhibition von CYP3A4 und PG führen, können den Colchizin-Spiegel im Blut um 200-300% erhöhen und somit das Risiko für Nebenwirkungen vervielfachen. Wichtige Vertreter dieser Medikamentengruppe sind beispielsweise Makrolid-Antibiotika welche unter Colchizin-Therapie zu vermeiden sind [27]. Colchizin besitzt eine enge therapeutische Breite, daher ist eine strenge Einhaltung der empfohlenen Dosis notwendig, um die Sicherheit der Behandlung zu gewährleisten. Die biologische Halbwertszeit beträgt 20-40 Stunden [29].

Es werden bei 5-10% der mit Colchizin behandelten AID-Patienten ein Therapieversagen oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen, insbesondere den Gastrointestinaltrakt betreffend, verzeichnet [25].

Biologische Medikamente

Zu den biologischen Medikamenten, die in der Behandlung von AID eine Bedeutung haben zählen IL-1 Inhibitoren und IL-6 Inhibitoren [17]. Die beiden Hauptvertreter aus der Gruppe der IL-1 Inhibitoren sind Anakinra (Kineret®), welches täglich subkutan injiziert wird, und Canakinumab (Ilaris®), das aufgrund längerer Halbwertszeit nur alle 4-8 Wochen injiziert werden muss. Ein bekannter

Vertreter der IL-6 Inhibitoren ist Tocilizumab (Actemra®). Mittlerweile gibt es viele Studien, die die Effektivität und Sicherheit von IL-1 Inhibitoren bei der Behandlung von AID belegen, allerdings handelt es sich hierbei um relativ teure Medikamente [32-34].

1.1.4 Sonderstellung des PFAPA-Syndroms

Innerhalb der Gruppe der AID nimmt das PFAPA-Syndrom durch seinen zumeist im Jugendalter selbstlimitierenden Verlauf eine Sonderstellung ein.

Aktuell wird von einer multifaktoriellen Genese des PFAPA-Syndroms ausgegangen. Die Diagnose wird anhand der klinischen Charakteristika gestellt [35]. Im Vergleich zu anderen AID Patienten zeigen PFAPA-Patienten ein normales Wachstum und Gedeihen, auch wurde die Entwicklung einer Amyloidose bislang nicht dokumentiert.

Dennoch beeinträchtigen die ständig wiederkehrenden Fieberschübe mit ihren Begleiterscheinungen die Lebensqualität der Betroffenen und schränken den Familienalltag erheblich ein [15, 36].

1.2 PFAPA-Syndrom

Seit der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes durch Marshall im Jahr 1987 hat das PFAPA-Syndrom über die letzten Jahre einen zunehmenden Bekanntheitsgrad erreicht.

1.2.1 Epidemiologie

Das PFAPA-Syndrom ist in der westlichen Welt eines der häufigsten AID im Kindesalter [37].

Die genaue Prävalenz der Erkrankung ist nicht bekannt, aber den Ergebnissen einer Populationsstudie aus Norwegen zufolge, die zwischen 2004 und 2010 durchgeführt wurde, liegt die Inzidenz bei etwa 2,3 Kindern pro 10.000 pro Jahr innerhalb der Gruppe der unter 5-jährigen Kinder [38]. Im Rahmen dieser Studie wurde außerdem eine männliche Prädominanz festgestellt, was sich mit Erkenntnissen aus anderen epidemiologischen Studien deckt [39]. So waren 70% der an PFAPA erkrankten Kinder männlich [38].

Typischerweise wird ein Krankheitsbeginn im Alter von unter fünf Jahren berichtet, Gattorno et al. geben ein medianes Erkrankungsalter von 1,5 Jahren (0,7-3 Jahre) an [35]. Im Verlauf tritt bei vielen Patienten eine spontane Komplettremission im Jugendalter ein, allerdings kann PFAPA in selteneren Fällen bis ins Erwachsenenalter persistieren [15, 40].

1.2.2 Pathogenese

Bis heute ist der genaue Mechanismus der Krankheitsentstehung von PFAPA ungeklärt. Anfänglich wurde die Hypothese rezidivierender Infekte aufgestellt, jedoch lassen sich bei Rachenabstrichen weder Erreger nachweisen, noch wirken Antibiotika gegen die Pharyngitiden; die Betroffenen sind zudem nicht ansteckend. Die hohe Ansprechrate auf eine chirurgische Tonsillektomie (TE) legt die Vermutung eines mit den Tonsillen im Zusammenhang stehenden Trigger-Mechanismus nahe. Wie bei anderen AID wird von einer IL-1 β /18-vermittelten T-Zell-Aktivierung, bedingt durch eine Inflammason-Überaktivität, ausgegangen [5]. Es kann eine familiäre Häufung des Syndroms beobachtet

werden. Eine Hypothese in diesem Zusammenhang legt der Krankheitsentstehung einen synergistischen Effekt von unterschiedlichen Mutationen auf verschiedenen Genen zugrunde, also einen polygenen Vererbungsmechanismus [39, 41].

In einer aktuellen Studie von Yildiz et al. (2021) wurden 167 PFAPA-Patienten humangenetisch untersucht und es wurden in 59.9% der Patienten heterozygote Varianten im *MEFV*-Gen gefunden [42]. Dies spiegelt die Überlappungen zwischen den unterschiedlichen Krankheitsentitäten wider – in diesem Fall zwischen PFAPA und FMF – und verdeutlicht zudem die Herausforderung der Diagnosestellung. In der Studie von Yildiz et al. wurde darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Genmutationen und der Krankheitsausprägung festgestellt. So wurden bei den Mutationsträgern, im Vergleich zu der Gruppe ohne Genvariante, kürzere und mildere Krankheitsepisoden mit größeren Schubintervallen und späterem Krankheitsbeginn dokumentiert [42]. Ein Einfluss der Genetik auf die klinische Präsentation konnte auch in weiteren Studien festgestellt werden [43, 44]. Jedoch gibt es auch einige Berichte, die diesen Zusammenhang negieren [45, 46].

1.2.3 Klinische und laborchemische Charakteristika

Das periodisch wiederkehrende Fieber wird klassischerweise von Pharyngitis und/oder Tonsillitis (über 90% der Patienten), enoralen Aphthen (bis zu 50%), und zervikaler Lymphadenitis (bis zu 75%) begleitet. Die Fieberepisoden dauern in der Regel 3 bis 6 Tage an und kehren alle 2 bis 8 Wochen wieder [35, 39]. In den schubfreien Intervallen sind die Betroffenen asymptomatisch und in Wachstum und Entwicklung unbeeinträchtigt. Laborchemisch lassen sich, wie auch bei den anderen AID, während der symptomatischen Episoden erhöhte Entzündungsmarker messen mit Leukozytose, Neutrophilie, erhöhter Blutsenkungsrate (BSG), CRP und SAA [39].

1.2.4 Komplikationen

Aufgrund des benignen Charakters des PFAPA-Syndroms und des Ausbleibens lebensbedrohlicher Komplikationen stehen die subjektiv wahrgenommenen Belastungen der Patienten und ihrer Familien durch die wiederkehrenden Krankheitsepisoden im Vordergrund.

Es wird beschrieben, dass durch AID die Lebensqualität beeinträchtigt ist [47-49]. Ein reduzierter Allgemeinzustand, Müdigkeit und Erschöpfung, sowie eingeschränkte Partizipation in sozialen, gesundheits- und bildungsbezogenen Bereichen und unbefriedigte emotionale Bedürfnisse werden für Patienten mit AID hervorgehoben [47, 49]. Grimwood et al. (2018) stellten in einer vergleichenden Studie zwischen 33 PFAPA- und 27 FMF-Patienten fest, dass die Lebensqualität von Patienten mit PFAPA-Syndrom als stärker beeinträchtigt wahrgenommen wurde als im Falle der FMF-Patienten. Dabei wurden vor allem eine eingeschränkte psychosoziale Funktionsfähigkeit sowie ausgeprägte Müdigkeit angegeben [36].

1.2.5 Differentialdiagnosen

Bei der Diagnose „PFAPA-Syndrom“ handelt es sich um eine klinische Diagnose. Andere Differentialdiagnosen müssen ausgeschlossen werden. Hierzu zählen beispielsweise rezidivierende Infektionen, virale und bakterielle Tonsillitiden, maligne Erkrankungen, primäre Immundefizienz oder andere AID, außerdem die zyklische Neutropenie [41].

1.2.6 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung erfolgt meist im Kindesalter, häufig jedoch deutlich verzögert zum Symptombeginn. In einer Studie von Costagliola et al. (2019) wurden 40 PFAPA-Patienten eingeschlossen, bei denen der Zeitraum zwischen der Erstmanifestation der Erkrankung bis zur korrekten Diagnose im Median 1,2 Jahre betrug [50].

Diagnostische Schritte

Die PFAPA-Diagnose wird basierend auf dem klinischen Erscheinungsbild gestellt. Daher stehen eine ausführliche Anamnese und eine Untersuchung im Vordergrund. Andere Differentialdiagnosen sollten ausgeschlossen werden. Hierzu ist bei Pharyngotonsillitis mitunter ein Streptokokken-Schnelltest oder ein Rachenabstrich notwendig. Bei Unsicherheit oder inkomplettem Phänotyp ist möglicherweise weitergehende Diagnostik notwendig. Hierzu können eine Sonographie bei ausgeprägter Lymphadenopathie zum Ausschluss einer Abszedierung oder serologische Untersuchungen (Epstein-Barr-Virus, Bartonellose, Tularämie, etc.) durchgeführt werden. Entzündungswerte sollten sowohl während des Krankheitsschubes als auch im symptomfreien Intervall erhoben werden, um sicherzustellen, dass sich nach Sistieren der klinischen Symptomatik auch die Entzündungswerte normalisieren [39]. Genetische Untersuchungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn das Bild inkomplett ist und mögliche andere AID nicht ausgeschlossen werden können oder der Verdacht auf ein Overlap zu anderen AID besteht [39, 51].

Diagnose- und Klassifikationskriterien

Abgeleitet von der Erstbeschreibung des PFAPA-Syndroms 1987 durch Marshall et al., entwickelten Thomas et al. 1999 im Rahmen einer Langzeitstudie mit einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren folgende Diagnosekriterien: Periodisch auftretendes Fieber im Abstand von 2-8 Wochen mit Symptomen, die über 4-5 Tage anhalten und einer Erstmanifestation vor dem 5. Lebensjahr. Während der Episoden ist für die Diagnose „PFAPA“ die Anwesenheit von mindestens einem der folgenden Symptome erforderlich: Aphthöse Stomatitis, zervikale Lymphadenitis, Pharyngitis. Ausgeschlossen werden sollten ein Infekt der oberen Luftwege und zyklische Neutropenie, zudem liegen beim PFAPA-Syndrom zwischen den Schubintervallen völlige Symptomfreiheit, eine regelhafte Entwicklung und normales Wachstum vor [52, 53].

Gattorno et al. veröffentlichten auf der Basis der weltweiten Datenerhebung von Eurofever 2019 neue evidenzbasierte Klassifikationskriterien für das PFAPA-

Syndrom – mit hoher Sensitivität (0,97) und Spezifität (0,93). Gemäß dieser Klassifikationskriterien sollten beim PFAPA-Syndrom 7 der folgenden 8 Kriterien zutreffen: Vorhandensein von Pharyngotonsillitis, eine Dauer der Episoden zwischen 3 und 6 Tagen, zervikale Lymphadenopathie, Periodizität, darüber hinaus die Abwesenheit von Diarrhoe, Brustschmerzen, Hautausschlag und Arthritis [35].

In 2020 bildete sich im Rahmen der *Childhood arthritis and rheumatology research alliance* (CARRA) eine interdisziplinäre PFAPA-Arbeitsgruppe mit Experten aus der Pädiatrie, Immunologie und HNO zur Ausarbeitung von Therapieplänen (Consensus treatment plans; CTPs), die in Zukunft evaluiert werden sollen. Dabei definierte diese Arbeitsgruppe Einschlusskriterien, die etwas von den ursprünglichen Diagnosekriterien abwichen und wie folgt festgelegt wurden: 3–7 Tage Fieber (≥ 39 °C an 3 Tagen pro Episode), ≥ 6 regelmäßig wiederkehrende Schübe (Definition „regelmäßig“: bei Schüben alle 2–4 Wochen Variabilität von 1 Woche, bei Schüben alle 5–8 Wochen Variabilität von 2 Wochen), Vorhandensein von Pharyngitis oder falls nicht, aphthöser Stomatitis und zervikaler Lymphadenitis, normales Wachstum und Entwicklung, Ansprechen auf Kortikosteroide (falls verordnet – fieberfrei innerhalb 24 Stunden nach Gabe von 2 mg/kg (max. 60 mg) in einer oder zwei Dosen). Ausgeschlossen werden sollten andere bekannte Autoimmun-/autoinflammatorische Erkrankungen, Immundefekte wie zyklische Neutropenie, sowie Malignität und Infektion [54].

Diagnose- und Klassifikationskriterien im Vergleich	Marshall (1987)/ Thomas (1999)	Gattorno (2019)	Amarilyo (2020)
	* ≥ 1 dieser Kriterien müssen zutreffen	≥ 7 von 8 müssen zutreffen	Alle Kriterien müssen zutreffen
Verlauf			
Alter bei Erstmanifestation	≤ 4 Jahre	x	x
Periodizität	✓	✓	✓ (≤ 6 wiederkehrende Schübe)
Frequenz	Alle 2-8 Wochen	x	Alle 2-8 Wochen
Episodendauer	4-5 Tage	3-6 Tage	3-7 Tage
Völlige Symptombfreiheit zwischen den Schüben	✓	x	x
Vorhandensein von...			
Pharyngitis/ Pharyngotonsillitis	✓	✓	✓ ODER
Aphthöse Stomatitis	✓	x	✓ UND
Zervikale Lymphadenopathie	✓	✓	✓
Normales Wachstum und Entwicklung	✓	x	✓
Ansprechen auf Kortikosteroide	x	x	✓
Abwesenheit/ Ausschluss von...			
Diarrhoe	x	✓	x
Brustschmerzen	x	✓	x
Hautausschlag	x	✓	x
Arthritis	x	✓	x
Infekt	✓	x	✓
Zyklische Neutropenie/ andere Immundefekte	✓	x	✓
Malignität	x	x	✓
Andere AID/ Autoimmunerkrankungen	x	x	✓

Tabelle 1: Diagnose- und Klassifikationskriterien nach Marshall/Thomas et al. [52, 53], Gattorno et al. [35] und Amarilyo et al. [54]

Abkürzungen: Carra: Childhood arthritis and rheumatology research alliance, AID: Autoinflammatory diseases; **Zeichen:** ✓ = vorhanden, x= nicht gefordert

1.2.7 Therapie

Für die Behandlung von PFAPA gibt es bislang keine zugelassene Therapie. Eingesetzt werden vor allem Kortikosteroide im Schub, auch gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass Colchizin effektiv sein kann [28, 46]. Das primäre Ziel bei PFAPA ist die Kontrolle der Krankheitsaktivität und die Schubvermeidung, sodass eine Partizipation am täglichen Leben für das betroffene Kind, aber auch für die beteiligte Familie gewährleistet ist, was durch die ständig wiederkehrenden Krankheitsepisoden andernfalls nur eingeschränkt möglich ist. Es soll eine gute Lebensqualität bei den Betroffenen und der ganzen Familie erreicht werden und sekundären psychosozialen Komplikationen vorgebeugt werden [54].

Therapieoptionen

Neben der symptomatischen Therapie mit antiphlogistischen Medikamenten wie Ibuprofen oder fiebersenkendem Paracetamol werden bei PFAPA Kortikosteroide zur Schubdurchbrechung eingesetzt. Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei PFAPA wird in zahlreichen Studien mit Ansprechraten über 90% als hoch eingeschätzt. Daher wird ein Ansprechen auf Kortikosteroide auch oft als diagnostisches Kriterium für PFAPA verwendet [54]. Allerdings kann es unter Kortikosteroiden zur Verkürzung der symptomfreien Intervalle kommen. In einer tschechischen monozentrischen Studie von Król et al. (2013) mit 125 PFAPA-Patienten, von denen 77 mit Kortikosteroiden behandelt wurden, zeigte sich bei 14% eine Verkürzung der symptomfreien Intervalle [55]. In 2017 gaben im Rahmen einer Internetbefragung von 1404 Medizinern 47% an, dass sie sogar bei über der Hälfte ihrer mit Kortikosteroiden behandelten PFAPA Patienten eine Verkürzung des symptomfreien Intervalls beobachten konnten [56].

Darüber hinaus gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass Colchizin bei der Behandlung von PFAPA effektiv ist. In der bislang größten Studie dazu von Gunes et al. (2017), in der 356 der 400 eingeschlossenen PFAPA-Patienten mit Colchizin behandelt wurden, konnte bei 85% ein Ansprechen auf die Therapie dokumentiert werden – definiert als Verlängerung des schubfreien Intervalls.

Insbesondere schienen innerhalb der Gruppe der PFAPA-Erkrankten Träger einer *MEFV*-Genvariante besser auf Colchizin anzusprechen [46]. Daten vom FMF, bei dem Colchizin als Erstlinientherapie zugelassen ist, beschreiben eine gute allgemeine Verträglichkeit [57].

Da IL-1 β auch beim PFAPA-Syndrom eine Schlüsselrolle einnimmt, konnte in Studien gezeigt werden, dass die IL-1 β -Blockade mittels Canakinumab oder Anakinra effektiv sein kann [41]. Allerdings rechtfertigen Risiko-Nutzen-Abwägungen und die in den meisten Fällen wirksamen alternativen Behandlungsmethoden nicht den flächendeckenden Einsatz der teuren Biologika.

CARRA CTPs

Einen strikten Handlungsalgorithmus zum klinischen Management von PFAPA gibt es bislang nicht. Die PFAPA-Arbeitsgruppe der CARRA hat 2020 CTPs vorgeschlagen, die vier Behandlungsarme definieren. Die CTPs sollen wegweisend für zukünftige Wirksamkeitsstudien zu den verschiedenen Therapieoptionen sein, indem sie standardisierte Vorgehensweisen vorschlagen und somit vergleichbar machen. Langfristig sollen so evidenzbasierte Leitlinien für die Behandlung von PFAPA etabliert werden [54].

Der erste Arm der CARRA CTPs umfasst fiebersenkende Medikamente, also nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Paracetamol, welche in altersentsprechender Dosierung und Frequenz zur Symptomlinderung während der Fieberschübe eingenommen werden können. Der zweite Therapiearm beinhaltet die Gabe von Kortikosteroiden als Prednison-Einmalgabe in der Dosierung 1-2 mg/kg (max. 60 mg), beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosis. Als Optionen einer Erhaltungstherapie werden im dritten Arm Colchizin (0,5-1,25 mg/Tag) oder Cimetidin (10-20 mg/kg zweimal täglich) aufgeführt. Der vierte Therapiearm beinhaltet eine chirurgische Intervention in Form einer Tonsillektomie (TE), bei entsprechender Indikation mit Entfernung der Rachentonsillen [54].

1.3 Krankheitsaktivitätsmonitoring bei AID

1.3.1 „Autoinflammatory diseases activity index“(AIDAI)

Die Dokumentation und das Verlaufsmonitoring der Krankheitsaktivität sind zentraler Bestandteil des therapeutischen Managements bei AID und PFAPA-Syndrom. Der AIDAI ist ein Patienten-Beschwerdetagebuch, das für die Erfassung der Krankheitsaktivität bei FMF, MKD, CAPS und TRAPS validiert ist [58]. Er ist tabellarisch angelegt. Die Zeilen (siehe Abbildung 2) repräsentieren die jeweiligen Tage des Monats, in denen die Beschwerden mit 0 (=nicht vorhanden) oder 1 (=vorhanden) dokumentiert werden. Es werden folgende Symptome in den Spalten erfasst: (a) Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$; (b) Allgemeinsymptome; (c) Bauchschmerzen; (d) Übelkeit/Erbrechen; (e) Diarrhoe; (f) Kopfschmerzen; (g) Brustschmerzen; (h) Schmerzhaftes Lymphknoten; (i) Gelenk-/Muskelschmerzen; (j) Gelenkschwellungen; (k) Augenprobleme (l) Hautausschlag; (m) Einnahme von Schmerzmedikamenten. Aus den für die einzelnen Symptome vergebenen Punkten kann durch Addition ein Score berechnet werden, bei dem für jeden Tag maximal 12 und pro Monat (also für jeden Bogen in der Summe) maximal der Wert 372 erzielt werden kann. Für das Vorliegen einer aktiven Erkrankung wurde der Grenzwert von 9 Punkten pro Monat definiert [58].

