

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Familiäres-Mittelmeerfieber-Patienten mit heterozygotem Genotyp:  
Eine Patientengruppe mit einem milderem Verlaufsprofil

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Lisa Hitzegrad

aus Krefeld

Datum der Promotion: 14.09.2018

Für Julia und Leon

# Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis.....	VI
II. Tabellenverzeichnis .....	VIII
III. Abkürzungsverzeichnis.....	X
1. Zusammenfassung.....	1
2. Abstract.....	3
3. Einleitung.....	4
3.1 Epidemiologie.....	4
3.2 Genetik.....	5
3.3 Pathophysiologie.....	6
3.4 Klinik .....	7
3.4.1 Symptome .....	7
3.4.2 Entzündungsparameter.....	8
3.4.3 Komplikationen.....	9
3.4.4 Verlaufsformen .....	10
3.5 Diagnostik.....	10
3.6 Therapie .....	12
3.7 Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.....	13
3.7.1 Gen-Dosis-Effekt .....	13
3.7.2 Heterozygote Patienten im Therapieverlauf .....	16
3.8 Fragestellungen .....	17
4. Methoden .....	17
4.1 Datenerhebung .....	17
4.1.1 Das Register für autoinflammatorische Erkrankungen (AID-Register) .....	17
4.1.2 Fragebögen.....	19
4.1.3 Molekulargenetische Untersuchungen.....	20
4.2 Ein- und Ausschlusskriterien und Größe der Gesamtstichprobe .....	21
4.3 Gruppenbildung .....	21
4.4 Statistische Verfahren .....	23
5. Ergebnisse .....	24

5.1	Stichprobenbeschreibung Gesamtstichprobe .....	24
5.1.1	Behandelnde Zentren .....	24
5.1.2	Geschlecht.....	25
5.1.3	Alter .....	25
5.1.4	Herkunft .....	26
5.1.4.1	Herkunftsland der Eltern.....	26
5.1.4.2	Geburtsland der FMF-Patienten.....	28
5.1.5	Familienanamnese.....	28
5.1.6	Beobachtungszeitraum.....	28
5.1.7	Anzahl der Visiten .....	28
5.1.8	Mutationen .....	28
5.1.9	Umfang und Art der Mutationsanalyse.....	32
5.1.10	Charakteristika der Gesamtstichprobe bei Diagnosestellung .....	33
5.1.11	Colchizintherapie .....	36
5.2	Gen-Dosis-Effekt .....	37
5.2.1	Anzahl betroffener Allele .....	37
5.2.2	Anzahl betroffener Allele und HRM .....	45
5.3	Absetzen der Colchizintherapie bei heterozygoten Patienten.....	56
5.3.1	Stichprobenbeschreibung der heterozygoten Absetzer .....	56
5.3.1.1	Behandelnde Zentren .....	57
5.3.1.2	Geschlecht.....	57
5.3.1.3	Alter .....	57
5.3.1.4	Herkunft .....	57
5.3.1.4.1	Herkunftsland der Eltern.....	57
5.3.1.4.2	Geburtsland der heterozygoten Absetzer .....	58
5.3.1.5	Familienanamnese.....	58
5.3.1.6	Beobachtungszeitraum.....	58
5.3.1.7	Anzahl der Visiten .....	58
5.3.1.8	Mutationen .....	58
5.3.1.9	Umfang und Art der Mutationsanalyse.....	59
5.3.1.10	Charakteristika der heterozygoten Absetzer bei Diagnosestellung .....	59
5.3.1.11	Absetzen der Colchizintherapie .....	62
5.3.2	Erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie bei Diagnosestellung.....	64

5.3.3	Erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie im Verlauf.....	70
6.	Diskussion.....	78
6.1	Gen-Dosis-Effekt.....	79
6.2	Absetzen der Colchizintherapie bei Heterozygoten.....	85
6.3	Die Herausforderung der korrekten Diagnosestellung .....	86
6.4	Limitationen der Studie.....	86
6.5	Schlussfolgerung.....	87
7.	Literatur.....	89
8.	Eidesstattliche Versicherung.....	101
9.	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen .....	102
10.	Lebenslauf.....	103
11.	Publikationsliste.....	106
12.	Danksagung.....	107

## I. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Charakteristika bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen. ....	42
<b>Abbildung 2:</b> SAA-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen.....	43
<b>Abbildung 3:</b> CRP-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen.....	43
<b>Abbildung 4:</b> BSG bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen. ....	44
<b>Abbildung 5:</b> S100A12-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen. ....	44
<b>Abbildung 6:</b> S100A8/A9-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen. ....	45
<b>Abbildung 7:</b> Colchizindosis im Verlauf- Einfluss der Anzahl an Allelen. ....	45
<b>Abbildung 8:</b> Charakteristika bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. .....	53
<b>Abbildung 9:</b> SAA-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. ....	54
<b>Abbildung 10:</b> CRP-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM.....	54
<b>Abbildung 11:</b> BSG bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM.....	55
<b>Abbildung 12:</b> S100A12-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. .....	55
<b>Abbildung 13:</b> S100A8/A9-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. ....	56
<b>Abbildung 14:</b> Colchizindosis im Verlauf- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. ....	56
<b>Abbildung 15:</b> Krankheitsverläufe der heterozygoten Absetzer.....	64
<b>Abbildung 16:</b> Charakteristika bei Diagnosestellung- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	69
<b>Abbildung 17:</b> SAA-Wert bei Diagnosestellung- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	69
<b>Abbildung 18:</b> CRP-Wert bei Diagnosestellung- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	70
<b>Abbildung 19:</b> BSG bei Diagnosestellung- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	70
<b>Abbildung 20:</b> Charakteristika im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	75
<b>Abbildung 21:</b> SAA-Wert im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	75
<b>Abbildung 22:</b> CRP-Wert im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	76

<b>Abbildung 23:</b> BSG im Verlauf erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. .....	76
<b>Abbildung 24:</b> S100A12-Wert im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	77
<b>Abbildung 25:</b> S100A8/A9-Wert im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	77
<b>Abbildung 26:</b> Colchizindosis im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	78

## II. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> AID-Register Statistik.....	19
<b>Tabelle 2:</b> Einteilung der Gesamtstichprobe in drei Gruppen gemäß der Anzahl betroffener Allele.....	22
<b>Tabelle 3:</b> Einteilung der Gesamtstichprobe in sechs Gruppen gemäß der Anzahl betroffener Allele und dem Vorliegen von HRM.....	23
<b>Tabelle 4:</b> Verteilung der Gesamtstichprobe auf die Zentren des AID-NET.....	25
<b>Tabelle 5:</b> Herkunft der Eltern der FMF-Patienten.....	27
<b>Tabelle 6:</b> Geburtsland der FMF-Patienten.....	28
<b>Tabelle 7:</b> Häufigkeitsverteilung der Mutationen im <i>MEFV</i> -Gen in der Gesamtstichprobe.....	30
<b>Tabelle 8:</b> Häufigkeitsverteilung der Mutationen im <i>MEFV</i> -Gen bei den heterozygoten FMF-Patienten.....	31
<b>Tabelle 9:</b> Häufigkeitsverteilung der Mutationen im <i>MEFV</i> -Gen bei den homozygoten FMF-Patienten.....	31
<b>Tabelle 10:</b> Häufigkeitsverteilung der Mutationen im <i>MEFV</i> -Gen bei den kombiniert heterozygoten FMF-Patienten.....	32
<b>Tabelle 11:</b> Häufigkeitsverteilung des Umfangs der molekulargenetischen Untersuchung des <i>MEFV</i> -Gens.....	33
<b>Tabelle 12:</b> Häufigkeitsverteilung der angewandten Methode der Mutationsanalyse des <i>MEFV</i> -Gens.....	33
<b>Tabelle 13:</b> Charakteristika der Gesamtstichprobe bei Diagnosestellung.....	36
<b>Tabelle 14:</b> Colchizinthherapie der Gesamtstichprobe.....	37
<b>Tabelle 15:</b> Charakteristika bei Diagnosestellung beziehungsweise im Verlauf- Einfluss der Anzahl an Allelen.....	42
<b>Tabelle 16:</b> Charakteristika bei Diagnosestellung beziehungsweise im Verlauf- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM.....	52
<b>Tabelle 17:</b> Verteilung der heterozygoten Absetzer auf die Zentren des AID-NET.....	57
<b>Tabelle 18:</b> Herkunft der Eltern der heterozygoten Absetzer.....	58
<b>Tabelle 19:</b> Geburtsland der heterozygoten Absetzer.....	58
<b>Tabelle 20:</b> Häufigkeitsverteilung der Mutationen im <i>MEFV</i> -Gen bei den heterozygoten Absetzern.....	59
<b>Tabelle 21:</b> Häufigkeitsverteilung des Umfangs der molekulargenetischen Untersuchung des <i>MEFV</i> -Gens bei den heterozygoten Absetzern.....	59



<b>Tabelle 22:</b> Häufigkeitsverteilung der angewandten Methode der Mutationsanalyse des <i>MEFV</i> -Gens bei den heterozygoten Absetzern.....	59
<b>Tabelle 23:</b> Charakteristika der heterozygoten Absetzer bei Diagnosestellung.....	62
<b>Tabelle 24:</b> Colchizintherapie der heterozygoten Absetzer. ....	63
<b>Tabelle 25:</b> Charakteristika bei Diagnosestellung- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	68
<b>Tabelle 26:</b> Charakteristika im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. ....	74

### III. Abkürzungsverzeichnis

AID	Autoinflammatory Disease
AID-NET	Netzwerk für autoinflammatorische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen
ASC	Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
CINCA	Chronisch infantiles neurokutaneo-artikuläres Syndrom
CRP	C-reaktives Protein
DAMPS	Damage-associated molecular patterns
DNA	Deoxyribonucleic acid
FCAS	Familiäres Kälteurtikaria Syndrom
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
GGT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
HIDS	Hyper-IgD-Syndrom
HRM	Hochrisikomutation
IgG	Immunglobulin G
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
<i>MEFV</i>	Mediterranean fever
MKD	Mevalonatkinase-Defizienz
MWS	Muckle-Wells-Syndrom
NBO	Nicht bakterielle Osteomyelitis
NF $\kappa$ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NHRM	Nichthochrisikomutation
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PAMPS	Pathogen-associated molecular patterns
PFAPA	Periodisches Fieber, aphtöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis
PY	Pyrin
RNA	Ribonucleic acid
SAA	Serum Amyloid A
sJIA	Systemische juvenile idiopathische Arthritis; auch: Morbus Still
TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom

## 1. Zusammenfassung

*Einleitung:* Der Genotyp des Familiären Mittelmeerfiebers (FMF) kann hinsichtlich der Anzahl betroffener Allele und der Position der Mutationen im *Mediterranean fever (MEFV)*-Gen variieren. Während der Großteil der FMF-Patienten zwei Mutationen im *MEFV*-Gen trägt, weist rund ein Drittel der Patienten nur ein betroffenes Allel auf. In circa 10% der Fälle lässt sich keine Mutation im *MEFV*-Gen nachweisen. Postuliert wird ein Gen-Dosis-Effekt, demzufolge eine höhere Anzahl betroffener Allele und sogenannter Hochrisikomutationen (HRM) mit einer schwereren Krankheitsausprägung einhergeht. Darüber hinaus wird die Existenz eines heterozygoten Phänotyps diskutiert, der nur vorübergehend die Symptome eines FMF zeigt und folglich nur temporär einer Colchizintherapie bedarf. Bislang wird für jeden FMF-Patienten eine lebenslange Colchizintherapie empfohlen.

*Fragestellung:* Sind eine höhere Anzahl betroffener Allele sowie eine höhere Anzahl an HRM mit einer stärkeren Krankheitsausprägung assoziiert? Bleiben heterozygote FMF-Patienten, die Colchizin nach einer klinisch stabilen Phase abgesetzt haben, weiterhin stabil? Gibt es Merkmale, in denen sich die später erfolgreichen Absetzer bereits bei Diagnosestellung von heterozygoten Patienten unterscheiden, die Colchizin im Verlauf nicht beziehungsweise nicht erfolgreich absetzen?

*Methodik:* Die Daten von 349 FMF-Patienten aus dem Register für autoinflammatorische Erkrankungen (AID-Register) werden ausgewertet.

*Ergebnisse:* Ein deutlicher Gen-Dosis-Effekt lässt sich auf Ebene der Entzündungsparameter und des Colchizinbedarfs nachweisen. Auf der Symptomebene zeigen sich wenig signifikante Unterschiede, wobei zu beobachten ist, dass typische FMF-Symptome häufiger auftreten, je mehr betroffenen Allele und HRM vorliegen, während für FMF untypische Symptome eine Assoziation zu einer niedrigen Anzahl betroffener Allele und HRM zeigen. Nicht erwartungskonform weisen die Patienten ohne nachweisbare Mutation ein vergleichsweise hohes Entzündungslevel und hohen Colchizinbedarf auf. 8 von 12 heterozygoten Patienten setzen Colchizin erfolgreich ab, während bei 4 Patienten Colchizin im Nachbeobachtungszeitraum wieder angesetzt wird. Deskriptiv sind die später erfolgreichen Absetzer älter bei Symptombeginn und weisen bei Diagnosestellung einen niedrigeren C-reaktives Protein (CRP)-Wert und weniger Symptome auf als heterozygote Patienten, die Colchizin nicht beziehungsweise nicht erfolgreich absetzen. Auch bedürfen die später erfolgreichen Absetzer einer signifikant niedrigeren Colchizindosis, um Symptome und Inflammation zu kontrollieren.

*Schlussfolgerung:* Vorliegende Studie stützt die These einer Assoziation zwischen der Anzahl betroffener Allele, der Anzahl vorhandener HRM und dem Schweregrad einer FMF-Erkrankung. Des Weiteren untermauert sie mit 8 von 12 erfolgreichen Absetzern die These, dass bei stabilen heterozygoten Patienten ein erfolgreiches Absetzen möglich ist. In Zukunft wünschenswert sind prospektive Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen.

## 2. Abstract

*Background:* The genotyp of Familial Mediterranean fever (FMF) can vary regarding to the number of affected alleles and the position of the mutation in the *Mediterranean Fever (MEFV)*-gene. Whereas the majority of FMF patients has two affected alleles, about one third has only one affected allele. In approximately 10% of cases no mutation can be detected in the *MEFV*-gene. A gene-dose-effect is postulated, which states that a higher number of affected alleles and so-called high-risk-mutations (HRM) are associated with a more severe disease. Furthermore, the existence of a heterozygous phenotype is discussed which only temporarily shows the symptoms of FMF and thus is only temporarily in need of a colchicine therapy. Currently, a life-long colchicine therapy is recommended to every FMF patient.

*Questions:* Are a higher number of affected alleles and HRM associated with a more severe disease? Do heterozygous patients who discontinue colchicine after a period of inactive disease stay in remission? Are there any characteristics already at the time of diagnosis that distinguish between patients who successfully discontinue colchicine and patients who do not discontinue colchicine or discontinue unsuccessfully?

*Methods:* The data of 349 FMF patients derived from the Registry for autoinflammatory disease (AID-registry) are analysed.

*Results:* A clear gene-dose-effect can be shown at the level of inflammation parameters and colchicine consumption. At the level of symptoms, there are few significant differences, but typical FMF symptoms are associated with a higher number of affected alleles and HRM, whereas symptoms less typical of FMF are associated with a lower number of affected alleles and HRM. Unexpectedly, patients without any mutation show a relatively high level of inflammation and colchicine consumption. 8 out of 12 heterozygous patients successfully discontinue colchicine, whereas in 4 patients colchicine had to be reintroduced during the follow-up. Descriptively, patients who later successfully discontinue colchicine are older at disease onset and show a lower C-reactive protein (CRP)-level and less symptoms by the time of diagnosis than heterozygous patients who do not discontinue colchicine or discontinue unsuccessfully. Moreover, they require significantly less colchicine to control for symptoms and inflammation.

*Conclusion:* The present study supports the hypothesis of an association between the number of affected alleles and HRM and the severity of the disease. Furthermore, evidenced by 8 out of 12 successful discontinuers, it confirms the notion that a successful discontinuation of colchicine is possible in clinically stable heterozygous patients. In future research, prospective studies with longer follow-ups are desirable.

### 3. Einleitung

Das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist die am häufigsten auftretende monogene autoinflammatorische Erkrankung [1]. Dem zugrunde liegt eine Mutation im *Mediterranean Fever-Gen* (*MEFV-Gen*), die zu einer überschießenden Aktivität des angeborenen Immunsystems mit einer verstärkten Ausschüttung von proinflammatorischem IL-1 $\beta$  führt [2-4]. FMF manifestiert sich in der Regel bereits im Kindesalter. Das Leitsymptom sind rekurrende inflammatorische Attacken mit Auftreten von Fieber, steriler Serositis (Peritonitis, Pleuritis, Synovitis) und erysipelartigen Hauterscheinungen. Eine gefürchtete Komplikation ist das Auftreten einer renalen Amyloidose [5, 6].

Genforscher postulieren, dass das Krankheitsbild des FMF erstmalig vor mehr als 2000 Jahren im heutigen Nahen Osten auftrat. Es wird angenommen, dass sich eine Mutation im Sinne einer natürlichen Selektion verbreitet hat, da sie den heterozygoten Trägern damals einen Überlebensvorteil verschaffte, möglicherweise durch eine bessere Erregerabwehr infolge einer gesteigerten Aktivität des angeborenen Immunsystems [7-9].

1908 erschien erstmals in der Literatur ein Fallbericht, der eine junge jüdische Patientin mit charakteristischen FMF-Symptomen beschreibt [10]. Doch erst 1945 wurde der Phänotyp des heutigen FMF als eigene Entität erfasst und als „benigne paroxysmale Polyserositis“ bezeichnet [11]. Der Begriff „Familiäres Mittelmeerfieber“ wurde 1955 von einer israelischen Arbeitsgruppe um Heller eingeführt aufgrund der hohen Prävalenz in der mediterranen Bevölkerung [12]. In Deutschland zählt das FMF mit einer Prävalenz von circa 0,005% zu den seltenen Erkrankungen, wobei anzunehmen ist, dass die Zahl der Betroffenen durch Einwanderung aus den Mittelmeerländern hierzulande steigt [13]. Den Goldstandard in der Therapie stellt die tägliche Einnahme von Colchizin dar, die den Attacken und der Entwicklung einer Amyloidose wirksam vorbeugt [14-17].

#### 3.1 Epidemiologie

Ogleich FMF gehäuft im östlichen Mittelmeerraum auftritt und hierbei insbesondere die Bevölkerungsgruppen der Araber, Türken, Armenier und nicht-ashkenasischen Juden betrifft, werden heutzutage weltweit Fälle dieses Krankheitsbildes beschrieben [6, 18-20].

Das Land mit der wahrscheinlich höchsten absoluten Zahl an FMF-Patienten ist die Türkei mit einer Prävalenz von 0,1% insgesamt und einer Prävalenz von 0,25% in der am stärksten betroffenen Region Anatolien [21, 22]. Das Land mit der zweithöchsten absoluten Zahl an FMF-

Patienten ist Israel mit einer Prävalenz von 0,1% gefolgt von Armenien mit einer Prävalenz von 0,2% [23, 24].

Das FMF zählt hierzulande zu den seltenen Erkrankungen: In der ersten Studie zur Epidemiologie von FMF in Deutschland liegt die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung bei Kinder bis 16 Jahren bei ungefähr 0,005% und somit bei einer Zahl von rund 4000 FMF-Patienten deutschlandweit. In der türkeistämmigen deutschen Bevölkerung bis 16 Jahren liegt die Prävalenz bei knapp 0,1%. Studienbedingt ist von einer eher konservativen Schätzung auszugehen [13].

FMF ist eine Erkrankung, die in der Regel im Kindes- und jungen Erwachsenenalter erstmalig zu Symptomen führt, wobei das männliche Geschlecht etwas häufiger betroffen zu sein scheint als das weibliche [5, 6, 25]. In 90% der Fälle manifestiert sich das FMF vor dem 20. Lebensjahr und in zwei Dritteln der Fälle vor dem 10. Lebensjahr [5]. Bei weniger als 1% der Betroffenen manifestiert sich die Erkrankung im Alter über 40 Jahren und geht dann meist mit einem milderem Phänotyp einher [26]. In einer großen türkischen Studie von 2005 wurde ein durchschnittliches Erstmanifestationsalter von 9,6 Jahren (SD = 8,6) ermittelt. Das Alter bei Diagnosestellung lag im Schnitt bei 16,4 Jahren (SD = 11,6) [25]. Studien, die den Median als Maß der zentralen Tendenz verwenden und somit dem Einfluss einzelner Ausreißer weniger Gewicht verleihen, berichten ein Alter bei Symptombeginn von 3,0-4,0 Jahren und ein Alter bei Diagnosestellung von 6,0-11,6 Jahren [13, 27]. Die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung hat sich über die Jahre durch ein gesteigertes Bewusstsein für autoinflammatorische Erkrankungen und die Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik kontinuierlich verringert [1, 25].

### 3.2 Genetik

Das *MEFV*-Gen wurde 1997 entdeckt. Es liegt auf dem kurzen Arm des Chromosom 16 (16p13.3), umfasst 10 Exons und kodiert für das Protein Pyrin (auch genannt: Marenstrin), das aus 781 Aminosäuren besteht [2, 3]. Obwohl das FMF klassischerweise als autosomal-rezessive Erkrankung gilt, ist bei rund einem Drittel der Patienten auch bei intensiver Suche nur eine Mutation und bei ca. 10% der Patienten keine Mutation im *MEFV*-Gen nachweisbar [1, 5, 28, 29]. In Ländern mit relativ gesehen hoher FMF-Prävalenz wie der Türkei, Israel oder Armenien ist jeder Siebte bis jeder Fünfte heterozygoter Träger einer Mutation im *MEFV*-Gen [23, 30, 31]. Die Mehrheit von ihnen bleibt lebenslang beschwerdefrei, wobei sich bei einem Teil der heterozygoten Mutationsträger erhöhte Entzündungsparameter im Vergleich zu Probanden mit zwei Wildtyp-Allelen nachweisen lassen sowie eine Prädisposition zur Entwicklung anderer inflammatorischer Erkrankungen wie Morbus Behçet oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen [7, 8, 32-34]. Die Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen einer einzelnen Mutation im *MEFV*-Gen den Phänotyp

eines FMF zu entwickeln, ist mit einer Odds Ratio von 1,002-1,006 nur minimal erhöht [35]. Warum ein kleiner Teil der heterozygoten Mutationsträger ein FMF entwickelt und der Großteil nicht, ist eine noch offene Forschungsfrage. Diskutiert werden Wechselwirkungen mit weiteren modifizierenden Genen und Umweltfaktoren [36-38].

Bisher wurden 314 Mutationen im *MEFV*-Gen entdeckt (Stand November 2016), von denen 14 häufig beim FMF beschrieben werden (E148Q, E167D, T267I, P369S, F479L, I591T, M680I, I692del, M694I, M694V, K695R, V726A, A744S, R761H) [39, 40]. Hierbei gelten nur M694V, M694I, M680I und V726A auf Exon 10 als eindeutig pathogen [40]. Zusammen mit E148Q stellen diese die fünf häufigsten Mutationen bei FMF-Patienten dar [41]. Die Bedeutung von E148Q als krankheitsverursachende Mutation mit geringer Penetranz oder als benigner Polymorphismus wurde in der Vergangenheit diskutiert [3, 42-44].

### 3.3 Pathophysiologie

Bei autoinflammatorischen Erkrankungen wie dem FMF liegt eine übermäßige Aktivität des angeborenen Immunsystems vor. Verursacht wird das FMF durch eine Mutation im *MEFV*-Gen, das für das Protein Pyrin kodiert. Pyrin wird insbesondere in Granulozyten, dendritischen Zellen und Monozyten/Makrophagen exprimiert, nicht jedoch in Lymphozyten [2, 45].

Pyrin ist ein Protein, das an der Regulation von Entzündung beteiligt ist. Die Annahme, dass die Mutation im *MEFV*-Gen zu einem Funktionsverlust des Pyrin führt und die FMF-Symptome somit durch einen loss-of-function des Pyrin entstehen, konnte nicht bestätigt werden. Knock-out-Mäuse, die kein Pyrin exprimieren, zeigen keine FMF-Symptomatik. Demgegenüber zeigen homozygote Knock-in-Mäuse mit zwei mutierten *MEFV*-Allelen Eigenschaften, die mit dem menschlichen FMF-Phänotyp vereinbar sind. Im Gegenteil also bewirkt die Mutation im *MEFV*-Gen eine Verstärkung der Pyrin-Funktion, welche zu einer vermehrten Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) Sekretion führt [4].

Pyrin, das fünf Domänen besitzt, beeinflusst Entzündungsprozesse auf verschiedenen Wegen: Über die PY-Domäne kann Pyrin den proinflammatorischen Transkriptionsfaktor Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (Nf $\kappa$ B) aktivieren. Die PY-Domäne des Pyrin interagiert zudem mit dem Inflammasombestandteil Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC). Das Inflammasom ist ein Proteinkomplex im Zytosol von Makrophagen und Neutrophilen, der durch Gefahrensignale wie Bakterienbestandteile (pathogen-associated molecular patterns = PAMPS) oder endogene Signale wie Zytokine (damage-associated molecular patterns = DAMPS) aktiviert wird. Es nimmt eine wichtige Funktion in der Produktion und Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 $\beta$  ein. ASC kann Nf $\kappa$ B und die Caspase-1



aktivieren. Die Caspase-1 spaltet aktives IL-1 $\beta$  aus seinem Vorläuferprotein Pro-IL-1 $\beta$  ab. IL-1 $\beta$  ist ein potentes proinflammatorisches Zytokin, das zu Fieber und Entzündung führt. Auch die Domäne B30.2 des Pyrin, für die das Exon 10 des *MEFV*-Gen kodiert, aktiviert die Caspase-1 und bewirkt somit die Ausschüttung von IL-1 $\beta$ . Zudem kann Pyrin selbst durch die Caspase-1 gespalten werden. Das Spaltprodukt wandert in den Kern und kann eine NF $\kappa$ B-Aktivierung verstärken [46-48]. Das Spaltprodukt kann auch am Zytoskelett binden und die Neuordnung von Mikrotubuli beeinflussen [49]. Dies ist interessant, da Mikrotubuli an der Sekretion von Zytokinen beteiligt sind und Colchizin, das Medikament der Wahl bei FMF, die Mikrotubuli hemmt [50].