ID:		Age:				Month:				Year:			
Autoinflammatory diseases related symptoms today													
Days	Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)	Overall symptoms	Abdominal pain	Nausea/vomiting	Diarrhoea	Headaches	Chest pain	Painful nodes	Arthralgia or Myalgia	Swelling of the joints	Eyes manifestations	Skin rash	Pain relief drugs taken
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)	
Scored as:	0/1	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	0/1Yes/No	
1													
2													
3													
...													
31													

Abbildung 2: Auto-inflammatory disease activity index aus [58]

1.3.2 myAIDAI

Bei der in Tübingen eingesetzten Version des AIDAI-Beschwerdekalenders, dem sogenannten myAIDAI, wird anstatt der dichotomen Angaben (vorhanden/nicht vorhanden) eine Symptomgraduierung (Skala 0-3: 0=keine, 1=mild, 2=moderat, 3=schwer) für folgende Symptome vorgenommen: Allgemeinsymptome, Bauchschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Brustschmerzen, schmerzhaftes Lymphknoten, Gelenk-/Muskelschmerzen, Gelenkschwellungen, Augenprobleme und Hautausschlag. Zudem enthält der myAIDAI zusätzliche Items zur Erfassung der Lebensqualität, die folgende Aspekte erfragen: Anzahl versäumter Schul-/Arbeitstage, das Maß der Beeinträchtigung des sozialen Lebens, ausgedrückt in einem Wert zwischen 0 und 3 (0= keine Beeinträchtigung, 3= maximale Beeinträchtigung), außerdem ein Müdigkeitsscore, bei dem ein Wert zwischen 0 und 100 gewählt wird (0= gar nicht müde, 100= sehr müde).

1.3.3 „Physician global assessment“ (PGA) und Patients/parents global assessment (PPGA)

Darüber hinaus zählen PGA und PPGA zu den gängigen Messinstrumenten der Krankheitsaktivität. Beide Instrumente basieren auf einer visuellen Analogskala (VAS) mit den Werten 0 (keine Krankheitsaktivität) bis 10 (höchste Krankheitsaktivität). Während der klinischen Kontrolltermine werden für den PPGA die Eltern bzw. bei älteren Kindern diese selbst gebeten, das allgemeine Wohlbefinden mit einem Zahlenwert anzugeben. Für den PGA wird diese Einschätzung basierend auf der Anamnese und Laborparametern sowie dem AIDAI/ myAIDAI durch den Arzt vorgenommen. PGA und PPGA bilden eine Entscheidungsgrundlage für Therapieanpassungen.

1.3.4 Laborparameter und subklinische Entzündungsaktivität

Regelmäßige laborchemische Kontrollen sind fester Bestandteil des AID-Patientenmanagements. Ziel sind (1) Erfassung von Krankheitsaktivität/ Detektion von subklinischer Entzündung durch Entzündungsmarker und (2)

Überwachung der Organfunktion/ möglicher Medikamenten-Nebenwirkungen. Zur Erfassung von Entzündung spielen im Wesentlichen die Parameter CRP und SAA eine Rolle. Diese Werte können auch bei Abwesenheit von klinischen Symptomen erhöht sein – in diesem Fall liegt eine sogenannte subklinische Entzündungsaktivität vor, die als Therapieindikation zu betrachten ist, da auch symptomlose Entzündungsschübe eine Belastung für den Organismus darstellen [9].

1.4 Aktuelle Herausforderungen bei der Betreuung von PFAPA-Patienten

Auch wenn das PFAPA-Syndrom als häufigste AID in der Kindheit gilt, gehört es doch, wie alle AID, zur Gruppe der seltenen Erkrankungen. PFAPA-Patienten, insbesondere solche mit hoher Krankheitsaktivität und inkomplettem Phänotyp, stellen daher eine Herausforderung für den Kinder- und Hausarzt dar. Oft werden sie in der Frühphase nicht diagnostiziert und folglich in den allgemeinärztlichen/-pädiatrischen Praxen nicht adäquat therapiert. Oft werden die Patienten erst nach einem langen Leidensweg an Zentren mit Expertise im AID-Bereich angebunden. Expertenzentren wie das autoinflammation reference center Tübingen (arcT) sind interdisziplinär aufgestellt (Rheumatologie, Augenheilkunde, HNO, Dermatologie, psychosoziales Team) und verfügen dadurch über einen umfangreichen Erfahrungsschatz, auf dessen Basis den Patienten eine zeitnahe Diagnosestellung und Therapie ermöglicht werden kann.

1.4.1 Krankheitsaktivitätsmonitoring bei PFAPA

Das AIDAI-Beschwerdetagebuch ist bislang nur für IL-1-vermittelte AID (CAPS, TRAP, MKD, FMF) validiert worden. Daher gibt es aktuell internationale Forschungsbestrebungen, den dichotomen AIDAI für das PFAPA-Syndrom zu validieren. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, zu diskutieren, ob aufgrund des zumeist benignen PFAPA-Verlaufs dem Schweregrad der Erkrankungsaktivität eine besondere therapeutische Relevanz zukommt.

1.4.2 Management von sehr hoher Krankheitsaktivität

Bisher ist keine medikamentöse Therapie für PFAPA zugelassen. Da jedoch das PFAPA-Syndrom einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität des betroffenen Kindes und der gesamten Familie hat und zu psychosozialer Beeinträchtigung führen kann, ist eine Therapie indiziert [36]. Vielfach werden Kortikosteroide im Entzündungsschub bei PFAPA eingesetzt und können diesen durchbrechen, allerdings besteht im klinischen Alltag der Eindruck, dass insbesondere Patienten mit hoher Krankheitsaktivität nicht optimal von Kortikosteroiden profitieren. So gibt es Hinweise auf Nicht-Ansprechen oder Verkürzungen der schubfreien Intervalle durch eine Kortikosteroid-Therapie [55, 59]. Genaue Daten liegen aber hierzu nicht vor. Eine unzureichende Kontrolle der Krankheitsaktivität mittels einer Bedarfstherapie begründet die Notwendigkeit einer wirksamen und sicheren Alternative. Bei FMF gilt Colchizin schon lange als Standardtherapie [27]. Auch gibt es Daten, die eine Wirksamkeit von Colchizin insbesondere bei PFAPA-Patienten mit *MEFV*-Genvarianten beim PFAPA-Syndrom andeuten [28, 60]. Nichtsdestotrotz ist die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit und insbesondere der Sicherheit von Colchizin bei Kindern und Jugendlichen mit PFAPA bislang unzureichend. Auch ist unklar, ob diejenigen Patienten, die nicht auf Kortikosteroide ansprechen oder unter der Einnahme eine erhöhte Schubfrequenz aufweisen, von Colchizin profitieren.

1.5 Fragestellung und Ziel der Dissertation

Aus den oben geschilderten Herausforderungen ergeben sich die Fragestellungen und Ziele dieser Dissertationsarbeit, die sich in zwei aufeinander aufbauende Teilprojekte gliedert:

- (1) Analyse der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von Colchizin in der Therapie von PFAPA-Patienten mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität, sowie PFAPA-Patienten mit Verkürzung von symptomfreien Intervallen als Konsequenz einer Kortikosteroid-Therapie (retrospektiv).

- (2) Vergleich eines binären (0= abwesend, 1= vorhanden) Beschwerdetagebuchs (AIDAI) mit einem den Symptomschweregrad erfassenden (0 = abwesend, 1= leicht, 2= moderat, 3= schwer) Beschwerdetagebuch (myAIDAI) im Bezug auf Einschätzung der Krankheitsaktivität und Therapie bei PFAPA-Patienten (prospektiv).

2 MATERIAL UND METHODEN

Diese Dissertation gliedert sich in zwei Teilprojekte. Davon bildet Teilprojekt 1 die Grundlage für die berechnete Stichprobengröße des Teilprojekts 2.

2.1 *Teilprojekt 1: Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Colchizin*

Die nachfolgenden Methoden wurden bereits publiziert [61].

2.1.1 Studiendesign

In dieser monozentrischen Pilotstudie wurden Kinder mit PFAPA-Syndrom, die in der rheumatologischen Abteilung der Kinderklinik Tübingen im Zeitraum von 03/2012 bis 12/2020 betreut wurden, unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Der Prüfplan wurde der Ethik-Kommission der Universität und des Universitätsklinikums Tübingen vorgelegt (012/2017BO2) und genehmigt.

2.1.2 Einschlusskriterien

Kinder und Jugendliche im Alter von 0-18 Jahren, die nach Ausschluss anderer Differentialdiagnosen die Diagnose „PFAPA“ erhielten wurden eingeschlossen, wenn die Diagnose- und Klassifikationskriterien für PFAPA erfüllt wurden [53, 62]. Darüber hinaus musste ein durchgeführter AID-Genpanel-Test ohne Variantennachweis vorliegen (negativ für (wahrscheinlich) gutartige/pathogene Varianten, außerdem für Varianten von unbekannter Signifikanz (VUS) gemäß American College of Medical Genetics and Genomics [63]). Der AID-Genpanel-Test beinhaltete die Gene *MEFV*, *MVK*, *TNFRSF1A*, *NLRP3*, *NOD2*, *PSTPIP1*, *LPIN2*, *IL1RN*, *IL10RA*, und *IL36RN* und erfolgte in einem zertifizierten Labor.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit zusätzlich zu den Diagnose-/Klassifikationskriterien bestehenden Überlappungssymptomen mit anderen AID, wie erythematösen

Hauteffloreszenzen, Konjunktivitis, Arthritis, Peritonitis oder Pleuritis wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sie erhöhte Leberwerte oder eine eingeschränkte Nierenfunktion, gastrointestinale Beschwerden wie Zöliakie, Laktoseintoleranz oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen aufwiesen. Außerdem bei vorangegangener oder aktueller Einnahme von Biologika, Hinweisen auf Morbus Behçet und einer bekannten Colchizin-Unverträglichkeit.

2.1.4 Datenerhebung

Die Datenextraktion erfolgte für alle eingeschlossenen Patienten als Konglomerat zu festgelegten Studienzeitpunkten aus dem klinischen Dokumentationssystem „Arthritis and rheumatism database and information system“ (ARDIS), das für die standardisierte elektronische Dokumentation der Krankheitsverläufe verwendet wurde. Die Datenanalyse erfolgte in verschlüsselter Form.

Die Patienten wurden zu folgenden Studienzeitpunkten beurteilt.

t0	Baseline-Visite mit Beginn der Colchizin-Therapie
t1	Erste Folgevisite nach Beginn der Colchizin-Therapie
t2	Letzte Studiervisite

Folgende Daten wurden erhoben:

1. Demografie

- Geschlecht
- Alter
 - o bei Diagnosestellung
 - o bei Therapiebeginn
 - o jeweils zum Untersuchungszeitpunkt

2. Klinische und laborchemische Merkmale der Krankheitsschübe

- Fieber (definiert als Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- Maximale Körpertemperatur im Schub
- Schubdauer, definiert in den Kategorien von 0 bis 3

- Kategorie 0= keine Schübe
- Kategorie 1= ein bis zwei Tage
- Kategorie 2= drei bis vier Tage
- Kategorie 3= fünf oder sechs Tage
- Schubfrequenz, definiert in den Kategorien von 0 bis 4
 - Kategorie 0= keine Schübe
 - Kategorie 1= seltener als alle zehn Wochen
 - Kategorie 2= alle sechs bis zehn Wochen
 - Kategorie 3= alle vier bis fünf Wochen
 - Kategorie 4= alle drei Wochen oder häufiger
- Krankheitsaktivität
 - PGA
 - PPGA
- Laborparameter
 - CRP [mg/dl] (Normwert < 0,5 mg/dl)
 - SAA [mg/l] (Normwert < 10 mg/l)

3. Therapie

- Vorbehandlung
- Colchizin-Dosis
- Therapieanpassung mit Begründung
- Nebenwirkungen durch Colchizin, jeweils mit Werten 0 (= nicht vorhanden), 1 (= mild; an maximal 1-2 Tagen pro Woche), 2 (= moderat; an maximal 3-6 Tagen pro Woche oder 3 (= stark; täglich) angegeben
 - Bauchschmerzen
 - Diarrhoe
 - Appetitveränderungen
 - Sonstige
- Monitoring der Leberwerte
 - ASAT [U/l] (Normwert \leq 59 U/l)
 - ALAT [U/l] (Normwert \leq 39 U/l)
 - LDH [U/l] (Normwert \leq 299 U/l)

- γ -GT [U/l] (Normwert ≤ 25 U/l), Bilirubin [mg/dl] (Normwert $\leq 1,0$ mg/dl)
- Monitoring der Nierenfunktion
 - Kreatinin [mmol/l] (Normwert < 10 mmol/l)
 - Blutbildveränderungen in Form einer Neutropenie, definiert als
 - Leukozytenzahl $< 4500/\mu\text{l}$
 - absolute Neutrophilenzahl (ANC) zur Klassifikation des Schweregrads der Neutropenie
 - leicht (1 bis 1,5%)
 - moderat (0,5 bis $<1\%$)
 - schwer ($<0,5\%$)

2.1.5 Studienziele

Ziel der Beobachtungsstudie war es, die Colchizin-Therapie bei PFAPA betreffend Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu untersuchen.

Primäres Ziel war die Untersuchung der Colchizin-Wirksamkeit. Diese wurde definiert als Symptomreduktion (R; Reduktion des PPGA und PGA um ≥ 2) zum Zeitpunkt der letzten Studienvsiste.

Sekundäre Studienziele beinhalteten die Untersuchung

- 1) des allgemeinen Therapieansprechens, welches die partielle Symptomreduktion durch Colchizin (PR; PGA-Abnahme um 1 und PPGA-Abnahme ≥ 1), keine Verbesserung (NR; unveränderter PGA oder PPGA) bei der ersten und letzten Nachbeobachtung, sowie R bei der ersten Nachbeobachtung beinhaltete;
- 2) der Auswirkungen von Colchizin auf die Krankheitsschübe, gemessen an Schubfrequenz und -dauer und maximaler Körpertemperatur im Schub;
- 3) des Nebenwirkungsprofils der Colchizin-Therapie.

2.1.6 Auswertung

Für die Datenanalyse und Grafiken wurde Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA), SPSS 28 (IBM, Armonk, USA) und R (Version 3.5.1, R

Development Core Team, Wien, Österreich) verwendet. Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwerte, Mediane und Häufigkeiten berechnet.

Vergleichende Analysen wurden bedarfsweise mit parametrischen und nichtparametrischen Methoden durchgeführt. Signifikanzen wurden mit der Steel-Dwass-Methode getestet, hierbei wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zugrunde gelegt. Dezimalstellen wurden gegebenenfalls gerundet.

2.2 *Teilprojekt 2: Graduierte (myAIDAI) versus dichotome (AIDAI) Symptomerfassung und Therapieentscheidungen bei PFAPA-Patienten*

2.2.1 Studiendesign

In dieser monozentrischen prospektiven Kohortenstudie wurden Patienten mit diagnostiziertem PFAPA-Syndrom der rheumatologischen Abteilung der Kinderklinik Tübingen im Zeitraum von 03/2021 bis 02/2022 untersucht.

Die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität und am Universitätsklinikum Tübingen hat das Projekt geprüft (954/2020BO2) und genehmigt.

2.2.2 Einschlusskriterien

In die Studie wurden PFAPA-Patienten im Alter von 1-18 Jahren unabhängig von ihrer aktuellen medikamentösen Therapie eingeschlossen, sofern sie die Diagnose- und Klassifikationskriterien für das PFAPA-Syndrom erfüllten und nach entsprechender mündlicher und schriftlicher Aufklärung eine schriftlich dokumentierte Einwilligung vorlag [53, 62].

2.2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Komorbiditäten wie zum Beispiel Immundefekt-Erkrankungen. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen im AID-Genpanel-Test pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten bzw. VUS gemäß American College of Medical Genetics and

Genomics vorlagen, die nicht in der Datenbank Infevers als mit PFAPA-Phänotyp assoziiert beschrieben wurden [63, 64].

2.2.4 Datenerhebung

Nach schriftlicher Studieneinwilligung wurde den Teilnehmern eine Studiennummer für eine verschlüsselte Datendokumentation zugewiesen.

Die Studie umfasste zwei Studienvisiten, die vor oder nach der jeweiligen klinisch indizierten Verlaufskontrolle erfolgten:

V1 = Erste Studienvisite

V2 = Zweite Studienvisite (3-6 Monate nach V1)

In der ersten Studienvisite (V1) erhielten die Patienten bzw. deren Sorgeberechtigte den ersten Studienfragebogen (Case report form (CRF) 1 Patienten-/Elternfragebogen, siehe Anhang 6.3), in dem epidemiologische und krankheitsspezifische Daten erhoben wurden. Des Weiteren wurden den Patienten/ Sorgeberechtigten die myAIDAI-Bögen erklärt und ausgehändigt, die im Zeitraum zwischen V1 und V2 zur Symptomdokumentation verwendet werden sollten.

Vom Studienteam wurde in dieser Visite das Erfüllen der Klassifikations- und Diagnosekriterien (CARRA, Eurofever) zum Zeitpunkt der Diagnose sowie die genetischen Varianten im AID-Panel und die aktuelle Medikation erfasst (CRF 1 Arztfragebogen, siehe Anhang 6.3)

In der Studienvisite 2 (V2), die vor oder nach der klinischen Verlaufskontrolle nach 3-6 Monaten erfolgte, erhielten die Patienten/Sorgeberechtigten einen zweiten Fragebogen (CRF 2, siehe Anhang 6.3). Dieser enthielt detaillierte Fragen zu Krankheitsaktivität, -verlauf und Therapie sowie Fragen zur Handhabung des myAIDAI.

Auch wurden die zwischen V1 und V2 von den Eltern/ betroffenen Kindern geführten myAIDAI Bögen eingesammelt. Damit war die Studienteilnahme beendet.

Die Daten aus den Studienfragebögen (CRF 1 und CRF 2) wurden vom Studienteam verschlüsselt in entsprechende elektronische Datenblätter übertragen. Darüber hinaus erfolgte verschlüsselt der Symptomübertrag aus den myAIDAI Bögen sowie die Übersetzung der graduiert erfassten Symptome aus dem myAIDAI in den dichotomen AIDAI Bogen.

Nachdem der letzte Patient die Studiervisite 2 absolviert hatte, wurden die verschlüsselten myAIDAI- und AIDAI-Bögen von zwei unabhängigen Beurteilern mit Erfahrung im Bereich von AID bewertet. Dabei erhielten die Beurteiler Einsicht in mindestens drei myAIDAI-/ AIDAI-Bögen pro Patient, was einem repräsentativen Zeitintervall von mindestens drei Monaten entspricht und die klinische Praxis widerspiegelt. Auf dieser Basis bewerteten dann die Beurteiler anhand der verschlüsselten Symptomangaben des myAIDAI und AIDAI 1) den PGA und trafen 2) eine Therapieentscheidung. Dabei konnten die Beurteiler folgende Therapieentscheidungen treffen: Therapie beibehalten, Therapie reduzieren oder Therapie intensivieren. Bei divergenten Entscheidungen zwischen den unabhängigen Beurteilern erfolgte eine Diskussion, bis ein Konsens erzielt wurde.

Im Anschluss wurden die Therapieentscheidungen basierend auf AIDAI versus myAIDAI verglichen und es wurde die Rate an Übereinstimmungen von Therapieentscheidungen ermittelt.