### 3.4 Klinik

#### 3.4.1 Symptome

Das FMF ist gekennzeichnet durch rezidivierende inflammatorische Attacken mit Auftreten von Fieber und Zeichen einer Serositis. So klagen die Patienten häufig über Bauchschmerz als Ausdruck einer Peritonitis, Brustschmerz als Ausdruck einer Pleuritis und Gelenkschmerz infolge einer Synovitis. Die Attacken sind selbstlimitierend, dauern in der Regel 12-72 Stunden an und treten in unregelmäßigen Abständen auf. Die Intervalle zwischen den Attacken variieren zwischen einigen Wochen bis hin zu Monaten und sogar Jahren und für gewöhnlich remittieren die Symptome im Intervall vollständig [5, 6, 51]. Die Intensität der Attacken kann intra- und interindividuell verschieden sein, wobei ein abrupter Symptombeginn charakteristisch ist. In der Regel treten die Attacken unvorhersehbar auf, wobei einige Patienten Auslöser wie physische Anstrengung, die Menstruation oder emotionalen Stress angeben [5, 42, 52]. Teilweise berichten Patienten von prodromalen Symptomen Stunden vor dem Auftreten einer Attacke wie zum Beispiel Unwohlsein an der Stelle späterer Beschwerden [42, 53].

Das Kardinalsymptom Fieber wird bei nahezu allen Patienten beobachtet [51]. Fieber kann auch das alleinige Symptom während einer Attacke sein, insbesondere im Kleinkindalter [5, 54].

Ein weiteres Kernsymptom des FMF ist Bauchschmerz, der von 95% der Patienten angegeben wird. Der Schmerz kann diffus sein oder lokalisiert in einem Quadranten. Bei schweren Verläufen präsentiert sich der Patient mit einem akuten Abdomen, wodurch es häufig zu Laparoskopien und Appendektomien kommt. Durch rezidivierende Peritonitiden können Verwachsungen im Bauchraum entstehen, die Komplikationen wie zum Beispiel einen Darmvolvulus verursachen können [5, 42].

Unter Brustschmerzen leiden 30-50% der Patienten während einer Attacke. Die Entzündung der Pleura ist meist einseitig und geht mit atemabhängigen Schmerzen einher.

Eine Perikarditis wird in Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven nur sehr selten als Manifestation im Rahmen einer FMF-Attacke beobachtet [5, 25, 42].

Mit 47-75% betroffener Patienten stellt eine Arthritis ein weiteres häufiges Symptom dar. Sie betrifft meist die großen Gelenke der unteren Extremitäten und tritt für gewöhnlich als Monoarthritis auf. Sie kann sich in milder Form als reine Arthralgie ohne Auftreten weiterer Entzündungszeichen präsentieren. Die klassische Arthritis im Rahmen einer FMF-Attacke kennzeichnet ein plötzlicher Beginn und ein folgenloses Abklingen nach wenigen Tagen bis Wochen. In seltenen Fällen kann sie jedoch auch einen protrahierten Verlauf nehmen und bleibende Läsionen im Gelenk verursachen. Als Sonderform der protrahierten Arthritis ist bei einigen Patienten eine Sakroiliitis zu beobachten [55].

Das Symptom Myalgie ist in 20-40% der Fälle während einer FMF-Attacke zu beobachten und es werden zwei Formen unterschieden: Die milde Form dauert maximal 2 Tage an und tritt in der Regel abends und belastungsabhängig auf. Die protrahiert verlaufende febrile Myalgie ist selten und dauert meist mehr als einen Monat an. Sie manifestiert sich als starker Muskelschmerz, der häufig von abdominellen Schmerzen, Arthritiden, Diarrhoen und Fieber begleitet wird [56].

Das Auftreten erysipelartiger Exantheme gilt als spezifisches Zeichen eines FMF. Die Häufigkeitsangaben zwischen verschiedenen Studien schwanken stark zwischen 3-46% betroffener Patienten. Zu beobachten ist eine 10-15 cm große, schmerzhafte und überwärmte Hautläsion, die zumeist an der Vorderseite des Unterschenkels lokalisiert ist [42]. Selten kann es auch zum Auftreten von Vaskulitiden, insbesondere Purpura Schönlein Hennoch oder Panarteriitis nodosa kommen [25].

Weitere beschriebene Symptome im Rahmen einer Attacke sind Kopfschmerz und die Entzündung der serösen Haut des Hodens [42].

Interessant ist, dass einige Symptome in bestimmten Bevölkerungsgruppen häufiger auftreten als andere. So tritt zum Beispiel die Arthritis bei sephardischen Juden wesentlich häufiger auf als in anderen Bevölkerungen [18, 42].

### 3.4.2 Entzündungsparameter

Laborchemisch lassen sich während der Attacken als Ausdruck der Inflammation deutlich erhöhte Entzündungsparameter nachweisen. C-reaktives Protein (CRP), Serum Amyloid A (SAA) und die S100-Proteine erscheinen beim FMF als die sensitivsten und zuverlässigsten Entzündungsmarker [33, 57-59]. Das DAMP-Protein S100A12 wird von aktivierten Granulozyten exprimiert und ist bei FMF-Patienten im Schub um das 290-fache des Normalwerts erhöht [33]. Zwischen den Attacken sinken die Entzündungswerte ab, doch bei bis zu zwei Dritteln der Patienten ist auch im

symptomfreien Intervall eine anhaltende subklinische Inflammation mit Entzündungswerten außerhalb des Normbereichs nachweisbar [57, 58]. Da anhaltende subklinische Inflammation Anämie, Splenomegalie, eine verringerte Knochendichte und Wachstumsverzögerungen zur Folge haben kann, ist ein frühzeitiges Erkennen und die Kontrolle der Inflammation bei der Therapie des FMF entscheidend [60].

### 3.4.3 Komplikationen

Die gefürchtetste Komplikation beim FMF stellt die Entwicklung einer Amyloidose dar. Sie betrifft zumeist die Nieren, kann aber auch den Gastrointestinaltrakt, die Leber, die Milz und in späteren Stadien Herz und Hoden betreffen [51]. Im Falle einer renalen Amyloidose entwickeln die Patienten zunächst eine Proteinurie und im Verlauf ein nephrotisches Syndrom bis hin zum Nierenversagen. Die eindeutige Diagnosestellung erfordert eine Nierenbiopsie [25]. Zur Früherkennung ist bei FMF-Patienten eine regelmäßige Urinkontrolle auf Proteine obligat [61]. Vor Einführung des Colchizins starben 90% der Patienten vor dem 40. Lebensjahr infolge einer Amyloidose [5]. Studien zeigen, dass sie weiterhin eine häufig zu beobachtende Komplikation darstellt: Die Auswertung eines internationalen Registers mit n = 2277 Patienten ergab eine Nephropathie verursacht durch Amyloidablagerung bei 11,4% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [62]. Studien an türkischen FMF-Patienten ermitteln Amyloidoseraten zwischen 6,3% und 12,9% unter Colchizintherapie [25, 63, 64]. In Deutschland wurde unter n = 122 FMF-Patienten bis zum Alter von 16 Jahren bei keinem der Patienten eine Amyloidose diagnostiziert. Hier erhielten 60% der Patienten eine Colchizintherapie [13].

Die Amyloidose ist ein Resultat von Ablagerungen des Proteins Amyloid A. Dies ist ein Spaltprodukt des Akute-Phase-Proteins SAA, das die Leber im Rahmen einer Entzündungsreaktion produziert. Im Normalfall können Makrophagen das Amyloid A phagozytieren, doch bei einer zu hohen Masse des anfallenden Spaltprodukts kommt es zu den irreversiblen Ablagerungen, die die Funktionsfähigkeit des Organs zerstören [65]. Es wird davon ausgegangen, dass die anhaltende Entzündungsaktivität bei FMF-Patienten einhergehend mit erhöhten SAA-Spiegeln die entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer Amyloidose spielt. Dennoch korreliert weder die Häufigkeit oder Schwere von FMF-Schüben noch das SAA-Level mit dem Risiko für die Entwicklung einer Amyloidose [38, 66, 67]. Einen viel beforschten Risikofaktor stellt der Genotyp dar. Mutationen in der Region zwischen Position 680 und 694 - insbesondere die homozygote M694-Mutation - gehen mit einem erhöhten Amyloidoserisiko einher [67-70]. Weitere Risikofaktoren stellen das männliche Geschlecht, ein früher Krankheitsbeginn, eine positive Familienanamnese für Amyloidose infolge eines FMF und

Polymorphismen im SAA-Gen dar [25, 38, 71, 72]. Nachdem lange Zeit die Gene als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Amyloidose galten, zeigte eine großangelegte Studie aus dem Jahr 2007, dass das Aufenthaltsland und somit die Umwelt den stärksten Prädiktor für die Entwicklung einer Amyloidose darstellt. Bei der Türkei, Armenien und arabischen Ländern als Aufenthaltsland wurde ein dreifach höheres Amyloidoserisiko im Vergleich zu anderen Ländern festgestellt. Das Risiko korrelierte mit der Kindersterblichkeit des jeweiligen Landes. Eine Homozygotie für M694V wurde in der Studie als zweitstärkster Risikofaktor identifiziert [62]. Wegbereitend für diese Studie war das Ergebnis von Schwabe et al., die 1974 darauf aufmerksam machten, dass Amyloidose bei Armeniern, die in Armenien leben, eine häufig zu beobachtende Komplikation darstellt, während dies bei Armeniern, die in Kalifornien leben, nicht der Fall ist [73].

Auch eine späte Diagnosestellung beziehungsweise ein später Therapiebeginn sowie eine Non-Compliance bei der Colchizineinnahme gehen mit einem erhöhten Amyloidoserisiko einher, denn Colchizin beugt der Entwicklung einer Amyloidose wirksam vor und kann in frühen Stadien der Nierenaffektion den Zustand der Niere verbessern beziehungsweise den Krankheitsprogress aufhalten [14, 15, 25].

#### 3.4.4 Verlaufsformen

Der Verlauf des FMF wird in 3 Typen klassifiziert: Typ I beschreibt das Auftreten von inflammatorischen Attacken als Erstmanifestation des FMF und gilt als die klassische Form. Hierbei ist im Verlauf das Auftreten einer Amyloidose möglich. Bei Typ II ist die Amyloidose die Erstmanifestation der Erkrankung, das heißt die typischen Attacken treten zeitlich nach der Manifestation der Amyloidose auf oder die Amyloidose bleibt die einzige Krankheitsmanifestation. Beim Nachweis von zwei Mutationen im *MEFV*-Gen ohne Auftreten FMF-typischer Symptome oder einer Amyloidose spricht man vom Typ III [74].

#### 3.5 Diagnostik

Der Verdacht auf ein FMF entsteht in der Regel durch das Auftreten kurzanhaltender Fieberepisoden, die Herkunft aus der Mittelmeerregion, erhöhte Entzündungsparameter und/oder Zeichen einer Serositis. FMF ist eine klinische Diagnose, wobei die molekulargenetische Untersuchung die Diagnose untermauern kann. Differentialdiagnostisch sind insbesondere andere autoinflammatorische Erkrankungen wie Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS), Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS) oder das Syndrom aus periodischem Fieber, aphtöser Stomatitis, Pharyngitis und

zervikaler Adenitis (PFAPA) zu bedenken. Klinisch ähneln sich die unterschiedlichen autoinflammatorischen Erkrankungen, wobei sie hinsichtlich der typischen Symptomausprägungen, dem typischem Erstmanifestationsalter, der Dauer der Schübe, typischer Laborbefunde et cetera unterschiedliche Charakteristika aufweisen. Hier kann die molekulargenetische Diagnostik bei der genaueren Zuordnung helfen: Für jede der genannten AID bis auf PFAPA wurde eine genetische Mutation identifiziert [75]. Auch die Bestimmung der S100-Moleküle im Serum kann hilfreich bei der Differentialdiagnose sein, da sie im Vergleich zu anderen inflammatorischen Erkrankungen nur bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) und FMF erhöht sind [76].

Die häufig angewandten Tel-Hashomer-Kriterien diagnostizieren FMF anhand des Zutreffens von Haupt-, Neben- und Zusatzkriterien. Bei Erwachsenen mit FMF kann anhand dieser Kriterien mit hoher Sensitivität und Spezifität (99% beziehungsweise 97%) die Diagnose gestellt werden, während sich die Tel-Hashomer-Kriterien im Kindesalter weniger gut eignen [77-79]. Die daraufhin entwickelten Yalcinkaya-Ozen-Kriterien für die Anwendung im Kindesalter erreichten in einer Studie eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 89%, doch in Folgestudien konnte diese Güte nicht bestätigt werden [78-80]. Eine umfangreichere Validierung der jüngst entwickelten Eurofever-Kriterien, die die Diagnose anhand der An- und Abwesenheit bestimmter Kriterien festmachen, steht noch aus, wobei erste Auswertungen mit einer Sensitivität von 68% bei einer Spezifität von 87% vielversprechend erscheinen [81].

Die Indikation zur genetischen Untersuchung besteht bei Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines FMF. Zu beachten ist hierbei, dass bei circa 10% der Patienten mit einem FMF eine Mutation im *MEFV*-Gen nicht nachgewiesen werden kann, das heißt ein fehlender Mutationsnachweis schließt ein FMF nicht aus [28]. Andersherum gibt es Fälle, bei denen eine homozygote Mutation vorliegt, aber keine FMF-Symptomatik [82, 83]. Auch ist die Bedeutung einiger Mutationen unklar [44]. Trotz dieser Einschränkungen kann der Mutationsnachweis die Verdachtsdiagnose FMF bestätigen und ist somit ein wichtiger Bestandteil der FMF-Diagnostik. Zudem kann der Befund als prognostischer Faktor dienen: Patienten, die zwei Hochrisikomutationen (HRM) tragen, entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit ein schwerer ausgeprägtes Krankheitsbild. Zu den HRM gehören die Mutationen M694V, M694I und M680I [41, 84].

Durch ein gesteigertes Bewusstsein für autoinflammatorische Erkrankungen und die Möglichkeit der genetischen Diagnostik ist die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung in den letzten Jahren kürzer geworden [1, 25]. Das ist günstig, da ein früher Therapiebeginn von

entscheidender Wichtigkeit ist, um die Entwicklung eines Nierenversagens infolge renaler Amyloidablagerungen zu verhindern [14, 16, 25].

### 3.6 Therapie

Den Goldstandard in der Behandlung des FMF stellt die tägliche Einnahme von Colchizin dar, dessen erfolgreicher Einsatz zur Kontrolle der Attacken 1972 erstmalig beschrieben wurde [85]. Vor Einführung des Colchizins verstarben die Betroffenen schon in jungem Alter an Amyloidose [5]. Colchizin ist ein Alkaloid, das sich vor allem in Granulozyten anreichert und antiinflammatorisch wirkt. Es hemmt das Zytoskelett und somit die Chemotaxis von Leukozyten und den Transport von Granula beziehungsweise die Ausschüttung von Zytokinen [50]. Zudem bewirkt Colchizin eine Veränderung der Selektine auf der Zelloberfläche von Endothelzellen und Neutrophilen, die ebenfalls eine Rolle in der Rekrutierung von Leukozyten im Zuge einer Entzündung spielen [86].

Die Wirksamkeit und Sicherheit prophylaktischer Colchizingaben zur Prävention der Attacken konnte in kontrollierten Studien nachgewiesen werden, sowohl bei Erwachsenen [17, 87, 88] als auch bei Kindern [16, 89, 90]. Knapp zwei Drittel der Patienten berichten unter Colchizin eine vollständige Remission der Attacken, ein Drittel berichtet einen Rückgang der Attacken und weniger als fünf Prozent berichten unter Colchizin eine unveränderte Attackenfrequenz [16, 27]. Darüber hinaus vermindert Colchizin das Risiko der Entwicklung einer Amyloidose und kann eine bereits entstandene leichte Nierenfunktionsbeeinträchtigung stabilisieren und sogar verbessern [14, 16]. Diesen Schutz der Niere bietet Colchizin auch dann, wenn die Frequenz der Attacken unter Colchizin unverändert bleibt [16].

Empfohlene Startdosen sind 0,5 mg/Tag bei Kindern unter 5 Jahren, 0,5-1 mg/Tag bei Kindern zwischen 5 und 10 Jahren und 1 mg/Tag bei Kindern über 10 Jahren und Erwachsenen, wobei die Dosis entsprechend der Klinik und Toleranz im Verlauf erhöht werden kann auf eine Maximaldosis von 2 mg/Tag bei Kindern und 3 mg/Tag bei Erwachsenen [91, 92]. Eine Persistenz der Attacken und der subklinischen Inflammation stellt eine Indikation zur Erhöhung der Colchizindosis dar, da das Therapieziel neben der Remission unprovoked Attacken auch die Unterdrückung subklinischer Inflammation im Intervall darstellt [61].

Colchizin ist ein nebenwirkungsarmes Medikament, wobei im Einzelfall gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Bauchschmerz und Erbrechen als unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten können [51, 93]. In einigen Fällen ist möglicherweise eine durch Colchizin induzierte Laktoseintoleranz verantwortlich für die gastrointestinalen Beschwerden [94].

Bei einem asymptomatischen Träger zweier pathogener Mutationen, der zusätzlich Risikofaktoren für die Ausbildung einer Amyloidose aufweist (Aufenthaltsland, familiäre Vorbelastung, M694V-Homozygotie), sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen beziehungsweise eine prophylaktische Colchizingabe erwogen werden [61, 95].

Colchizinresistenz wird definiert als  $\geq 1$  Attacke pro Monat unter Applikation der maximal tolerierbaren Colchizindosis für mindestens 6 Monate. Bevor eine Resistenz angenommen wird, sollte die regelmäßige Tabletteneinnahme sichergestellt sein. Auch eine anhaltende subklinische Inflammation oder eine Unverträglichkeit des Colchizins kann als Resistenz gewertet werden. In diesem Fall kann zusätzlich beziehungsweise alternativ zum Colchizin ein IL-1 Antagonist wie Anakinra oder Canakinumab eingesetzt werden, der ein wirksames Zweitlinienpräparat darstellt [61, 96, 97]. Eine Colchizinresistenz scheint mit M694V-Homozygotie assoziiert zu sein [98]. Bei einer akuten Attacke werden zur Symptomlinderung zusätzlich zur regulären Colchizindosis Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und in schweren Fällen Opioide appliziert [91].

### 3.7 Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

Während ursprünglich davon ausgegangen wurde, dass stets zwei betroffene Allele vorliegen müssen, um ein FMF zu verursachen, weiß man heute, dass bei circa einem Drittel der Patienten nur eine Mutation und bei circa 10% der Patienten keine Mutation im *MEFV*-Gen identifiziert werden kann [1, 5, 28, 29]. Darüber hinaus zeigt sich, dass unterschiedliche Genotypen mit unterschiedlichen Phänotypen einhergehen, insbesondere im Hinblick auf den Schweregrad der Erkrankung und das Auftreten von Amyloidosen. Der Genotyp kann bezüglich der Anzahl betroffener Allele und der Position der Mutation differieren.

#### 3.7.1 Gen-Dosis-Effekt

Diskutiert wird die Existenz eines Gen-Dosis-Effekts: Dem zufolge ist bei homozygoten beziehungsweise kombiniert heterozygoten Patienten mit zwei Mutationen im *MEFV*-Gen eine schwerere Krankheitsausprägung zu erwarten als bei heterozygoten Patienten mit nur einer Mutation [34, 99].

Ozturk et al. zeigten an einem Kollektiv von  $n = 364$  türkischen FMF-Patienten im Kindesalter, dass homozygote beziehungsweise kombiniert heterozygote Patienten häufiger unter Fieber, Bauch- und Brustschmerz, Myalgien, Gelenksbeschwerden, einer höheren Attackenfrequenz bei Diagnosestellung und Amyloidosen litten sowie ein niedrigeres Alter bei Symptombeginn und einen höheren Schweregrad der Symptomatik aufwiesen als heterozygote Patienten [28]. Vergleichbares zeigte sich in einer Studie von Federici et al. Hier wurden Patienten mit

periodischem Fieber, bei denen zwei Mutationen im *MEFV*-Gen identifiziert wurden, Patienten mit einer Mutation im *MEFV*-Gen und genetisch negativen Patienten gegenübergestellt. Patienten mit zwei Mutationen präsentierten sich häufiger mit massiven Bauchschmerzen, Brustschmerzen und Myalgien als Patienten mit einer Mutation. Patienten mit einer Mutation präsentierten sich mit längeren Fieberepisoden, mehr Hautausschlag, mehr Pharyngitis, mehr Lymphadenopathie, aphtöser Stomatitis und Diarrhoe als Patienten mit zwei Mutationen. Zwischen Patienten mit einer Mutation im *MEFV*-Gen und genetisch negativen Patienten zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Symptomen eines periodischen Fiebers, wobei in der Studie auch nur Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit einzelner Symptome zwischen diesen beiden Gruppen auf Signifikanz getestet wurden [99].

Bemerkenswert ist das Ergebnis einer Studie von Hentgen et al., die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei homozygoten beziehungsweise kombiniert heterozygoten FMF-Patienten eine vergleichbare Symptom- und Entzündungsausprägung wie bei heterozygoten Patienten offenbarte, während sich beide Gruppen im mehrjährigen Verlauf signifikant voneinander unterschieden mit ausgeprägteren Symptomen bei den homozygoten beziehungsweise kombiniert heterozygoten Patienten [100].

Evidenz für einen Gen-Dosis-Effekt liefern auch Untersuchungen zur Ausprägung der Entzündungsparameter: In einer Studie von Duzova et al. zeigte sich bei homozygoten beziehungsweise kombiniert heterozygoten FMF-Patienten ein signifikant höheres SAA-Level als bei heterozygoten FMF-Patienten [58]. Berkun et al. beobachteten einen Anstieg im SAA-Level von genetisch negativen FMF-Patienten über heterozygote Patienten bis hin zu homozygoten und kombiniert heterozygoten FMF-Patienten mit dem höchsten SAA-Level in der Gruppe der homozygoten M694V-Patienten [101]. Auch für den bei FMF als sehr sensitiv geltenden Marker S100A12 konnte ein Gen-Dosis-Effekt gezeigt werden, mit einem signifikant ansteigenden Level von heterozygoten über kombiniert heterozygote bis hin zu homozygoten FMF-Patienten [102]. Hentgen et al. konnten hingegen bei Diagnosestellung keinen Unterschied im CRP-Level zwischen homozygoten beziehungsweise kombiniert heterozygoten und heterozygoten Patienten feststellen [100].

Über den Effekt der Anzahl betroffener Allele hinaus, scheint auch die Position der Mutation einen Einfluss auf den Phänotyp des FMF zu haben. Hierbei stehen insbesondere Mutationen an Position 680 und 694 als HRM in der Diskussion, mit einem schwerer betroffenen Phänotyp einherzugehen [41, 84]. Verschiedene Studien belegen, dass eine homozygote M694V-Mutation mit einem früheren Krankheitsbeginn, häufigeren Attacken, mehr Arthritiden, mehr erysipelartigen Exanthenen, mehr Amyloidosen und einem höheren Colchizinbedarf sowie einem schlechteren



Ansprechen auf Colchizin einhergeht im Vergleich zu anderen Mutationen [68, 98, 103]. Cattani et al. zeigten, dass homozygote Träger von M680I und kombiniert heterozygote Träger von M680I/M694V einen vergleichbaren Schweregrad aufweisen wie Träger einer homozygoten M694V-Mutation [104]. M694V als auch M694I erwiesen sich in einer Studie von Mansour et al. als besonders stark mit Amyloidose assoziiert [69]. Auch im Bezug auf die Position der Mutation kann folglich ein Gen-Dosis-Effekt postuliert werden, dem zufolge eine stärkere Krankheitsausprägung zu erwarten ist, je mehr HRM ein Patient aufweist.

Im Einklang mit diesem Postulat stehen die Ergebnisse von Ozturk et al., die bei Patienten mit homozygoter M694V-Mutation einen signifikant höheren Schweregrad beobachteten als bei kombiniert heterozygoten Patienten mit M694V- und einer Nichthochrisikomutation (NHRM). Letztere wiederum zeigten einen signifikant höheren Schweregrad als Patienten mit zwei NHRM. Beim Vergleich von heterozygoten Patienten mit M694V-Mutation und heterozygoten Patienten mit einer NHRM konnte hingegen kein Unterschied im Schweregrad der FMF-Erkrankung beobachtet werden [28].

Bezüglich der Entzündungsparameter konnte zum einen ein signifikant höheres S100A12-Level bei homozygoten, kombiniert heterozygoten und heterozygoten M694V-positiven FMF-Patienten gemessen werden im Vergleich zu M694V-negativen FMF-Patienten, als auch ein höheres SAA- sowie CRP-Level bei FMF-Patienten mit zwei HRM im Vergleich zu Patienten mit zwei NHRM [8, 102]. Eine Forschungsgruppe um Omenetti verglich die IL-1 $\beta$  Sekretion von ex vivo mit Lipopolysaccharid stimulierten Monozyten von FMF-Patienten und zeigte eine Korrelation zur Anzahl und Position der *MEFV*-Mutation mit einer steigenden Sekretion von Wildtypkontrollen bis hin zu FMF-Patienten mit zwei HRM [105]. Federici et al. untersuchten den Einfluss der Anzahl betroffener Allele in Kombination mit dem Einfluss von HRM auf die Häufigkeit des Auftretens von Symptomen bei Patienten mit periodischem Fieber. Hierbei wurden sechs Gruppen gebildet: Patienten mit zwei HRM, Patienten mit einer HRM und einer NHRM, Patienten mit zwei NHRM, Patienten mit einer HRM, Patienten mit einer NHRM und genetisch negative Patienten. Es zeigte sich ein abnehmender Trend in der Häufigkeit typischer FMF-Symptome von den Patienten mit den zwei HRM hin zu den genetisch negativen Patienten. Einschränkend ist zu erwähnen, dass es sich in dieser Studie um Patienten mit periodischem Fieber handelte, von denen je nach Gruppe nur zwischen 17-87% die Kriterien eines FMF erfüllten, das heißt es handelte sich nicht um eine reine Stichprobe von FMF-Patienten [99].

### 3.7.2 Heterozygote Patienten im Therapieverlauf

Circa ein Drittel der FMF-Patienten weist einen heterozygoten Genotyp auf [28, 29]. Es besteht die These, dass es innerhalb der Gruppe der heterozygoten FMF-Patienten einen Phänotyp gibt, der nur temporär Symptome zeigt und folglich nur temporär einer Colchizinbehandlung bedarf [19]. Klassischerweise wird für jeden FMF-Patienten eine lebenslange Colchizintherapie empfohlen [91]. Erst in jüngster Zeit wird auf die Möglichkeit eines Absetzversuchs bei langjährig stabilen Patienten hingewiesen [61].

Studien zum Erfolg von Absetzversuchen sind allerdings noch rar. Ben-Zvi et al. stellten 33 FMF-Patienten in den Mittelpunkt ihrer Betrachtungen, die sich in colchizinfreier Langzeitremission befinden oder befunden haben und verglichen sie mit einer Kontrollgruppe von 33 FMF-Patienten. Langzeitremission wurde definiert als ein Zeitraum von mindestens 3 Jahren ohne FMF-Symptome. 9 Patienten hatten vor Eintritt in die colchizinfreie Remission Colchizin erhalten, 24 Patienten nicht. Die Remissionsgruppe wies einen signifikant geringeren Schweregrad sowie ein signifikant geringeres Auftreten von Arthritiden, Pleuritiden und erysielartigen Exanthenen auf als die Kontrollgruppe. Interessanterweise war der Anteil der heterozygoten Patienten in der Remissiongruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe relativ hoch (22 vs. 15), während der Anteil homozygoter beziehungsweise kombiniert heterozygoter Patienten gering war (6 vs. 14). Fazit der Studie ist die Existenz einer Assoziation zwischen milder Krankheitsausprägung und Langzeitremission [106]. In einer Studie von Hentgen et al. setzten 8 heterozygote FMF-Patienten Colchizin ab, nachdem sie unter Colchizin mindestens 3 Jahre lang symptomfrei waren. Im folgenden Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 32 Monaten (Min-Max = 11-52 Monate) musste bei 3 Patienten Colchizin aufgrund eines Wiederauftretens von Symptomen erneut angesetzt werden, während 5 Patienten ohne Colchizin stabil blieben [100].

Sönmez et al. beobachteten 22 Heterozygote, die Colchizin nach einer Phase klinischer Stabilität von durchschnittlich 27 Monaten (Min-Max = 24-84 Monate) abgesetzt haben. Im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 23 Monaten (Min-Max = 6-102 Monate) wurde Colchizin lediglich bei 2 der 22 Heterozygoten aufgrund einer Rückkehr von Symptomen wieder angesetzt. Ein Vergleich der Absetzer mit Heterozygoten, die Colchizin seit Diagnosestellung einnahmen, ergab eine längere Fieberdauer sowie häufigere Attacken zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und weniger Bauchschmerz und Arthralgie bei den Absetzern im Verlauf [107]. Marek-Yagel et al. hingegen berichten von 8 Patienten aus einer Stichprobe von 18 heterozygoten FMF-Patienten, die Colchizin absetzten, es aufgrund einer Symptomrückkehr aber alle wieder ansetzen mussten. Aus der Studie geht jedoch nicht hervor, ob dem Absetzversuch eine Phase klinischer Stabilität vorausgegangen war [108].

### 3.8 Fragestellungen

Ausgehend vom dargelegten Stand der aktuellen Forschung zielt die vorliegende Studie darauf ab, die Befundlage zum Einfluss des Genotyps auf den Phänotyp des FMF zu erweitern, indem in einem ersten Schritt der Einfluss der Anzahl betroffener Allele des *MEFV*-Gens (Fragestellung 1) und in einem zweiten Schritt der Einfluss der Anzahl betroffener Allele und der Position der Mutation zusammen auf den Phänotyp des FMF untersucht wird (Fragestellung 2). Hierbei wird angenommen, dass eine höhere Anzahl betroffener Allele sowie höhere Anzahl an HRM mit einer stärkeren Krankheitsausprägung einhergeht. Des Weiteren wird der Frage nachgegangen, ob heterozygote Patienten, die Colchizin nach einer Phase klinischer Stabilität absetzen, im Verlauf stabil bleiben oder es zu einer Rückkehr von Symptomen kommt und Colchizin wieder angesetzt werden muss (Fragestellung 3). Darüber hinaus wird untersucht, inwiefern sich die erfolgreichen Absetzer in ihrem Phänotyp bereits bei Diagnosestellung beziehungsweise im Verlauf von heterozygoten Patienten unterscheiden, die Colchizin nicht abgesetzt haben beziehungsweise nach einem Absetzversuch wieder ansetzen mussten (Fragestellung 4).

## 4. Methoden

### 4.1 Datenerhebung

#### 4.1.1 Das Register für autoinflammatorische Erkrankungen (AID-Register)

Das AID-Register, ein Online-Register mit Sitz und Leitung in Essen, ist die zentrale Plattform des seit 2009 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Netzwerks für autoinflammatorische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen (AID-NET) [109]. Das Register beinhaltet Daten zu Demografie, Krankheitsverlauf und Therapie von 1043 Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen aus den insgesamt 46 teilnehmenden Zentren des AID-NET (Stand März 2016). Ziel dieses Netzwerks ist es, das Wissen über autoinflammatorische Syndrome und insbesondere ihre Pathophysiologie zu erweitern [110]. Für dieses Forschungsziel des AID-NET wurde ein positives Ethikvotum erteilt (08-3866) / (2009-031-f-S) [111].

Voraussetzung für die Aufnahme ins Register ist das schriftliche Einverständnis der Patientin/ des Patienten beziehungsweise der Erziehungsberechtigten. Ein Widerruf des Einverständnisses ist ohne Angabe von Gründen und nachteilige Folgen jederzeit möglich.

Patienten mit folgenden Erkrankungen werden in das Register eingeschlossen: Familiäres Mittelmeerfieber (FMF), TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS), Mevalonatkinase-Defizienz (MKD), Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), Cryopyrin-assoziierte periodische Fiebersyndrome (CAPS): Muckle-Wells-Syndrom (MWS), Familiäres Kälteurtikaria

Syndrom (FCAS), Chronisch infantiles neurokutaneo-artikuläres Syndrom (CINCA, auch: NOMID), systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA, auch: Morbus Still), periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis (PFAPA), nicht bakterielle Osteomyelitis (NBO) und klinisch definierte Autoinflammation (>3 Fieberepisoden, Fieber > 38,5°C). In die Kategorie der klinisch definierten Autoinflammation fallen die Patienten, bei denen der Verdacht auf eine autoinflammatorische Erkrankung besteht, bei denen aber keine der bekannten autoinflammatorische Erkrankungen diagnostiziert werden kann. Tabelle 1 zeigt, mit welchen Häufigkeiten die verschiedenen autoinflammatorischen Erkrankungen im Register vertreten sind.

Die Patientendaten werden nach Pseudonymisierung vom jeweiligen Zentrum mithilfe der Software ProMISe (= Project Manager Internet Server, Version 2.0) ins AID-Register eingegeben. Das Register kann über die Webadresse <https://prst.gpoh.de/aid/> erreicht werden. Um Zugriff auf die Daten zu bekommen, bedarf es einer Identifikation mit Benutzername und Passwort. Jedes Zentrum kann nur auf die Daten seiner eigenen Patienten im Register zugreifen, während die Studienleitung in Essen Zugriff auf alle Patientendaten im Register hat. Auf Antrag und mit Formulierung eines konkreten Forschungsvorhabens gibt die Studienleitung die notwendigen Daten an ein teilnehmendes Zentrum weiter. Für die Forschungsfragen der vorliegenden Studie sind die Daten der insgesamt 427 FMF-Patienten übermittelt worden.

Neben dem Register besteht eine Biobank in Münster, in der -unter Voraussetzung des Einverständnisses der Patientin/des Patienten beziehungsweise der/des Erziehungsberechtigten- Serum- und DNA/RNA-Proben jeder Patientin/ jedes Patienten zum Zwecke der Forschung aufbewahrt werden.

Diagnose	N (%)
CAPS (CINCA/NOMID <i>NLRP3</i> -Gen)	12 (1,2)
CAPS (FCAS <i>NLRP3</i> -Gen)	3 (0,3)
CAPS (MWS <i>NLRP3</i> -Gen)	12 (1,2)
FMF ( <i>MEFV</i> -Gen)	427 (40,1)
MKD/HIDS ( <i>MVK</i> -Gen)	13 (1,2)
TRAPS ( <i>TNFRSF1A</i> -Gen)	41 (3,9)
SJIA	253 (24,3)
PFAPA	70 (6,7)
NBO	107 (10,3)
klinisch definierte Autoinflammation	65 (6,2)
noch keine Diagnose gewählt	40 (3,8)
Gesamt	1043 (100,0)

**Tabelle 1:** AID-Register Statistik.

Stand März 2016. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

#### 4.1.2 Fragebögen

Mithilfe folgender vier Fragebögen werden Informationen über den jeweiligen Patienten erfasst. Die Fragebögen können über die Webadresse des Registers aufgerufen werden. Sie werden vom behandelnden Arzt während oder im Anschluss an den Patientenkontakt ausgefüllt. Der Stammdaten- und der Diagnosefragebogen werden nur einmalig ausgefüllt, während der Visitenfragebogen bei jedem ambulanten Termin beziehungsweise jedem stationären Aufenthalt und der Therapiefragebogen bei jeder Änderung der Therapie beziehungsweise mindestens einmal im Jahr bearbeitet wird. Folgende Daten werden im jeweiligen Fragebogen erhoben (hier werden nur die Relevantesten aufgeführt):

*Fragebogen Stammdaten:* Geschlecht, Geburtsdatum, Geburtsland, Herkunftsland des Vaters, Herkunftsland der Mutter

*Fragebogen Diagnose:* Diagnose, Komorbiditäten, Ergebnis, Umfang und angewandte Methode der molekulargenetischen Untersuchung, Familienanamnese, ethnische Zugehörigkeit, Konsanguinität; Symptome: Zeitpunkt des Erstauftretens von Symptomen, Allgemeinbefinden während und zwischen den Schüben, Fieber  $>38,5^{\circ}\text{C}$ , Anzahl bisheriger Fieberepisoden, durchschnittliche Dauer bisheriger Fieberepisoden, Haut- und Schleimhautbeteiligung, Tonsillitis, Serositis, Gelenkbeteiligung, abdominelle Beschwerden, stattgehabte Appendektomie, Lymphadenopathie, Begleitbeschwerden (zum Beispiel Kopfschmerz), neurologische Veränderungen, Amyloidose, Makrophagenaktivierungssyndrom, Gedeihstörung ( $< 3$ . Perzentile), Dysmorphiezeichen, ärztliche Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität (Skala 0-

10), Triggerfaktoren; Laborwerte: Hämoglobin, Leukozyten, Anteil segmentkerniger Granulozyten an den Leukozyten, Mevalonatkinaaseaktivität in den Leukozyten, Neutropenie, Kreatinin, SAA, CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) 1. Stunde, BSG 2. Stunde, Procalcitonin, Biomarker S100A8/A9, Biomarker S100A12, IgG, IgM, IgD, IgE, IgA, positiv getestete Autoantikörper, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, Urinanalyse, Mevalonazidurie

*Fragebogen Visite:* Art der Wiedervorstellung (Routine; ungeplant), Krankheitsstatus zur Wiedervorstellung (akut; nicht akut), Wiedervorstellungssetting (ambulant, stationär), Körpergröße, Körpergewicht; Symptome: Krankheitsaktivität seit letzter Wiedervorstellung, Häufigkeit des Auftretens von Krankheitszeichen seit der letzten Wiedervorstellung, Allgemeinbefinden während und zwischen den Schüben, Begleitbeschwerden, Fieber >38,5°C, durchschnittliche Dauer der Fieberepisoden in Tagen, Haut- und/oder Schleimhautbeteiligung, Tonsillitis, Serositis, Gelenkbeteiligung, abdominelle Probleme, Lymphadenopathie, neurologische Veränderungen, Amyloidose, Makrophagenaktivierungssyndrom, Gedeihstörung (< 3. Perzentile), ärztliche Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität (Skala 0-10), Triggerfaktoren; Laborwerte: Hämoglobin, Leukozyten, Anteil segmentkerniger Granulozyten an den Leukozyten, Neutropenie, Kreatinin, SAA, CRP, BSG 1. Stunde, BSG 2. Stunde, Procalcitonin, Biomarker S100A8/A9, Biomarker S100A12, IgG, IgM, IgA, GGT, GPT, Bilirubin, Urinanalyse; Therapie: Therapieansprechen, Therapiecompliance, Nebenwirkungen der Therapie, Therapieveränderungen (ja; nein)

*Fragebogen Therapie:* NSAR, Colchizin, Steroide, Biologika, Immunsuppressiva, weitere Therapien (zum Beispiel Tonsillektomie; Interferon alpha)

Viele Items werden nur mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet, zum Beispiel das Item „positive Familienanamnese“. Andere Items bieten mehrere Antwortmöglichkeiten, zum Beispiel das Item „Lymphadenopathie“: „zervikal“, „axillär“, „mediastinal“, „abdominell“, „inguinal“ oder „keine Lymphadenopathie“. Für vorliegende Studie wurde bei Items, die nach dem Auftreten bestimmter Symptome oder Sachverhalte wie zum Beispiel einer positiven Familienanamnese fragen, eine fehlende Angabe als ein Nichtvorliegen des jeweiligen Symptoms beziehungsweise Sachverhalts gewertet.

#### 4.1.3 Molekulargenetische Untersuchungen

Die Laboruntersuchungen inklusive der molekulargenetischen Untersuchungen wurden zentrenabhängig in verschiedenen Laboren durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte entweder als komplette Gensequenzierung, als Sequenzierung aller Exons und Übergänge zwischen Exons und

Introns, als Sequenzierung der relevantesten Exons oder als Sequenzierung der relevantesten Punktmutationen. Als Methoden fanden die Sequenzanalyse nach Sanger, die Hybridisation oder der Restriktionsverdau Anwendung. Am häufigsten wurden die relevantesten Exons untersucht und die Methode der Sequenzierung nach Sanger angewandt (siehe Ergebnisteil).

#### 4.2 Ein- und Ausschlusskriterien und Größe der Gesamtstichprobe

Im AID-Register finden sich 427 FMF-Patienten. Die Diagnose FMF wurde durch die Ärzte des jeweiligen Zentrums gestellt. 18 Patienten (4,2%) wurden von der vorliegenden Studie aufgrund einer komorbiden weiteren autoinflammatorischen Erkrankung ausgeschlossen, da die Klinik des Patienten nicht eindeutig auf das FMF oder die komorbide Erkrankung zurückgeführt werden kann. 17 Patienten (4,0%) wurden aufgrund einer kombiniert-komplexen Zygotie ausgeschlossen, weil es nicht möglich ist, sie im Rahmen der Gruppenbildung zur Untersuchung von Gen-Dosis-Effekten eindeutig einer Gruppe zuzuordnen. Ein Patient (0,2%) mit einer heterozygoten S242R-Mutation im *MEFV*-Gen wurde von der Stichprobe ausgeschlossen, da es sich nach aktuellen Erkenntnissen hierbei um den Genotyp eines eigenen autoinflammatorischen Krankheitsbildes handelt mit einem klinischen Phänotyp und pathophysiologischen molekularen Mechanismen, die sich vom FMF unterscheiden [112]. Des Weiteren kam es zum Ausschluss von 42 Patienten (9,8%), bei denen das Ergebnis der Mutationsanalyse nicht dokumentiert wurde. Für die vorliegende Studie wurden folglich die Daten von 349 FMF-Patienten verwendet.

#### 4.3 Gruppenbildung

Zur Überprüfung der ersten beiden Fragestellungen wurden die Patienten anhand ihres Genotyps zunächst in drei und in einem weiteren Schritt in sechs Gruppen eingeteilt.

Im ersten Schritt erfolgt ein Vergleich zwischen drei Gruppen: In Gruppe 0/0 befinden sich Patienten, bei denen in der Mutationsanalyse keine Mutation im *MEFV*-Gen gefunden werden konnte (n = 12; 3,4%), in Gruppe 0/1 befinden sich Patienten mit einer Mutation (n = 124; 35,5%) und in Gruppe 1/1 befinden sich Patienten mit zwei Mutationen (n = 213; 61,0%).

Im zweiten Schritt erfolgt der Vergleich zwischen sechs Gruppen: In Gruppe 0/0 befinden sich die Patienten, bei denen in der Mutationsanalyse keine Mutation im *MEFV*-Gen gefunden werden konnte (n = 12; 3,4%), Gruppe 0/M umfasst die heterozygoten FMF-Patienten mit dem Vorliegen einer Mutation, die keine der HRM M694V, M694I oder M680I ist (n = 60; 17,2%), Gruppe 0/HRM beinhaltet die heterozygoten FMF-Patienten mit Vorliegen einer HRM (n = 64; 18,3%), in Gruppe M/M befinden sich homozygote oder kombiniert heterozygote FMF-Patienten ohne Vorliegen einer HRM (n = 31; 8,9%), Gruppe M/HRM umfasst kombiniert heterozygote Patienten

mit Vorliegen einer HRM (n = 59; 16,9%) und in Gruppe HRM/HRM befinden sich homozygote beziehungsweise kombiniert heterozygote FMF-Patienten mit zwei HRM (n = 123; 35,2%). Zur Übersicht siehe Tabelle 2 und 3.

Für die Überprüfung der dritten Fragestellung wurde eine Untergruppe der heterozygoten FMF-Patienten betrachtet, die Colchizin nach einer Einnahmedauer von mindestens 6 Monaten und nach einer klinisch stabilen Phase von ebenfalls mindestens 6 Monaten abgesetzt hat und nicht stattdessen mit einem Biologikum weiterbehandelt wurde. Voraussetzung für den Einschluss in die Untergruppe war zudem ein Nachbeobachtungszeitraum nach dem Absetzen des Colchizins von mindestens 12 Monaten, um valide Aussagen über die klinische Stabilität nach dem Absetzen machen zu können. Klinische Stabilität wurde definiert als Nichtangabe von Fieber und/oder Serositis sowie dem Vorliegen normwertiger Entzündungsparameter (CRP < 5 mg/l; SAA < 10 mg/l. Für Quellen der Grenzwerte siehe Tabelle 13). Analog wurde ein Rückfall definiert als Angabe von Fieber oder Serositis oder das Vorliegen erhöhter Entzündungsparameter (CRP > 5 mg/l; SAA > 10 mg/l). Als erfolgreiches Absetzen wurde bezeichnet, wenn der Patient im Nachbeobachtungszeitraum die Colchizintherapie nicht wiederaufnehmen musste. Dementsprechend wurde ein nicht erfolgreiches Absetzen als Wiederaufnahme der Colchizintherapie definiert. Zudem wurde in dieser Substichprobe bei jedem Patienten das Zutreffen der Diagnose gemäß der Tel-Hashomer-Kriterien überprüft. Fehlende Angaben im Register wurden durch gezieltes Nachfragen bei den behandelnden Zentren versucht zu komplettieren.

Zur Beantwortung der vierten Fragestellung, ob es Merkmale gibt, anhand derer sich die später erfolgreichen heterozygoten Absetzer schon bei Diagnosestellung identifizieren lassen, wurden die erfolgreichen heterozygoten Absetzer (0/1<sup>erfolgreich</sup>) mit den Heterozygoten verglichen, bei denen das Colchizin nicht abgesetzt wurde beziehungsweise die Colchizin nicht erfolgreich abgesetzt haben (0/1<sup>Colchizin</sup>).

Gruppe	Mutation	N (%)
0/0	Keine Mutation	12 (3,4)
0/1	Eine Mutation	124 (35,5)
1/1	Zwei Mutationen	213 (61,0)
Gesamt		349 (100,0)

**Tabelle 2:** Einteilung der Gesamtstichprobe in drei Gruppen gemäß der Anzahl betroffener Allele. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.



Gruppe	Mutation	N (%)
0/0	Keine Mutation	12 (3,4)
0/M	Eine NHRM	60 (17,2)
0/HRM	Eine HRM	64 (18,3)
M/M	Zwei NHRM	31 (8,9)
M/HRM	Eine NHRM, eine HRM	59 (16,9)
HRM/HRM	Zwei HRM	123 (35,2)
Gesamt		349 (100,0)

**Tabelle 3:** Einteilung der Gesamtstichprobe in sechs Gruppen gemäß der Anzahl betroffener Allele und dem Vorliegen von HRM.

Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

#### 4.4 Statistische Verfahren

Varianzhomogenität und Normalverteilung der abhängigen Variablen gelten als Voraussetzungen für die Anwendung eines parametrischen Verfahrens wie zum Beispiel des t-Tests oder der Varianzanalyse. Parametrische Verfahren wie der t-Test und die Varianzanalyse gelten allerdings als robust gegenüber einer Verletzung dieser beiden Voraussetzungen, wenn die zu vergleichenden Stichproben ungefähr die gleiche Größe und jeweils eine Stichprobengröße von mindestens 30 aufweisen [113]. Da in vorliegender Studie mit ungleich großen und zum Teil kleinen Stichproben gerechnet wird, sodass eine Robustheit einerseits nicht angenommen werden kann und andererseits Verfahren zur Testung auf Normalverteilung als wenig zuverlässig gelten - insbesondere bei kleinen Stichproben [114] - wurde in dieser Studie der Welch-Test als Verfahren zur Prüfung von Mittelwertsunterschieden eingesetzt. Der Welch-Test ist ein parametrisches Verfahren, das sich als robust gegenüber der Verletzung der Normalverteilungs- und Varianzhomogenitätsannahme erwiesen hat, wenn die Stichprobe größer oder gleich 20 ist oder wenn die Stichprobe kleiner ist, aber dafür die Verteilung der abhängigen Variable keine großen Ausreißer aufweist [115]. Bei Vorliegen kleiner Stichproben und extremer Ausreißer, definiert als Wert  $\geq 3$  Boxplotlängen unter der 25. beziehungsweise über der 75. Perzentile, wurde in vorliegender Studie statt des Welch-Tests auf ein nichtparametrisches Verfahren zur Prüfung von Mittelwertsunterschieden zurückgegriffen: den Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich von zwei Gruppen und den Kruskal-Wallis-H-Test beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen. Bei Anwendung des Welch-Tests wurde bei signifikantem Ergebnis der Games-Howell-Test als Post-Hoc-Test angewandt. Bei Einsatz des Kruskal-Wallis-H-Test wurden post-hoc bei signifikantem Ergebnis paarweise Vergleiche mittels des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt und das alpha-Fehlerniveau entsprechend angepasst.

Bei intervallskalierten Variablen erfolgt die Angabe des Mittelwerts ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (SD), des Medians (Md), die Angabe des kleinsten und größten erhobenen Wertes (Min-Max) und die Anzahl der in die jeweilige Berechnung eingegangenen Werte (n).

Bei Vorliegen einer nominalskalierten abhängigen Variable wurde zur Überprüfung auf signifikante Häufigkeitsunterschiede Fishers exakter Test gewählt. Als Post-Hoc-Testverfahren wurden bei signifikantem Ergebnis paarweise Vergleiche mit einer alpha-Fehlerkorrektur durchgeführt.

Bei nominalskalierten Variablen erfolgte die Angabe der absoluten und der relativen Häufigkeit. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als signifikant gewertet. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde mit „\*“ gekennzeichnet, ein p-Wert  $<0,01$  mit „\*\*“ und ein p-Wert  $<0,001$  mit „\*\*\*“.

Zur Auswertung der Daten wurde das Programm IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 23) verwendet.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Stichprobenbeschreibung Gesamtstichprobe

Für die vorliegende Studie wurden die im AID-Register dokumentierten Daten von 349 FMF-Patienten ausgewertet.

#### 5.1.1 Behandelnde Zentren

Die 349 eingeschlossenen FMF-Patienten sind mit folgenden Häufigkeiten in 24 der insgesamt 46 teilnehmenden Zentren des AID-NET angebunden (siehe Tabelle 4). Mit einer Anzahl von 61 (17,5%) sind die meisten FMF-Patienten dieser Studie im Virchow Klinikum Charité Berlin in Behandlung gefolgt von der Universitätskinderklinik Essen mit 51 FMF-Patienten (14,6%).

Zentrum	N (%)
Virchow Klinikum Charité Berlin	61 (17,5)
Universitätskinderklinik Essen	51 (14,6)
Clementine Kinderhospital Frankfurt	27 (7,7)
Universitätskinderklinik Münster	24 (6,9)
Universitätskinderklinik Düsseldorf	21 (6,0)
Dr. von Haunersches Kinderspital	19 (5,4)
Kinderklinik MH Hannover	18 (5,2)
Universitätskinderklinik Eppendorf Hamburg	17 (4,9)
Marienhospital Herne	17 (4,9)
Kinderklinik St. Marien Landshut	17 (4,9)
Vestische Kinder- u. Jugendklinik Datteln	16 (4,6)
Helios Klinikum Krefeld	11 (3,2)
Asklepios Klinik Sankt Augustin	9 (2,6)
Deutsches Zentrum für Kinder- u. Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen	9 (2,6)
Universitätsklinikum Erlangen	9 (2,6)
St. Josef-Stift Sendenhorst	6 (1,7)
Klinikum Dortmund gGmbH	4 (1,1)
DRK Krankenhaus Lichtenstein	3 (0,9)
St. Josef-Hospital Kinderklinik Bochum	3 (0,9)
Johannes-Gutenberg-Universität Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Mainz	2 (0,6)
Klinikum Bremen-Mitte	2 (0,6)
Universitätskinderklinik Heidelberg	1 (0,3)
Kinder Rheumatologie Lüneburg	1 (0,3)
Neuer Platz - Praxis für Kinder und Jugendliche Paderborn	1 (0,3)
Gesamt	349 (100)

**Tabelle 4:** Verteilung der Gesamtstichprobe auf die Zentren des AID-NET.  
Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

### 5.1.2 Geschlecht

189 (54,2%) der eingeschlossenen FMF-Patienten sind männlich, 159 (45,6%) sind weiblich. Bei einem Patienten (0,3%) liegt im Register keine Angabe zum Geschlecht vor.