Folgende Daten wurden erhoben:

1. Demografie

- Geschlecht
- Alter bei Symptombeginn
 - o früher Symptombeginn (<5 Jahre) und
 - o später Symptombeginn (≥5 Jahre)
- Alter bei Diagnosestellung
- Familienanamnese
- Wohnortgröße, definiert nach Einwohnerzahl in den Kategorien
 - o Landgemeinde (<5.000 Einwohner)
 - o Kleinstadt (≥5.000, <20.000 Einwohner)

- Mittelstadt (≥ 20.000 , < 100.000 Einwohner)
- Großstadt (≥ 100.000 Einwohner)

2. Klinische Merkmale

- Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose
- Gewicht und Größe
- Symptomtagebuch myAIDAI
- Krankheitsaktivität
 - PGA
 - PPGA

3. Psychosoziale Faktoren

- Müdigkeit, jeweils mit Werten zwischen 0 und 10 auf einer 10 cm VAS (0= nicht müde, 10= sehr müde)
- Soziale Beeinträchtigung, jeweils mit Werten von 0 (= nicht beeinträchtigt) bis 2 (= stark beeinträchtigt)
- Fehltage der Kinder in der Schule/Kindergarten
- Fehltage der Eltern bei der Arbeit

4. Diagnosestellung

- Anzahl an verschiedenen Ärzten bis zur Diagnosestellung
- Fachdisziplin, welche die Diagnose gestellt hat

5. Therapie

- Vorbehandlung
- Therapie mit Kortikosteroiden in der Vorgeschichte
 - Wirksamkeit (Durchbrechen des Schubes)
 - Schubfrequenzerhöhung (Verkürzung des schubfreien Intervalls)
- Aktuelle Colchizin-Therapie

6. Patientenrückmeldungen zum Beschwerdetagebuch myAIDAI

- Compliance
- Alltagstauglichkeit
- Verbesserungsvorschläge

2.2.5 Studienziele

Das primäre Ziel war es, zu untersuchen, wie die unabhängigen Beurteiler auf Basis des myAIDAI (Symptomgraduierung) bzw. des AIDAI (dichotome Symptomangabe) die Krankheitsaktivität mittels PGA angaben, welcher Therapieentscheid gefällt wurde und wie sich die Konsensus-Entscheidungen betreffend PGA und Therapie zwischen myAIDAI und AIDAI unterschieden.

Sekundäre Ziele waren

1) zu vergleichen, wie sich die Therapieentscheidungen bei myAIDAI und AIDAI inhaltlich unterschieden in Bezug auf Intensivierung, Reduktion oder unveränderter Therapiefortführung.

Darüber hinaus sollte die aktuelle Versorgungssituation von Patienten mit PFAPA-Syndrom, die am arcT betreut wurden, untersucht werden in Bezug auf:

2) die Diagnosestellung hinsichtlich a) Dauer bis zur Diagnosestellung, definiert als Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung, b) Anzahl der kontaktierten Ärzte bis zur Diagnosestellung, c) Fachdisziplin, die die Diagnose gestellt hat,

3) mögliche Einflussfaktoren, die Auswirkungen auf die Dauer der Diagnosestellung gehabt haben könnten wie a) Familienanamnese, b) früher oder später Symptombeginn, c) Größe des Wohnorts,

4) von den Familien empfundene psychosoziale Einschränkungen und Belastungen,

5) Handhabung und Akzeptanz des myAIDAI in Bezug auf a) Compliance, b) Alltagstauglichkeit, erfasst als Mehrfachauswahl der Antwortmöglichkeiten einfach, hilfreich, schnell auszufüllen, schwierig, nutzlos und zeitaufwändig,

6) Therapie und Therapie-Outcome in Bezug auf a) Kortikosteroide, b) Colchizin.

2.2.6 Stichprobenberechnung

Zur Untersuchung der Therapieentscheidungen anhand von AIDAI versus myAIDAI erfolgte die Fallzahlplanung auf Grundlage der in Teilprojekt 1 eingeschlossenen Patienten. Die dafür vorliegenden Studienvisiten wurden

hinsichtlich der Häufigkeitsraten von Therapieveränderungen (Neuerordnungen/Absetzen/Dosissteigerung oder -reduktion) analysiert. In Sim und Wright sind die notwendigen Fallzahlen für eine Konkordanzanalyse (= Übereinstimmung von Mess- oder Beurteilungsverfahren) mit dichotomer Zielgröße in unterschiedlichen Testsituationen zur Verfügung gestellt [65]. Für die vorliegende Untersuchung wird zum Nachweis einer guten Interrater-Reliabilität ein Kappa von mindestens 0,8 angestrebt. Um zu überprüfen, ob sich ein Kappa von 0,4 signifikant von einem Kappa von 0,8 unterscheidet, wurde von einem Signifikanzniveau von 5%, einer Power von 90% sowie einem Anteil von 30% positiven Ratings (das könnte z.B. der mittlere Anteil an Patienten mit therapiebedürftigen Symptomen sein) ausgegangen. Nach Angaben von Sim und Wright werden hierfür 64 Beobachtungen benötigt [65].

Unter Berücksichtigung möglichen Datenverlustes aufgrund von lückenhaftem Rücklauf der Studiendokumente wurde die Stichprobengröße auf 68 festgelegt.

2.2.7 Auswertung

Für die Auswertung wurden Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA), SPSS 28 (IBM, Armonk, USA) und R (Version 3.5.1, R Development Core Team, Wien, Österreich) verwendet. Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwerte, Mediane und Häufigkeiten berechnet.

Vergleichende Analysen wurden bedarfsweise mit parametrischen und nichtparametrischen Methoden durchgeführt. Signifikanzen wurden mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (Anova) überprüft, es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ vorausgesetzt. Sowohl die Interrater-Reliabilität hinsichtlich der Therapieentscheidungen anhand des myAIDAI und AIDAI als auch der Grad der Übereinstimmungen zwischen myAIDAI und AIDAI wurden jeweils mittels Cohen's Kappa getestet. Dezimalstellen wurden entsprechend der gängigen Regeln gerundet.

3 ERGEBNIS

3.1 *Teilprojekt 1: Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Colchizin*

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden bereits publiziert [61].

3.1.1 Demografische Daten und Stichprobenbeschreibung

In die Studie wurden 27 Patienten eingeschlossen, davon waren 14 (52%) weiblich. Das mediane Alter der PFAPA-Kohorte betrug zum Zeitpunkt der Diagnose 3 Jahre (1-9 Jahre). Bei Therapiebeginn (t0) betrug das mediane Alter der Patienten 5,8 Jahre (1-10,75 Jahre).

Der Zeitraum zwischen t0 und der ersten Folgeuntersuchung (t1) betrug im Median 3,9 Monate (2-10,6 Monate) für die gesamte Studienkohorte. Bei der Datenanalyse zeigten drei Patienten starke Abweichungen. Ein Patient hatte bereits eine Folgevisite nach 2 Monaten und zwei andere Patienten erst nach 8,5 und 10,6 Monaten. Analysiert man die mediane Dauer zwischen t0 und t1 für die PFAPA-Kohorte ohne diese drei Ausreißer, so zeigt sich ein medianes Zeitintervall von 3,9 Monaten (3-5 Monate). Der mediane Zeitraum zwischen der ersten (t1) und der letzten Folgevisite (t2) betrug 13,3 Monate (5-66,5 Monate).

3.1.2 Klinische und laborchemische Merkmale der Krankheitsschübe

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden bei allen Patienten Fieberschübe mit einer Dauer von 3-6 Tagen verzeichnet, begleitet von Lymphadenitis (100%), Pharyngotonsillitis (96%) und aphthöser Stomatitis (44%). In der Anamnese und Familienanamnese, sowie der durchgeführten AID-Genpanel-Testung zeigten sich keine Varianten für FMF oder andere AID.

Bei t0 zeigten alle PFAPA-Patienten Fieberschübe mit einer medianen Dauer von Kategorie 3 (Kategorie 2-3), also fünf oder sechs Tage mit einer mittleren maximalen Körpertemperatur von 40,3 °C ($\pm 0,5$). Die mediane Schubfrequenz entsprach bei t0 ebenfalls Kategorie 3 (Kategorie 2-4), also alle vier bis fünf

Wochen. Die Krankheitsaktivität wurde bei t0 von ärztlicher Seite als moderat eingestuft mit einem medianen PGA von 4 (1-6). Darunter wurde bei sechs Patienten (22%) die Krankheitsaktivität als hoch (PGA \geq 5) und bei einem Patienten als mild (PGA $<$ 2) bewertet. Aus Patienten-/Elternperspektive wurde die Krankheitsaktivität bei t0 höher eingestuft mit einem medianen PPGA von 5 (1-8), darunter 14 Patienten (52%) mit einer hohen Krankheitsaktivität (PPGA \geq 5) und zwei mit milder Krankheitsaktivität (PPGA $<$ 2). Die Entzündungsparameter zeigten sich im Untersuchungszeitraum während der Schübe stark erhöht mit einem Mittelwert des CRP von 9,3 mg/dl (\pm 5,3; Referenzwert $<$ 0,5 mg/dl) und des SAA von 730 mg/dl (\pm 272,6; Referenzwert $<$ 10 mg/l).

3.1.3 Therapie

Neun Patienten (33%) wurden in der Vorgeschichte mit Kortikosteroiden behandelt, wodurch bei allen eine erfolgreiche Reduktion der Krankheitsaktivität mit Abbruch der Schübe erreicht wurde. Allerdings gaben acht dieser Patienten (89%) eine Erhöhung der Schubfrequenz mit Verkürzung des schubfreien Intervalls durch die Kortikosteroidgabe an. Alle Patienten erhielten während der Krankheitsschübe eine symptomatische Behandlung mit Ibuprofen oder Paracetamol. Bei einem Patienten wurde in der Vorgeschichte eine TE durchgeführt, die zwar eine Reduktion der Krankheitsaktivität, jedoch keine vollständige Remission herbeigeführt hatte.

Bei t0 wurde die Colchizin-Therapie überwiegend (81%) mit einer Tagesdosis von 0,5 mg eingeleitet, fünf Patienten (19%) erhielten mit 1 mg eine höhere Tagesdosis. Die durchschnittliche Dosis bei t1 betrug 0,7 mg Colchizin pro Tag, bei t2 erhielten 10 Patienten (37%) 0,5 mg, 12 Patienten (44%) 1 mg, drei Patienten (11%) 1,5 mg und zwei Patienten (7%) 2 mg Colchizin pro Tag.

3.1.4 Studienziele

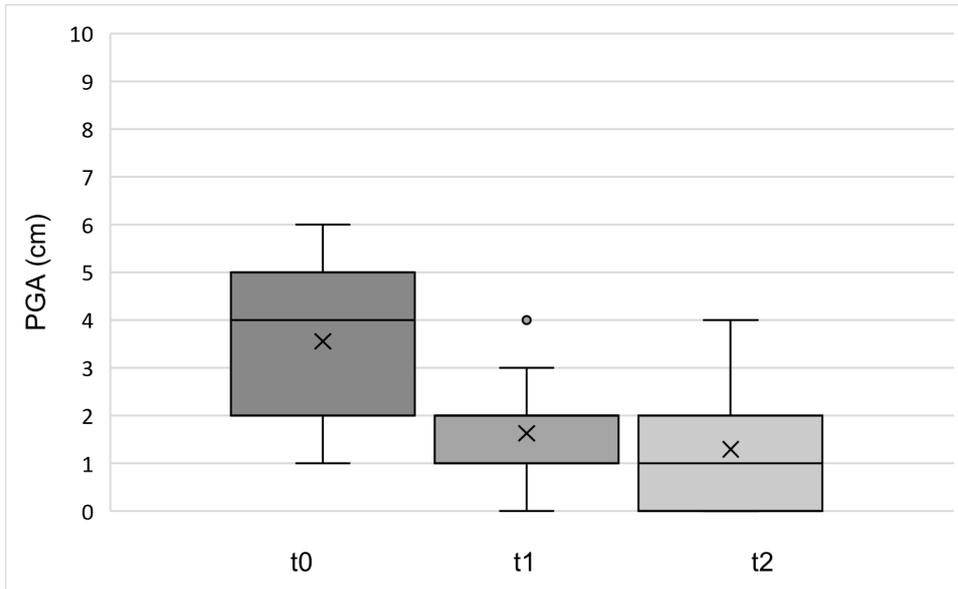
Primäres Studienziel

Bei t2 erreichten 17 von 27 Patienten (63%) die als primären Endpunkt definierte Reduktion R der Krankheitsaktivität mit einer Senkung des PPGA und PGA um ≥ 2 .

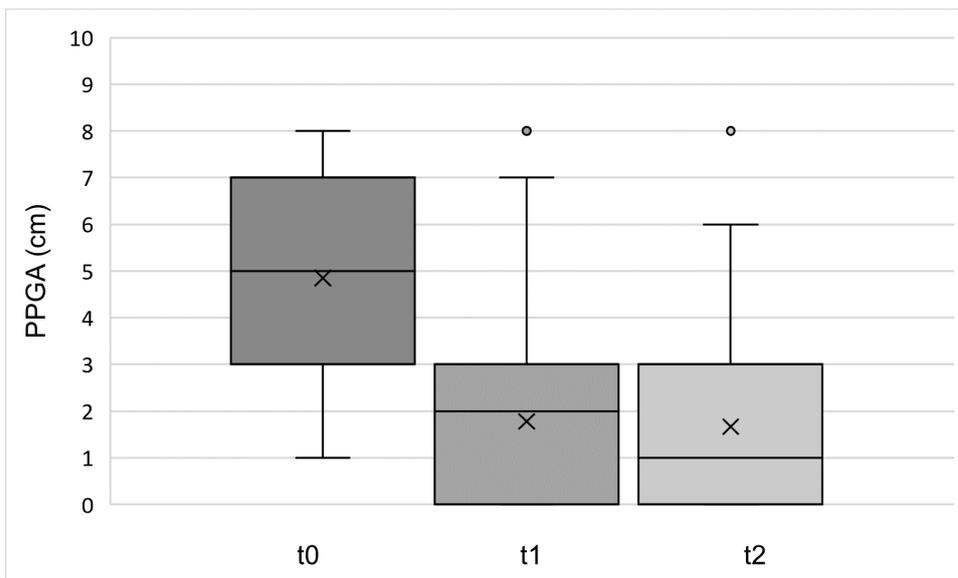
Sekundäre Studienziele

Die Colchizin-Behandlung führte zu einer signifikanten Verringerung der Krankheitsaktivität in der gesamten PFAPA-Kohorte. Die Krankheitsaktivität verringerte sich im Steel-Dwass-Test signifikant hinsichtlich PGA jeweils ausgehend von t0 zu t1 ($p < 0,0001$) und zu t2 ($p < 0,0001$), sowie hinsichtlich PPGA ausgehend von t0 zu t1 ($p = 0,0001$) und zu t2 ($p < 0,0001$).

a)



b)



Abbildungen 3 a)+b): Krankheitsaktivität

Dargestellt ist die Krankheitsaktivität a) nach PGA und b) nach PPGA jeweils zu den Untersuchungszeitpunkten t0, t1 und t2. Die als PGA oder PPGA erfasste Krankheitsaktivität nahm jeweils ausgehend von t0 bis zu t1 und t2 signifikant ab. Zwischen t1 und t2 gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen ($p > 0,05$). **Abkürzungen:** PGA= Physician global assessment; PPGA= Patients/parents global assessment; t0= Baseline-Visite; t1= erste Folgevisite; t2= letzte Studiervisite; cm= Zentimeter
Die Abbildungen sind angelehnt an Figure 1 aus [61]

1) Allgemeines Ansprechen auf Colchizin:

Bei t1 erreichten 11 von 25 Patienten (44%) R, 7/25 Patienten (26%) hatten keine Schübe mehr. Ein partielles Therapieansprechen wurde bei 8/25 Patienten (32%) und kein Ansprechen auf Colchizin bei 6/25 Patienten (24%) verzeichnet.

Bei t2 erreichten 17/27 Patienten (63%) R, 14/27 (52%) waren schubfrei. Partielles Therapieansprechen lag bei 4/27 Patienten (15%) vor, keine Symptomreduktion erfuhren 6/27 Patienten (22%).

Insgesamt zeigten also bei t1 76% und bei t2 78% der Patienten ein Ansprechen (partiell oder vollständig) auf die Therapie mit Colchizin.

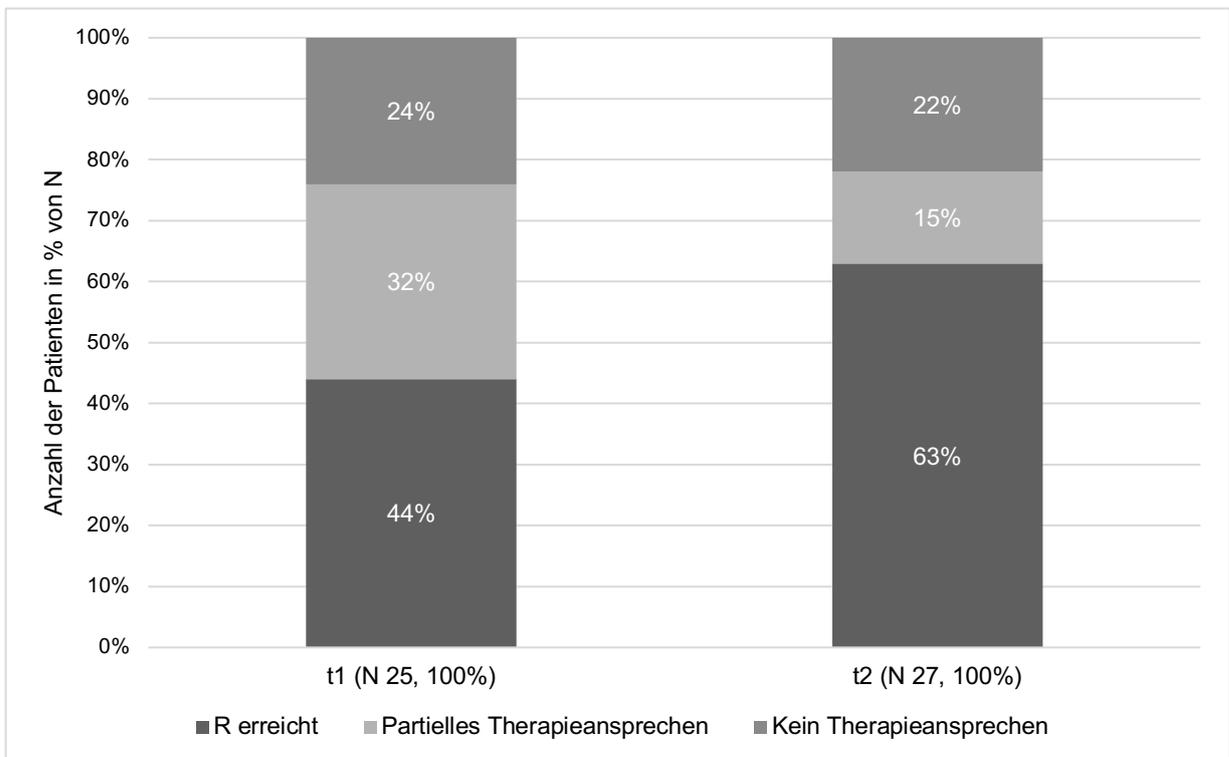


Abbildung 4: Colchizin-Ansprechen der Studienkohorte

Dargestellt ist das Colchizin-Ansprechen (R, partielles Therapieansprechen oder kein Therapieansprechen) der Studienkohorte an den Untersuchungszeitpunkten (t1 und t2). Abkürzungen: t1= erste Folgevisite; t2= letzte Studienvisite; N= Anzahl der auswertbaren Datensätze bei t1 bzw. t2; R= Reduktion des PPGA und PGA um ≥ 2

In der Sub-Kohorte der mit Kortikosteroiden vorbehandelten Patienten wurde bei t2 von 5/9 Patienten (56%) R erreicht, ein partielles Ansprechen auf die Therapie

zeigte ein Patient (11%), keine Symptomverbesserung wurde bei 3/9 Patienten (33%) verzeichnet. Der Patient, der im Vorfeld einer TE unterzogen wurde, die zu einer unzureichenden Symptomverbesserung in der Folge führte, erreichte R bereits bei t1 und ebenso bei t2.

2) Auswirkungen von Colchizin auf die Krankheitsschübe

Bei t2 erreichten 24/27 Patienten (27) eine Verbesserung der Schubfrequenz.

Ausgehend von der medianen Schubfrequenz-Kategorie 3 (2-4), also alle vier bis fünf Wochen ein Schub, reduzierte sich die mediane Schubfrequenz bis t2 auf die Kategorie 0 (2-4); 14/27 Patienten (52%) waren zu diesem Zeitpunkt schubfrei.