### 5.1.3 Alter

Das mittlere Alter bei Symptombeginn beträgt 4,3 Jahre (SD = 3,9). Für 27 Patienten (7,7%) liegt im Register keine Angabe zum Zeitpunkt des Symptombeginns vor. Das durchschnittliche Alter

bei Diagnosestellung liegt bei 7,1 Jahren (SD = 6,3). Bei 5 Patienten (1,4%) ist keine Angabe zum Datum der Diagnosestellung vorhanden. Im Schnitt belief sich der Zeitraum zwischen dem Symptombeginn und der Diagnosestellung in vorliegender Stichprobe auf 2,9 Jahre (SD = 4,3).

#### 5.1.4 Herkunft

##### 5.1.4.1 Herkunftsland der Eltern

Mit 68,2% (n = 238) sind die eingeschlossenen FMF-Patienten mehrheitlich Kinder von Elternteilen, die beide aus der Türkei stammen (siehe Tabelle 5). Für 4 Patienten (1,2%) liegt lediglich eine Angabe über die Herkunft eines Elternteils vor und für 31 Patienten (8,9%) sind im Register keine Angaben zur Herkunft der Eltern dokumentiert.

Elternteil 1	Elternteil 2	N (%)
Türkei	Türkei	238 (68,2)
Libanon	Libanon	20 (5,7)
Syrien	Syrien	6 (1,7)
Türkei	Deutschland	6 (1,7)
Deutschland	Deutschland	5 (1,4)
Marokko	Marokko	5 (1,4)
Armenien	Armenien	4 (1,1)
Albanien	Albanien	2 (0,6)
Ägypten	Deutschland	2 (0,6)
Deutschland	Italien	2 (0,6)
Indien	Indien	2 (0,6)
Iran	Iran	2 (0,6)
Libanon	Syrien	2 (0,6)
Türkei	Fehlende Angabe	2 (0,6)
Armenien	Deutschland	1 (0,3)
Aserbaidshjan	Aserbaidshjan	1 (0,3)
Bangladesch	Bangladesch	1 (0,3)
Libanon	Deutschland	1 (0,3)
Tunesien	Deutschland	1 (0,3)
USA	Deutschland	1 (0,3)
Ägypten	Ägypten	1 (0,3)
Georgien	Georgien	1 (0,3)
Türkei	Lybien	1 (0,3)
Mazedonien	Mazedonien	1 (0,3)
Pakistan	Pakistan	1 (0,3)
Polen	Türkei	1 (0,3)
Rumänien	Rumänien	1 (0,3)
Serbien	Spanien	1 (0,3)
Serbien	Serbien	1 (0,3)
Türkei	Iran	1 (0,3)
Libanon	Türkei	1 (0,3)
Usbekistan	Kirgistan	1 (0,3)
Deutschland	Fehlende Angabe	1 (0,3)
Italien	Fehlende Angabe	1 (0,3)
Fehlende Angabe	Fehlende Angabe	31 (8,9)
Gesamt		349 (100)

**Tabelle 5:** Herkunft der Eltern der FMF-Patienten.  
Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

#### 5.1.4.2 Geburtsland der FMF-Patienten

Mit 160 hierzulande geborenen Patienten (45,8%) wurde Deutschland am häufigsten als Geburtsland angegeben (siehe Tabelle 6). Bei 168 Patienten (48,1%) und somit knapp der Hälfte fehlt eine Angabe zum Geburtsland.

Geburtsland	N (%)
Deutschland	160 (45,8)
Türkei	11 (3,2)
Libanon	7 (2,1)
Syrien	2 (0,6)
Aserbaidtschan	1 (0,3)
Fehlende Angabe	168 (48,1)
Gesamt	349 (100)

**Tabelle 6:** Geburtsland der FMF-Patienten.

Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

#### 5.1.5 Familienanamnese

198 Patienten (56,7%) weisen eine positive Familienanamnese auf. 151 Patienten (43,3%) hingegen geben keine weiteren von FMF betroffenen Familienmitglieder an.

#### 5.1.6 Beobachtungszeitraum

Der mittlere Beobachtungszeitraum, das heißt die durchschnittliche Zeit zwischen der Diagnosestellung und der letzten Visite, beträgt 5,5 Jahre (SD = 3,9; Md = 5,0; Min-Max = 0,0-20,3; n = 344). Für 12 Patienten (3,4%) darunter ist der Beobachtungszeitraum gleich Null, da für sie nach der Diagnosestellung keine weiteren Visiten im Register dokumentiert wurden.

#### 5.1.7 Anzahl der Visiten

Im Schnitt kam jeder Patient 9,6 Mal (SD = 8,4; Md = 8,0; Min-Max = 0,0-45,0; n = 349) im gesamten Beobachtungszeitraum zur Visite. Relativiert am jeweiligen Beobachtungszeitraum kam jeder Patient durchschnittlich 2,1 Mal (SD = 1,6; Md = 1,9; Min-Max = 0,1-16,6; n = 332) im Jahr zur Visite.

#### 5.1.8 Mutationen

124 Patienten (35,5%) sind heterozygote Träger einer Mutation im *MEFV*-Gen. 103 Patienten (29,5%) sind homozygote Mutationsträger und 110 Patienten (31,5%) sind kombiniert

heterozygote Mutationsträger. Bei 12 Patienten (3,4%) wurde in der Mutationsanalyse keine Mutation im *MEFV*-Gen identifiziert. Folglich sind insgesamt 550 von einer Mutation im *MEFV*-Gen betroffene Allele bei den Patienten der Stichprobe identifiziert worden. Tabelle 7 zeigt, wie häufig die jeweilige Mutation in der Stichprobe vertreten ist. Mit 295 betroffenen Allelen (53,6%) stellt die Mutation M694V die häufigste in dieser Stichprobe vorhandene Mutation dar. 85,5% aller identifizierten Mutationen (n = 470) entfallen auf die vier in dieser Stichprobe am häufigsten gefundenen Mutationen M694V, V726A, M680I und E148Q. Die Tabellen 8, 9 und 10 zeigen die Häufigkeit der jeweiligen Mutationen in den Gruppen der heterozygoten, kombiniert heterozygoten und homozygoten FMF-Patienten.

Mutation	N (%)
M694V	295 (53,6)
V726A	64 (11,6)
M680I	60 (10,9)
E148Q	51 (9,3)
K695R	14 (2,5)
R761H	13 (2,4)
M694I	13 (2,4)
A744S	10 (1,8)
P369S	6 (1,1)
I591T	5 (0,9)
R408Q	4 (0,7)
L110P	2 (0,4)
R202Q	2 (0,4)
G304R	1 (0,2)
I641F	1 (0,2)
R653H	1 (0,2)
M680L	1 (0,2)
G764G	1 (0,2)
V203A	1 (0,2)
E148V	1 (0,2)
E167D	1 (0,2)
E230K	1 (0,2)
T267I	1 (0,2)
A289V	1 (0,2)
Gesamt	550 (100,0)

**Tabelle 7:** Häufigkeitsverteilung der Mutationen im *MEFV*-Gen in der Gesamtstichprobe. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.



Mutation	N (%)
M694V	56 (44,8)
E148Q	22 (17,6)
V726A	18 (14,4)
K695R	6 (4,8)
A744S	5 (4,0)
M694I	4 (3,2)
M680I	4 (3,2)
I591T	2 (1,6)
V203A	1 (0,8)
R202Q	1 (0,8)
A289V	1 (0,8)
G304R	1 (0,8)
R653H	1 (0,8)
G764G	1 (0,8)
R761H	1 (0,8)
Gesamt	124 (100,0)

**Tabelle 8:** Häufigkeitsverteilung der Mutationen im *MEFV*-Gen bei den heterozygoten FMF-Patienten. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

Mutation	N (%)
M694V/M694V	82 (79,6)
M680I/M680I	8 (7,8)
E148Q/E148Q	5 (4,9)
V726A/V726A	4 (3,9)
R761H/R761H	2 (1,9)
M694I/M694I	2 (1,9)
Gesamt	103 (100,0)

**Tabelle 9:** Häufigkeitsverteilung der Mutationen im *MEFV*-Gen bei den homozygoten FMF-Patienten. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

Mutation	N (%)
M694V/M680I	28 (25,2)
M694V/V726A	21 (18,9)
M694V/E148Q	8 (7,2)
M680I/V726A	7 (6,3)
M694V/R761H	5 (4,5)
M694V/K695R	5 (4,5)
M694V/A744S	4 (3,6)
P369S/R408Q	4 (3,6)
E148Q/V726A	3 (2,7)
K695R/V726A	2 (1,8)
E148Q/L110P	2 (1,8)
E148Q/P369S	2 (1,8)
M694I/V726A	2 (1,8)
V726A/R761H	2 (2,0)
M680I/E148Q	2 (1,8)
E167D/V726A	1 (1,0)
M694V/M694I	1 (1,0)
M680L/M694V	1 (1,0)
M680I/R761H	1 (1,0)
I591T/K695R	1 (1,0)
E230K/M680I	1 (0,9)
T267I/I591T	1 (1,0)
M694I/A744S	1 (1,0)
M694V/E148V	1 (1,0)
E148Q/R202Q	1 (1,0)
M680I/M694I	1 (1,0)
M694V/I641F	1 (1,0)
I591T/E148Q	1 (1,0)
Gesamt	110 (100,0)

**Tabelle 10:** Häufigkeitsverteilung der Mutationen im *MEFV*-Gen bei den kombiniert heterozygoten FMF-Patienten. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

### 5.1.9 Umfang und Art der Mutationsanalyse

Wie Tabelle 11 und 12 zeigen, wurden bei den Patienten am häufigsten die für FMF relevanten Exons des *MEFV*-Gens untersucht (n = 193; 55,3%) und zumeist kam die Sequenzanalyse nach Sanger zum Einsatz (n = 235; 67,3%). In 86 Fällen (24,6%) wurde keine Angabe zum Umfang der molekulargenetischen Untersuchung dokumentiert und in 97 Fällen (27,8%) fehlt eine Angabe zur genutzten Methode.

Umfang der molekulargenetischen Untersuchung	N (%)
Relevante Exons	193 (55,3)
Screening des kompletten Gens	49 (14,0)
Alle Exons und Übergänge zwischen Exons und Introns	19 (5,4)
Relevanteste Punktmutationen	2 (0,6)
unbekannt	86 (24,6)
Gesamt	349 (100,0)

**Tabelle 11:** Häufigkeitsverteilung des Umfangs der molekulargenetischen Untersuchung des *MEFV*-Gens. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

Methode der molekulargenetischen Untersuchung	N (%)
Sequenzanalyse	235 (67,3)
Hybridisation	15 (4,3)
Restriktionsverdau	2 (0,6)
unbekannt	97 (27,8)
Gesamt	349 (100,0)

**Tabelle 12:** Häufigkeitsverteilung der angewandten Methode der Mutationsanalyse des *MEFV*-Gens. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

#### 5.1.10 Charakteristika der Gesamtstichprobe bei Diagnosestellung

Tabelle 13 zeigt die Charakteristika der Gesamtstichprobe bei Diagnosestellung. Die Patienten geben an, vor der Diagnosestellung im Schnitt bereits 5,3 Fieberepisoden erlebt zu haben (SD = 1,5) die im Mittel FMF-typische 3,1 Tage (SD = 2,5) andauerten. Neben Fieber (76,2%) sind Bauchschmerz (70,8%) und Gelenkbeschwerden (36,4%) die Symptome, die am häufigsten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung berichtet werden. 27 Patienten (7,7%) wurden bereits appendektomiert. Die Entzündungsparameter zeigen sich relevant erhöht (SAA:  $\bar{x}$  = 207,8 mg/l (SD = 340,7); CRP:  $\bar{x}$  = 36,9 mg/l (SD = 62,5); BSG:  $\bar{x}$  = 28,9 mm/h (SD = 24,5); S100A12:  $\bar{x}$  = 10133,8 ng/ml (SD = 20892,0); S100A8/A9:  $\bar{x}$  = 11376,9 ng/ml (SD = 18662,6)). Eine Amyloidose ist bei keinem der Patienten bei Diagnosestellung vorhanden.

Charakteristikum	
Männliches Geschlecht	n = 189 54,2% (N = 348)
Alter bei Symptombeginn in Jahren	$\bar{x}$ = 4,3 SD = 3,9 Md = 3,2 Min-Max = 0,0-26,0 (N = 322)
Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung in Jahren	$\bar{x}$ = 2,9 SD = 4,3 Md = 1,6 Min-Max = 0,0-34,0 (N = 320)
Alter bei Diagnosestellung in Jahren	$\bar{x}$ = 7,1 SD = 6,3 Md = 5,5 Min-Max = 0,2-56,1 (N = 344)
Positive Familienanamnese	n = 198 56,7%
Anzahl bisheriger Fieberepisoden	$\bar{x}$ = 5,3 SD = 1,5 Md = 6,0 Min-Max = 1,0-6,0 (N = 105)
Dauer der Fieberepisoden in Tagen	$\bar{x}$ = 3,1 SD = 2,5 Md = 3,0 Min-Max = 1,0-30,0 (N = 211)
Z.n. Appendektomie	n = 27 7,7%
Fieber	n = 266 76,2%
Bauchschmerz (Bauchschmerz und/oder Peritonitis)	n = 247 70,8%
Brustschmerz (Brustschmerz und/oder Pleuritis)	n = 40 11,5%

Gelenkbeteiligung (Arthralgie und/oder Arthritis)	n = 127 36,4%
Myalgie	n = 23 6,6%
Erysipelartiges Exanthem	n = 5 1,4%
Amyloidose	n = 0 0,0%
Trigger	n = 35 10,0%
Perikarditis	n = 1 0,3%
Pharyngitis	n = 6 1,7%
Tonsillitis	n = 21 6,0%
Lymphadenopathie	n = 35 10,0%
Kopfschmerz	n = 40 11,5%
Leukozyten/nl (8-12/nl) <sup>a</sup>	$\bar{x}$ = 9,0 SD = 3,5 Md = 8,2 Min-Max = 3,6-21,5 (N = 243)
SAA mg/l (<10 mg/l) <sup>b</sup>	$\bar{x}$ = 207,8 SD = 340,7 Md = 35,0 Min-Max = 0,1-1940,0 (N = 95)
CRP mg/l (<5 mg/l) <sup>a</sup>	$\bar{x}$ = 36,9 SD = 62,5 Md = 10,3 Min-Max = 0,0-560,0 (N = 240)

<sup>a</sup> Referenzwerte für Kinder nach dem 1. Lebensjahr (Quelle: IMPP, Staatsexamen April 2017)

<sup>b</sup> Grenzwert (Quelle: Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S, Jeru I. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? Arthritis Rheum. 2013;65(6):1654-1662.)

BSG mm/h (1. Stunde) (<10 mm/h) <sup>a</sup>	$\bar{x}$ = 28,9 SD = 24,5 Md = 21,0 Min-Max = 2,0-144,0 (N = 184)
S100A12 ng/ml (<140 ng/ml) <sup>c</sup>	$\bar{x}$ = 10133,8 SD = 20892,0 Md = 665,0 Min-Max = 36,0-73420,0 (N = 16)
S100A8/A9 ng/ml	$\bar{x}$ = 11376,9 SD = 18662,6 Md = 2000,0 Min-Max = 3,0-55760,0 (N = 17)

**Tabelle 13:** Charakteristika der Gesamtstichprobe bei Diagnosestellung.

Wenn es fehlende Werte gibt, ist die Zahl der in die Berechnung eingegangenen Werte in Klammern vermerkt (N). Ansonsten kann davon ausgegangen werden, dass für jeden Patienten der Stichprobe ein Wert vorliegt. Bei nominalskalierten Merkmalen ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%) angegeben. Für intervallskalierte Merkmale sind als Maße der zentralen Tendenz der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und der Median (Md) angegeben und als Maße der Streuung die Standardabweichung (SD) sowie der kleinste und größte Wert der Verteilung (Min-Max). Laborparameter mit Angabe von Referenzwerten.

### 5.1.11 Colchizintherapie

316 Patienten (90,5%) erhalten vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an oder im weiteren Verlauf der Behandlung eine Colchizintherapie. Bei 13 Patienten (3,7%) fehlt ein ausgefülltes Therapieblatt, sodass keine Aussage über die Therapie mit Colchizin gemacht werden kann. Weitere 20 Patienten (5,7%) erhalten keine Colchizintherapie. Davon sind 16 heterozygot, drei kombiniert heterozygot und einer homozygot. Einer dieser heterozygoten Patienten erhält Methothrexat, die anderen Patienten sind unmediziert. 14 Patienten (4,0%) bekommen Colchizin, aber eine Dosisangabe fehlt.

Im Verlauf der Behandlung erhalten Patienten dieser Stichprobe im Mittel eine Colchizindosis von 0,9 mg/Tag (SD = 0,5).

---

<sup>c</sup> Pädiatrischer Grenzwert (Quelle: Lieber M, Kallinich T, Lohse P, Klotsche J, Holzinger D, Foell D, Wittkowski H. Increased serum concentrations of neutrophil-derived protein S100A12 in heterozygous carriers of *MEFV* mutations. Clin Exp Rheumatol.2015; 33(6 Suppl.94): 113-116.)

Charakteristikum	
Colchizindosis im Verlauf in mg/Tag	$\bar{x} = 0,9$ SD = 0,5 Md = 0,9 Min-Max = 0,0-2,8 (N = 322)
Colchizindosis im Verlauf relativiert am Alter	$\bar{x} = 0,1$ SD = 0,1 Md = 0,1 Min-Max = 0,0-0,4 (N = 322)

**Tabelle 14:** Colchizintherapie der Gesamtstichprobe.

Wenn es fehlende Werte gibt, ist die Zahl der in die Berechnung eingegangenen Werte in Klammern vermerkt (N). Ansonsten kann davon ausgegangen werden, dass für jeden Patienten der Stichprobe ein Wert vorliegt. Für intervallskalierte Merkmale sind als Maße der zentralen Tendenz der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und der Median (Md) angegeben und als Maße der Streuung die Standardabweichung (SD) und der kleinste und der größte Wert der Verteilung (Min-Max).

## 5.2 Gen-Dosis-Effekt

### 5.2.1 Anzahl betroffener Allele

Die Patienten wurden wie bereits im Methodenteil erläutert anhand ihres Genotyps in drei Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 2). Tabelle 15 zeigt die Charakteristika dieser drei Gruppen und die Ergebnisse der Prüfung von Unterschieden zwischen den Gruppen auf ihre statistische Signifikanz.

Rein deskriptiv beginnen die Symptome in Gruppe 0/0 mit einem durchschnittlichen Alter von 7,9 Jahren (SD = 7,3) deutlich später als in Gruppe 0/1 mit einem durchschnittlichen Alter von 4,3 Jahren (SD = 3,8) und in Gruppe 1/1 mit einem durchschnittlichen Alter von 4,1 Jahren (SD = 3,6) und es dauert nach dem Beginn der Symptome in der Gruppe 0/0 länger, bis die Diagnose FMF gestellt wird (Gruppe 0/0: 5,2 Jahre (SD = 6,4); Gruppe 0/1: 2,4 Jahre (SD = 3,7); Gruppe 1/1: 3,1 Jahre (SD = 4,5)).

Patienten der Gruppe 0/1 berichten mit einer Dauer von durchschnittlich 4,1 Tagen (SD = 3,5) über signifikant längere Fieberepisoden als Patienten der Gruppe 1/1, die eine Episodendauer von durchschnittlich 2,4 Tagen (SD = 1,5) angeben ( $p = 0,000^{***}$ ). Die Fieberepisodendauer der Patienten der Gruppe 0/0 ist mit einer mittleren Dauer von 3,0 Tagen (SD = 1,2) nicht signifikant verschieden.

Auf der Symptomebene (siehe Abb.1) leiden Patienten aller drei Gruppen statistisch in gleicher Häufigkeit an den Kardinalsymptomen Fieber und Bauchschmerz, wobei diese Symptome

lediglich bei 75,0-77,0% beziehungsweise 65,3-74,2% der Patienten bei Diagnosestellung dokumentiert wurden.

Patienten der Gruppe 1/1 sind signifikant häufiger von Brustschmerz betroffen als Patienten der Gruppe 0/1 (15,5% vs. 5,6%;  $p = 0,008^{**}$ ). Eine Beteiligung der Gelenke ist deskriptiv mit 36,6-37,1% häufiger bei Patienten der Gruppe 0/1 beziehungsweise 1/1 zu beobachten als bei Patienten der Gruppe 0/0 mit 25,0%. Der einzige Fall von Perikarditis ist in der Gruppe 0/0 zu finden. Interessanterweise weisen Patienten der Gruppe 0/0 mit 25,0% betroffener Patienten häufiger Myalgien auf als Gruppe 0/1 mit 6,5% und Gruppe 1/1 mit 5,6% betroffener Patienten. Auch die Angabe von Triggern für die Auslösung einer Attacke und das Symptom Kopfschmerz werden im Vergleich am häufigsten von der Gruppe 0/0 benannt (25,0% vs. 14,5% und 6,6% beziehungsweise 33,3% vs. 15,3% und 8,0%). Darüber hinaus zeigen sich die Angabe von Triggern und die Symptome Kopfschmerz und Pharyngitis häufiger bei Patienten der Gruppe 0/1 als bei Patienten der Gruppe 1/1 (14,5% vs. 6,6%; 15,3% vs. 8,0%), wobei nur der Unterschied bezüglich der Pharyngitiden Signifikanz erreicht (4,8% vs. 0%,  $p = 0,002^{**}$ ). Die Symptome Tonsillitis, Lymphadenopathie und erysipelartiges Exanthem treten in den Gruppen mit statistisch vergleichbarer Häufigkeit auf und sind mit Werten zwischen 0,0-12,9% als weniger prominent zu erachten.

Patienten der Gruppe 1/1 zeigen signifikant höhere SAA-, CRP-, BSG-, S100A12- und S100A8/A9-Level im Vergleich zu Patienten der Gruppe 0/1 ( $p = 0,003^{**}$ ,  $p = 0,000^{***}$ ,  $p = 0,001^{**}$ ,  $p = 0,001^{**}$ ,  $p = 0,002^{**}$ . Für weitere statistische Parameter siehe Tabelle 15). Rein deskriptiv zeigen interessanterweise die Patienten der Gruppe 0/0 höhere SAA-Werte und BSG-Werte gegenüber Patienten der Gruppe 0/1 und Gruppe 1/1 und höhere CRP-Werte als Patienten der Gruppe 0/1. Über die Höhe der S100-Proteine lässt sich aufgrund fehlender Werte in Gruppe 0/0 keine Aussage machen.

Patienten der Gruppe 1/1 benötigen im Verlauf der Behandlung mit einer mittleren Dosis von 1,0 mg/Tag (SD = 0,4) eine signifikant höhere Colchizindosis als Patienten der Gruppe 0/1 mit 0,7 mg/Tag (SD = 0,5;  $p < 0,000^{***}$ ). Dieser Unterschied bleibt auch dann signifikant, wenn der Einfluss des Alters kontrolliert wird ( $p < 0,000^{***}$ ). Die Patienten der Gruppe 0/0 zeigen mit einer durchschnittlichen Dosis von 1,0 mg/Tag (SD = 0,4) einen vergleichbaren Colchizinbedarf wie Gruppe 1/1.



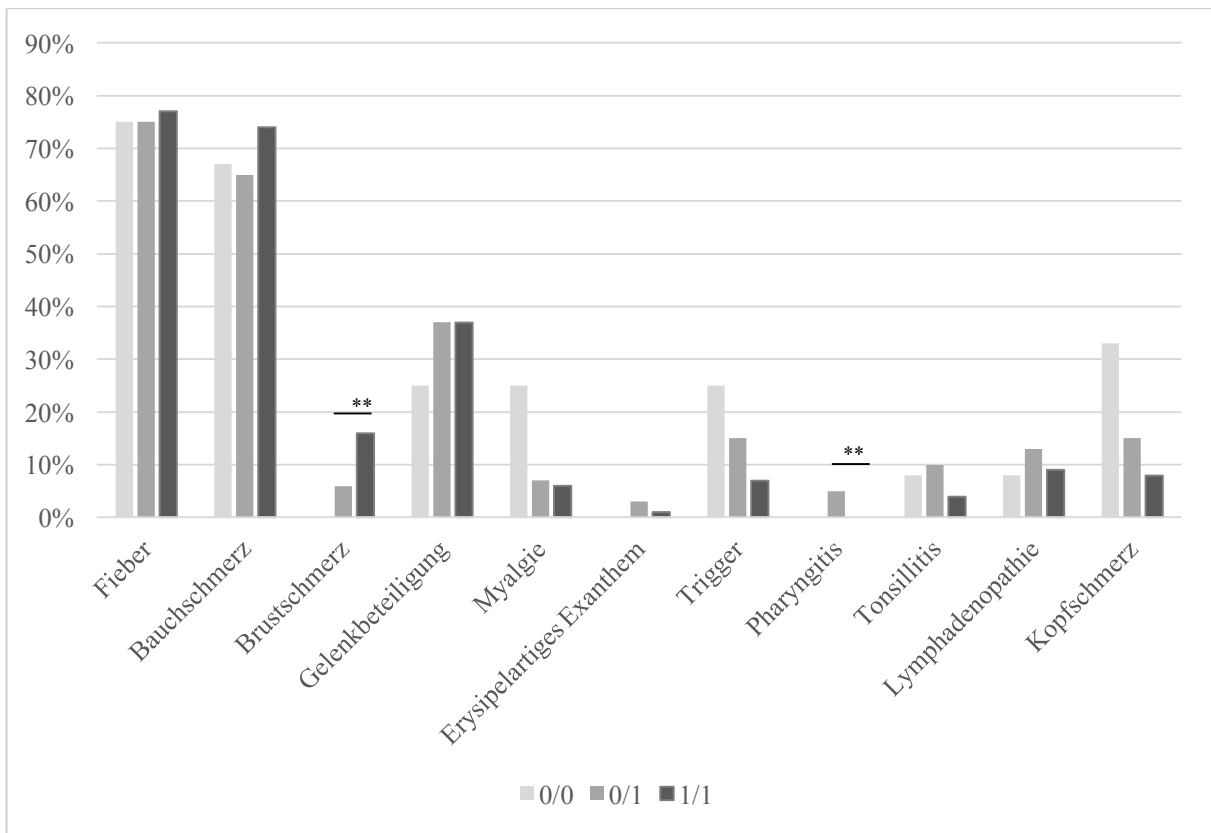
Charakteristikum	Gruppe 0/0 N = 12	Gruppe 0/1 N = 124	Gruppe 1/1 N = 213	p-Wert
Männliches Geschlecht	n = 9 75,0%	n = 71 57,3%	n = 109 51,4% (N = 212)	<sup>1</sup> p = 0,199
Alter bei Symptombeginn in Jahren	$\bar{x}$ = 7,9 SD = 7,3 Md = 5,6 Min-Max = 1,0-26,0 (N = 11)	$\bar{x}$ = 4,3 SD = 3,8 Md = 3,3 Min-Max = 0,0-16,2 (N = 117)	$\bar{x}$ = 4,1 SD = 3,6 Md = 3,1 Min-Max = 0,0-22,1 (N = 194)	<sup>2</sup> p = 0,181
Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung in Jahren	$\bar{x}$ = 5,2 SD = 6,4 Md = 2,7 Min-Max = 0,0-18,5 (N = 11)	$\bar{x}$ = 2,4 SD = 3,7 Md = 1,4 Min-Max = 0,0-23,0 (N = 117)	$\bar{x}$ = 3,1 SD = 4,5 Md = 1,9 Min-Max = 0,0-34,0 (N = 192)	<sup>2</sup> p = 0,191
Alter bei Diagnosestellung in Jahren	$\bar{x}$ = 12,1 SD = 11,8 Md = 9,4 Min-Max = 1,5-41,7	$\bar{x}$ = 6,7 SD = 5,1 Md = 5,3 Min-Max = 0,3-38,7	$\bar{x}$ = 7,0 SD = 6,4 Md = 5,5 Min-Max = 0,2-56,1 (N = 208)	<sup>2</sup> p = 0,232
Positive Familienanamnese	n = 7 58,3%	n = 66 53,2%	n = 125 58,7%	<sup>1</sup> p = 0,614
Anzahl bisheriger Fieberepisoden	$\bar{x}$ = 4,5 SD = 1,7 Md = 4,5 Min-Max = 3,0-6,0 (N = 4)	$\bar{x}$ = 5,3 SD = 1,5 Md = 6,0 Min-Max = 1,0-6,0 (N = 44)	$\bar{x}$ = 5,4 SD = 1,5 Md = 6,0 Min-Max = 1,0-6,0 (N = 57)	<sup>2</sup> p = 0,448
Dauer der Fieberepisoden in Tagen	$\bar{x}$ = 3,0 SD = 1,2 Md = 3,0 Min-Max = 1,0-5,0 (N = 9)	$\bar{x}$ = 4,1 SD = 3,5 Md = 3,0 Min-Max = 1,0-30,0 (N = 77)	$\bar{x}$ = 2,4 SD = 1,5 Md = 2,0 Min-Max = 1,0-14,0 (N = 125)	<sup>2</sup> p = 0,000*** p(0/1 vs.1/1) = 0,000***
Z.n. Appendektomie	n = 2 16,7%	n = 5 4,0%	n = 20 9,4%	<sup>1</sup> p = 0,063

Fieber	n = 9 75,0%	n = 93 75,0%	n = 164 77,0%	<sup>1</sup> p = 0,868
Bauchschmerz (Bauchschmerz und/oder Peritonitis)	n = 8 66,7%	n = 81 65,3%	n = 158 74,2%	<sup>1</sup> p = 0,192
Brustschmerz (Brustschmerz und/oder Pleuritis)	n = 0 0,0%	n = 7 5,6%	n = 33 15,5%	<sup>1</sup> p = 0,011* p(0/1 vs.1/1) = 0,008**
Gelenkbeteiligung (Arthralgie und/oder Arthritis)	n = 3 25,0%	n = 46 37,1%	n = 78 36,6%	<sup>1</sup> p = 0,782
Myalgie	n = 3 25,0%	n = 8 6,5%	n = 12 5,6%	<sup>1</sup> p = 0,058
Erysipelartiges Exanthem	n = 0 0,0%	n = 4 3,2%	n = 1 0,5%	<sup>1</sup> p = 0,109
Trigger	n = 3 25,0%	n = 18 14,5%	n = 14 6,6%	<sup>1</sup> p = 0,012*
Perikarditis	n = 1 8,3%	n = 0 0,0%	n = 0 0,0%	<sup>1</sup> p = 0,034*
Pharyngitis	n = 0 0,0%	n = 6 4,8%	n = 0 0,0%	<sup>1</sup> p = 0,006** p(0/1 vs.1/1) = 0,002**
Tonsillitis	n = 1 8,3%	n = 12 9,7%	n = 8 3,8%	<sup>1</sup> p = 0,061
Lymphadenopathie	n = 1 8,3%	n = 16 12,9%	n = 18 8,5%	<sup>1</sup> p = 0,361
Kopfschmerz	n = 4 33,3%	n = 19 15,3%	n = 17 8,0%	<sup>1</sup> p = 0,008**
Leukozyten/nl (8-12/nl)	$\bar{x}$ = 10,2 SD = 3,5 Md = 10,2 Min-Max = 4,8- 14,8 (N = 9)	$\bar{x}$ = 9,1 SD = 3,5 Md = 8,1 Min-Max = 4,0- 21,1 (N = 89)	$\bar{x}$ = 8,9 SD = 3,5 Md = 8,2 Min-Max = 3,6- 21,5 (N = 145)	<sup>3</sup> p = 0,608

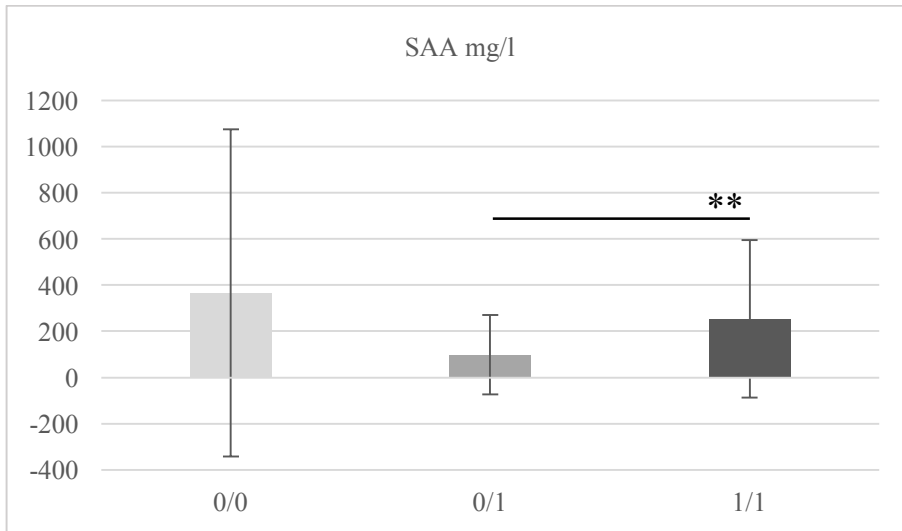
SAA mg/l (<10 mg/l)	$\bar{x}$ = 365,9 SD = 709,3 Md = 35,0 Min-Max = 0,7-1940,0 (N = 7)	$\bar{x}$ = 97,6 SD = 171,7 Md = 7,0 Min-Max = 0,1-726,0 (N = 33)	$\bar{x}$ = 253,8 SD = 340,4 Md = 64 Min-Max = 2,7-1220,0 (N = 55)	<sup>2</sup> p = 0,011* p(0/1 vs.1/1) = 0,003**
CRP mg/l (<5 mg/l)	$\bar{x}$ = 38,6 SD = 51,4 Md = 27,1 Min-Max = 4,9-161,9 (N = 8)	$\bar{x}$ = 19,6 SD = 34,6 Md = 4,0 Min-Max = 0,0-140,0 (N = 90)	$\bar{x}$ = 47,7 SD = 73,6 Md = 19,0 Min-Max = 0,0-560,0 (N = 142)	<sup>2</sup> p = 0,000*** p(0/1 vs.1/1) = 0,000***
BSG mm/h (1. Stunde) (<10 mm/h)	$\bar{x}$ = 57,7 SD = 49,7 Md = 58,0 Min-Max = 5,0-120,0 (N = 6)	$\bar{x}$ = 22,8 SD = 22,5 Md = 13,0 Min-Max = 2,0-105,0 (N = 65)	$\bar{x}$ = 30,8 SD = 22,7 Md = 27,0 Min-Max = 2,0-144,0 (N = 113)	<sup>2</sup> p = 0,004** p(0/1 vs.1/1) = 0,001**
S100A12 ng/ml (<140 ng/ml)	- (N = 0)	$\bar{x}$ = 184,4 SD = 222,4 Md = 109,5 Min-Max = 36,0-700,0 (N = 8)	$\bar{x}$ = 20083,3 SD = 26626,8 Md = 5113,0 Min-Max = 630,0-73420,0 (N = 8)	<sup>2</sup> p = 0,001**
S100A8/A9 ng/ml	- (N = 0)	$\bar{x}$ = 1380,3 SD = 2087,9 Md = 620,0 Min-Max = 630-73420,0 (N = 9)	$\bar{x}$ = 22623,1 SD = 22761,4 Md = 11460,0 Min-Max = 1980,0-55760,0 (N = 8)	<sup>2</sup> p = 0,002**
Visiten pro Jahr	$\bar{x}$ = 2,5 SD = 2,6 Md = 2,0 Min-Max = 0,05-9,6	$\bar{x}$ = 2,3 SD = 2,0 Md = 1,8 Min-Max = 0,1-16,6 (N = 115)	$\bar{x}$ = 2,0 SD = 1,2 Md = 1,9 Min-Max = 0,1-9,9 (N = 205)	<sup>2</sup> p = 0,600

Colchizindosis im Verlauf in mg/Tag	$\bar{x} = 1,0$ SD = 0,4 Md = 1,0 Min-Max = 0,5-1,5 (N = 9)	$\bar{x} = 0,7$ SD = 0,5 Md = 0,5 Min-Max = 0,0-2,1 (N = 115)	$\bar{x} = 1,0$ SD = 0,4 Md = 1,0 Min-Max = 0,0-2,8 (N = 198)	<sup>3</sup> p = 0,000*** p(0/1 vs.1/1) = 0,000***
Colchizindosis im Verlauf relativiert am Alter	$\bar{x} = 0,1$ SD = 0,1 Md = 0,1 Min-Max = 0,1-0,3 (N = 9)	$\bar{x} = 0,1$ SD = 0,1 Md = 0,1 Min-Max = 0,0-0,3 (N = 115)	$\bar{x} = 0,1$ SD = 0,1 Md = 0,1 Min-Max = 0,0-0,4 (N = 198)	<sup>2</sup> p = 0,000*** p(0/1 vs.1/1) = 0,000***

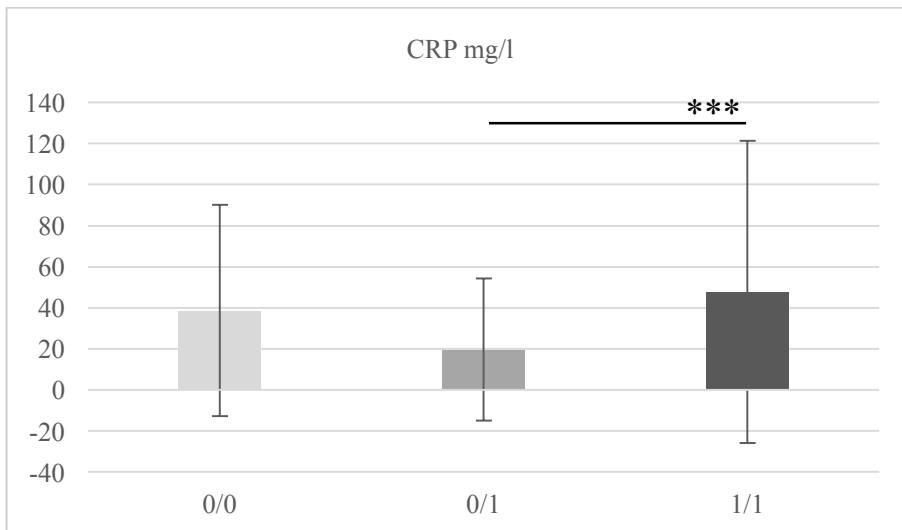
**Tabelle 15:** Charakteristika bei Diagnosestellung beziehungsweise im Verlauf- Einfluss der Anzahl an Allelen. Gruppe 0/0: keine Mutation im *MEFV*-Gen (n = 12); Gruppe 0/1: eine Mutation im *MEFV*-Gen (n = 124); Gruppe 1/1: zwei Mutationen im *MEFV*-Gen (n = 213).<sup>1</sup>: Fishers exakter Test; <sup>2</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test; <sup>3</sup>Welch-Test. Wenn es fehlende Werte in der Gruppe gibt, ist die Zahl der in die Berechnung eingegangenen Werte in Klammern vermerkt (N). Ansonsten kann davon ausgegangen werden, dass für jeden Patienten der Stichprobe ein Wert vorliegt. Bei nominalskalierten Merkmalen ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%) angegeben. Für intervallskalierte Merkmale sind als Maße der zentralen Tendenz der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und der Median (Md) angegeben und als Maße der Streuung die Standardabweichung (SD) und der kleinste und der größte Wert der Verteilung (Min-Max). Laborparametern mit Angabe von Referenzwerten (Quellen siehe Tabelle 13).



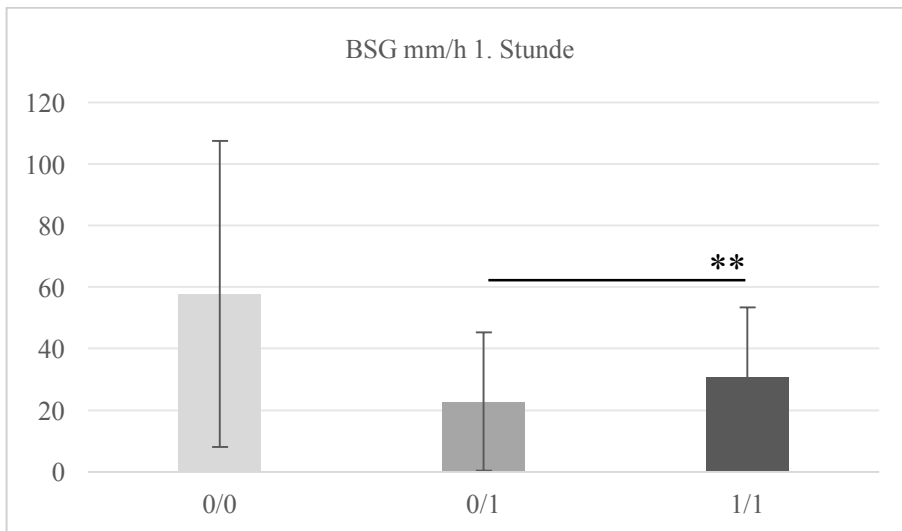
**Abbildung 1:** Charakteristika bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen. Angabe von relativen Häufigkeiten.



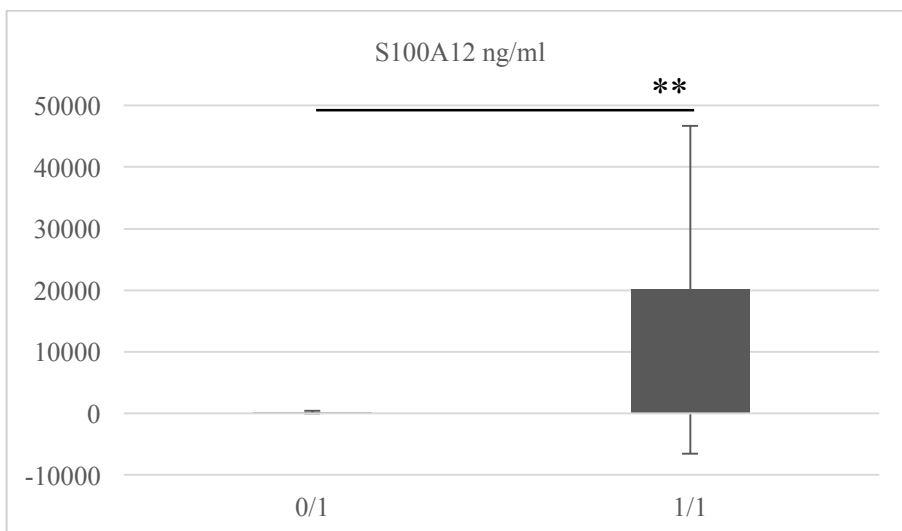
**Abbildung 2:** SAA-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



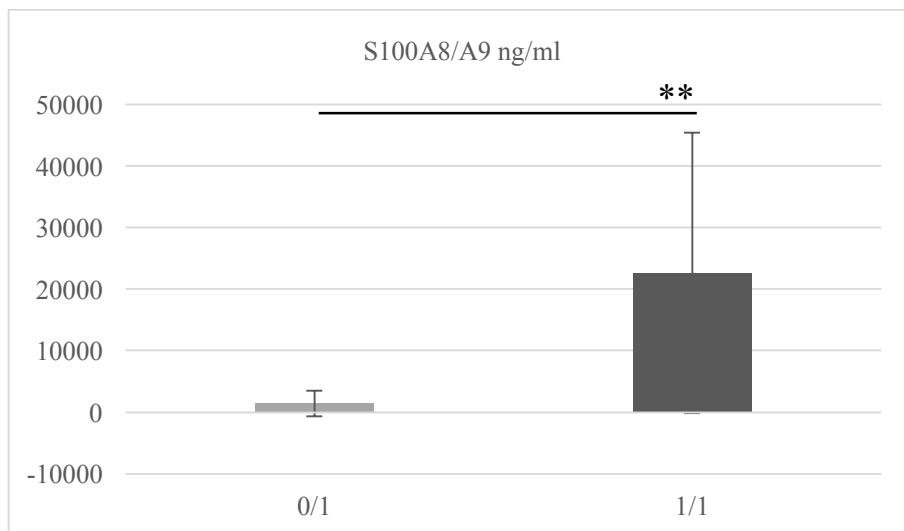
**Abbildung 3:** CRP-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



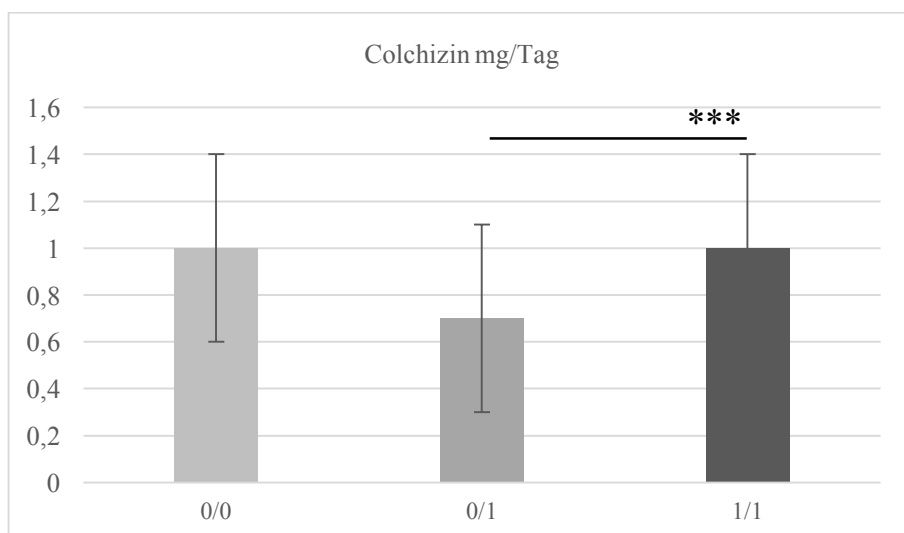
**Abbildung 4:** BSG bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 5:** S100A12-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 6:** S100A8/A9-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 7:** Colchizindosis im Verlauf- Einfluss der Anzahl an Allelen. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.

### 5.2.2 Anzahl betroffener Allele und HRM

Die 349 Patienten der Gesamtstichprobe werden wie im Methodenteil erläutert in sechs Gruppen gemäß der Anzahl betroffener Allele und gemäß der Präsenz der HRM M694V, M694I und M680I eingeteilt (siehe Tabelle 3). Tabelle 16 zeigt die Charakteristika dieser sechs Gruppen und die Ergebnisse der Prüfung von Unterschieden zwischen den Gruppen auf ihre statistische Signifikanz.

Bezüglich des Alters bei Symptombeginn zeigt sich deskriptiv mit 7,9 Jahren (SD = 7,3) das höchste Alter bei Symptombeginn in der Gruppe 0/0, während die Patienten der Gruppe HRM/HRM mit 3,4 Jahren (SD = 2,5) das niedrigste Alter bei Symptombeginn aufweisen. Das gleiche Bild zeigt sich mit Blick auf das Alter bei Diagnosestellung mit einem mittlere Alter von

12,1 Jahren (SD = 11,8) bei den Patienten der Gruppe 0/0 und 5,6 Jahren (SD = 3,8) bei den Patienten der Gruppe HRM/HRM. Interessanterweise zeigen die Patienten der Gruppe M/HRM mit 9,0 Jahren (SD = 7,6) das zweithöchste Alter bei Diagnosestellung und unterscheiden sich signifikant von der Gruppe HRM/HRM ( $p = 0,001^{**}$ ).

Mit einer Fieberepisodendauer von 5,0 Tagen (SD = 4,4) unterscheidet sich die Gruppe 0/M signifikant von allen anderen Gruppen außer der Gruppe 0/0 (0/HRM: 3,1 Tage (SD = 1,8),  $p = 0,000^{***}$ ; M/M: 2,7 Tage (SD = 0,9),  $p = 0,000^{***}$ ; M/HRM: 2,3 Tage (SD = 0,8),  $p = 0,000^{***}$ ; HRM/HRM: 2,5 Tage (SD = 1,8),  $p = 0,000^{***}$ ).

Auf der Symptomebene zeigen sich erneut keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Leitsymptome Fieber und Bauchschmerz. Das Symptom Brustschmerz zeigt einen in der Tendenz ansteigenden Trend von Gruppe 0/0 zur Gruppe HRM/HRM, wobei lediglich der Unterschied zwischen Gruppe 0/M und M/HRM Signifikanz erreicht (5,0% vs. 25,4%,  $p = 0,002^{**}$ ). Bemerkenswert ist der klar absteigende Trend der Angabe von Triggern für die Attacken von Gruppe 0/0 mit 25,0% hin zur Gruppe HRM/HRM mit 5,7%, obgleich die Gruppenunterschiede keine Signifikanz erreichen. Ein ähnlicher absteigender, wenn auch weniger klarer Trend zeigt sich für das Symptom Kopfschmerz mit 33,3% in der Gruppe 0/0 hin zu 4,1% in der Gruppe HRM/HRM. Myalgien zeigen sich mit einem Viertel betroffener Patienten am häufigsten in der Gruppe 0/0 und einen absteigenden Trend hin zu Gruppe HRM/HRM mit 4,9%. Demgegenüber stellt eine Gelenkbeteiligung mit Anteilen zwischen 25,0-45,0% in allen Gruppen eine relativ häufige Krankheitsmanifestation dar. Hauterscheinungen wie das erysipelartige Exanthem und die Pharyngitis zeigen sich beinahe ausschließlich bei Patienten mit einer Mutation und hier mit vergleichsweise geringer Häufigkeit (1,7-4,7% beziehungsweise 3,1-6,7%). Ein signifikanter Unterschied zeigt sich hingegen bei der Tonsillitis, die von 15,0% der Patienten in der Gruppe 0/M im Vergleich zu lediglich 1,6% in der Gruppe HRM/HRM angegeben wird ( $p = 0,001^{**}$ ).

Das CRP-Level zeigt einen klar ansteigenden Trend von einem mittleren Wert von 18,3 mg/l (SD = 33,3) in der Gruppe 0/M bis hin zu einem mittleren Wert von 55,4 mg/l (SD = 84,5) in der Gruppe HRM/HRM. Die Gruppen von Patienten mit einer Mutation, nämlich Gruppe 0/M mit 18,3 mg/l (SD = 33,3) und Gruppe 0/HRM mit 20,7 mg/l (SD = 36,0) unterscheiden sich signifikant in der Höhe des CRP-Levels von den Patienten der Gruppe HRM/HRM ( $p = 0,000^{***}$ ;  $p = 0,000^{***}$ ). Interessanterweise weisen die Patienten der Gruppe 0/0 mit 38,6 mg/l (SD = 51,4) das zweithöchste CRP-Level auf. Ein ähnliches Bild zeigt sich bezüglich der BSG, die in der Tendenz in aufsteigenden Leveln von Gruppe 0/M mit durchschnittlichen 20,3 mm/h (SD = 24,7) bis hin zur Gruppe HRM/HRM mit durchschnittlichen 34,2 mm/h (SD = 25,1) gemessen wurde,



wobei sich Gruppe 0/M und Gruppe HRM/HRM signifikant voneinander unterscheiden ( $p = 0,000***$ ). Die Gruppe 0/0 weist mit 57,7 mm/h ( $SD = 49,7$ ) den höchsten Wert auf. Der mittlere SAA-Wert der Patienten mit einer Mutation liegt mit Werten zwischen 96,4-98,7 mg/l im zweistelligen Bereich, während er bei Patienten mit zwei Mutationen mit Werten zwischen 210,2-407,3 mg/l im dreistelligen Bereich liegt. Die Gruppe 0/0 weist mit 365,9 mg/l ( $SD = 709,3$ ) wiederum den zweithöchsten SAA-Wert auf. Die CRP-, BSG-, SAA- und S100A12-Werte liegen in allen Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über der Norm. Auch hinsichtlich der S100-Proteine zeigt sich ein aufsteigender Trend in der Höhe der Werte von der Gruppe 0/M zur Gruppe HRM/HRM. Zu beachten sind bei den S100-Werten die niedrigen Fallzahlen, die in die Berechnungen eingegangen sind. In der Gruppe 0/0 wurden keine S100-Werte bei Diagnosestellung im Register dokumentiert.