Eine Reduktion der Schubdauer erreichten 25/27 Patienten (93%) bei t2. Ausgehend von der medianen Kategorie der Schubdauer 3 (2-3), also fünf oder sechs Tage, verkürzte sich die mediane Schubdauer bei beiden Folgevisiten: Bei t1 lag sie bei Kategorie 2 (0-3) und bei t2 bei Kategorie 1 (0-2), also ein bis zwei Tage. Von den 13/27 Patienten (48%), die im Verlauf keine Schubfreiheit erlangten, erzielten 5/13 Patienten (38%) eine Verbesserung hin zu Kategorie 1 und 8/13 Patienten (62%) erreichten Kategorie 2.

Die maximale Körpertemperatur während der Fieberschübe, die bei t0 bei allen Patienten (100%) auftraten, betrug im Durchschnitt 40,3°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$). Bei t2 hatten nur noch 11/27 Patienten (41%) fieberhafte Schübe, in denen sich die durchschnittliche Temperatur im Vergleich zu t0 auf 39,5 °C ($\pm 1,1^\circ\text{C}$) reduzierte.

3) Colchizin-Nebenwirkungen

Bei t0 hatten 8/27 Patienten (30%) Nebenwirkungen. Davon gaben fünf Patienten milde Bauchschmerzen und Diarrhoe (1-2 mal pro Woche) an, ein Patient hatte isoliert milde Bauchschmerzen und zwei Patienten wiesen leicht erhöhte Leberwerte auf. Keiner der Patienten zeigte im Labor einen erhöhten Kreatininwert, eine Leukopenie oder abnorme ANC.

Bei t1 hatten 11/27 Patienten (41%) Nebenwirkungen. Innerhalb dieser Gruppe hatten fünf Patienten bereits bei t0 Nebenwirkungen angegeben. Keiner der

Patienten zeigte im Labor einen erhöhten Kreatininwert oder eine erniedrigte ANC. Lediglich zwei Patienten wiesen bei t1 eine milde Leukopenie auf.

Alle Nebenwirkungen, die bei t0 und t1 dokumentiert wurden, sind im Folgenden tabellarisch aufgelistet.

Nebenwirkung	Ausprägung	t0	t1
Bauchschmerzen, <i>N (%)</i>	mild	6/27 (22)	5/27 (19)
	moderat	0	4/27 (15)
	stark	0	0
Diarrhoe, <i>N (%)</i>	mild	5/27 (19)	3/27 (11)
	moderat	0	2/27 (7)
	stark	0	0
Leberwerterhöhung, <i>N (%)</i>	mild	2/27 (7)	1/27 (4)
	moderat	0	0
	stark	0	0
Leukopenie, <i>N (%)</i>	mild	0	2/27 (7)
	moderat	0	0
	stark	0	0
Reduzierte ANC, <i>N (%)</i>	mild	0	0
	moderat	0	0
	stark	0	0

Tabelle 2: Nebenwirkungen der Colchizin-Therapie; übersetzt aus [61]

Abkürzungen: N= Anzahl der auswertbaren Datensätze; ANC= absolute Neutrophilenzahl; t0= Baseline-Visite; t1= erste Folgevisite

Die Nebenwirkungen bei t0 und t1 wurden jeweils unter Berücksichtigung der Colchizin-Tagesdosis näher analysiert.

Von den 8/27 Patienten (30%) mit Nebenwirkungen bei t0 nahmen sechs Patienten eine tägliche Colchizin-Dosis von 0,5 mg und zwei 1 mg ein. Bei einem Patienten mit erhöhten Leberwerten führte eine Dosisreduktion von 1 auf 0,5 mg zu einer Normalisierung der Leberwerte. Bei zwei Patienten sistierten die Nebenwirkungen spontan ohne erfolgte Dosisanpassung. Von fünf Patienten wurde die Therapie unverändert fortgeführt.

Von den 11/27 Patienten (41%) mit Nebenwirkungen bei t1 wurde ein Patient mit einer täglichen Dosis Colchizin von 0,5 mg, vier mit 1 mg, vier mit 1,5 mg und zwei mit 2 mg behandelt. Der Patient mit einer Dosis von 0,5 mg pro Tag zeigte eine leichte asymptotische Leukopenie. Die Patienten, die >0,5 mg pro Tag einnahmen, berichteten leichte oder moderate Bauchschmerzen, meist kombiniert mit Diarrhoe. Ein Patient wies leicht erhöhte Leberwerte ohne klinische Symptome auf.

Bemerkenswert ist, dass drei Patienten, die leichte Bauchschmerzen und Diarrhoe bei t0 angegeben hatten, trotz einer Dosissteigerung keine stärkeren Nebenwirkungen bekamen. Im Studienzeitraum wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen dokumentiert. Es waren außerdem weder eine Unterbrechung der Colchizin-Therapie noch ein Therapiewechsel zu IL-1-Inhibitoren oder einer Tonsillektomie notwendig.

3.2 *Teilprojekt 2: Graduierte (myAIDAI) versus dichotome (AIDAI) Symptomerfassung und Therapieentscheidungen bei PFAPA-Patienten*

3.2.1 Demografische Daten und Stichprobenbeschreibung

Von ursprünglich 68 eingeschlossenen Patienten konnten Daten von 65 Patienten analysiert werden, wovon 26 (40%) weiblich waren. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite (V1) betrug 5,3 Jahre (1,5-15,1 Jahre) und der mediane Zeitraum zwischen V1 und zweiter Studienvisite (V2) betrug 4,8 Monate (3,0-7,5). Zum Zeitpunkt V1 waren 33 Patienten (51%) bereits über 6 Monate in Behandlung am arcT, 16 (25%) stellten sich erstmalig vor.

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten lag zum Zeitpunkt der PFAPA-Erstmanifestation bei 1,7 Jahren (0,2-10,2 Jahre). 55 Patienten (85%) hatten einen frühen (<5 Jahre), 10 Patienten (15%) einen späten Symptombeginn (≥5 Jahre). Alle Patienten (100%) zeigten zum Symptombeginn periodisch wiederkehrende Fieberschübe mit einer Dauer von 3-6 Tagen, begleitet von zervikaler Lymphadenitis und bei 58/65 (89%) mit Pharyngitis. Alle Patienten

zeigten normales Wachstum und Entwicklung mit einem medianen Körpergewicht auf der 47. Perzentile (1-98). 44 Patienten (68%) gaben einen kaukasischen familiären Hintergrund an, 21 (32%) hatten mediterrane Wurzeln. 23 Patienten (35%) gaben an, Familienmitglieder mit diagnostiziertem PFAPA-Syndrom zu haben. Hierbei handelte es sich bei 14/23 (61%) um ein Elternteil, 5/23 (22%) waren Geschwister und 4/23 (17%) weiter entfernte Verwandte. Bei allen Patienten wurde ein AID-Genpanel-Test durchgeführt, bei 60 Patienten (92%) ergab die Untersuchung keinen Varianten-Nachweis, bei fünf Patienten (8%) wurden nicht-pathogene *MEFV*-Varianten nachgewiesen, die in der Infevers-Datenbank als mit dem Phänotyp PFAPA assoziiert beschrieben sind [64].

Alle Patienten hatten ihren Wohnsitz innerhalb Deutschlands, acht (12%) wohnten in einer Landgemeinde (Einwohnerzahl <5.000), 21 (32%) in einer Kleinstadt (Einwohnerzahl <20.000), 29 (45%) in einer Mittelstadt (Einwohnerzahl <100.000) und sieben (11%) in einer Großstadt (Einwohnerzahl \geq 100.000).

3.2.2 Studienziele

Primäres Studienziel

Basierend auf dem myAIDAI vergaben die unabhängigen Beurteiler für die gesamte Kohorte einen medianen PGA von 1 (0-7) zwischen V1 und V2. 27 Patienten (41%) zeigten keine Krankheitsaktivität (PGA=0), neun (14%) wiesen eine milde Krankheitsaktivität (PGA=1), 26 (40%) eine mittlere (PGA 2-4) und drei Patienten (5%) eine hohe Krankheitsaktivität (PGA \geq 5) auf. Unter Ausschluss der Patienten ohne Krankheitsaktivität betrug der mediane PGA 2 (1-7). Beim myAIDAI betrug die Übereinstimmungsrate hinsichtlich des PGA 75% zwischen den beiden Beurteilern. Die Übereinstimmungsrate der Therapieentscheidungen betrug 94% und Cohen's Kappa lag mit 0,86 im Bereich einer (fast) vollständigen Übereinstimmung [66].

Auf Basis des AIDAI betrug der von den Beurteilern vergebene mediane PGA aller Patienten bei 1 (0-6). 28 Patienten (43%) zeigten keine Krankheitsaktivität,

11 (17%) wiesen milde Krankheitsaktivität, 20 (31%) mittlere und sechs Patienten (9%) hohe Krankheitsaktivität (PGA ≥ 5) auf. Unter Ausschluss der Patienten ohne Krankheitsaktivität betrug der mediane PGA 3 (1-6). Beim AIDAI betrug die Übereinstimmungsrate zwischen den beiden Beurteilern hinsichtlich des PGA 80%, bei den Therapieentscheidungen 91% und Cohen's Kappa lag mit 0,82 im Bereich einer (fast) vollständigen Übereinstimmung [66].

Der Vergleich der Konsens-PGA-Werte und der darauf basierten Konsens-Therapieentscheidungen zwischen myAIDAI und AIDAI ergab eine Übereinstimmungsrate von 69% bei den PGA-Werten. Die Rate an übereinstimmenden Therapieentscheidungen betrug 86% und Cohen's Kappa lag mit 0,7 im Bereich einer starken Übereinstimmung [66].

Sekundäre Studienziele

1) Anzahl von Therapieintensivierung, Reduktion/unveränderter Therapiefortführung

Im Folgenden sind die Therapieentscheidungen auf Basis des myAIDAI und AIDAI im Detail tabellarisch aufgeführt.

Therapieentscheidung	myAIDAI	AIDAI
Therapie beibehalten, <i>N (%)</i>	45/65 (69%)	38/65 (58%)
Dosis erhöhen, <i>N (%)</i>	8/65 (12%)	15/65 (23%)
Dosis verringern, <i>N (%)</i>	8/65 (12%)	7/65 (11%)
Therapie neu begonnen, <i>N (%)</i>	1/65 (2%)	2/65 (3%)
Therapie beenden, <i>N (%)</i>	3/65 (5%)	3/65 (5%)

Tabelle 3: Therapieentscheidungen im Detail

Abkürzungen: N= Anzahl der auswertbaren Datensätze

2) Diagnosestellung

a) Der Zeitraum zwischen klinischem Krankheitsbeginn und PFAPA-Diagnose betrug im Median 1,3 Jahre (0,3-11,2 Jahre). b) Die Anzahl verschiedener Ärzte, die vor korrekter Diagnosevergabe konsultiert wurden, lag im Median bei 2 (1-5). 44 Patienten (68%) gaben an, höchstens zwei Ärzte aufgesucht zu haben, 17 Patienten (26%) 3-4 und vier (6%) gaben fünf Besuche bei jeweils verschiedenen Ärzten an. c) 54 Patienten (83%) erhielten ihre Diagnose von einem Rheumatologen, acht (12%) vom Kinderarzt und drei (5%) von einem sonstigen Facharzt.

3) Mögliche Einflussfaktoren auf die Diagnosestellung

a) Patienten mit positiver PFAPA-Familienanamnese erhielten ihre Diagnose früher ($p=0,44$): Die Diagnoseverzögerung betrug bei Patienten mit PFAPA in der Familiengeschichte im Median 1,1 Jahre (0,3-3,7 Jahre) und bei Patienten mit negativer PFAPA-Familienanamnese 1,3 Jahre (0,3-11,2 Jahre) – unter Ausschluss des Ausreißers entsprechend 1,3 Jahre (0,3-4,9 Jahre).

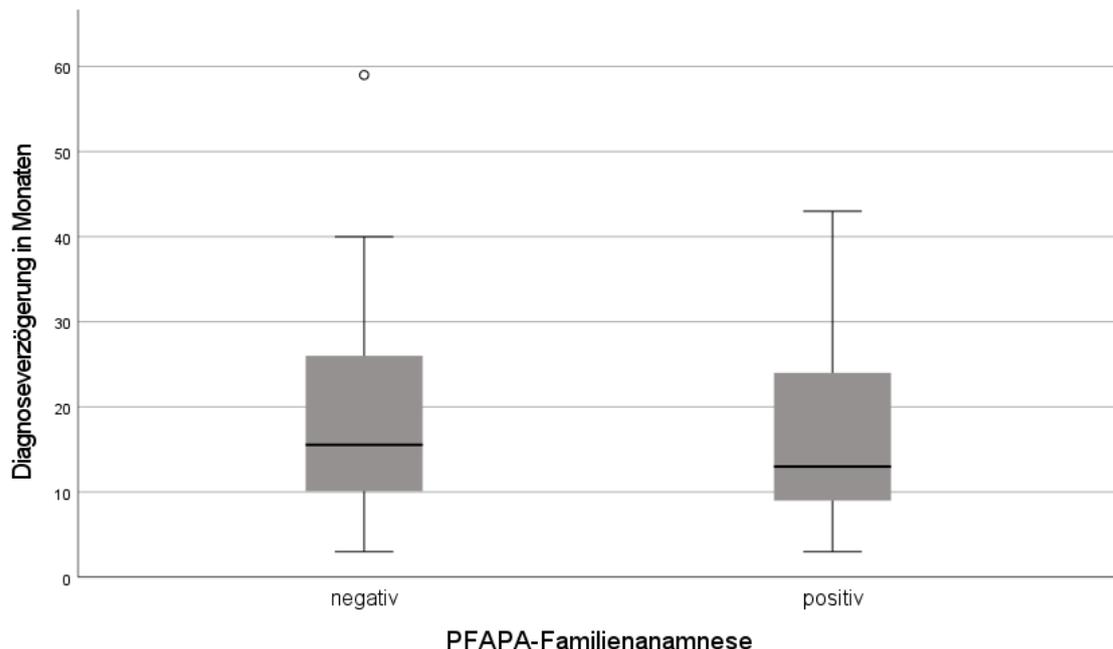


Abbildung 5: Diagnoseverzögerung unter Berücksichtigung der PFAPA-Familienanamnese

Dargestellt ist die Zeit zwischen Erstmanifestation und Diagnose der Studienkohorte in Monaten unter Berücksichtigung der PFAPA-

Familienanamnese. Nicht dargestellt ist der Ausreißer mit einer Diagnoseverzögerung von 11,2 Jahren (134 Monate).

b) Bei Patienten mit frühem Symptombeginn zeichnet sich ab, dass die Diagnose früher gestellt wird ($p=0,54$) als bei solchen, die später erkranken. Die mediane Diagnoseverzögerung bei frühem Symptombeginn betrug 1,2 Jahre (0,3-11,2 Jahre) – unter Ausschluss des Ausreißers entsprechend 1,2 Jahre (0,3-4,9 Jahre) – und bei spätem Symptombeginn 1,5 Jahre (0,3-3 Jahre).

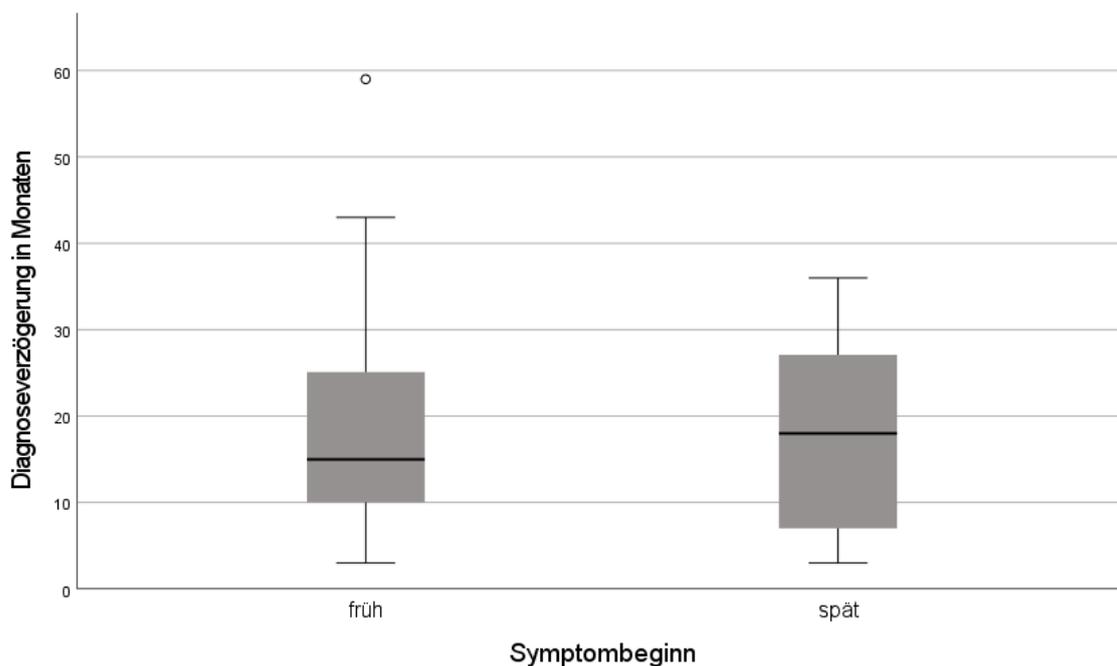


Abbildung 6: Diagnoseverzögerung unter Berücksichtigung des Symptombeginns

Dargestellt ist die Zeit zwischen Erstmanifestation und Diagnose der Studienkohorte in Monaten unter Berücksichtigung des Symptombeginns. Nicht dargestellt ist der Ausreißer mit einer Diagnoseverzögerung von 11,2 Jahren (134 Monate).

c) Unter Berücksichtigung der Wohnortgrößen konnte gezeigt werden, dass die Diagnoseverzögerung mit steigender Einwohnerzahl abnimmt ($p=0,17$): In Landgemeinden betrug sie im Median 2 Jahre (0,8-4,9 Jahre), in Kleinstädten 1,7 Jahre (0,6-3,6 Jahre) in Mittelstädten 1,2 Jahre (0,3-11,2 Jahre) – unter

Ausschluss des Ausreißers entsprechend 1,2 Jahre (0,3-3,5 Jahre) – und in Großstädten 1 Jahr (0,3-1,5 Jahre).

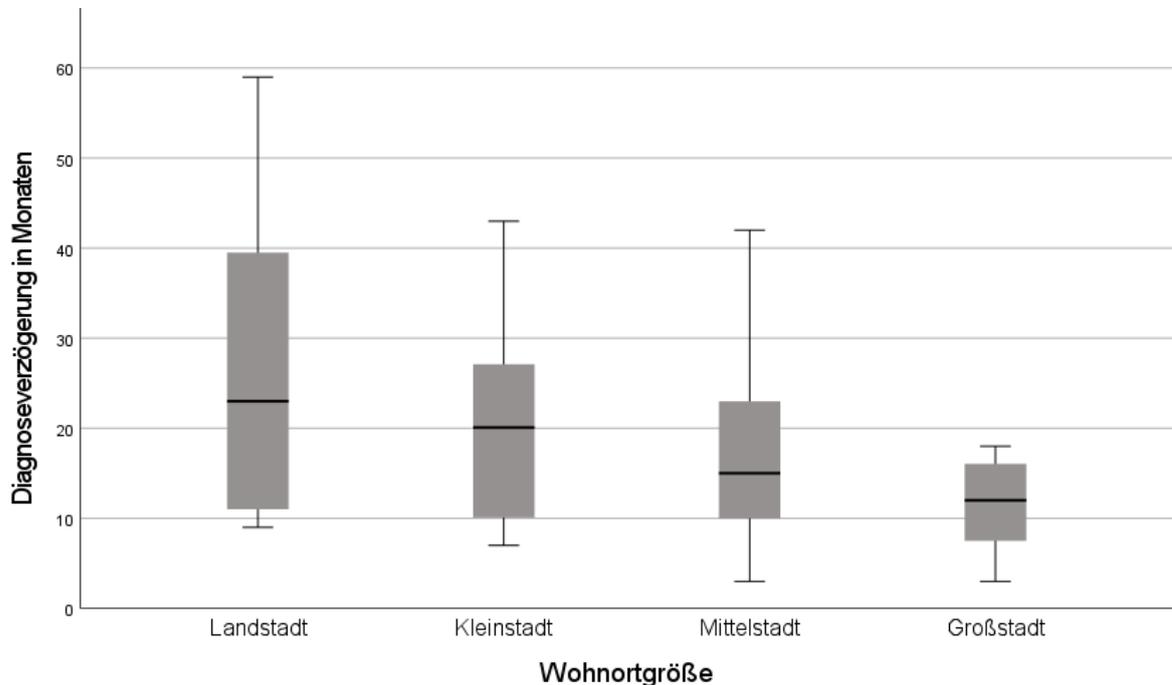


Abbildung 7: Diagnoseverzögerung unter Berücksichtigung der Wohnortgröße

Dargestellt ist die Zeit zwischen Erstmanifestation und Diagnose der Studienkohorte in Monaten unter Berücksichtigung der Wohnortgröße. Die Wohnortgröße richtet sich jeweils nach der Einwohnerzahl und ist definiert in folgenden Kategorien: Landgemeinde (<5.000 Einwohner), Kleinstadt (≥ 5.000 , <20.000 Einwohner), Mittelstadt (≥ 20.000 , <100.000 Einwohner), Großstadt (≥ 100.000 Einwohner).

Nicht dargestellt ist der Ausreißer mit einer Diagnoseverzögerung von 11,2 Jahren (134 Monate).

Die Zahl der Patienten mit ≤ 2 Arztkontakten vor korrekter Diagnosestellung verteilte sich unter Berücksichtigung der Wohnortgröße folgendermaßen: 50% in Landgemeinden, 67% in Kleinstädten, 69% in Mittelstädten und 89% in Großstädten besuchten für die Diagnose des PFAPA-Syndroms höchstens zwei verschiedene Ärzte.

4) Psychosoziale Einschränkungen und Belastungen

Vor Diagnosestellung zeigten die Familien einen erheblichen Leidensdruck mit hohen Krankheitsaktivitäten, die mit einem medianen PPGA von 8,5 (1-10) angegeben wurden. Ein Patient (2%) gab eine milde Krankheitsaktivität (PPGA=1) an, sechs Patienten (9%) gaben eine mittlere (PPGA 2-4) und 58 Patienten (89%) eine hohe Krankheitsaktivität (PPGA \geq 5) an.

In der Studienvisite V2 gaben 30 Patienten (46%) im vorangegangenen Monat stattgefundene PFAPA-Schübe an. Von diesen gaben drei Patienten (10%) keine soziale Beeinträchtigung an, 19 (63%) waren mild, 8 (27%) stark sozial beeinträchtigt. Acht Patienten (27%) gaben keine Fehltage in einer Betreuungseinrichtung an, 11 Patienten (37%) fehlten 1-5 Tage, 10 Patienten (33%) 6-10 Tage und ein Patient (3%) gab 17 Fehltage an. Von den Eltern gaben 16 (53%) keine Fehltage bei der Arbeit an, 10 (33%) fehlten 1-5 Tage, vier (13%) 6-10 Tage und kein Elternteil fehlte mehr als 10 Tage. Die Müdigkeit der Patienten mit Schüben wurde im Median mit 3,8 (0,5-8) angegeben.

5) Handhabung und Akzeptanz des myAIDAI

Die Compliance bei der Nutzung des Beschwerdetagebuchs war insgesamt sehr hoch. Der myAIDAI wurde im Zeitraum zwischen V1 und V2 von allen 65 Patienten genutzt und ausgefüllt zurückgegeben. 42 Patienten (65%) nutzten ihn bei Bedarf während der Schübe, sieben (11%) füllten ihn auch während der symptomfreien Intervalle aus. 16 Patienten (24%) gaben den myAIDAI aufgrund von Beschwerdefreiheit ohne Eintragungen in der Symptom-Tabelle und mit 0 als jeweiligen Wert für die Fragen zur krankheitsbezogenen Lebensqualität zurück.

Nicht alle Patienten bezogen Stellung in der Frage nach der Alltagstauglichkeit des Beschwerdetagebuchs. 53/56 Patienten (95%) bewerteten den myAIDAI als einfach, 3/56 Patienten (5%) hingegen empfanden das Ausfüllen als schwierig. 39/46 (85%) fanden den myAIDAI hilfreich, 7/46 (15%) nutzlos. 39/43 Patienten (91%) bewerteten den myAIDAI als schnell auszufüllen und 4/43 (9%) als zeitaufwändig.

14 Patienten gaben im Freitext Vorschläge zur Verbesserung des Beschwerdetagebuchs ab. Am häufigsten wurde eine besser an das klinische Bild von PFAPA angepasste Symptomauswahl gewünscht. Darüber hinaus

wurden folgende Anpassungen vorgeschlagen: eine digitale Version bzw. App zur Symptomerfassung, eine freie Spalte für die individuelle Nutzung, eine bessere Anleitung für die Handhabung des Beschwerdetagebuchs.

6) Therapie und Therapie-Outcome

a) 24 Patienten (37%) gaben an, in der Vorgeschichte mit Kortikosteroiden behandelt worden zu sein. Bei allen Patienten (100%) aus dieser Subkohorte wurden die Schübe erfolgreich unterbrochen, allerdings gaben 18 (75%) dieser Patienten eine Erhöhung der Schubfrequenz mit Verkürzung des schubfreien Intervalls durch die Kortikosteroide an. Ein Patient gab eine Erhöhung der Schubfrequenz und Verkürzung des schubfreien Intervalls infolge der Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb des Untersuchungszeitraums an.

b) 44 Patienten (68%) gaben bei V1 an, nach Diagnosestellung eine Colchizin-Therapie erhalten zu haben. In V1 wurden 51 Patienten (78%) mit Colchizin behandelt, nachdem bei 2/65 (3%) die Therapie aufgrund von Remission beendet wurde. Bei 13/51 (25%) wurde die Colchizin-Therapie in V1 neu begonnen, bei 7/51 (14%) wurde die Dosis erhöht und bei 31/51 (61%) wurde die Therapie unverändert fortgeführt.

Der Mittelwert der Colchizin-Dosis betrug nach Therapieanpassung 0,8 mg/Tag ($\pm 0,3$ mg).

4 DISKUSSION

4.1 *Teilprojekt 1: Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Colchizin*

Die nachfolgende Diskussion wurde zum Teil bereits publiziert [61].

Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Colchizin bei Kindern mit PFAPA-Syndrom. Alle eingeschlossenen Patienten hatten im AID-Gentest keinen Variantennachweis. Da auch PFAPA-Patienten untersucht wurden, die mit Kortikosteroiden vorbehandelt waren und zum großen Teil bei Einschluss eine erhöhte Krankheitsaktivität aufwiesen, konnten Erkenntnisse betreffend Colchizin-Wirksamkeit und Sicherheit bei Kortikosteroid-Versagen gewonnen werden. Colchizin erwies sich sowohl bei Kortikosteroid-naiven PFAPA Patienten, als auch bei vorbehandelten als wirksam. Es zeigte sich in der gesamten Kohorte ein signifikanter Rückgang der Krankheitsaktivität ($p < 0,0001$). Über die Hälfte aller PFAPA-Patienten gaben bei der letzten Nachuntersuchung keine Krankheitsschübe mehr an. Individualisierte Anpassungen der Colchizin-Dosis im Studienzeitraum verbesserten zusätzlich das Therapieansprechen der Patienten. Das Sicherheitsprofil von Colchizin erwies sich als günstig. Zu den unerwünschten Ereignissen zählten Bauchschmerzen, Diarrhoe, Leukopenie und eine Erhöhung der Leberwerte. Insgesamt wurden die Nebenwirkungen bei der ersten Nachuntersuchung als mild eingestuft. Im Laufe der Zeit und mit der Erhöhung der Colchizin-Tagesdosis auf ≥ 1 mg wurden häufiger Nebenwirkungen angegeben. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen dokumentiert, zudem waren weder eine Unterbrechung noch ein Wechsel der Behandlung erforderlich.

4.1.1 Wirksamkeit

Colchizin war bei PFAPA-Patienten mit mäßiger bis hoher Krankheitsaktivität ohne Nachweis von genetischen Varianten im AID-Gentest wirksam. Dies zeigte sich in der gesamten PFAPA- Kohorte mit einer Reduktion der Krankheitsaktivität (gemessen als PPGA und PGA), in der Verkürzung der Schubdauer und in einer

Abnahme der Schubfrequenz (Verlängerung der schubfreien Intervalle). Auch PFAPA-Patienten, die eine erhöhte Krankheitsaktivität und/oder verkürzte schubfreie Intervalle infolge von Kortikosteroid-Behandlung aufwiesen, zeigten ein Therapieansprechen auf die Colchizin-Therapie. Die Reduktion der Krankheitsaktivität war statistisch signifikant ($p \leq 0,0001$). Hierbei handelte es sich um eine kombinierte, voneinander unabhängig vorgenommene Einschätzung von Seiten des Patienten/der Eltern und des ärztlichen Personals. Die mediane Schubfrequenz innerhalb der Studienkohorte sank von Kategorie 3 (Schübe alle 4-5 Wochen) auf Kategorie 0 (keine Schübe). Die Patienten mit anhaltenden Schüben berichteten über eine mediane Schubdauer von 1-2 Tagen (Kategorie 1), was bei einer ursprünglichen medianen Schubdauer von 5-6 Tagen (Kategorie 3) eine Reduktion darstellt. Hervorzuheben ist, dass die Mehrheit der Patienten, bei denen nach einer Kortikosteroid-Therapie eine erhöhte Krankheitsaktivität und/oder verkürzte schubfreie Intervalle auftraten, ausgezeichnet auf Colchizin ansprach. Fünf Patienten (56%) erreichten R, ein weiterer Patient (11%) zeigte ein partielles Therapieansprechen und lediglich drei Patienten (33%) wiesen keine Symptomverbesserung auf.

Diese Beobachtung gleicht denen von Quintana-Ortega et al. (2020), die in ihrer Studie ebenfalls eine Wirksamkeit von Colchizin bei PFAPA-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und bei Versagen der Kortikosteroid-Therapie nachweisen konnten. Die Colchizin-Behandlung führte bei den 13 untersuchten PFAPA-Patienten zu einer Verkürzung der medianen Schubdauer von vier auf einen Tag [67]. Butbul-Aviel et al. (2016) führten eine sechsmonatige randomisierte kontrollierte Open-Label-Studie bei 18 PFAPA-Patienten durch. Davon wurden acht Patienten mit Colchizin behandelt. Hier konnte durch die Behandlung mit Colchizin eine signifikante Reduktion der Krankheitsschübe beobachtet werden im Vergleich zur Vorbehandlung und zur Kontrollgruppe, die 10 unbehandelte PFAPA-Patienten umfasste [60]. Zu erwähnen ist, dass bei sechs mit Colchizin behandelten Patienten (75%) *MEFV*-Genvarianten nachgewiesen wurden [60]. Dusser et al. (2016) führten eine retrospektive multizentrische Studie durch, in die 20 mit Colchizin behandelte PFAPA-Patienten eingeschlossen wurden [68]. Neun Patienten (45%) zeigten ein Therapieansprechen. Dieses war in der Studie

definiert als ≤ 2 febrile PFAPA-Schübe im Vergleich zur Vorbehandlung. Von den Patienten mit Therapieansprechen wurden sieben einer genetischen Testung unterzogen und 5/7 Patienten (71 %) waren heterozygot für *MEFV*-Genvarianten. Dusser et al. schlussfolgerten daraufhin, dass heterozygote Träger von *MEFV*-Genvarianten häufiger bei jenen PFAPA-Patienten vorkommen, die auf Colchizin ansprechen [68]. Gunes et al. (2017) zeigten, dass bei PFAPA-Patienten, die Träger einer *MEFV*-Genvariante waren, die Schubfrequenz durch eine Colchizin-Behandlung reduziert werden konnte [46].

MEFV-Genvarianten können dabei nicht nur das Ansprechen auf die Behandlung beeinflussen, sondern auch das klinische Erscheinungsbild bei PFAPA-Patienten verändern. PFAPA-Patienten, die Träger heterozygoter *MEFV*-Varianten (z. B. *M694V*, *E148Q*, *V726A*) sind, können kürzere Schübe und eine weniger ausgeprägte Periodizität der Schübe aufweisen [42, 43]. Darüber hinaus können FMF-typische Symptome wie Peritonitis, Koliken, Bauchschmerzen, Myalgien und Arthralgien vorliegen [69]. Eine Differenzierung zwischen PFAPA und FMF kann daher bei Patienten mit heterozygoten *MEFV*-Genvarianten, insbesondere in FMF-Endemiegebieten, mitunter schwierig sein. Adrovic et al. wiesen daher darauf hin, dass die von Gattorno et al. vorgeschlagenen PFAPA-Kriterien zwar eine zufriedenstellende Sensitivität aufweisen, in FMF-Endemiegebieten jedoch möglicherweise weitere Unterscheidungskriterien zwischen PFAPA und FMF erforderlich seien [35, 70]. In 2019 führte die Forschungsgruppe an, dass Symptome an Hals und Kopf in der Regel wegweisend für die PFAPA-Diagnose seien, während Symptome am Rumpf und an den Extremitäten dem FMF zugeordnet werden sollten [71]. Batu et al. (2022) beschrieben Galectin-3 als einen vielversprechenden Biomarker zur Unterscheidung zwischen PFAPA und FMF, mit niedrigeren Spiegeln bei PFAPA Patienten im Schub und im Intervall [72]. Sowohl das PFAPA-Syndrom, als auch das FMF zeigen ein Ansprechen auf Kortikosteroide und Colchizin [71]. Nichtsdestotrotz sollte bei PFAPA die Krankheitsaktivität ausschlaggebend dafür sein, welche Therapieform gewählt wird [73]. Beim FMF hingegen sollte stets eine Therapie mit Colchizin eingeleitet werden [27]. Da die Colchizin-Therapie eine Dauertherapie darstellt, während Kortikosteroide bedarfsweise im Schub verabreicht werden, sollte eine Colchizin-

Behandlung vorrangig für PFAPA-Patienten mit mäßiger bis hoher Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden. Auch ist Colchizin eine wirksame Therapiealternative für diejenigen PFAPA-Patienten, die eine erhöhte Krankheitsaktivität/Verkürzung der schubfreien Intervalle durch Kortikosteroide zeigen. Dabei ist Colchizin bei PFAPA-Patienten auch ohne ein Vorliegen von *MEFV*-Genvarianten wirksam.

4.1.2 Sicherheit

Die tägliche Behandlung mit Colchizin zeigte sich in der Studienpopulation als sicher. Zu den Nebenwirkungen gehörten leichte bis mäßige Bauchschmerzen und Diarrhoe, eine leichte Erhöhung der Leberwerte und eine leichte asymptotische Leukopenie. Gastrointestinale Symptome waren die häufigsten Nebenwirkungen, die nur bei Colchizin-Tagesdosen von ≥ 1 mg in mäßiger Ausprägung angegeben wurden. Insgesamt wurde in dieser Untersuchung Colchizin bei Dosen von 0,5-2 mg täglich gut vertragen. Bei keinem der PFAPA-Patienten musste die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen oder gar schwerwiegenden Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Diese Ergebnisse sind analog zu Quintana-Oregana et al. (2020), die berichteten, dass bei keinem der 13 Patienten innerhalb ihrer PFAPA-Kohorte ein Absetzen von Colchizin aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich war [67]. Goldberg et al. (2020) untersuchten die Colchizin-Behandlung bei FMF-Patienten im Alter von 0-8 Jahren [74]. Sie beobachteten gastrointestinale Symptome als häufige Nebenwirkungen. Diarrhoe trat bei etwa einem Viertel (24,4%) der Patienten unter vier Jahren und auch bei Patienten im Alter von vier bis acht Jahren (22,9%) auf. Sie schlussfolgerten, dass ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil von Colchizin bei Kleinkindern und älteren Kindern besteht, sodass eine Anwendung im frühen Kindesalter als sicher gilt [74]. Padeh et al. (2012) berichteten, dass 14,4% der mit Colchizin behandelten FMF-Patienten in einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren Diarrhoe entwickelten [57]. Dies deckt sich mit der Erkenntnis, dass gastrointestinale Symptome bei einer Colchizin-Einnahme in der empfohlenen Dosierung häufig auftreten [75].

Ferron et al. (1996) beschrieben eine Dosisabhängigkeit der gastrointestinalen Symptome bei gesunden Freiwilligen, die Colchizin erhielten [76]. Dies deckt sich mit unserer Beobachtung, dass ab 1 mg Colchizin häufiger mäßige Bauchschmerzen berichtet wurden. Zusätzlich zu gastrointestinalen Beschwerden können Erhöhungen der Leberwerte und Veränderungen im Blutbild als seltene oder vorübergehende Nebenwirkungen beobachtet werden. Padeh et al. (2012) berichteten über einen leichten vorübergehenden Anstieg der Leberwerte (45-158 IU/L) bei 18 (11,8%) FMF-Patienten innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von einem Jahr, während Blutbild und Nierenfunktionstests unauffällig waren [57]. Goldberg et al. (2020) untersuchten insgesamt 89 Patienten und beobachteten eine schwere Leberwerterhöhung (ASAT 172 U/L, ALAT 487 U/L) bei einem Patienten, eine leichte vorübergehende Neutropenie bei einem anderen und eine leichte vorübergehende Lymphopenie bei einem dritten Patienten [74]. Dies verdeutlicht, dass Knochenmarkveränderungen als Konsequenz einer Colchizin-Erhaltungstherapie in therapeutischen Dosen nur selten zu beobachten sind.

Colchizin wird durch das Enzym CYP3A4 und PG metabolisiert. Einerseits kann eine individuelle Überexpression von CYP3A4 und/oder PG zu einem geringeren Ansprechen auf Colchizin führen [77]. Andererseits können DDI zu einer verminderten Colchizin-Metabolisierung mit erhöhtem Risiko für unerwünschte Ereignisse als Folge von erhöhten Blutkonzentrationen führen, unabhängig von einer normalen Nierenfunktion [78]. Um DDI zu vermeiden, sollte Colchizin nicht mit CYP3A4-/PG-Inhibitoren kombiniert werden. Sind solche Kombinationen unbedingt erforderlich, sollte die Colchizin-Dosis reduziert werden [79]. Darüber hinaus sollte Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht angewendet werden [80]. Ähnlich wie bei FMF-Patienten [27] sollten bei PFAPA-Patienten, die mit Colchizin behandelt werden, regelmäßige Laborkontrollen des Blutbilds und der Leber- und Nierenwerte durchgeführt werden.

Zusätzlich zur medikamentösen Behandlung mit Kortikosteroiden und Colchizin gilt die TE als therapeutischer Ansatz des PFAPA-Syndroms [81]. Interessanterweise setzten Rheumatologen in einer Umfrage aus dem Jahr 2016

eher Colchizin ein, während Infektiologen die TE bevorzugten [56]. Bei der Wahl der Therapie muss das Risiko der medikamentösen Behandlung gegen das der Operation abgewogen werden. In einer Studie von Bruce et al. (2022) wurde die Rate von postoperativen Todesfällen nach TE mit 7 von 100.000 insgesamt angegeben. Bemerkenswerterweise betrug sie bei Kindern mit komplexen chronischen Erkrankungen 117 von 100.000, was 44% der gesamten postoperativen Sterbefälle innerhalb der Kohorte der chronisch Erkrankten darstellte [82]. Die Belege für die Wirksamkeit der TE bei PFAPA stammen aus zwei randomisierten kontrollierten Studien [83]. Darüber hinaus zeigten 28 Fallserien aus dem Jahr 2018, dass die TE eine Wirksamkeit bei PFAPA-Patienten hatte [84]. Histologische Befunde deuten auf eine unabhängig von klinischen Symptomen persistierende Entzündung in den PFAPA-Tonsillen hin, was die Wirksamkeit der TE erklären könnte [85]. Yildiz et al. (2020) schlugen vor, dass eine TE vor allem bei therapierefraktären Fällen nach gescheiterten Versuchen einer medikamentösen Behandlung in Betracht gezogen werden sollte [86].

Insgesamt scheint die Langzeitbehandlung mit Colchizin bei PFAPA-Patienten mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität ein gut verträglicher und sicherer Behandlungsansatz zu sein, insbesondere wenn DDI vermieden werden. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in dieser Studie waren leichte bis mittelschwere gastrointestinale Symptome, insbesondere bei Tagesdosen ≥ 1 mg.