Hinsichtlich der Medikation zeigt sich ein klarer Anstieg der Colchizindosis von der Gruppe 0/M mit 0,6 mg/Tag ( $SD = 0,4$ ) über die Gruppe 0/HRM mit 0,8 mg/Tag ( $SD = 0,5$ ), die Gruppe M/M mit 0,8 mg/Tag ( $SD = 0,3$ ), die Gruppe M/HRM mit 1,0 mg/Tag ( $SD = 0,4$ ) bis hin zur Gruppe HRM/HRM mit 1,1 mg/Tag ( $SD = 0,4$ ). Die Gruppe 0/M unterscheidet sich signifikant von allen Gruppen an Patienten, die zwei Mutationen tragen ( $p = 0,040*$ ,  $p = 0,000***$ ,  $p = 0,000***$ ) und die Gruppe 0/HRM und Gruppe M/M unterscheiden sich signifikant von der mittleren Dosis der Gruppe HRM/HRM ( $p = 0,000***$ ,  $p = 0,003**$ ). Die Gruppe 0/0 wiederum weist mit einer mittleren Dosis von 1,0 mg/Tag ( $= 0,4$ ) die zweithöchste Dosis auf, obgleich sich statistisch kein signifikanter Unterschied zu den anderen Gruppen zeigt. Bei der Relativierung der Colchizindosis am Alter ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 0/M, Gruppe 0/HRM, Gruppe M/M und Gruppe M/HRM zu den Patienten der Gruppe HRM/HRM, die den höchsten Quotienten aufweist ( $p = 0,000***$ ,  $p = 0,000***$ ,  $p = 0,002**$ ,  $p = 0,002**$ ).

	Gruppe 0/0 n = 12	Gruppe 0/M n = 60	Gruppe 0/HRM n = 64	Gruppe M/M n = 31	Gruppe M/HRM n = 59	Gruppe HRM/ HRM n = 123	p-Wert
Männliches Geschlecht	n = 9 75,0%	n = 36 60,0%	n = 35 54,7%	n = 15 48,4%	n = 32 54,2%	n = 62 50,8% (N = 122)	<sup>1</sup> p = 0,579
Alter bei Symptom- beginn in Jahren	$\bar{x}$ = 7,9 SD = 7,3 Md = 5,6 Min- Max = 1,0-26,0 (N = 11)	$\bar{x}$ = 4,1 SD = 3,7 Md = 3,3 Min-Max = 0,0-15,8 (N = 57)	$\bar{x}$ = 4,4 SD = 4,0 Md = 3,4 Min-Max = 0,0-16,2 (N = 60)	$\bar{x}$ = 4,8 SD = 4,6 Md = 3,4 Min- Max = 0,3-22,1 (N = 30)	$\bar{x}$ = 5,3 SD = 4,6 Md = 4,1 Min-Max = 0,0- 16,4 (N = 52)	$\bar{x}$ = 3,4 SD = 2,5 Md = 2,8 Min-Max = 0,0-12,9 (N = 112)	<sup>2</sup> p = 0,143
Zeitraum zwischen Symptom- beginn und Diagnose- stellung in Jahren	$\bar{x}$ = 5,2 SD = 6,4 Md = 2,7 Min- Max = 0,0-18,5 (N = 11)	$\bar{x}$ = 1,9 SD = 1,7 Md = 1,6 Min-Max = 0,0-8,5 (N = 57)	$\bar{x}$ = 2,9 SD = 4,9 Md = 1,1 Min-Max = 0,0-23,0 (N = 60)	$\bar{x}$ = 3,9 SD = 6,7 Md = 2,1 Min- Max = 0,0-34,0 (N = 30)	$\bar{x}$ = 4,0 SD = 5,5 Md = 1,7 Min-Max = 0,0- 26,6 (N = 52)	$\bar{x}$ = 2,4 SD = 3,0 Md = 1,7 Min-Max = 0,0-22,8 (N = 110)	<sup>2</sup> p = 0,474
Alter bei Diagnose- stellung in Jahren	$\bar{x}$ = 12,1 SD = 11,8 Md = 9,4 Min- Max = 1,5-41,7 (N = 12)	$\bar{x}$ = 6,0 SD = 3,4 Md = 5,5 Min-Max = 1,3-17,3 (N = 60)	$\bar{x}$ = 7,3 SD = 6,3 Md = 5,2 Min-Max = 0,3-38,7 (N = 64)	$\bar{x}$ = 8,5 SD = 9,8 Md = 6,1 Min- Max = 1,7-56,1 (N = 31)	$\bar{x}$ = 9,0 SD = 7,6 Md = 7,4 Min-Max = 0,2- 41,8 (N = 59)	$\bar{x}$ = 5,6 SD = 3,8 Md = 5,2 Min-Max = 0,3-28,9 (N = 118)	<sup>2</sup> p = 0,008** p(M/HRM vs.HRM/ HRM) = 0,001**
Positive Familien- anamnese	n = 7 58,3%	n = 30 50,0%	n = 36 56,3%	n = 13 41,9%	n = 36 61,0%	n = 76 61,8%	<sup>1</sup> p = 0,346
Anzahl bisheriger Fieberepisoden	$\bar{x}$ = 4,5 SD = 1,7 Md = 4,5 Min- Max = 3- 6 (N = 4)	$\bar{x}$ = 5,4 SD = 1,3 Md = 6 Min-Max = 1-6 (N = 27)	$\bar{x}$ = 5,1 SD = 1,7 Md = 6 Min-Max = 1-6 (N = 17)	$\bar{x}$ = 5,1 SD = 1,9 Md = 6 Min- Max = 1- 6 (N = 10)	$\bar{x}$ = 5,9 SD = 0,3 Md = 6 Min-Max = 5-6 (N = 15)	$\bar{x}$ = 5,2 SD = 1,6 Md = 6 Min-Max = 1-6 (N = 32)	<sup>2</sup> p = 0,392

Dauer der Fieberepisoden in Tagen	$\bar{x} = 3,0$ SD = 1,2 Md = 3 Min-Max = 1-5 (N = 9)	$\bar{x} = 5,0$ SD = 4,4 Md = 4 Min-Max = 2-30 (N = 40)	$\bar{x} = 3,1$ SD = 1,8 Md = 3 Min-Max = 1-10 (N = 37)	$\bar{x} = 2,7$ SD = 0,9 Md = 3 Min-Max = 1-5 (N = 20)	$\bar{x} = 2,3$ SD = 0,8 Md = 2 Min-Max = 1-4 (N = 34)	$\bar{x} = 2,5$ SD = 1,8 Md = 2 Min-Max = 1-10 (N = 71)	$^2p = 0,000^{***}$ p(0/M vs.0/HRM) = 0,000 $^{***}$ p(0/M vs.M/M) = 0,000 $^{***}$ p(0/M vs.M/HRM) = 0,000 $^{***}$ p(0/M vs.HRM/HRM) = 0,000 $^{***}$
Z.n. Appendektomie	n = 2 16,7%	n = 2 3,3%	n = 3 4,7%	n = 3 9,7%	n = 6 10,2%	n = 11 8,9%	$^1p = 0,359$
Fieber	n = 9 75,0%	n = 47 78,3%	n = 46 71,9%	n = 27 87,1%	n = 41 69,5%	n = 96 78,0%	$^1p = 0,469$
Bauchschmerz (Bauchschmerz und/oder Peritonitis)	n = 8 66,7%	n = 40 66,7%	n = 41 64,1%	n = 22 71,0%	n = 45 76,3%	n = 91 74,0%	$^1p = 0,615$
Brustschmerz (Brustschmerz und/oder Pleuritis)	n = 0 0,0%	n = 3 5,0%	n = 4 6,3%	n = 1 3,2%	n = 15 25,4%	n = 17 13,8%	$^1p = 0,003^*$ p(0/M vs.M/HRM) = 0,002 $^{**}$
Gelenkbeteiligung (Arthralgie und/oder Arthritis)	n = 3 25,0%	n = 27 45,0%	n = 19 29,7%	n = 8 25,8%	n = 17 28,8%	n = 53 43,1%	$^1p = 0,110$
Myalgie	n = 3 25,0%	n = 6 10,0%	n = 2 3,1%	n = 2 6,5%	n = 4 6,8%	n = 6 4,9%	$^1p = 0,119$
Erysipelartiges Exanthem	n = 0 0,0%	n = 1 1,7%	n = 3 4,7%	n = 0 0,0%	n = 0 0,0%	n = 1 0,8%	$^1p = 0,336$
Trigger	n = 3 25,0%	n = 9 15,0%	n = 9 14,1%	n = 3 9,7%	n = 4 6,8%	n = 7 5,7%	$^1p = 0,084$
Perikarditis	n = 1 8,3%	n = 0 0,0%	n = 0 0,0%	n = 0 0,0%	n = 0 0,0%	n = 0 0,0%	$^1p = 0,034^*$

Pharyngitis	n = 0 0,0%	n = 4 6,7%	n = 2 3,1%	n = 0 0,0%	n = 0 0,0%	n = 0 0,0%	<sup>1</sup> p = 0,029*
Tonsillitis	n = 1 8,3%	n = 9 15,0%	n = 3 4,7%	n = 1 3,2%	n = 5 8,5%	n = 2 1,6%	<sup>1</sup> p = 0,011* p(0/M vs.HRM/ HRM) = 0,001**
Lymphadenopathie	n = 1 8,3%	n = 9 15,0%	n = 7 10,9%	n = 3 9,7%	n = 9 15,3%	n = 6 4,9%	<sup>1</sup> p = 0,147
Kopfschmerz	n = 4 33,3%	n = 11 18,3%	n = 8 12,5%	n = 6 19,4%	n = 6 10,2%	n = 5 4,1%	<sup>1</sup> p = 0,002**
Leukozyten/nl (8-12/nl)	$\bar{x}$ = 10,2 SD = 3,5 Md = 10,2 Min-Max = 4,8-14,8 (N = 9)	$\bar{x}$ = 8,8 SD = 3,4 Md = 8,0 Min-Max = 4,0-19,7 (N = 41)	$\bar{x}$ = 9,3 SD = 3,6 Md = 8,4 Min-Max = 4,3-21,1 (N = 48)	$\bar{x}$ = 9,8 SD = 3,4 Md = 8,7 Min-Max = 5,00-18,70 (N = 16)	$\bar{x}$ = 9,2 SD = 3,7 Md = 8,5 Min-Max = 4,5-21,5 (N = 44)	$\bar{x}$ = 8,6 SD = 3,4 Md = 7,7 Min-Max = 3,6-20,8 (N = 85)	<sup>3</sup> p = 0,672
SAA mg/l (<10 mg/l)	$\bar{x}$ = 365,9 SD = 709,3 Md = 35 Min-Max = 0,68-1940,0 (N = 7)	$\bar{x}$ = 96,4 SD = 195,2 Md = 6,8 Min-Max = 0,1-726 (N = 16)	$\bar{x}$ = 98,7 SD = 152,4 Md = 16,0 Min-Max = 0,7-512,0 (N = 17)	$\bar{x}$ = 407,3 SD = 501,8 Md = 305,0 Min-Max = 3,00-1220,00 (N = 5)	$\bar{x}$ = 284,5 SD = 413,7 Md = 34 Min-Max = 2,7-1060 (N = 19)	$\bar{x}$ = 210,2 SD = 256,5 Md = 64 Min-Max = 3,3-805,0 (N = 31)	<sup>2</sup> p = 0,098
CRP mg/l (<5 mg/l)	$\bar{x}$ = 38,6 SD = 51,4 Md = 27,1 Min-Max = 4,9-161,9 (N = 8)	$\bar{x}$ = 18,3 SD = 33,3 Md = 1,9 Min-Max = 0,00-140,00 (N = 42)	$\bar{x}$ = 20,7 SD = 36,0 Md = 5,3 Min-Max = 0,00-134,30 (N = 48)	$\bar{x}$ = 33,7 SD = 54,3 Md = 10,5 Min-Max = 0-178 (N = 16)	$\bar{x}$ = 36,5 SD = 49,4 Md = 15,2 Min-Max = 0,00-158,00 (N = 39)	$\bar{x}$ = 55,4 SD = 84,5 Md = 21,0 Min-Max = 0,0-560,0 (N = 87)	<sup>2</sup> p = 0,000*** p(0/M vs.HRM/ HRM) = 0,000*** p(0/HRM vs.HRM/ HRM) = 0,000***

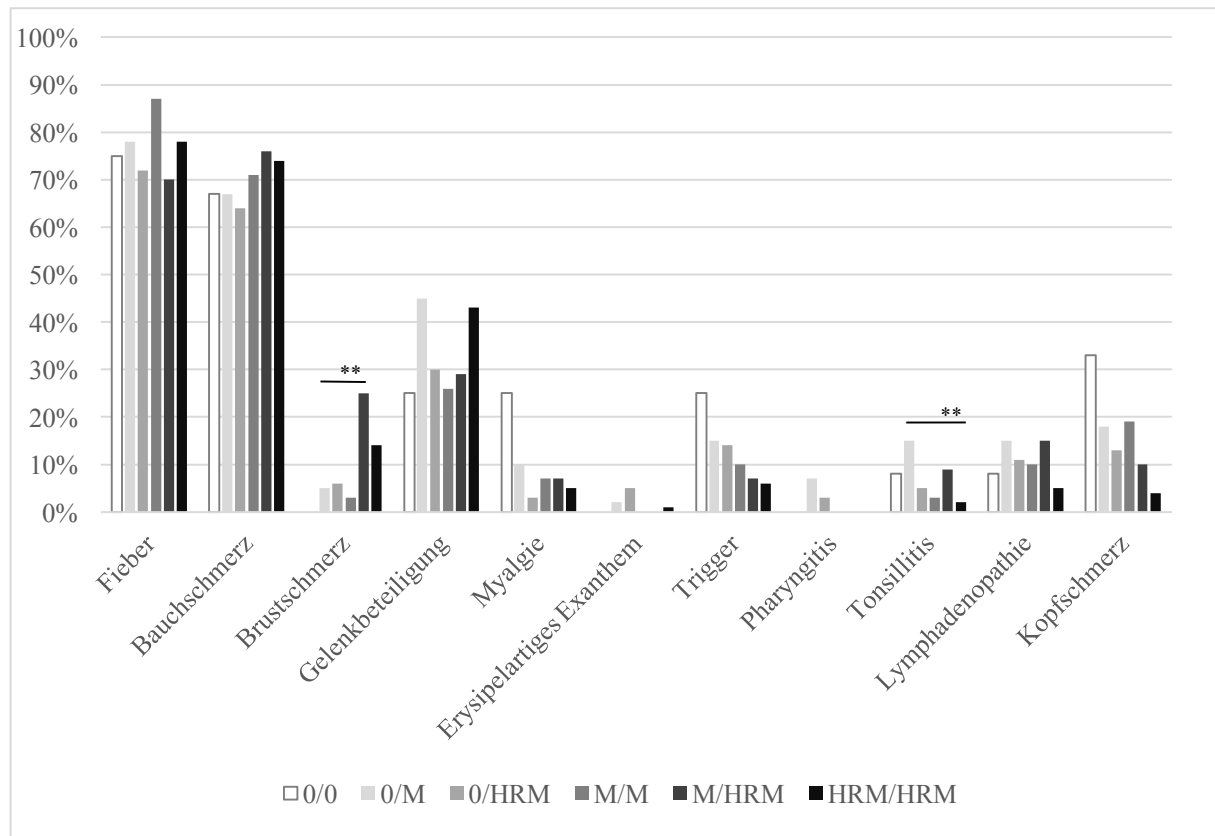
BSG mm/h (1. Stunde) (<10 mm/h)	$\bar{x} = 57,7$ SD = 49,7 Md = 58,0 Min-Max = 5,0-120,0 (N = 6)	$\bar{x} = 20,3$ SD = 24,7 Md = 10,5 Min-Max = 3,00-105,00 (N = 30)	$\bar{x} = 25,0$ SD = 20,6 Md = 18,0 Min-Max = 2,00-71,00 (N = 35)	$\bar{x} = 29,2$ SD = 18,9 Md = 28 Min-Max = 5,00-63,00 (N = 11)	$\bar{x} = 24,2$ SD = 16,8 Md = 23 Min-Max = 4-68 (N = 33)	$\bar{x} = 34,2$ SD = 25,1 Md = 27 Min-Max = 2-144 (N = 69)	$^2p = 0,004^{**}$ (0/M vs.HRM/HRM) = 0,000 $^{***}$
S100A12 ng/ml (<140 ng/ml)	- (N = 0)	$\bar{x} = 230,3$ SD = 316,9 Md = 92,5 Min-Max = 36,00-700 (N = 4)	$\bar{x} = 138,5$ SD = 96,9 Md = 138,5 Min-Max = 37,00-240,00 (N = 4)	$\bar{x} = 630,0$ SD = - (N = 1)	$\bar{x} = 2320,0$ SD = 1920,3 Md = 1630 Min-Max = 840-4490 (N = 3)	$\bar{x} = 38269,0$ SD = 27734,6 Md = 36960 Min-Max = 5736-73420 (N = 4)	$^2p = 0,014^*$
S100A8/A9 ng/ml	- (N = 0)	$\bar{x} = 2536,7$ SD = 3618,2 Md = 620 Min-Max = 280-6710 (N = 3)	$\bar{x} = 802,2$ SD = 731,6 Md = 590 Min-Max = 3,00-2000,00 (N = 6)	$\bar{x} = 3420,0$ SD = - (N = 1)	$\bar{x} = 9013,3$ SD = 4890,0 Md = 9020 Min-Max = 4120-13900 (N = 3)	$\bar{x} = 37631,3$ SD = 24175,3 Md = 46392,5 Min-Max = 1980-55760 (N = 4)	$^2p = 0,038^*$
Visiten pro Jahr	$\bar{x} = 2,5$ SD = 2,6 Md = 2,0 Min-Max = 0,05-9,61	$\bar{x} = 2,2$ SD = 1,4 Md = 1,8 Min-Max = 0,21-7,77 (N = 55)	$\bar{x} = 2,5$ SD = 2,4 Md = 1,8 Min-Max = 0,09-16,6 (N = 60)	$\bar{x} = 1,7$ SD = 0,9 Md = 1,7 Min-Max = 0,15-3,77 (N = 29)	$\bar{x} = 2,0$ SD = 1,1 Md = 2 Min-Max = 0,14-7,27 (N = 58)	$\bar{x} = 2,0$ SD = 1,2 Md = 2,0 Min-Max = 0,07-9,87 (N = 118)	$^2p = 0,818$

Colchizindosis im Verlauf in mg/Tag	$\bar{x} = 1,0$ SD = 0,4 Md = 1,0 Min- Max = 0,5-1,5 (N = 9)	$\bar{x} = 0,6$ SD = 0,4 Md = 0,5 Min-Max = 0,0-1,7 (N = 56)	$\bar{x} = 0,8$ SD = 0,5 Md = 0,6 Min-Max = 0,0-2,1 (N = 59)	$\bar{x} = 0,8$ SD = 0,3 Md = 0,8 Min- Max = 0,00-1,5 (N = 26)	$\bar{x} = 1,0$ SD = 0,4 Md = 1,0 Min-Max = 0,0-2,0 (N = 54)	$\bar{x} = 1,1$ SD = 0,4 Md = 1,1 Min-Max = 0,0-2,8 (N = 118)	<sup>3</sup> p = 0,000*** p(0/M vs.M/M) = 0,040* p(0/M vs.M/HRM) = 0,000*** p(0/M vs.HRM/ HRM) = 0,000*** p(0/HRM vs.HRM/ HRM) = 0,000*** p(M/M vs.HRM/ HRM) = 0,003**
Colchizindosis im Verlauf relativiert am Alter	$\bar{x} = 0,14$ SD = 0,07 Md = 0,12 Min- Max = 0,08- 0,29 (N = 9)	$\bar{x} = 0,09$ SD = 0,07 Md = 0,08 Min-Max = 0,00- 0,27 (N = 56)	$\bar{x} = 0,09$ SD = 0,06 Md = 0,08 Min-Max = 0,00- 0,31 (N = 59)	$\bar{x} = 0,11$ SD = 0,06 Md = 0,10 Min- Max = 0,00- 0,29 (N = 26)	$\bar{x} = 0,12$ SD = 0,08 Md = 0,1 Min-Max = 0,00- 0,44 (N = 54)	$\bar{x} = 0,14$ SD = 0,06 Md = 0,13 Min-Max = 0,00- 0,37 (N = 118)	<sup>2</sup> p = 0,000*** p(0/M vs.HRM/ HRM) = 0,000*** p(0/HRM vs.HRM/ HRM) = 0,000*** p(M/M vs. HRM/HRM) = 0,002** p(M/HRM vs. HRM/HRM) = 0,002**

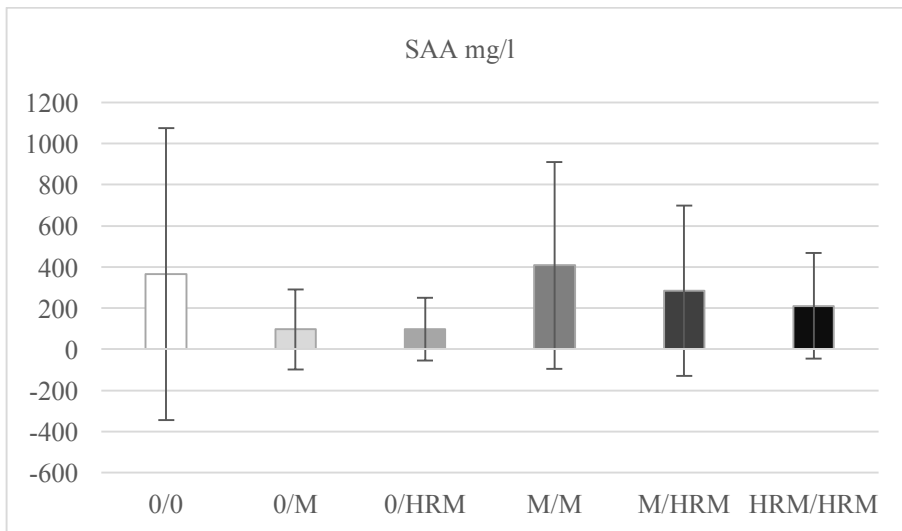
**Tabelle 16:** Charakteristika bei Diagnosestellung beziehungsweise im Verlauf- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM.

Gruppe 0/0: keine Mutation im *MEFV*-Gen (n = 12); Gruppe 0/M: eine Mutation, die keine HRM ist (n = 60); Gruppe 0/HRM: eine Mutation, die eine HRM ist (n = 64); Gruppe M/M: zwei Mutationen, die keine HRM sind (n = 31); Gruppe M/HRM: zwei Mutationen, von denen eine eine HRM ist (n = 59); Gruppe HRM/HRM: zwei Mutationen, die beide HRM sind (n = 123). <sup>1</sup>: Fishers exakter Test; <sup>2</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test; <sup>3</sup>Welch-Test. Wenn es fehlende

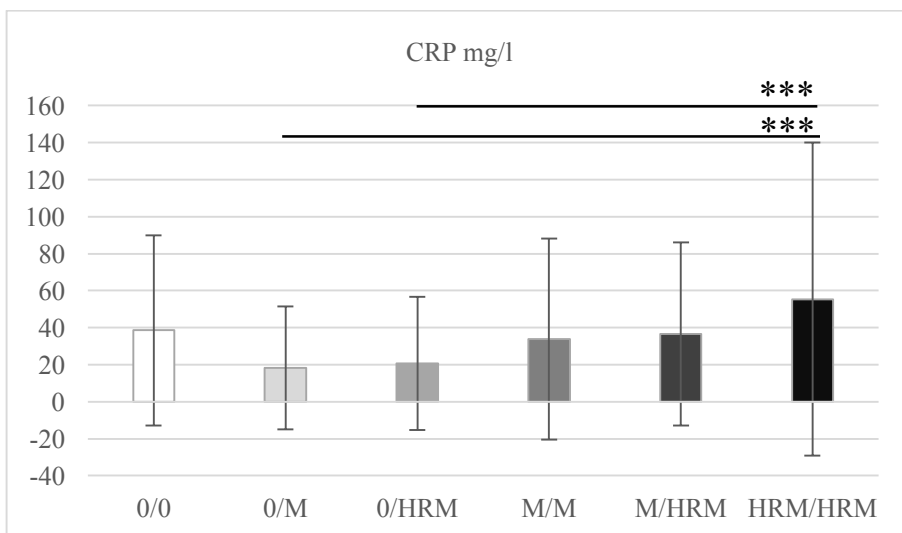
Werte in der Gruppe gibt, ist die Zahl der in die Berechnung eingegangenen Werte in Klammern vermerkt (N). Ansonsten kann davon ausgegangen werden, dass für jeden Patienten der Stichprobe ein Wert vorliegt. Bei nominalskalierten Merkmalen ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%) angegeben. Für intervallskalierte Merkmale sind als Maße der zentralen Tendenz der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und der Median (Md) angegeben und als Maße der Streuung die Standardabweichung (SD) und der kleinste und der größte Wert der Verteilung (Min-Max). Laborparametern mit Angabe von Referenzwerten (Quellen siehe Tabelle 13).



**Abbildung 8:** Charakteristika bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. Angabe von relativen Häufigkeiten.