4.1.3 Limitierungen der Studie

Die untersuchte PFAPA-Kohorte war mit einer Stichprobengröße von 27 relativ klein. Ziel war jedoch, nur eindeutig dem klinischen Bild entsprechende PFAPA-Patienten ohne genetische Varianten einzuschließen. Tübingen ist ein Referenzzentrum, das insbesondere Patienten mit unklarem Phänotyp, Komorbiditäten, Organschäden und Indikation für biologische Therapien betreut. Auf Grundlage einer umfassenden klinischen und genetischen Abklärung wird bei mehreren Patienten, die mit Verdacht auf PFAPA-Syndrom überwiesen werden, schließlich eine andere AID-Diagnose gestellt. Da die Studienvisiten in

die klinische Routine einbezogen wurden, liegt der Zeitraum von t0 bis t1 zwischen 2 und 10,6 Monaten (Median 3,9 Monate), weil einige Patienten, beispielsweise mit hoher Krankheitsaktivität, schon früher zur Verlaufskontrolle einbestellt wurden, während andere Patienten nicht zu ihren regulären Terminen erschienen und somit neu einbestellt werden mussten. Lässt man diese vier Patienten außer Acht, hatten die verbleibenden 23 Patienten (85%) eine homogene Nachbeobachtungszeit von 3 bis 5 Monaten mit einem Median von 3,9 Monaten. Da in diesem Zeitraum in der Rheumatologie, basierend auf dem T2T Prinzip, im Wesentlichen über die Wirksamkeit einer Therapie oder Therapiewechsel entschieden wird, liefert die Untersuchung wichtige Erkenntnisse. Obwohl diese Studie in einer klinischen Kohorte durchgeführt wurde, gab es nur sehr wenige fehlende Daten. Die Resultate sind aufgrund der klaren Definition und Vollständigkeit der Ergebnisse sowie der standardisierten Ergebniserfassung transparent und beruhen auf einer hohen Datenqualität. Auch wenn der Studienzeitraum für die Evaluation der Sicherheit von Colchizin begrenzt ist, befasst sich diese Studie mit klar definierten Nebenwirkungen. Für die Etablierung einer Standardtherapie beim PFAPA-Syndrom sind allerdings noch weitere, idealerweise kontrollierte Behandlungsstudien, notwendig.

4.1.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend bestätigt diese Studie, dass Colchizin ein sicherer und wirksamer Therapieansatz für Kinder mit PFAPA-Syndrom sein kann. Colchizin sollte insbesondere bei Patienten mit mäßiger bis hoher Krankheitsaktivität und/oder Verkürzung der schubfreien Intervalle durch Kortikosteroide in Betracht gezogen werden. In der untersuchten Kohorte verringerte Colchizin die Krankheitsaktivität signifikant ($p \leq 0,0001$), reduzierte die Häufigkeit der Krankheitsschübe und verkürzte die Schubdauer, was zu einer Verbesserung der Lebensqualität der PFAPA-Patienten und ihrer Familien führte. Colchizin war für die Mehrzahl der PFAPA-Patienten sicher und gut verträglich. Es wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren mäßige gastrointestinale Symptome, ausschließlich bei Dosen ≥ 1 mg täglich. Daher sollte Colchizin auch bei Patienten mit leicht bis mittelschwer

ausgeprägtem PFAPA-Syndrom und negativen Genvarianten unter Einhaltung niedriger Anfangsdosen eingesetzt werden.

4.2 *Teilprojekt 2: Graduierte (myAIDAI) versus dichotome (AIDAI) Symptomerfassung und Therapieentscheidungen bei PFAPA-Patienten*

In dieser Studie wurde untersucht, ob ein Beschwerdetagebuch, in dem die Krankheitssymptome graduiert erfasst werden, gegenüber einer dichotomen (Ja/Nein) Symptomerfassung eine differenziertere ärztliche Beurteilung der Krankheitsaktivität und somit in höherem Maße individualisierte therapeutische Entscheidungen ermöglicht. Darüber hinaus sollte der Weg zur PFAPA-Diagnose untersucht werden. Bis heute sind keine sekundären Organschäden beim PFAPA-Syndrom beschrieben, allerdings resultiert aus hoher Krankheitsaktivität ein starker Leidensdruck für die Betroffenen und ihre Familien mit erheblichen Einschränkungen im Alltag und Risiken für psychosoziale Folgen.

Daher ist die Erfassung der Krankheitsaktivität basierend auf Symptommonitoring in Form eines Beschwerdetagebuchs zentral, um eine an die Krankheitsaktivität angepasste Therapie durchführen zu können. In dieser Studie hat sich gezeigt, dass dabei weniger die Art der Symptombdokumentation in den Beschwerdetagebüchern, sondern vielmehr das Prinzip der konsequenten Erfassung an sich bedeutend ist. Obwohl das PFAPA-Syndrom zu den häufigsten AID im Kindesalter zählt, vergehen zwischen dem Beginn der Erkrankung bis zur Diagnosestellung im Median 1,3 Jahre (0,3-11,2) und im Median müssen zwei verschiedene Ärzte konsultiert (1-5) werden bis die korrekte Diagnose gestellt wird. Dabei hat der Wohnort mit der vorherrschenden Infrastruktur Einfluss auf eine schnelle Diagnosestellung, da insbesondere Patienten in ländlichen Regionen später eine korrekte Diagnose erhielten. Weil die Diagnosestellung essenziell für das weitere therapeutische Management ist, ist nicht nur das Symptom-Monitoring in Beschwerdetagebüchern für die

personalisierte Therapie wichtig. Auch muss der Weg bis zur Diagnosestellung – der Leidensweg – verkürzt werden. Essenziell hierfür sind Aufklärungsarbeit und Schulungen.

4.2.1 Krankheitsaktivitätsmonitoring und Therapieentscheidungen

Für eine an die Krankheitsaktivität angepasste Therapie ist ein Symptommonitoring beim PFAPA-Syndrom in Form eines Beschwerdetagebuches wichtig. In dieser Studie wurde hierfür der myAIDAI verwendet, der eine Graduierung des Schweregrads für Krankheitssymptome enthält. Dieser wurde in die dichotome Form des AIDAI übersetzt, welcher bislang nur für IL-1-vermittelte AID validiert wurde [58]. Beide Beschwerdetagebücher ermöglichten die Abschätzung der Krankheitsaktivität als PGA und darauf basierende Therapieentscheidungen.

Piram et al. validierten 2014 in einer internationalen Studie den binären AIDAI als Messinstrument für die Krankheitsaktivität von IL-1-vermittelten AID [58]. Die Studienkohorte umfasste 106 AID-Patienten (42 FMF-, 39 CAPS-, 14 TRAPS- und 11 MKD-Patienten). Hierbei waren acht internationale Fachärzte aus der Pädiatrie oder Erwachsenenmedizin mit Expertise im Bereich von AID in den Beurteilungsprozess eingebunden. Im ersten, verblindeten Evaluierungsschritt wurde in 59,4% der Fälle ein Konsensus betreffend Krankheitsaktivität erreicht, nach einer Diskussion lag in der zweiten Phase die Übereinstimmungsrate bei 92% [58].

In der Studie der hier vorliegenden Arbeit bestimmte jeder Beurteiler in einem ersten Schritt die Krankheitsaktivität für den jeweiligen Fragebogen und in einem zweiten Schritt die Therapiemaßnahmen. Bei Unstimmigkeiten zwischen den Beurteilern erfolgte eine Diskussion, bis ein gemeinsamer Konsensus-Entscheid für Krankheitsaktivität und Therapie getroffen wurde. Bei beiden Versionen des Beschwerdetagebuchs zeigte sich eine hohe Rate an Übereinstimmung zwischen den beiden unabhängigen Beurteilern: Auf Basis des myAIDAI betrug sie beim PGA 75% und bei den Therapieentscheidungen 94%, anhand des AIDAI beim PGA 80% und bei den Therapieentscheidungen 91% und Cohen's Kappa lag mit 0,86 (myAIDAI) und 0,82 (AIDAI) jeweils im Bereich einer (fast)

vollständigen Übereinstimmung [66]. Nach Diskussion konnte zwischen den beiden Beurteilern jeweils ein Konsensus erreicht werden. Die Übereinstimmungsraten der beiden unabhängigen Beurteiler zeigte sich höher, verglichen mit der AIDAI-Validierungsstudie [58]. Mögliche Erklärungen sind eine geringere Anzahl an Beurteilern (2 versus 8) und die mittlerweile etablierte Anwendung des myAIDAI im klinischen Alltag des arcT und damit verbunden ein routinierter Umgang mit dem Instrument. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die beiden Beurteiler ihre Entscheidungen im Rahmen der Studie zwar unabhängig voneinander getroffen haben, sie jedoch klinisch in demselben Team eng zusammenarbeiten und im Alltag Kollektiventscheidungen – insbesondere bei herausfordernden Patienten – treffen. Somit lässt sich nicht ausschließen, dass sich die jeweiligen Beurteilungen der Krankheitsaktivität mit dem daraus abgeleiteten therapeutischen Management möglicherweise angeglichen haben. In den Analysen dieser Arbeit zeigte sich, dass eine Graduierung der Symptomschwere kaum Auswirkungen auf die Therapieentscheidung hat. Die Übereinstimmungsrate der PGA-Werte anhand von myAIDAI und AIDAI lag bei 69%, in 86% der Fälle wurden identische Therapieentscheidungen getroffen, die mit einem Cohen's Kappa von 0,7 in einem Bereich der starken Übereinstimmung lagen [66]. Auch wenn sich damit im Allgemeinen keine signifikanten Unterschiede zwischen myAIDAI und AIDAI bezüglich des therapeutischen Managements ergeben, besteht ein Trend, dass die Beurteiler basierend auf dem AIDAI eher dazu neigten, eine Erhöhung der Colchizin-Dosis auf Grundlage der erfassten Krankheitsaktivität anzustreben (23% versus 12%). Dies deutet an, dass trotz einer starken Übereinstimmung der beiden Beschwerdetagebücher möglicherweise eine optimierte personalisierte Therapie und gegebenenfalls ein Schutz vor Übertherapie durch eine Symptomgraduierung wie im myAIDAI denkbar sind.

Die PFAPA-Patienten zeigten eine hohe Bereitschaft, die Beschwerdetagebücher zum Symptommonitoring zu führen. Allerdings bilden beide Beschwerdetagebücher aktuell die klassischen PFAPA-Symptome nur mit den Spalten „schmerzhafte Drüsen/ Lymphknoten“ und „Fieber“ ab. Viele Patienten bzw. deren Eltern nutzten die Spalte „Allgemeinsymptome“ für die für

PFAPA typische Pharyngotonsillitis und/oder Aphthen. Bei Pharyngotonsillitis und Aphthen handelt es sich um häufige Symptome des PFAPA-Syndroms. Innerhalb unserer Studienkohorte berichteten 89% über Pharyngitis. Gattorno et al. (2019) beschrieben in einer Kohorte von 60 PFAPA-Patienten bei 70% eine aphthöse Stomatitis, bei 70% eine exsudative und 73,3% eine erythematöse Pharyngitis. Dies unterstreicht, dass sowohl Pharyngitis und Pharyngotonsillitis, als auch Aphthen häufige Symptome des PFAPA-Syndroms sind [35]. Auch könnte eine Graduierung des Fiebers hilfreich sein, welches aktuell auch im myAIDAI nur dichotom erfasst wird. Es gibt Hinweise darauf, dass sich ein Therapie-Ansprechen auf z.B. Colchizin auch in der Höhe des Fiebers abbilden lassen kann [61].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Symptomerfassung beim PFAPA-Syndrom unabhängig von der Art der Symptombdokumentation (graduiert oder dichotom) bedeutend für die Abschätzung der Krankheitsaktivität und die personalisierte Therapie ist. Sowohl AIDAI als auch myAIDAI erlauben die Abschätzung der Krankheitsaktivität und sind im Alltag für den behandelnden Arzt hilfreich, auch wenn beide Beschwerdetagebücher bislang nicht für das PFAPA-Syndrom validiert sind. Eine Erweiterung des aktuellen AIDAI/myAIDAI um weitere Spalten mit PFAPA-Symptomen (Pharyngitis, Tonsillitis, aphthöse Stomatitis) könnte darüber hinaus zu einer optimierten und standardisierten Erfassung beitragen.

4.2.2 Aktuelle Versorgungssituation von PFAPA-Patienten

Heute zählt das PFAPA-Syndrom zu den häufigsten AID im Kindesalter. Die genaue Prävalenz von PFAPA ist bislang unbekannt, die Inzidenz wird in einer norwegischen Studie von Forsvoll et al. (2013) jedoch auf 2,3 pro 10.000 pro Jahr innerhalb der Gruppe der unter 5 jährigen Kinder geschätzt [38]. Die in dieser Studie ermittelte mediane Dauer zwischen Symptombeginn und Diagnose von 1,3 Jahren (0,3-11,2) entspricht damit den Studienergebnissen von Costagliola et al, die einen medianen Zeitraum von 1,2 Jahren angeben [38, 50]. In 2012 zeigten Toplak et al. in einer internationalen Studie mit insgesamt 1880 Patienten

mit monogenen AID bei jenen Patienten, die im 21. Jahrhundert geboren sind, eine mediane Diagnoseverzögerung von 1,4 Jahren (0,2–9) für FMF, 1,2 Jahre (0,1–7,4) für TRAPS, 1,4 Jahre (0,2–8,9) für CAPS und 2,5 Jahre (0,1–8,3) für MKD [37]. Damit bewegt sich die Diagnoseverzögerung bei PFAPA in ähnlichen Dimensionen wie bei den seltenen monogenen AID, für welche die Prävalenz mit 1-5 pro 10.000 für FMF, für TRAPS, CAPS und MKD mit 1-9 pro 1.000.000 je nach Erkrankung noch niedriger angegeben wird [87-90]. Erfreulich ist, dass sich insgesamt die Diagnoseverzögerung bei AID über die letzten Jahrzehnte verkürzt hat, von ursprünglich 7,3 Jahren auf etwa 1,4 Jahre im Median [37]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass es sich bei Autoinflammation um ein relativ junges Forschungsgebiet handelt, in dem kontinuierlich neue Erkenntnisse gewonnen werden und mit der Etablierung breit verfügbarer genetischer Analysen große Fortschritte erreicht werden konnten. Auch hat sich über die Jahre das Bewusstsein für die AID verbessert. Dennoch dauert die Diagnosestellung bei den AID auch noch heute im Verhältnis zu anderen Erkrankungen relativ lange, was oft auf ein Nicht-Erkennen der klinischen Erscheinungsbilder dieser seltenen Erkrankungen zurückführbar ist [37]. Beim PFAPA-Syndrom ist das Erkennen der klinischen Krankheitssymptome und die Kenntnis des Ablaufs der Krankheitsschübe besonders wichtig, da diese zentraler Bestandteil der Diagnosestellung sind. Erst mit Diagnosestellung kann eine effektive Therapie eingeleitet werden mit dem Ziel, die Krankheitsaktivität und damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Familien zu verbessern. Die Krankheitsaktivität vor Diagnosestellung wurde von Patienten und ihren Familien in dieser Studie im Median mit einem PPGA von 8,5 (1-10) angegeben. Damit wird deutlich, welchen Leidensdruck die Zeitverzögerung für Patienten und Familien mit sich bringt. Daher hat diese Studie mögliche Einflussfaktoren untersucht, die zu einer Diagnoseverzögerung beitragen könnten. Es hat sich gezeigt, dass PFAPA-Patienten, die in ländlichen Gegenden wohnen, später (im Median 2 Jahre (0,8-4,9 Jahre)) ihre Diagnose erhielten im Vergleich zu Patienten in Großstädten (im Median 1 Jahr (0,3-1,5 Jahre)). Bis zur Diagnosestellung waren bei Patienten im ländlichen Raum im Median mehr Arztkonsultationen bis zur PFAPA-Diagnose erforderlich. So waren

bei 89% der Patienten in Großstädten ≤ 2 verschiedene Arztkontakte notwendig, während bei jedem zweiten in Landstädten wohnhaften Patienten > 2 Arztkonsultationen bis zur Diagnosestellung vonnöten waren.

Dies weist auf infrastrukturelle Unterschiede in der medizinischen Versorgung hin, insbesondere von Patienten mit seltenen Erkrankungen. Eine 2014 im Auftrag der Bertelsmann Stiftung durchgeführte Studie veranschaulicht die heterogene Versorgungsstruktur im Stadt-Land-Vergleich, gemessen an der Zahl der Facharztstühle [91]. Hier konnten anhand der Verhältniszahlen (Arzt: Einwohner) in allen untersuchten Facharztgruppen erhebliche Unterschiede zwischen städtischen und ländlichen Regionen festgestellt werden. Innerhalb der Gruppe der Allgemeinpädiater gestaltete sich das Stadt-Land-Gefälle folgendermaßen: Im Großstadtzentrum betrug das Verhältnis zwischen Arzt und Einwohnern 1:2.405, im ländlichen Raum dagegen 1:3.859. Damit sind im städtischen Raum 60% mehr Kinderärzte pro Patient verfügbar [91]. Die geringere Dichte an Allgemeinpädiatern in ländlichen Regionen stellt bereits im Prozess der Diagnosestellung eine mögliche Hürde dar. So handelt es sich bei niedergelassenen Allgemeinärzten/-pädiatern häufig um die erste Anlaufstelle für Patienten mit seltenen Erkrankungen, zu denen auch die AID zählen [92-94]. Eine erschwerte Kontaktaufnahme mit diesen Ärzten durch eine unzureichende Bedarfsdeckung in ländlichen Regionen könnte somit eine erste Verzögerung im Diagnoseprozess bedeuten. Des Weiteren hat der niedergelassene Allgemeinarzt/-pädiater eine Vielzahl von Patienten mit diversen Krankheitsbildern zu betreuen. Die meisten Patienten haben dabei allgemeinpädiatrische Probleme. Auch handelt es sich bei Fieber um einen häufigen Konsultationsgrund und es lässt sich oft auf infektiologische Ursachen zurückführen. Betrachtet man darüber hinaus die Kardinalsymptome des PFAPA-Syndroms mit Pharyngotonsillitis, Fieber und laborchemisch nachweisbarer Entzündung, so ist die Abgrenzung zu einer Streptokokken-Angina nicht einfach. Dem niedergelassenen Allgemeinarzt/-pädiater kommt daher eine wichtige Aufgabe zu – er muss die Kinder mit seltenen Erkrankungen erkennen, ohne dass er speziell im Hinblick auf seltene Erkrankungen ausgebildet ist. Dabei kann es möglicherweise einige Zeit dauern, bis der

Krankheitsverlauf als untypisch erkannt wird und daraufhin eine Zuweisung an einen Spezialisten erfolgt, der dann im Idealfall 3-6 Monate später einen Termin in seiner Sprechstunde anbieten kann.

Die Vorstellung beim Spezialisten ist für die Familien abgesehen von der Wartezeit auch häufig mit längeren Anfahrtswegen verbunden, was unter anderem dazu führt, dass die berufstätigen Sorgeberechtigten Urlaubstage nehmen müssen, womit der Prozess der Diagnosestellung abermals verzögert werden kann.

In dieser Arbeit entschied sich die Mehrheit der niedergelassenen Allgemeinpädiater (83%) für die Einbindung eines Experten in den diagnostischen und in der Folge auch therapeutischen Prozess. Dies zeigt die für den Allgemeinarzt/-pädiater bestehende Herausforderung im Bereich der seltenen Erkrankungen, was auch eine US-amerikanischen Studie belegt, die 2004 die Rolle von Hausärzten im Management seltener Erkrankungen untersuchte [92]. In 85% der Fälle mussten die Niedergelassenen beim Erkennen einer seltenen Erkrankung weitere Fachärzte in die Behandlung einbeziehen [92]. Nur durch fundierte und regelmäßige Aus- und Weiterbildung haben dabei die Allgemeinärzte/-pädiater eine Möglichkeit, die kontinuierlich steigende Anzahl an seltenen Erkrankungen zu kennen, um diese dann wiederum im klinischen Alltag erkennen zu können. In einer belgischen Studie aus 2018 wurden Allgemeinärzte nach einer Einschätzung ihres Wissensstandes in Bezug auf die von ihnen betreuten seltenen Erkrankungen befragt. Dieser wurde im Schnitt mit „mittelmäßig“ angegeben [94]. Insofern ist ein wichtiger Ansatzpunkt für eine verbesserte und schnellere Diagnosestellung das Bewusstsein für seltene Erkrankungen, in diesem Fall speziell das PFAPA-Syndrom, im Rahmen der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung zu schärfen.

Das Bundesministerium für Gesundheit hat 2009 eine Studie in Auftrag gegeben, in der die aktuelle Versorgungssituation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland evaluiert wird. Ziel war es, daraus Maßnahmen zur Verbesserung der Verhältnisse abzuleiten [95]. Im Handlungsbereich „Diagnose“ wird die frühzeitige Überweisung in ein für die Erkrankung spezialisiertes

Zentrum als Grundvoraussetzung für einen beschleunigten Diagnoseprozess dargestellt. Dabei könnte ein Mediziner in der Rolle eines Koordinators (Primary Care Provider) von Nutzen sein, der im Verdachtsfall einer seltenen Erkrankung für die gezielte Vermittlung in eine geeignete Fachrichtung verantwortlich ist [95]. Damit die Zuweisung jedoch zeitnah erfolgen kann, müssen die Krankheitssymptome erkannt werden. Dies bedarf insbesondere einer Schulung der Primary Care Provider. Parallel könnten Kontaktmöglichkeiten zu AID-Experten, die durch die Primary Care Provider bei Fragen niederschwellig in Anspruch genommen werden könnten, hilfreich sein. Beispielsweise durch telemedizinische Beratung oder regelmäßige „Meet the Expert Sessions“ könnten Patienten mit Verdacht auf PFAPA oder andere AID besprochen werden, sodass eine erste Triage zeit- und heimatnah möglich wäre, auch in ländlichen Regionen mit geringer Facharztverfügbarkeit. Auch wenn es hierzu kaum aktuelle Daten für AID-Patienten oder andere Erkrankungen aus dem Sektor der seltenen Erkrankungen gibt, konnte für andere Erkrankungen gezeigt werden, dass eine telemedizinische Betreuung/Beratung das Outcome in der Patientenversorgung verbessern kann [96-98]. Darüber hinaus scheint es neben Vorteilen für den Patienten auch sozioökonomische Vorteile durch telemedizinische Betreuung zu geben [99, 100]. Dies könnte insbesondere im Sektor der seltenen Erkrankungen und somit auch in der Betreuung von Patienten mit PFAPA-Syndrom von Bedeutung sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die verzögerte Diagnosestellung beim PFAPA-Syndrom mit 1,3 Jahren im Median (0,3-11,2 Jahre) für die Betroffenen und ihre Familien einen langen Leidensweg bedeutet. Oft sind mehrere Arztkontakte notwendig, bis die definitive Diagnose gestellt wird. In dieser Arbeit zeigte sich, dass insbesondere in den ländlichen Regionen mehr Zeit und mehr Arztkontakte bis zur Diagnosestellung nötig sind, was in der aktuellen Infrastruktur der ländlichen Regionen begründet sein könnte. Durch stetige Anpassung der ärztlichen Aus- und Weiterbildung, die Etablierung von Primary Care Providern und von telemedizinischen Beratungsangeboten könnte dem aktuell bestehende Stadt-Land-Gefälle im Bereich der seltenen Erkrankungen, für die wir stellvertretend in dieser Arbeit das PAFAPA-Syndrom näher untersucht

haben, entgegen gewirkt werden. Dies würde einen flächendeckenden Zugang zu diagnostischen und personalisierten therapeutischen Angeboten gewährleisten und könnte dadurch den Zeitraum bis zur korrekten Diagnose verkürzen.

4.2.3 Limitierungen der Studie

Die Stichprobengröße in dieser Untersuchung betrug 65 PFAPA-Patienten und erscheint somit klein. Für eine Studie im Bereich von AID ist dies jedoch eine große Patientenzahl, zumal sehr strikte Einschlusskriterien mit dem Ziel einer homogenen Stichprobe erfüllt werden mussten. So wurden in dieser Studie nur Patienten berücksichtigt, die streng den Diagnose- und Klassifikationskriterien entsprachen [35, 54]. Patienten mit unklassifizierten AID oder Überlappungen mit klinischen Symptomen anderer AID wurden ausgeschlossen.

Weder der AIDAI noch der myAIDAI sind für das PFAPA-Syndrom validiert. Allerdings sind beide Beschwerdetagebücher gut verständlich und ermöglichen eine systematische Symptomerfassung, die beispielsweise in Freitext-Tagebüchern nicht möglich gewesen wäre. Mit einer guten Instruktion und Begleitung während der Studie war insofern eine vergleichbare Dokumentation der Krankheitsaktivität möglich. Eine große Bereitschaft zur Symptombildung wurde bestätigt durch die Tatsache, dass die Beschwerdetagebücher von allen eingeschlossenen Patienten im Untersuchungszeitraum zwischen V1 und V2 ausgefüllt wurden.

Da weder der AIDAI noch der myAIDAI alle PFAPA-typischen Charakteristika abbildet und der myAIDAI das Fieber nicht graduiert erfasst, wurde möglicherweise der Effekt der Symptomgraduierung auf die einzelnen Therapieentscheidungen unterschätzt. Damit könnte dieser für andere AID, wie beispielsweise das FMF, für die in den Beschwerdetagebüchern besser zum Erkrankungsbild passende Symptome aufgelistet sind, größer sein.

Auch wenn dies für diese Studie als Limitation zu werten ist, so profitieren die Patienten von diesen Erkenntnissen dahingehend, dass der myAIDAI im arcT für die PFAPA-Patienten optimiert wurde (Fiebergraduierung, Aufnahme Pharyngotonsillitis). Damit können die Patienten in Zukunft ihre Symptome

standardisierter und an das Krankheitsbild adaptiert erfassen und die Anwendung im Alltag wird somit erleichtert.

4.2.4 Schlussfolgerung

Diese Studie belegt, dass Patienten mit PFAPA eine hohe Bereitschaft haben, im Alltag ein Beschwerdetagebuch in der Form des myAIDAI bzw. AIDAI zu führen und dass dies eine Grundlage für die Einschätzung der Krankheitsaktivität und damit für Therapieanpassungen in der klinischen Betreuung von PFAPA-Patienten darstellt. Dabei scheint für das Outcome vielmehr die Tatsache einer standardisierten Erfassung der Krankheitssymptome eine Rolle zu spielen als die Gewichtung der Schwere der einzelnen Symptome.

Grundvoraussetzung für ein optimiertes therapeutisches Management ist jedoch die Diagnosestellung. Hier zeigte sich für PFAPA-Patienten mit Betreuung am arcT trotz charakteristischer Klinik bei der Diagnosestellung eine Verzögerung, die mit publizierten Daten für monogene AID vergleichbar ist, obwohl PFAPA zu den häufigsten AID im Kindesalter zählt. Dieses Phänomen ist in ländlichen Regionen stärker ausgeprägt. Durch eine konsequente Schulung des ärztlichen Personals, zwischengeschaltete Koordinatoren und den Ausbau von niederschwellig durch Allgemeinpädiater nutzbaren telemedizinischen Beratungsangeboten könnte die Latenz bis zur Diagnosestellung verkürzt werden.

Es ist anzunehmen, dass sich diese Beobachtungen auch auf andere seltene Erkrankungen ausweiten lassen, sodass die hier gewonnenen Erkenntnisse möglicherweise Implikationen für den gesamten Sektor der seltenen Erkrankungen haben könnten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit skizziert Herausforderungen in der Diagnosestellung, der Versorgung, dem Krankheitsmonitoring und dem therapeutischen Management von PFAPA-Patienten.

Die Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und der korrekten Diagnose ist beim PFAPA-Syndrom trotz des wachsenden Bekanntheitsgrades immer noch recht groß. Obwohl PFAPA die häufigste AID im Kindesalter ist, scheint die Diagnoseverzögerung in der untersuchten Studienkohorte mit einem Median von 1,3 Jahren vergleichbar zu monogenen AID. Dabei ähneln die hier ermittelten Zeiten der Diagnoseverzögerung den internationalen Daten. Da das PFAPA-Syndrom unbehandelt mit einem hohen Leidensdruck beim Patienten und der gesamten Familie verbunden ist und psychosoziale Folgen hat, besteht die Notwendigkeit, den Prozess der Diagnosestellung zu beschleunigen. Ein wichtiger Ansatzpunkt hierbei ist die kontinuierliche Anpassung der allgemeinärztlichen/-pädiatrischen Aus- und Weiterbildung mit dem Ziel, das Bewusstsein für AID zu schärfen. Da sich in dieser Arbeit der Trend hin zu einer besonders langen Verzögerung bei der Diagnosestellung in ländlichen Regionen abzeichnete, besteht hier möglicherweise eine infrastrukturelle Herausforderung, die auch für andere Erkrankungen aus dem Sektor der seltenen Erkrankungen Bedeutung haben könnte. Unter Umständen könnte daher gerade in strukturschwächeren Regionen die Etablierung telemedizinischer Konsultationen durch AID-Experten von besonderem Nutzen sein.

Für das Monitoring der Krankheitsaktivität des PFAPA-Syndroms erwiesen sich beide Versionen des Beschwerdetagebuchs, der myAIDAI und der AIDAI, als geeignete Basis für Therapieentscheidungen im klinischen Alltag. Im Vergleich der beiden Versionen konnte kein signifikanter Einfluss einer graduierten Darstellung der Symptome (myAIDAI) festgestellt werden. Eventuell könnte die myAIDAI-Version jedoch einer Übertherapie vorbeugen, was für die Patienten von Vorteil wäre.

Bis heute gibt es für das PFAPA-Syndrom keine zugelassene Therapie. Neben Kortikosteroiden, die häufig zu einer Symptomaggravation, insbesondere bei moderater bis hoher Krankheitsaktivität führen, ist Colchizin als Therapieoption beschrieben, auch wenn es kaum standardisierte Studien zu Wirksamkeit und Sicherheitsprofil gibt. Daher war ein weiteres Ziel dieser Arbeit, diese Therapieoption besser zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei Colchizin um einen sicheren und wirksamen Therapieansatz für Kinder mit PFAPA-Syndrom handelt. Innerhalb der Studienkohorte profitierten insbesondere Patienten mit mäßiger bis hoher Krankheitsaktivität und/oder Verkürzung der schubfreien Intervalle durch Kortikosteroide von der Colchizin-Therapie. Auch wenn die Nebenwirkungen selten und allenfalls mild ausgeprägt auftraten, sollte Colchizin unter Einhaltung niedriger Anfangsdosen eingesetzt werden.

6 ANHANG

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Treat-to-target-Prinzip.....	10
Abbildung 2: Auto-inflammatory disease activity index	23
Abbildung 3: Colchizin-Ansprechen der Studienkohorte.....	41
Abbildung 4: Krankheitsaktivität.....	42
Abbildung 5: Diagnoseverzögerung unter Berücksichtigung der PFAPA-Familienanamnese.....	48
Abbildung 6: Diagnoseverzögerung unter Berücksichtigung des Symptombeginns.....	49
Abbildung 7: Diagnoseverzögerung unter Berücksichtigung der Wohnortgröße.....	50

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnose- und Klassifikationskriterien.....	20
Tabelle 2: Nebenwirkungen der Colchizin-Therapie	44
Tabelle 3: Therapieentscheidungen im Detail.....	47

Arztfragebogen bei Studieneinschluss (CRF1 Arzt)

Subject ID: _____

Date of visit: _____

arcT

Arztfragebogen: Studieneinschluss = Visite 1

1. Study ID: _____
2. Geburtsdatum (Monat Jahr): _____
3. Erfüllt der Patient die Einschlusskriterien (Eurofever classification: 7 von 8 sind erfüllt)
Zutreffendes bitte ankreuzen

	Vorhanden
<input type="checkbox"/>	Pharyngotonsillitis
<input type="checkbox"/>	Schubdauer: 3-6 Tage
<input type="checkbox"/>	Zervikale Lymphadenopathie
<input type="checkbox"/>	Periodizität

	Nicht vorhanden
<input type="checkbox"/>	Durchfall
<input type="checkbox"/>	Brustschmerzen
<input type="checkbox"/>	Hautausschläge
<input type="checkbox"/>	Arthritis

6. a) Wurde ein Genetischer Test durchgeführt: Ja Nein
6. b) Hat der Patient eine gen. Variante? Nein Ja, welche _____
7. Erfolgt eine regelmäßige Therapie betreffend dem PFAPA? Nein Ja, welche _____

Medikament	Nein	Ja	Startdatum (MMYYYY)	Stopppdatum (MMYYYY)	Dosis absolut (mg)	Dosis (mg)/kg	Frequenz On demand, tgl., qw., q2w, q4w

8. Erfüllt der Patient die CARRA PFAPA CTP Kriterien?
Zutreffendes bitte ankreuzen

- 3-7 Tage Fieber (min. 39 °C über 3 Tage pro Schub)
- ≥ 6 regelmäßig wiederkehrende Episoden
*Definition „regelmäßig“= (i) bei 2-4 wöchentlichen Schüben Variabilität von 1 Woche
(ii) bei 5-8 wöchentlichen Schüben Variabilität von 2 Wochen*
- Pharyngitis vorhanden oder falls nicht aphthöse Stomatitis und cervikale LKs
- Normales Wachstum und Entwicklung
- Steroid-Responder (falls Steroide in einem Schub gegeben wurden)
Definition: „Ansprechen“ = fieberfrei innerhalb von 24 Stunden nach Gabe von max. 2 mg/kg (max. 60 mg) Steroid in einer oder zwei Dosen
- Der Patient hat keine
 - Anderen bekannten autoimmune/autoinflammatorische Erkrankungen
 - Zyklische Neutropenie
 - Immundefekt
 - Malignität
 - Infektion

Verlaufsfragebogen Patient/Eltern (CRF 2)

Subject ID: _____

Datum: __/__/__

arcT

Verlaufsfragebogen CRF 2 (Validierung des AIDA1 beim PFAPA-Syndrom)

1. Hatte ihr Kind im letzten Monat PFAPA-Schübe? Nein Ja

Falls Sie Ja angekreuzt haben, beantworten Sie bitte auch Frage 2-4.

2. Wie viele PFAPA Schübe hatte ihr Kind im letzten Monat? _____ Schübe/letzten Monat
3. Bitte notieren Sie für jedes Symptom die Dauer in Tagen. Bestand das Symptom nicht, vermerken sie bitte eine 0. Sollten Sie nicht wissen, ob das Symptom vorhanden war machen sie bitte bei „Weiß ich nicht“ ein Kreuz.

Symptom	Symptomdauer in Tagen	Weiß ich nicht
Fieber		
Aphten im Mund/Stomatitis		
Halsschmerzen		
Auffällige Atmung		
Schnarchen		
Kopfschmerzen		
Muskelschmerzen		
Beinschmerzen		
Gelenkschmerzen		
Bauchschmerzen		
Erbrechen		
Durchfall		
Hautausschlag		
Müdigkeit		
Reduzierter Appetit		
Andere Symptome (bitte beschreiben): _____ _____ _____		
Gerötete Mandeln/Tonsillen		
Mandeln/Tonsillen mit Belägen, Stippchen		
Geschwollene Lymphknoten im Nacken		

4. Wie hoch war das Fieber im PFAPA-Schub maximal? _____°Celsius
5. Wie viele Tage hat ihr Kind durch das PFAPA-Syndrom im letzten Monat in der Schule/im Kindergarten versäumt? _____ Tage
6. Wie viele Tage mussten Sie/ihr Partner bei ihrem Kind wegen dem PFAPA-Syndrom bleiben und konnten nicht ihrem Beruf nachgehen? _____ Tage
7. Wie stark ist das Sozialleben ihres Kindes durch das PFAPA-Syndrom beeinträchtigt?
 Gar nicht Etwas Stark

1/3

CRF2_22112020_V1.0

Subject ID: _____

Datum: __/__/__

arcT

8. Welches Gewicht hat ihr Kind aktuell? _____ Kilogramm

9. Was erhält ihr Kind aktuell wegen dem PFAPA-Syndrom als Therapie?
Bitte kreuzen Sie zutreffendes an.

	Nein	Ja	Falls Ja bitte beantworten		Vom Arzt auszufüllen
			Dauertherapie (täglich)	Nur im Schub	Dosis (mg/kg)
Paracetamol (Ben-u-ron®, Dafalgan® u.a.)					
Nichtsteroidale Antirheumatika • Ibuprofen (Nurofen®, Algifor® u.a.) • Naproxen • Diclofenac (Voltaren® u.a.) • Mefenaminsäure (Mefenacid®, Ponstan® u.a.)					
Steroide (Prednison®, Betnesol® u.a.)					
Colchizin					
Cimetidin					
Anakinra (Kineret®)					
Antihistaminika					
Andere (bitte ergänzen)					
-					
-					
-					

a. An wie vielen Tagen im letzten Monat haben Sie ihrem Kind Steroide/Kortison wegen PFAPA-Symptomen verabreicht? _____ Tagen

b. War ihr Kind nach Gabe der Steroide/Kortison innerhalb 12-24 Stunden Fieberfrei? Nein Ja

c. Wenn Steroide/Kortison angewendet wurden: Hat sich das Schubintervall verkürzt? Nein Ja

d. An wie vielen Tagen im letzten Monat haben Sie ihrem Kind Schmerzmedikamente wegen PFAPA-Symptomen verabreicht? _____ Tagen

e. Falls Ihr Kind wegen dem PFAPA-Syndrom n täglich Medikamente einnimmt (z.B. Colchizin):
Wie oft haben Sie pro Woche eine Gabe vergessen? _____ Mal pro Woche

10. Mussten Sie sich im letzten Monat mit ihrem Kind ungeplant bei einem Arzt wegen dem PFAPA-Syndrom vorstellen? Wenn Ja, wie oft?
 Ja ; _____ Mal Nein Ich weiß es nicht

11. Musste Ihr Kind im letzten Monat wegen dem PFAPA-Syndrom hospitalisiert werden? Wenn ja, für wie viele Tage?
 Ja; _____ Tage Nein Ich weiß es nicht

2/3

CRF2_22112020_V1.0

Subject ID: _____

Datum: __/__/__

arcT

12. Bitte markieren Sie für den letzten Monat auf der untenstehenden Skala die Krankheitsaktivität des PFAPA bei ihrem Kind.

Nicht aktiv	<input type="radio"/>	Sehr aktiv																			
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	

13. Bitte markieren Sie für den letzten Monat auf der untenstehenden Skala, wie müde ihr Kind war.

Nicht müde	<input type="radio"/>	Sehr müde																			
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	

14. Haben Sie das Beschwerdetagebuch regelmäßig ausgefüllt?

Zutreffendes bitte ankreuzen

- | | | | |
|--|--|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Ja, und zwar: | <input type="checkbox"/> täglich | <input type="checkbox"/> bei Bedarf | <input type="checkbox"/> selten |
| <input type="checkbox"/> Nein, weil: | <input type="checkbox"/> keine Zeit | <input type="checkbox"/> vergessen | <input type="checkbox"/> nicht interessiert |
| | <input type="checkbox"/> andere Gründe _____ | | |

15. Wie finden sie das Beschwerdetagebuch:

Zutreffendes bitte ankreuzen (Mehrfachauswahl möglich)

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Einfach zu nutzen | <input type="checkbox"/> schwierig auszufüllen |
| <input type="checkbox"/> Hilfreich | <input type="checkbox"/> Nutzlos |
| <input type="checkbox"/> Schnell auszufüllen | <input type="checkbox"/> Zeitaufwendig |

16. Haben Sie Anmerkungen oder Verbesserungsvorschläge zum Beschwerdetagebuch?

17. Vom Arzt auszufüllen: Welche Krankheitsaktivität hatte der Patient in ihren Augen im letzten Monat?

Nicht aktiv	<input type="radio"/>	Sehr aktiv																			
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Hashkes PJ, Toker O: **Autoinflammatory Syndromes**. *Pediatric Clinics of North America* 2012, **59**(2):447-470.
2. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A: **Systemic autoinflammatory diseases**. *J Autoimmun* 2020, **109**:102421.
3. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, Rivolta C: **Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome**. *Sci Rep* 2015, **5**:10200.
4. Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, Hoffman HM, Latz E: **The inflammasomes and autoinflammatory syndromes**. *Annu Rev Pathol* 2015, **10**:395-424.
5. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M: **Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis**. *Curr Rheumatol Rep* 2016, **18**(4):18.
6. McGonagle D, McDermott MF: **A proposed classification of the immunological diseases**. *PLoS Med* 2006, **3**(8):e297.
7. Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN: **The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases**. *Arthritis Rheum* 2011, **63**(2):314-324.
8. Georgin-Lavialle S, Fayand A, Rodrigues F, Bachmeyer C, Savey L, Grateau G: **Autoinflammatory diseases: State of the art**. *Presse Med* 2019, **48**(1 Pt 2):e25-e48.
9. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soytürk M, Akar S, Tunca M *et al*: **Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations**. *Rheumatology (Oxford)* 2006, **45**(6):746-750.
10. Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, Huss K, Fraunberger P, Malley JD, Zellerer S *et al*: **Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response**. *Eur Cytokine Netw* 2006, **17**(2):90-97.
11. Rigante D, Emmi G, Fastiggi M, Silvestri E, Cantarini L: **Macrophage activation syndrome in the course of monogenic autoinflammatory disorders**. *Clin Rheumatol* 2015, **34**(8):1333-1339.
12. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, DiMattia MA, Zaal KJ, Sanchez GA, Kim H *et al*: **An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome**. *Nat Genet* 2014, **46**(10):1140-1146.
13. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN: **Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis**. *N Engl J Med* 2007, **356**(23):2361-2371.
14. Broderick L: **Hereditary Autoinflammatory Disorders: Recognition and Treatment**. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019, **39**(1):13-29.
15. Lachmann HJ: **Periodic fever syndromes**. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017, **31**(4):596-609.