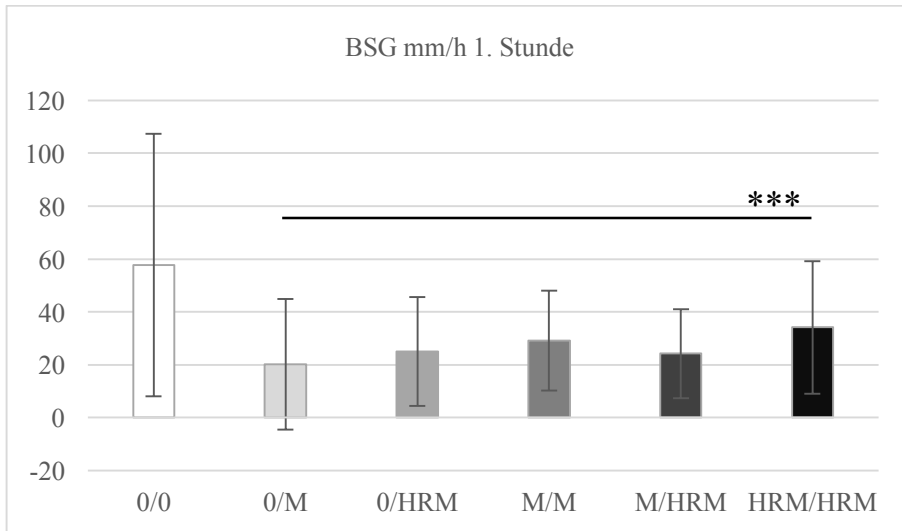


**Abbildung 9:** SAA-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.

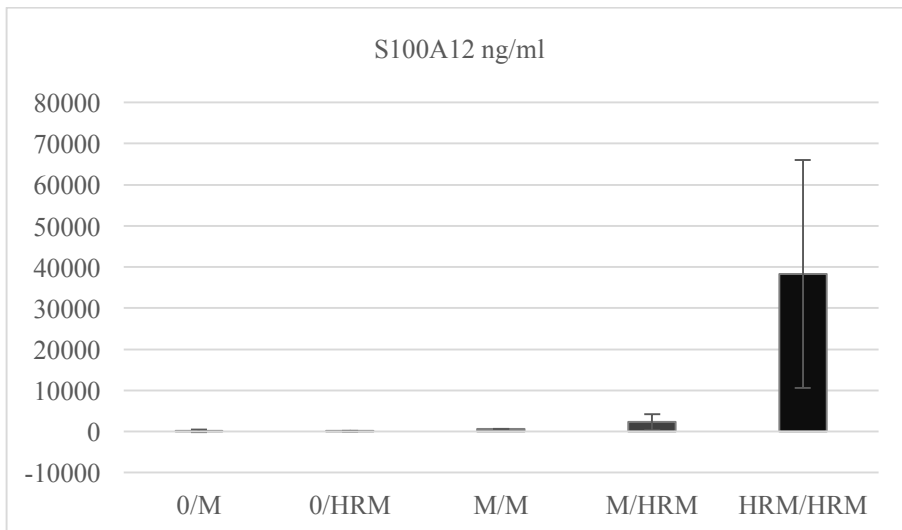


**Abbildung 10:** CRP-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.

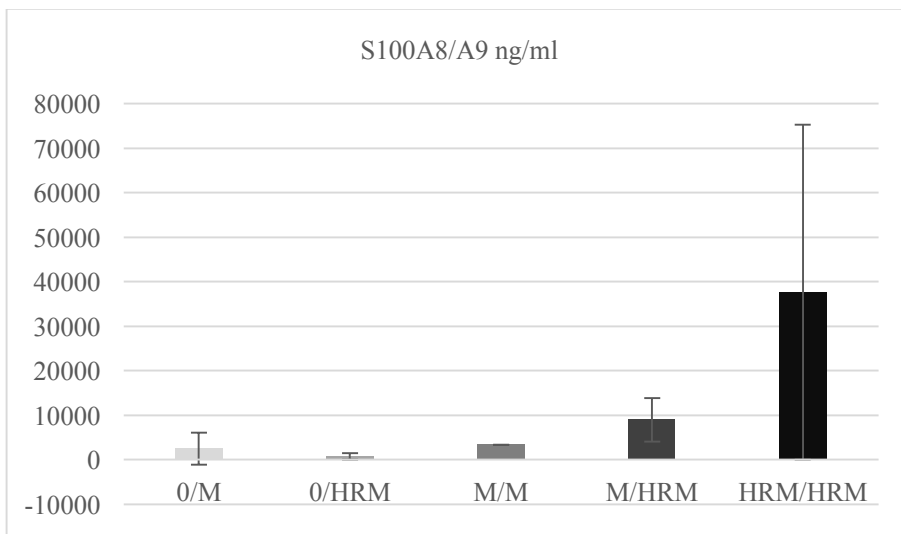




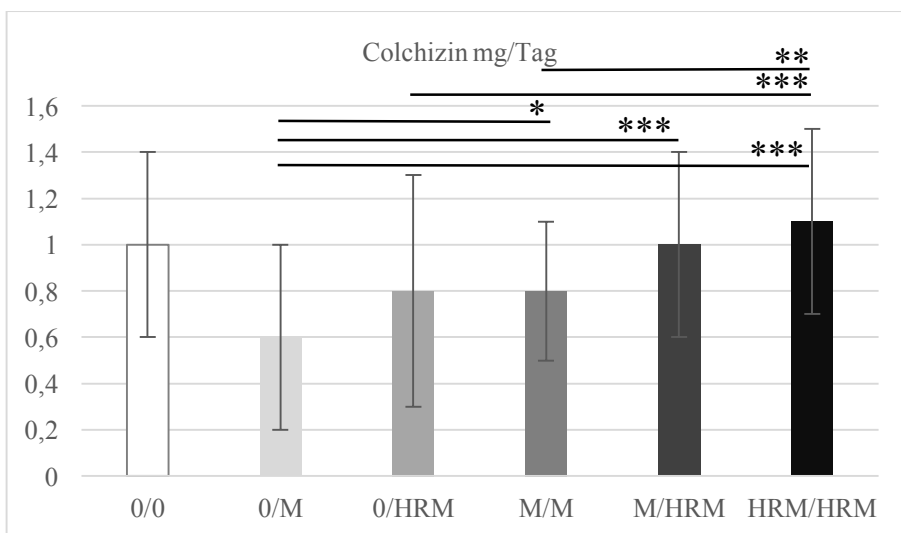
**Abbildung 11:** BSG bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 12:** S100A12-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 13:** S100A8/A9-Wert bei Diagnosestellung- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 14:** Colchizindosis im Verlauf- Einfluss der Anzahl an Allelen und HRM. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.

### 5.3 Absetzen der Colchizinthherapie bei heterozygoten Patienten

#### 5.3.1 Stichprobenbeschreibung der heterozygoten Absetzer

In der Gesamtstichprobe befinden sich 12 heterozygote Patienten, die Colchizin nach einer Mindesteinnahmedauer von 6 Monaten und einer klinisch stabilen Phase von mindestens 6 Monaten abgesetzt haben und nicht stattdessen mit einem Biologikum weiterbehandelt wurden. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die nach dem Absetzen mindestens 12 Monate nachbeobachtet wurden, um valide Aussagen über die Stabilität des klinischen Zustands der Patienten nach Absetzen des Colchizins treffen zu können.

### 5.3.1.1 Behandelnde Zentren

Die 12 Patienten sind mit folgenden Häufigkeiten in den angegebenen Zentren angebunden.

Teilnehmendes Zentrum	N (%)
Clementine Kinderhospital Frankfurt	5 (41,7)
Universitätskinderklinik Essen	2 (16,7)
Universitätskinderklinik Münster	1 (8,3)
Universitätskinderklinik Düsseldorf	1 (8,3)
Virchow Klinikum Charité Berlin	1 (8,3)
Universitätskinderklinik Heidelberg	1 (8,3)
Kinderklinik St. Marien Landshut	1 (8,3)
Gesamt	12 (100)

**Tabelle 17:** Verteilung der heterozygoten Absetzer auf die Zentren des AID-NET. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

### 5.3.1.2 Geschlecht

8 (66,7%) der eingeschlossenen FMF-Patienten sind männlich, 4 (33,3%) sind weiblich.

### 5.3.1.3 Alter

Das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn liegt bei 5,0 Jahren (SD = 3,2), das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung bei 6,2 Jahren (SD = 3,7). Im Schnitt belief sich der Zeitraum zwischen dem Symptombeginn und der Diagnosestellung in dieser Stichprobe auf 1,4 Jahre (SD = 1,3).

### 5.3.1.4 Herkunft

#### 5.3.1.4.1 Herkunftsland der Eltern

Mit 75% (n = 9) sind die Patienten der Stichprobe mehrheitlich Kinder von Elternteilen, die beide aus der Türkei stammen. Für einen Patienten (8,3%) sind keine Angaben zur Herkunft der Eltern im Register dokumentiert.

Elternteil 1	Elternteil 2	Häufigkeit
Deutschland	Türkei	1 (8,3%)
Deutschland	Ägypten	1 (8,3%)
Türkei	Türkei	9 (75,0%)
Unbekannt	Unbekannt	1 (8,3%)
Gesamt		12 (100%)

**Tabelle 18:** Herkunft der Eltern der heterozygoten Absetzer.  
Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

#### 5.3.1.4.2 Geburtsland der heterozygoten Absetzer

Mit einer Anzahl von 8 (66,7%) ist die Mehrzahl der Patienten in Deutschland zur Welt gekommen. Für 2 Patienten (16,7%) ist das Geburtsland nicht angegeben worden.

Geburtsland	Häufigkeit
Deutschland	8 (66,7%)
Türkei	2 (16,7%)
Unbekannt	2 (16,7%)
Gesamt	12 (100%)

**Tabelle 19:** Geburtsland der heterozygoten Absetzer.  
Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

#### 5.3.1.5 Familienanamnese

6 Patienten (50%) berichten von einer positiven Familienanamnese, während bei weiteren 6 Patienten (50%) eine negative Familienanamnese vorliegt.

#### 5.3.1.6 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum bemisst im Durchschnitt 6,8 Jahre (SD = 2,9; Md = 6,3; Min-Max = 3,6-14,5; n = 12).

#### 5.3.1.7 Anzahl der Visiten

Im Schnitt kam jeder Patient 9,7 Mal im gesamten Beobachtungszeitraum zur Visite (SD = 4,4; Md = 9,0; Min-Max = 4-17; n = 12). Relativiert am jeweiligen Beobachtungszeitraum kam jeder Patient 1,5 Mal im Jahr zur Visite (SD = 0,7; Md = 1,5; Min-Max = 0,4-2,8; n = 12).

#### 5.3.1.8 Mutationen

Mit 5 Betroffenen (41,7%) ist M694V die häufigste Mutation unter den Absetzern.

Mutation	N (%)
M694V	5 (41,7)
V726A	4 (33,3)
E148Q	2 (16,7)
R653H	1 (8,3)
Gesamt	12 (100)

**Tabelle 20:** Häufigkeitsverteilung der Mutationen im *MEFV*-Gen bei den heterozygoten Absetzern. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

### 5.3.1.9 Umfang und Art der Mutationsanalyse

Am häufigsten wurden die wichtigsten Exons mit der Methode der Sequenzanalyse nach Sanger untersucht.

Umfang der molekulargenetischen Untersuchung	N (%)
Relevanteste Exons	7 (58,3)
Screening des kompletten Gens	2 (16,7)
Alle Exons und Übergänge zwischen Exons und Introns	3 (25,0)
Gesamt	12 (100)

**Tabelle 21:** Häufigkeitsverteilung des Umfangs der molekulargenetischen Untersuchung des *MEFV*-Gens bei den heterozygoten Absetzern. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

Art der Mutationsanalyse	N (%)
Sequenzanalyse nach Sanger	7 (58,3)
Unbekannt	5 (41,7)

**Tabelle 22:** Häufigkeitsverteilung der angewandten Methode der Mutationsanalyse des *MEFV*-Gens bei den heterozygoten Absetzern. Angabe absoluter Häufigkeiten mit relativen Häufigkeiten in Klammern.

### 5.3.1.10 Charakteristika der heterozygoten Absetzer bei Diagnosestellung

Bei Diagnosestellung präsentierten sich die Patienten der Substichprobe mit Fieber als dem häufigsten Symptom (83,3%), gefolgt von Bauchschmerz (33,3%) und Gelenkbeteiligung (25,0%). Bisherige Fieberepisoden dauerten im Schnitt 3,7 Tage (SD = 1,2). Mit einem mittleren CRP von 15,4 mg/l (SD = 24,6), einem mittleren SAA von 91,0 mg/l (SD = 80,6) und einer durchschnittlichen BSG von 44,5 mm/h (SD = 41,0) zeigen sich diese Entzündungsparameter bei Diagnosestellung erhöht. Bei dem einen Patienten, bei dem die S100-Proteine bestimmt wurden, zeigen ein S100A12 von 200,0 ng/ml und ein S100A8/A9 von 790,0 mg/ml ebenfalls Entzündungsaktivität an.

Charakteristikum	
Männliches Geschlecht	n = 8 (66,7%)
Alter bei Symptombeginn in Jahren	$\bar{x}$ = 5,0 SD = 3,2 Md = 4,0 Min-Max = 1,3-11,3 (N = 11)
Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung	$\bar{x}$ = 1,4 SD = 1,3 Md = 1,0 Min-Max = 0,03-4,43 (N = 11)
Alter bei Diagnosestellung in Jahren	$\bar{x}$ = 6,2 SD = 3,7 Md = 5,3 Min-Max = 2,5-14,3
Positive Familienanamnese	n = 6 (50,0%)
Anzahl bisheriger Fieberepisoden	$\bar{x}$ = 6,0 SD = 0,0 Md = 6,0 Min-Max = 6,0 (N = 2)
Dauer der Fieberepisoden in Tagen	$\bar{x}$ = 3,7 SD = 1,2 Md = 3,0 Min-Max = 3-6 (N = 6)
Z.n. Appendektomie	n = 0 (0,0%)
Fieber	n = 10 (83,3%)
Bauchschmerz (Bauchschmerz und/oder Peritonitis)	n = 4 (33,3%)
Brustschmerz (Brustschmerz und/oder Pleuritis)	n = 0 (0,0%)
Gelenkbeteiligung (Arthralgie und/oder Arthritis)	n = 3 (25,0%)

Myalgie	n = 1 (8,3%)
Erysipelartiges Exanthem	n = 1 (8,3%)
Trigger	n = 2 (16,7%)
Perikarditis	n = 0 (0,0%)
Pharyngitis	n = 0 (0,0%)
Tonsillitis	n = 0 (0,0%)
Lymphadenopathie	n = 1 (8,3%)
Kopfschmerz	n = 1 (8,3%)
Leukozyten/nl (8-12/nl)	$\bar{x}$ = 8,6 SD = 1,7 Md = 8,4 Min-Max = 5,7-11,5 (N = 10)
SAA mg/l (<10 mg/l)	$\bar{x}$ = 91,0 SD = 80,6 Md = 106,0 Min-Max = 4,0-163,0 (N = 3)
CRP mg/l (<5 mg/l)	$\bar{x}$ = 15,4 SD = 24,6 Md = 4,0 Min-Max = 1,0-74,7 (N = 10)
BSG mm/h (1. Stunde) (<10 mm/h)	$\bar{x}$ = 44,5 SD = 41,0 Md = 29,5 Min-Max = 11,0-105,0 (N = 4)
S100A12 ng/ml (<140 ng/ml)	$\bar{x}$ = 200,0 (N = 1)
S100A8/A9 ng/ml	$\bar{x}$ = 790,0 (N = 1)

**Tabelle 23:** Charakteristika der heterozygoten Absetzer bei Diagnosestellung.

Wenn es fehlende Werte gibt, ist die Zahl der in die Berechnung eingegangenen Werte in Klammern vermerkt (N). Ansonsten kann davon ausgegangen werden, dass für jeden Patienten der Stichprobe ein Wert vorliegt. Bei nominalskalierten Merkmalen ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%) angegeben. Für intervallskalierte Merkmale sind als Maße der zentralen Tendenz der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und der Median (Md) angegeben und als Maße der Streuung die Standardabweichung (SD) sowie der kleinste und größte Wert der Verteilung (Min-Max). Laborparameter mit Angabe von Referenzwerten (Quellen siehe Tabelle 13).

### 5.3.1.11 Absetzen der Colchizintherapie

Nach einer durchschnittlichen Einnahmedauer von 3,2 Jahren (SD = 2,2; Md = 2,9; Min-Max = 0,83-7,17) unter einer durchschnittlichen Dosis von 0,5 mg/Tag (SD = 0,3; Md = 0,4; Min-Max = 0,2-1,1) wurde Colchizin bei allen Patienten der Substichprobe nach einer Phase der klinischen Stabilität von im Mittel 2,5 Jahren (SD = 2,1; Md = 2,0; Min-Max = 0,5-7,2) abgesetzt. Grund für das Absetzen war in 7 Fällen (58,3%) ein ärztlich befürworteter Absetzversuch aufgrund anhaltender klinischer Stabilität, in 3 Fällen (25,0%) ein eigenständiges Absetzen durch den Patienten und in 2 Fällen (16,7%) blieb der Grund für das Absetzen unbekannt. Die Patienten wurden im Schnitt 3,3 Jahre (SD = 2,1; Md = 2,6; Min-Max = 1,0-7,4) nach dem Absetzen nachbeobachtet. Bei 4 Patienten (33,3%) wurde das Colchizin nach einer durchschnittlichen Dauer von 2,3 Jahren (SD = 1,3; Md = 2,5; Min-Max = 0,7-3,4) wieder angesetzt mit einer Dosis von 0,9 mg/Tag (SD = 0,5; Md = 0,8; Min-Max = 0,5-1,5).

Bei Patient Nr. 11 (siehe Abbildung 15) ging dem Wiederansetzen von Colchizin 18 Monate nach dem Absetzen Fieber sowie 21 Monate nach dem Absetzen Fieber und ein CRP von 110,5 mg/l voraus. Patient Nr. 12 litt 8 Monate nach dem Absetzen unter Fieber, bevor Colchizin wieder angesetzt wurde. Bei Patient Nr. 9 und Nr. 10 wurden keine FMF-Manifestationen vor Wiederansetzen des Colchizins im Register dokumentiert.

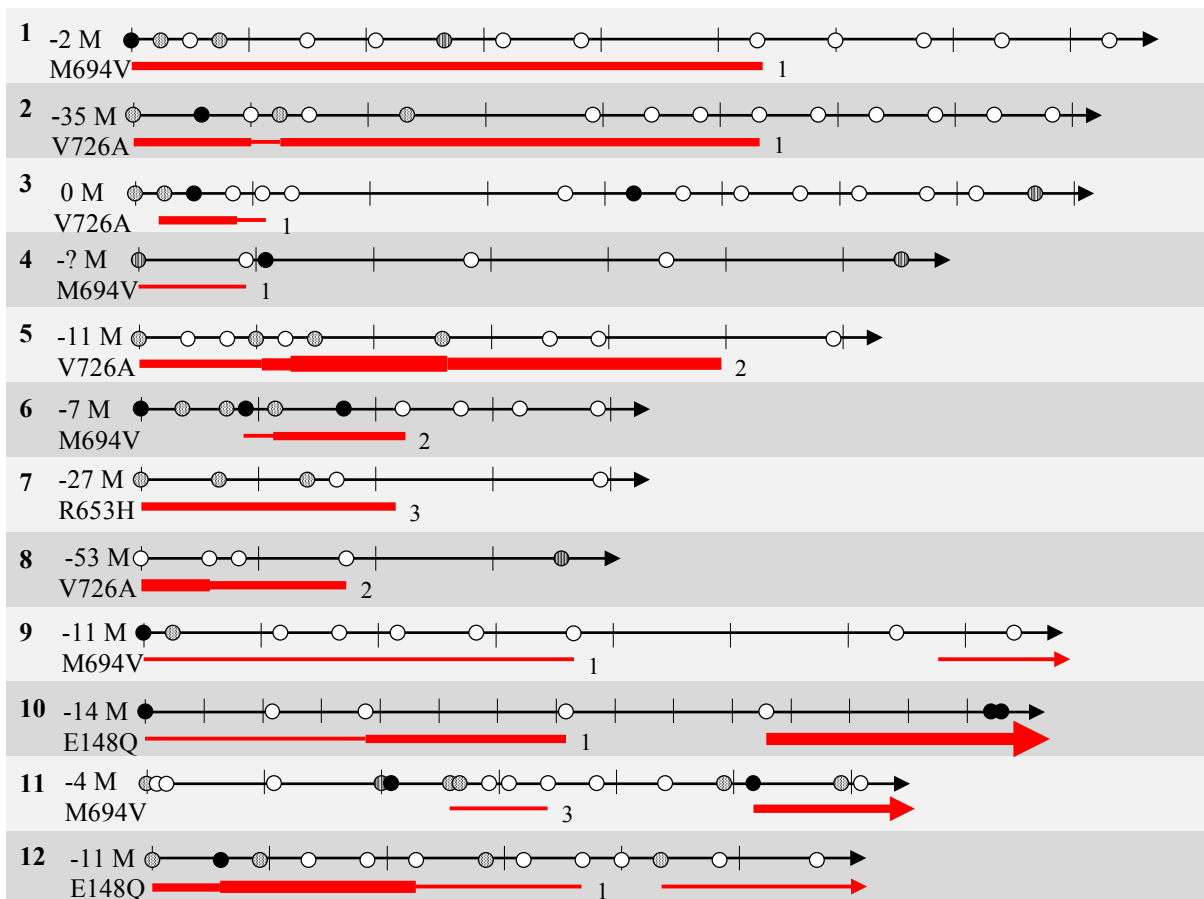
8 Patienten (66,7%) setzten Colchizin nicht wieder an und werden daher im Folgenden als erfolgreiche Absetzer bezeichnet. Von den erfolgreichen Absetzern wurden bei 5 Patienten (62,5%) weder Symptome noch erhöhte Entzündungsparameter im Nachbeobachtungszeitraum festgestellt. Bei Patient Nr. 3 traten 38 Monate nach dem Absetzen Fieber und ein CRP von 17,4 mg/l auf. 79 Monate nach dem Absetzen wurde bei diesem Patienten ein CRP von 7,9 mg/l registriert. Bei Patient Nr. 8 wurde 22 Monate nach Absetzen ein SAA von 17 mg/l gemessen. Der Patient Nr. 4 wies 2 Monate nach dem Absetzen Fieber und einen SAA von 320 mg/l und 67 Monate nach dem Absetzen einen SAA von 17 mg/l auf.



Charakteristikum	
Colchizindosis mg/Tag im Verlauf	$\bar{x} = 0,5$ SD = 0,3 Md = 0,4 Min-Max = 0,2-1,1
Colchizindosis im Verlauf relativiert am Alter	$\bar{x} = 0,1$ SD = 0,0 Md = 0,1 Min-Max = 0,0-0,1

**Tabelle 24:** Colchizinthherapie der heterozygoten Absetzer.

Wenn es fehlende Werte gibt, ist die Zahl der in die Berechnung eingegangenen Werte in Klammern vermerkt (N). Ansonsten kann davon ausgegangen werden, dass für jeden Patienten der Stichprobe ein Wert vorliegt. Für intervallskalierte Merkmale sind als Maße der zentralen Tendenz der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und der Median (Md) angegeben und als Maße der Streuung die Standardabweichung (SD) sowie der kleinste und größte Wert der Verteilung (Min-Max).



**Abbildung 15:** Krankheitsverläufe der heterozygoten Absetzer.

Vorangestellt ist der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnose in Monaten (-x M) und die Mutation des Patienten. Der Anfang des Zeitstrahls stellt den Zeitpunkt der Diagnosestellung dar. Die Abstände zwischen den senkrechten Strichen auf dem Zeitstrahl messen Zeiträume von einem Jahr ab. Die Kreise stellen Visiten dar, bei denen folgende Befunde erhoben wurden:

- Symptome (Fieber, Serositis) und erhöhte Entzündungsparameter (CRP > 5 mg/l und/oder SAA > 10 mg/l)
- ◐ Symptome und normwertige Entzündungsparameter
- ◑ Keine Symptome und erhöhte Entzündungsparameter
- Keine Symptome und normwertige Entzündungsparameter

Die Symptome beziehen sich auf den Zeitraum von der letzten Visite bis zur aktuellen Visite. Die Blutabnahme zur Erhebung der Entzündungsparameter findet am Tag der aktuellen Visite statt.

Die rote Linie unterhalb der Zeitleiste illustriert den Zeitraum der Colchizineinnahme und ihre Dicke die Colchizindosis. Eine Dicke von 1,5 pt steht für eine Colchizindosis von 0,5 mg/Tag, eine Dicke von 3 pt für 1 mg/Tag, eine Dicke von 4,5 pt für 1,5 mg/Tag und eine Dicke von 6 pt für eine Dosis von 2 mg/Tag.

Die Ziffern zum Zeitpunkt des Absetzens kodieren den Grund des Absetzens: 1: Ärztlich befürworteter Absetzversuch; 2: Eigenständiges Absetzen; 3: Grund für das Absetzen unbekannt.

### 5.3.2 Erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizinthherapie bei Diagnosestellung

Zur Untersuchung der Frage, ob es Merkmale gibt, anhand derer sich die später erfolgreichen Absetzer schon bei Diagnosestellung von den Heterozygoten unterscheiden, bei denen das Colchizin nicht abgesetzt wurde beziehungsweise die abgesetzt haben, aber Colchizin wieder

angesetzt haben, wurden die Charakteristika dieser beiden Gruppen miteinander verglichen. Die Gruppe der erfolgreichen Absetzer umfasst die 8 erfolgreichen Absetzer und wird im Folgenden Gruppe 0/1<sup>erfolgreich</sup> genannt. Die Absetzer, die Colchizin wieder angesetzt haben (n = 4) und die Heterozygoten, die Colchizin nicht abgesetzt haben (n = 92) bilden zusammen eine Gruppe von 96 Patienten, die im Folgenden Gruppe 0/1<sup>Colchizin</sup> genannt wird. 16 heterozygote Patienten der Stichprobe haben nie Colchizin bekommen und bei 4 Patienten liegt kein Therapieblatt vor. Diese werden folglich nicht in die Berechnungen miteingeschlossen.