16. Welzel T, Winskill C, Zhang N, Woerner A, Pfister M: **Biologic disease modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in paediatric rheumatology - what we know and what we do not know from randomized controlled trials.** *Pediatr Rheumatol Online J* 2021, **19**(1):46.
17. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Grateau G, Hentgen V *et al*: **Recommendations for the management of autoinflammatory diseases.** *Ann Rheum Dis* 2015, **74**(9):1636-1644.
18. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M: **PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome.** *Pediatr Rheumatol Online J* 2016, **14**(1):38.
19. Ozen S, Demir S: **Monogenic Periodic Fever Syndromes: Treatment Options for the Pediatric Patient.** *Pediatric Drugs* 2017, **19**(4):303-311.
20. Smolen JS: **Treat-to-target: rationale and strategies.** *Clin Exp Rheumatol* 2012, **30**(4 Suppl 73):S2-6.
21. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M *et al*: **Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force.** *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010, **69**(4):631-637.
22. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, Rösen-Wolff A, Erbis G, Prelog M, Brunner J *et al*: **Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative.** *Pediatric rheumatology online journal* 2020, **18**(1):17-17.
23. Zoorob RJ, Cender D: **A different look at corticosteroids.** *Am Fam Physician* 1998, **58**(2):443-450.
24. Medizinische Medien Informations GmbH MMI. **Glukokortikoide (Kortikosteroide).** *Gelbe Liste.* Im Internet: [<https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/glukokortikoide>], Stand: 16.05.2022
25. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B *et al*: **Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review.** *Ann Rheum Dis* 2013, **72**(5):678-685.
26. Nerlekar N, Beale A, Harper RW: **Colchicine — a short history of an ancient drug.** *Medical Journal of Australia* 2014, **201**(11):687-688.
27. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN *et al*: **EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever.** *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016, **75**(4):644-651.
28. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E: **Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes.** *Acta Paediatrica* 2008, **97**(8):1090-1092.
29. Boyadzhieva Z, Ruffer N, Krusche M: **Colchicin: altes Medikament mit neuem Nutzen.** *Zeitschrift für Rheumatologie* 2021.
30. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G: **Colchicine alters the quantitative and qualitative display of**

- selectins on endothelial cells and neutrophils.** *The Journal of Clinical Investigation* 1995, **96**(2):994-1002.
31. Marques-da-Silva C, Chaves M, Castro N, Coutinho-Silva R, Guimaraes M: **Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action.** *British Journal of Pharmacology* 2011, **163**(5):912-926.
 32. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, Perski O, Bornstein G, Grossman C, Harari G *et al*: **Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.** *Arthritis Rheumatol* 2017, **69**(4):854-862.
 33. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A *et al*: **Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes.** *New England Journal of Medicine* 2018, **378**(20):1908-1919.
 34. Blank N, Borte M, Foeldvari I, Horneff G, Kallinich T, Kortus-Goetze B, Oommen P, Schuetz C, Weller-Heinemann F, Weber-Arden J *et al*: **SAT0510 LONG-TERM EFFECTIVENESS OF CANAKINUMAB IN AID – INTERIM ANALYSIS OF THE CAPS SUBGROUP FROM THE RELIANCE REGISTRY.** *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020, **79**(Suppl 1):1211-1211.
 35. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, Anton J, Arostegui JI, Barron K, Ben-Cherit E *et al*: **Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers.** *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019, **78**(8):1025-1032.
 36. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V: **Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome.** *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018, **13**(1):132.
 37. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut I, De Benedetti F, Neven B, Hofer M, Dolezalova P *et al*: **An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience.** *Ann Rheum Dis* 2012, **71**(7):1177-1182.
 38. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K: **Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study.** *Acta Paediatr* 2013, **102**(2):187-192.
 39. Batu ED: **Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice.** *Rheumatology International* 2019, **39**(6):957-970.
 40. Vitale A, Orlando I, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M, Frediani B, Galeazzi M, Iannone F, Rigante D, Cantarini L: **Demographic, clinical and therapeutic findings in a monocentric cohort of adult patients with suspected PFAPA syndrome.** *Clin Exp Rheumatol* 2016, **34**(6 Suppl 102):77-81.
 41. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, Brown MR, Edwards KM, Ward MM, Colbert RA *et al*: **Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade.**

- Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011, **108**(17):7148-7153.
42. Yildiz M, Adrovic A, Ulkersoy I, Gucuyener N, Koker O, Sahin S, Haslak F, Barut K, Kasapcopur O: **The role of Mediterranean fever gene variants in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome.** *Eur J Pediatr* 2021, **180**(4):1051-1058.
 43. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S: **The Familial Mediterranean Fever Gene as a Modifier of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy Syndrome.** *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2011, **40**(5):467-472.
 44. Taniuchi S, Nishikomori R, Iharada A, Tuji S, Heike T, Kaneko K: **MEFV Variants in Patients with PFAPA Syndrome in Japan.** *Open Rheumatol J* 2013, **7**:22-25.
 45. Batu ED, Kara Eroğlu F, Tsoukas P, Hausmann JS, Bilginer Y, Kenna MA, Licameli GR, Fuhlbrigge RC, Özen S, Dedeoğlu F: **Periodic Fever, Aphthosis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: Analysis of Patients From Two Geographic Areas.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016, **68**(12):1859-1865.
 46. Gunes M, Cekic S, Kilic SS: **Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants?** *Pediatr Int* 2017, **59**(6):655-660.
 47. Cipolletta S, Giudici L, Punzi L, Galozzi P, Sfriso P: **Health-related quality of life, illness perception, coping strategies and the distribution of dependency in autoinflammatory diseases.** *Clin Exp Rheumatol* 2019, **37** Suppl 121(6):156-157.
 48. Makay B, Emiroğlu N, Unsal E: **Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever.** *Clin Rheumatol* 2010, **29**(4):375-379.
 49. Erbis G, Schmidt K, Hansmann S, Sergiichuk T, Michler C, Kuemmerle-Deschner JB, Benseler SM: **Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults.** *Pediatr Rheumatol Online J* 2018, **16**(1):81.
 50. Costagliola G, Maiorino G, Consolini R: **Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA): A Clinical Challenge for Primary Care Physicians and Rheumatologists.** *Frontiers in Pediatrics* 2019, **7**.
 51. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, Cortis E, Calcagno G, Tommasini A, Consolini R *et al*: **Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers.** *Pediatrics* 2009, **124**(4):e721-728.
 52. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM: **Periodic fever syndrome in children.** *The Journal of Pediatrics* 1999, **135**(1):15-21.
 53. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR: **Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis.** *J Pediatr* 1987, **110**(1):43-46.

54. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, Yildirim-Toruner C, Haines K, Ferguson PJ, Lionetti G *et al*: **Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group.** *Pediatr Rheumatol Online J* 2020, **18**(1):31.
55. Król P, Böhm M, Sula V, Dytrych P, Katra R, Nemcová D, Dolezalová P: **PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort.** *Clin Exp Rheumatol* 2013, **31**(6):980-987.
56. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amarilyo G, Barron K, Kim H, Nativ S, Lionetti G, Zeft A, Goldsmith D *et al*: **Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome.** *Rheumatol Int* 2017, **37**(6):883-889.
57. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y: **Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever.** *J Pediatr* 2012, **161**(6):1142-1146.
58. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, Stojanov S, Simon A, Finetti M, Sormani MP *et al*: **Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes.** *Ann Rheum Dis* 2014, **73**(12):2168-2173.
59. Feder HM, Salazar JC: **A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome).** *Acta Paediatr* 2010, **99**(2):178-184.
60. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R: **Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome.** *Semin Arthritis Rheum* 2016, **45**(4):471-474.
61. Welzel T, Ellinghaus M, Wildermuth AL, Deschner N, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB: **Colchicine Effectiveness and Safety in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis.** *Front Pediatr* 2021, **9**:759664.
62. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, Anton J, Arostegui JI, Barron K, Ben-Cherit E *et al*: **Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers.** *Ann Rheum Dis* 2019, **78**(8):1025-1032.
63. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E *et al*: **Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.** *Genet Med* 2015, **17**(5):405-424.
64. Boursier G. **The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations.** *Infervers.* Im Internet: [<https://infervers.umai-montpellier.fr/web/>], Stand: 16.05.2022
65. Sim J, Wright CC: **The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements.** *Phys Ther* 2005, **85**(3):257-268.

66. Landis JR, Koch GG: **The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data.** *Biometrics* 1977, **33**(1):159-174.
67. Quintana-Ortega C, Seoane-Reula E, Fernández L, Camacho M, Olbrich P, Neth O, Murias S, Udaondo C, Remesal A, Calvo C *et al*: **Colchicine treatment in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study in Spain.** *Eur J Rheumatol* 2020, **8**(2):73-78.
68. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I: **Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome?** *Joint Bone Spine* 2016, **83**(4):406-411.
69. Butbul Aviel Y, Harel L, Abu Rumi M, Brik R, Hezkelo N, Ohana O, Amarilyo G: **Familial Mediterranean Fever Is Commonly Diagnosed in Children in Israel with Periodic Fever Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome.** *J Pediatr* 2019, **204**:270-274.
70. Adrovic A, Yıldız M, Kanber M, Ulkersoy I, Gucuyener N, Koker O, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O: **Performance of recently proposed periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome criteria in a region endemic for familial Mediterranean fever.** *Rheumatol Int* 2020, **40**(1):91-96.
71. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O: **Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences.** *Rheumatol Int* 2019, **39**(1):29-36.
72. Batu ED, Vezir E, Ögüş E, Özbaş Demirel Ö, Akpınar G, Demir S, Özen S: **Galectin-3: a new biomarker for differentiating periodic fever, adenitis, pharyngitis, aphthous stomatitis (PFAPA) syndrome from familial Mediterranean fever?** *Rheumatol Int* 2022, **42**(1):71-80.
73. Hofer M: **Why and How Should We Treat Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome?** *Paediatr Drugs* 2020, **22**(3):243-250.
74. Goldberg O, Levinsky Y, Peled O, Koren G, Harel L, Amarilyo G: **Age dependent safety and efficacy of colchicine treatment for familial Mediterranean fever in children.** *Semin Arthritis Rheum* 2020, **50**(3):e10.
75. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S: **Colchicine: old and new.** *Am J Med* 2015, **128**(5):461-470.
76. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM: **Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses.** *J Clin Pharmacol* 1996, **36**(10):874-883.
77. Niel E, Scherrmann JM: **Colchicine today.** *Joint Bone Spine* 2006, **73**(6):672-678.
78. Haj Yahia S, Ben Zvi I, Livneh A: **Colchicine intoxication in familial Mediterranean fever patients using clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*: a series of six patients.** *Rheumatol Int* 2018, **38**(1):141-147.
79. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW: **Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and**

- prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011, **63**(8):2226-2237.
80. Hung IF, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, To KW, Yeung CK, Woo PC, Lau SK, Cheung BM, Yuen KY: **Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study.** *Clin Infect Dis* 2005, **41**(3):291-300.
81. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L, Hernández-Rodríguez J: **Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide.** *Front Immunol* 2020, **11**:865.
82. Edmonson MB, Zhao Q, Francis DO, Kelly MM, Sklansky DJ, Shadman KA, Collier RJ: **Association of Patient Characteristics With Postoperative Mortality in Children Undergoing Tonsillectomy in 5 US States.** *Jama* 2022, **327**(23):2317-2325.
83. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP: **Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA).** *Cochrane Database Syst Rev* 2019, **12**(12):Cd008669.
84. Førsvoll J, Øymar K: **The role of tonsillectomy in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome; a literature review.** *BMC Ear Nose Throat Disord* 2018, **18**:3.
85. Luu I, Sharma A, Guaderrama M, Peru M, Nation J, Page N, Carvalho D, Magit A, Jiang W, Leuin S *et al*: **Immune Dysregulation in the Tonsillar Microenvironment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome.** *J Clin Immunol* 2020, **40**(1):179-190.
86. Yıldız E, Kuzu S, Kahveci OK, Ulu Ş, Bucak A: **Long-term management of patients with PFAPA syndrome.** *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020, **277**(8):2335-2339.
87. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). **Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom.** *Orphanet.* Im Internet: [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=342], Stand: 16.05.2022
88. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). **Cryopyrin-associated periodic syndrome.** *Orphanet.* Im Internet: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18613], Stand 16.05.2022
89. Toplak N, Dolezalová P, Constantin T, Sedivà A, Pašić S, Čížnar P, Wolska-Kuśnierz B, Harjaček M, Stefan M, Ruperto N *et al*: **Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey.** *Pediatric Rheumatology* 2010, **8**(1):29.
90. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). **Mittelmeerfieber, familiäres.** *Orphanet.* Im Internet: [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=342], Stand: 16.05.2022

91. Albrecht M. ES, Ochmann R.: **Regionale Verteilung von Arztsitzen (Ärztedichte), Haus-, Kinder-, Frauen- und Augenärzte.** *Faktencheck Gesundheit* 2014.
92. Phillips WR: **Zebras on the Commons: Rare Conditions in Family Practice.** *The Journal of the American Board of Family Practice* 2004, **17(4):**283-286.
93. Knight AW, Senior TP: **The common problem of rare disease in general practice.** *Medical Journal of Australia* 2006, **185(2):**82-83.
94. Boffin N, Swinnen E, Wens J, Urbina M, Van der Heyden J, Van Casteren V: **General Practice Care for Patients with Rare Diseases in Belgium. A Cross-Sectional Survey.** *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018, **15(6):**1180.
95. Frank M, Eidt-Koch D, Aumann I, Reimann A, Wagner T, Graf von der Schulenburg J-M: **Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland.** *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2014, **57**.
96. Heath B, Salerno R, Hopkins A, Hertzog J, Caputo M: **Pediatric critical care telemedicine in rural underserved emergency departments.** *Pediatr Crit Care Med* 2009, **10(5):**588-591.
97. Rasmussen MB, Frost L, Stengaard C, Brorholt-Petersen JU, Dodt KK, Søndergaard HM, Terkelsen CJ: **Diagnostic performance and system delay using telemedicine for prehospital diagnosis in triaging and treatment of STEMI.** *Heart* 2014, **100(9):**711-715.
98. Zhang D, Wang G, Zhu W, Thapa JR, Switzer JA, Hess DC, Smith ML, Ritchey MD: **Expansion Of Telestroke Services Improves Quality Of Care Provided In Super Rural Areas.** *Health Aff (Millwood)* 2018, **37(12):**2005-2013.
99. López Seguí F, Franch Parella J, Gironès García X, Mendioroz Peña J, García Cuyàs F, Adroher Mas C, García-Altés A, Vidal-Alaball J: **A Cost-Minimization Analysis of a Medical Record-based, Store and Forward and Provider-to-provider Telemedicine Compared to Usual Care in Catalonia: More Agile and Efficient, Especially for Users.** *Int J Environ Res Public Health* 2020, **17(6)**.
100. Hayward K, Han SH, Simko A, James HE, Aldana PR: **Socioeconomic patient benefits of a pediatric neurosurgery telemedicine clinic.** *J Neurosurg Pediatr* 2019:1-5.

8 ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL

Diese Doktorarbeit wurde unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner und Dr. med. Tatjana Welzel in der Abteilung Rheumatologie an der Universitätskinderklinik Tübingen durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte durch Maren Ellinghaus in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner und Frau Dr. med. Tatjana Welzel.

Die Datenerhebung erfolgte durch Maren Ellinghaus in Supervision durch Frau Dr. med. Tatjana Welzel.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch Maren Ellinghaus. Es erfolgte eine statistische Beratung durch Frau Dr. sc. hum. Anette Stauch vom Center for pediatric clinical studies (CPCS) Tübingen.

Die Diagramme wurden eigenständig durch Maren Ellinghaus erstellt.

Die Verfassung dieser Arbeit erfolgte eigenständig durch Maren Ellinghaus mit Beratung durch Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner und Frau Dr. med. Tatjana Welzel.

Teile dieser Doktorarbeit wurden in einem Manuskript zur Veröffentlichung eingereicht und angenommen (s. Kapitel 9 VERÖFFENTLICHUNGEN).

Die der Veröffentlichung zugrunde liegende Datenerhebung erfolgte durch Maren Ellinghaus, die Auswertung, die Erstellung der Grafiken, sowie das Verfassen und Überarbeiten des Manuskripts erfolgte in Zusammenarbeit zwischen Frau Dr. med. Tatjana Welzel, Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner und Maren Ellinghaus. Alle weiteren aufgeführten Koautoren waren ebenfalls an der Datenauswertung und Ausarbeitung des Manuskripts beteiligt.

Ich versichere, dass ich keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

Tübingen, den 03.07.2022

9 VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile der Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht

Tatjana Welzel, Maren Ellinghaus, Anna L Wildermuth, Norbert Deschner, Susanne M Benseler, Jasmin B Kuemmerle-Deschner

Colchicine Effectiveness and Safety in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis

2021; Frontiers in Pediatrics 9:759664. doi: 10.3389/fped.2021.759664

Folgende Abstracts wurden bereits im Rahmen eines Kongresses präsentiert/für die Veröffentlichung angenommen:

Tatjana Welzel, Maren Ellinghaus, Anna L. Wildermuth, Norbert Deschner, Susanne M. Benseler, Jasmin B. Kuemmerle-Deschner

Colchicine Effectiveness and Safety in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis

19.-21.09.2021; 27th European Pediatric Rheumatology Congress (PReS)

Maren Ellinghaus, Peter Wasiliew, Christine Michler, Anette Stauch, Susanne M. Benseler, Jasmin B. Kuemmerle-Deschner, Tatjana Welzel

PFAPA syndrome in children: Regional disparities and delay to the diagnosis

31.08.-03.09.2022; Deutscher Rheumatologiekongress (DGRh)

10 DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Durchführung und Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Ich danke meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner für die Bereitstellung des Themas, die umfangreiche fachliche, sowie persönliche Unterstützung und die vielfältigen Einblicke in den Klinikalltag.

Meiner Betreuerin Frau Dr. med. Tatjana Welzel danke ich für die herausragende und zuverlässige Betreuung während allen Arbeitsschritten, ihre ständige Hilfsbereitschaft und die zahlreichen mühevoll investierten Stunden. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Besonderen Dank an Christine Michler, die mich bei der Rekrutierung von Patienten und Datenerhebung enorm entlastete, mich jederzeit motivierte und alle meine Fragen geduldig beantwortete.

Außerdem danke allen Ärztinnen und Ärzten aus dem arcT für den kollegialen Umgang und die Einbindung in die Ambulanz-Sprechstunden. Ganz besonders danke ich an dieser Stelle Herrn Dr. med. Peter Wasiliew für seine Beteiligung.

Frau Dr. sc. hum. Anette Stauch danke ich für die statistische Beratung.

Für die Durchsicht dieser Arbeit danke ich meiner Mutter und Elisabeth Stern.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie für die Unterstützung und Geduld über die letzten Jahre meines Studiums und besonders meinem Ehemann Luca Böker, der mir zu jeder Zeit Verständnis entgegenbrachte, mich aufbaute und darüber hinaus auch auf fachlicher Ebene eine große Hilfe war.