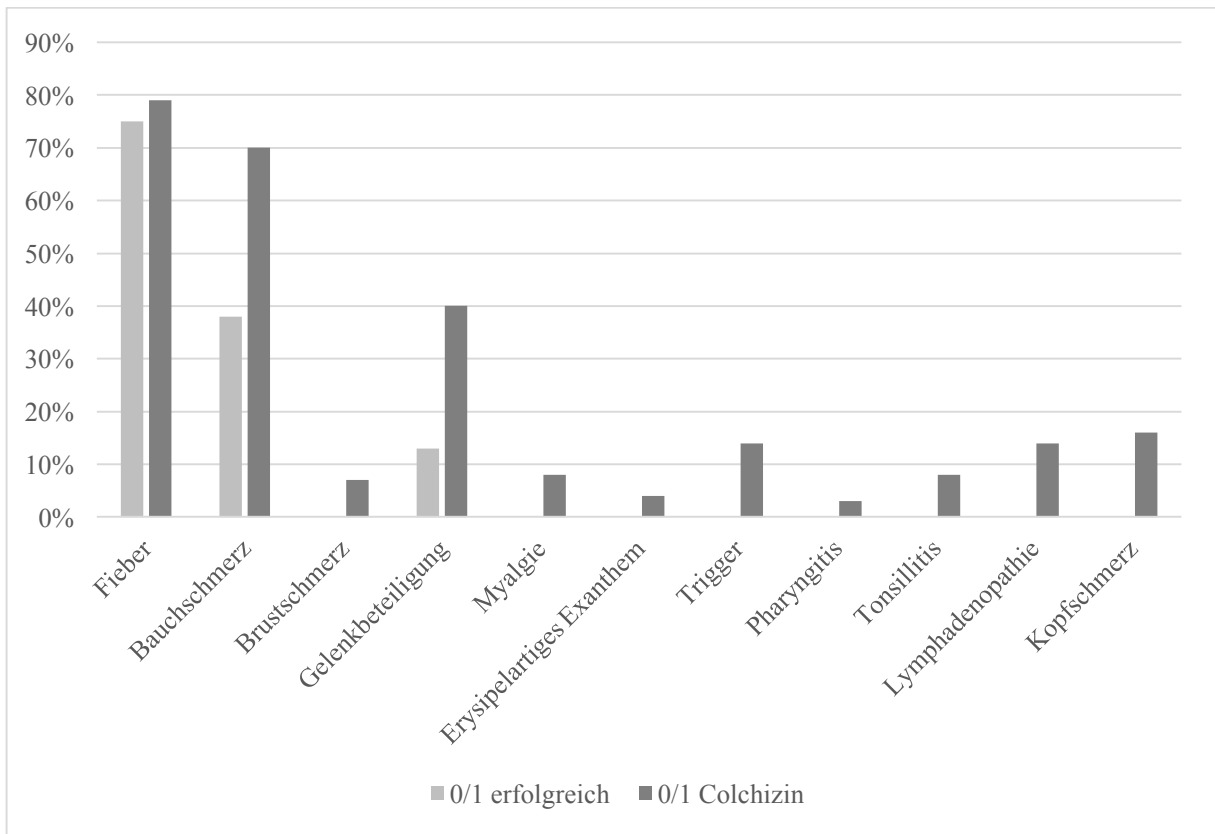
Rein deskriptiv zeigt sich mit durchschnittlich 6,1 Jahren (SD = 3,2) ein höheres Alter bei Symptombeginn in der Gruppe 0/1<sup>erfolgreich</sup> im Vergleich zu einem mittleren Alter von 3,9 Jahren (SD = 3,6) in der Gruppe 0/1<sup>Colchizin</sup>. Auf der Symptomebene (siehe Abbildung 16) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, doch fällt auf, dass sich die Gruppe 0/1<sup>erfolgreich</sup> im Vergleich zur Gruppe 0/1<sup>Colchizin</sup> symptomärmer präsentiert (Fieber: 75,0% vs. 79,2%; Bauchschmerz: 37,5% vs. 69,8%; Brustschmerz: 0,0% vs. 7,3%; Gelenksbeschwerden 12,5% vs. 38,5%). Während aufgrund geringer Fallzahlen über die Unterschiede bezüglich der meisten Entzündungsparameter keine validen Aussagen getroffen werden können, zeigt sich beim CRP mit einem Wert von durchschnittlich 4,6 mg/l (SD = 3,7) in der Gruppe 0/1<sup>erfolgreich</sup> im Vergleich zu einem mittleren Wert von 22,8 mg/l (SD = 37,4) in der Gruppe 0/1<sup>Colchizin</sup> deskriptiv ein niedrigeres Entzündungslevel.

	0/1 <sup>erfolgreich</sup> n = 8	0/1 <sup>Colchizin</sup> n = 96	p-Wert
Männliches Geschlecht	n = 5 62,5%	n = 61 63,5%	<sup>1</sup> p = 1,000
Alter bei Symptombeginn in Jahren	$\bar{x}$ = 6,1 SD = 3,2 Md = 4,4 Min-Max = 3,3-11,3 (N = 7)	$\bar{x}$ = 3,9 SD = 3,6 Md = 3,1 Min-Max = 0,02-16,2 (N = 93)	<sup>3</sup> p = 0,129
Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung in Jahren	$\bar{x}$ = 1,6 SD = 1,6 Md = 1,0 Min-Max = 0,03-4,4 (N = 7)	$\bar{x}$ = 2,6 SD = 4,1 Md = 1,4 Min-Max = 0,0-23,0 (N = 93)	<sup>2</sup> p = 0,656
Alter bei Diagnosestellung in Jahren	$\bar{x}$ = 7,2 SD = 3,9 Md = 6,2 Min-Max = 3,7-14,3	$\bar{x}$ = 6,4 SD = 5,4 Md = 4,9 Min-Max = 1,3-38,7	<sup>2</sup> p = 0,317
Positive Familienanamnese	n = 5 62,5%	n = 50 52,1%	<sup>1</sup> p = 0,719
Anzahl bisheriger Fieberepisoden	$\bar{x}$ = 6,00 SD = - (N = 1)	$\bar{x}$ = 5,4 SD = 1,3 Md = 6,0 Min-Max = 1,0-6,0 (N = 37)	-
Dauer der Fieberepisoden in Tagen	$\bar{x}$ = 4,5 SD = 2,1 Md = 4,5 Min-Max = 3,0-6,0 (N = 2)	$\bar{x}$ = 4,0 SD = 3,7 Md = 3,0 Min-Max = 1,0-30,0 (N = 65)	<sup>2</sup> p = 0,463
Z.n. Appendektomie	n = 0 0,0%	n = 4 4,2%	<sup>1</sup> p = 1,000
Fieber	n = 6 75,0%	n = 76 79,2%	<sup>1</sup> p = 0,675
Bauchschmerz (Bauchschmerz und/oder Peritonitis)	n = 3 37,5%	n = 67 69,8%	<sup>1</sup> p = 0,110
Brustschmerz (Brustschmerz und/oder Pleuritis)	n = 0 0,0%	n = 7 7,3%	<sup>1</sup> p = 1,000

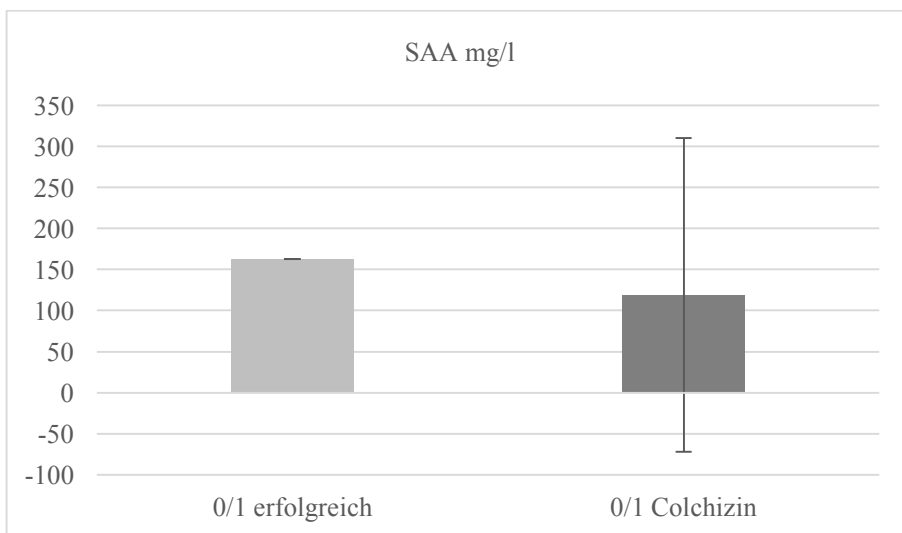
Gelenkbeteiligung (Arthralgie und/oder Arthritis)	n = 1 12,5%	n = 37 38,5%	<sup>1</sup> p = 0,253
Myalgie	n = 0 0,0%	n = 8 8,3%	<sup>1</sup> p = 1,000
Erysipelartiges Exanthem	n = 0 0,0%	n = 4 4,2%	<sup>1</sup> p = 1,000
Trigger	n = 0 0,0%	n = 13 13,5%	<sup>1</sup> p = 0,591
Perikarditis	n = 0 0,0%	n = 0 0,0%	-
Pharyngitis	n = 0 0,0%	n = 3 3,1%	<sup>1</sup> p = 1,000
Tonsillitis	n = 0 0,0%	n = 8 8,3%	<sup>1</sup> p = 1,000
Lymphadenopathie	n = 0 0,0%	n = 13 13,5%	<sup>1</sup> p = 0,591
Kopfschmerz	n = 0 0,0%	n = 16 16,7%	<sup>1</sup> p = 0,353
Leukozyten/nl (8-12/nl)	$\bar{x}$ = 8,2 SD = 1,7 Md = 8,2 Min-Max = 5,7-11,5	$\bar{x}$ = 9,2 SD = 3,5 Md = 8,3 Min-Max = 4,0-21,1 (N = 67)	<sup>3</sup> p = 0,211
SAA mg/l (<10 mg/l)	$\bar{x}$ = 163,0 SD = - (N = 1)	$\bar{x}$ = 119,4 SD = 190,5 Md = 14 Min-Max = 0,1-726 (N = 25)	-
CRP mg/l (<5 mg/l)	$\bar{x}$ = 4,6 SD = 3,7 Md = 4,0 Min-Max = 1,0-10,4 (N = 7)	$\bar{x}$ = 22,8 SD = 37,4 Md = 5,0 Min-Max = 0,0-140,0 (N = 69)	<sup>2</sup> p = 0,780
BSG mm/h (1. Stunde) (<10 mm/h)	$\bar{x}$ = 14,0 SD = - (N = 1)	$\bar{x}$ = 24,5 SD = 22,9 Md = 15,0 Min-Max = 3,0-105,0 (N = 53)	-

S100A12 ng/ml (<140 ng/ml)	-  (N = 0)	$\bar{x} = 184,4$ SD = 222,4 Md = 109,5 Min-Max = 36,0-700,0 (N = 8)	-
S100A8/A9 ng/ml	-  (N = 0)	$\bar{x} = 1504,1$ SD = 2196,5 Md = 705 Min-Max = 3,0-6710,0 (N = 8)	-

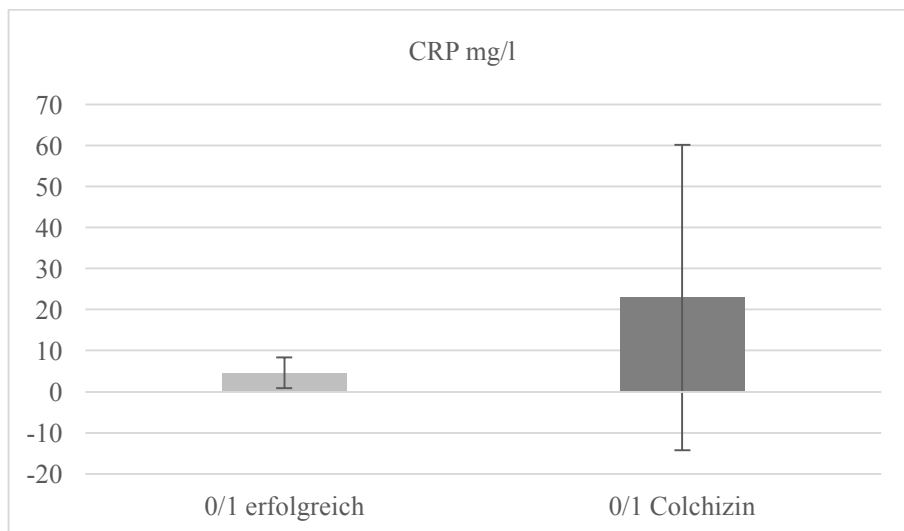
**Tabelle 25:** Charakteristika bei Diagnosestellung- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Gruppe 0/1<sup>erfolgreich</sup>: erfolgreiche Absetzer (n = 8); Gruppe 0/1<sup>Colchizin</sup>: Heterozygote Patienten, die Colchizin nie abgesetzt haben beziehungsweise Colchizin nach dem Absetzen wieder angesetzt haben (n = 96). <sup>1</sup>: Fishers exakter Test; <sup>2</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test; <sup>3</sup>Welch-Test. Wenn es fehlende Werte in der Gruppe gibt, ist die Zahl der in die Berechnung eingegangenen Werte in Klammern vermerkt (N). Ansonsten kann davon ausgegangen werden, dass für jeden Patienten der Stichprobe ein Wert vorliegt. Bei nominalskalierten Merkmalen ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%) angegeben. Für intervallskalierte Merkmale sind als Maße der zentralen Tendenz der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und der Median (Md) angegeben und als Maße der Streuung die Standardabweichung (SD) und der kleinste und der größte Wert der Verteilung (Min-Max). Laborparameter mit Angabe von Referenzwerten (Quellen siehe Tabelle 13).



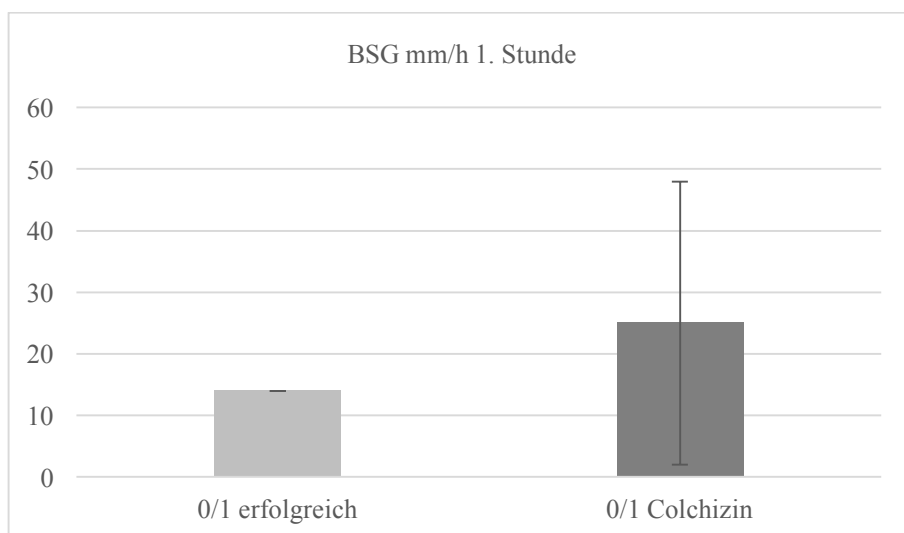
**Abbildung 16:** Charakteristika bei Diagnosestellung- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Angabe von relativen Häufigkeiten.



**Abbildung 17:** SAA-Wert bei Diagnosestellung- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 18:** CRP-Wert bei Diagnosestellung- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 19:** BSG bei Diagnosestellung- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.

### 5.3.3 Erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie im Verlauf

Tabelle 26 zeigt die Charakteristika der Gruppe 0/1<sup>erfolgreich</sup> und der Gruppe 0/1<sup>Colchizin</sup> über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg. Da 5 Patienten nach der Diagnosestellung nicht mehr zur Visite kommen, verkleinert sich die Gruppengröße der Gruppe 0/1<sup>Colchizin</sup> auf n = 91 Patienten. Bis auf den Unterschied in der Häufigkeit von Bauchschmerzen, die mit 0,70 Mal/Jahr (SD = 0,78) in der Gruppe 0/1<sup>Colchizin</sup> signifikant häufiger auftreten als in der Gruppe 0/1<sup>erfolgreich</sup> mit 0,27 Mal/Jahr (SD = 0,36; p = 0,014\*), wird kein Unterschied in der Symptommhäufigkeit zwischen den Gruppen signifikant.

Dennoch zeigt sich rein deskriptiv sowohl bezüglich der Symptome wie beispielsweise Fieber (0,41 Mal/Jahr (SD = 0,39) vs. 0,95 Mal/Jahr (SD = 1,29)) und Gelenkbeteiligung (0,19 Mal/Jahr



(SD = 0,38) vs. 0,71 Mal/Jahr (SD = 1,17)) sowie der Entzündungsparameter (zum Beispiel CRP: 4,5 mg/l (SD = 5,2) vs. 7,9 mg/l (SD = 12,4); SAA: 18,0 mg/l (SD = 25,3) vs. 43,9 mg/l (SD = 82,6); S100A12: 110,0 ng/ml (SD = 56,6) vs. 3435,8 ng/ml (SD = 12791,2)) eine vergleichsweise höhere Krankheitsaktivität der Colchizingruppe gegenüber den erfolgreichen Absetzern.

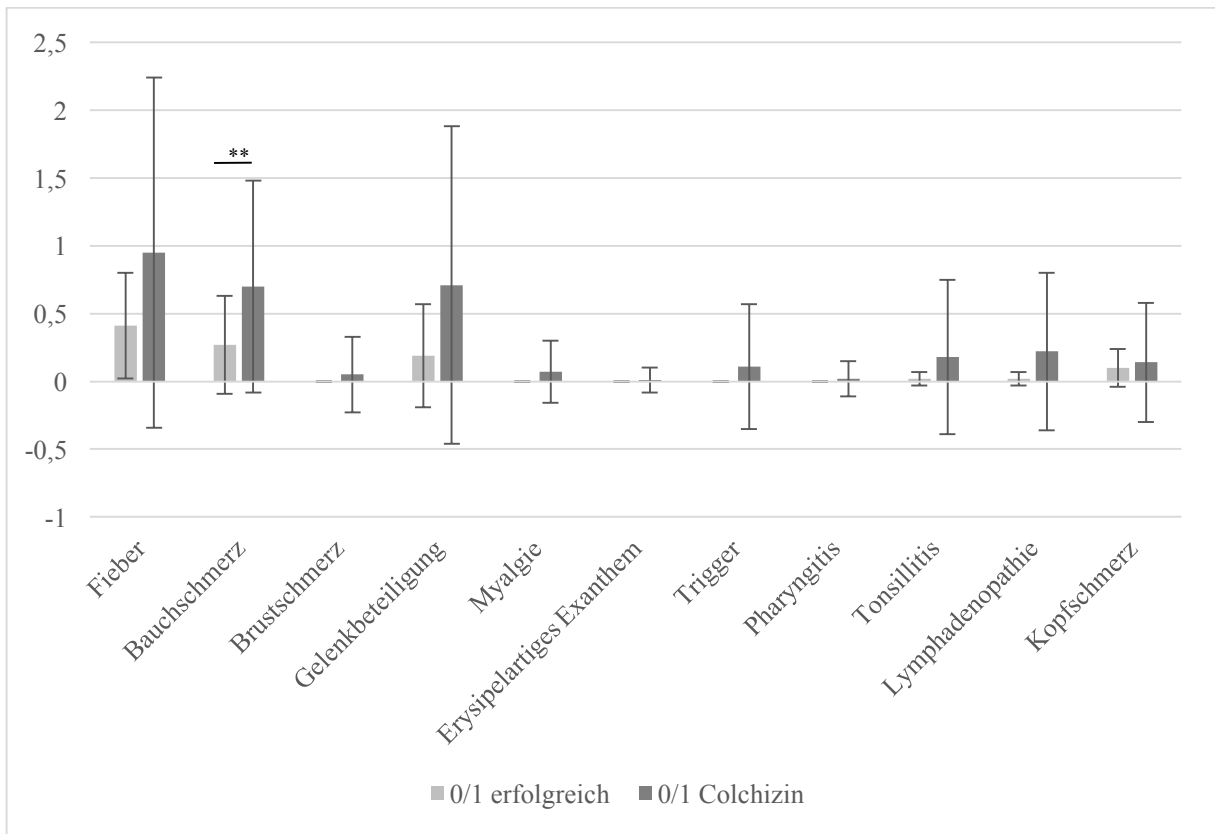
Signifikante Unterschiede hingegen zeigen sich bei der Menge des im Verlauf applizierten Colchizins: Die Gruppe der erfolgreichen Absetzer erhält vor dem Absetzen im Mittel eine Dosis von 0,5 mg/Tag (SD = 0,3), während Nichtabsetzer im Mittel eine Dosis von 0,8 mg/Tag erhalten (SD = 0,5;  $p = 0,017^*$ ). Auch bei Kontrolle des Alters erweist sich der Unterschied in der applizierten Colchizinmenge als signifikant (0,05 (SD = 0,02) vs. 0,11 (SD = 0,06);  $p = 0,000^{***}$ ).

	Gruppe 0/1 <sup>erfolgreich</sup> n = 8	Gruppe 0/1 <sup>Colchizin</sup> n = 91	p-Wert
Dauer der Fieberepisoden in Tagen	$\bar{x} = 2,1$ SD = 0,9 Md = 2,0 Min-Max = 1,0-3,5 (N = 7)	$\bar{x} = 2,9$ SD = 2,2 Md = 2,2 Min-Max = 1,0-15,5 (N = 58)	<sup>2</sup> p = 0,235
Fieber/ Jahr	$\bar{x} = 0,41$ SD = 0,39 Md = 0,32 Min-Max = 0,00-1,27	$\bar{x} = 0,95$ SD = 1,29 Md = 0,60 Min-Max = 0,00-7,20	<sup>2</sup> p = 0,245
Bauchschmerz/Jahr (Bauchschmerz und/oder Peritonitis)	$\bar{x} = 0,27$ SD = 0,36 Md = 0,12 Min-Max = 0,00-1,01	$\bar{x} = 0,70$ SD = 0,78 Md = 0,53 Min-Max = 0,00-3,73	<sup>3</sup> p = 0,014*
Brustschmerz/Jahr (Brustschmerz und/oder Pleuritis)	$\bar{x} = 0,00$ SD = 0,00 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,00	$\bar{x} = 0,05$ SD = 0,28 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-2,40	<sup>2</sup> p = 0,419
Gelenkbeteiligung/Jahr (Arthralgie und/oder Arthritis)	$\bar{x} = 0,19$ SD = 0,38 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-1,10	$\bar{x} = 0,71$ SD = 1,17 Md = 0,32 Min-Max = 0,00-7,20	<sup>2</sup> p = 0,101
Myalgie/Jahr	$\bar{x} = 0,00$ SD = 0,00 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,00	$\bar{x} = 0,07$ SD = 0,23 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-1,40	<sup>2</sup> p = 0,277
Erysipelartiges Exanthem/Jahr	$\bar{x} = 0,00$ SD = 0,00 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,00	$\bar{x} = 0,01$ SD = 0,09 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,90	<sup>2</sup> p = 0,767
Trigger/Jahr	$\bar{x} = 0,00$ SD = 0,00 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,00	$\bar{x} = 0,11$ SD = 0,46 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-4,01	<sup>2</sup> p = 0,235
Perikarditis/Jahr	$\bar{x} = 0,00$ SD = 0,00 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,00	$\bar{x} = 0,01$ SD = 0,06 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,54	<sup>2</sup> p = 0,767

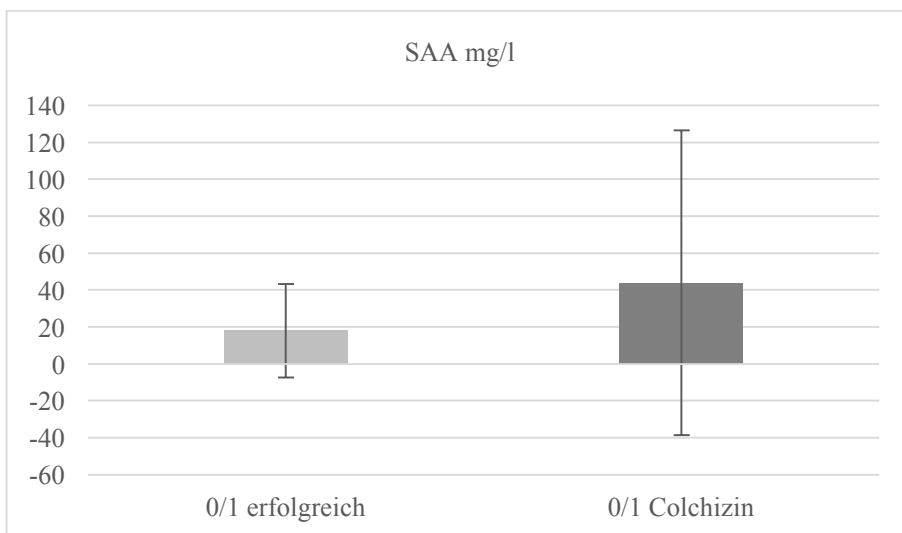
Pharyngitis/Jahr	$\bar{x} = 0,00$ SD = 0,00 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,00	$\bar{x} = 0,02$ SD = 0,13 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,91	<sup>2</sup> p = 0,673
Tonsillitis/Jahr	$\bar{x} = 0,02$ SD = 0,05 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,13	$\bar{x} = 0,18$ SD = 0,57 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-3,60	<sup>2</sup> p = 0,618
Lymphadenopathie/Jahr	$\bar{x} = 0,02$ SD = 0,05 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,13	$\bar{x} = 0,22$ SD = 0,58 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-3,51	<sup>2</sup> p = 0,475
Kopfschmerz/Jahr	$\bar{x} = 0,10$ SD = 0,14 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-0,28	$\bar{x} = 0,14$ SD = 0,44 Md = 0,00 Min-Max = 0,00-3,60	<sup>2</sup> p = 0,629
Leukozyten/nl (8-12/nl)	$\bar{x} = 8,2$ SD = 1,5 Md = 8,3 Min-Max = 5,7-10,3	$\bar{x} = 7,9$ SD = 2,1 Md = 7,8 Min-Max = 4,5-15,8 (N = 87)	<sup>2</sup> p = 0,414
SAA mg/l (<10 mg/l)	$\bar{x} = 18,0$ SD = 25,3 Md = 6,8 Min-Max = 1,1-70,4 (N = 7)	$\bar{x} = 43,9$ SD = 82,6 Md = 5,4 Min-Max = 0,1-484,0 (N = 67)	<sup>2</sup> p = 0,832
CRP mg/l (<5 mg/l)	$\bar{x} = 4,5$ SD = 5,2 Md = 2,4 Min-Max = 0,0-15,1	$\bar{x} = 7,9$ SD = 12,4 Md = 2,1 Min-Max = 0,0-69,0 (N = 88)	<sup>2</sup> p = 0,863
BSG mm/h (1. Stunde) (<10 mm/h)	$\bar{x} = 14,0$ SD = 8,0 Md = 14,8 Min-Max = 5,4-21,0 (N = 4)	$\bar{x} = 14,8$ SD = 11,5 Md = 10,0 Min-Max = 2,0-47,0 (N = 76)	<sup>3</sup> p = 0,852

S100A12 ng/ml (<140 ng/ml)	$\bar{x}$ = 110,0 SD = 56,6 Md = 110,0 Min-Max = 70,0-150,0 (N = 2)	$\bar{x}$ = 3435,8 SD = 12791,2 Md = 100,0 Min-Max = 17,5-59510,0 (N = 37)	<sup>2</sup> p = 0,975
S100A8/A9 ng/ml	$\bar{x}$ = 330,0 SD = 141,4 Md = 330,0 Min-Max = 230,0-430,0 (N = 2)	$\bar{x}$ = 23177,3 SD = 83359,5 Md = 786,3 Min-Max = 150,0-392435,0 (N = 26)	<sup>2</sup> p = 0,074
Visiten pro Jahr	$\bar{x}$ = 1,5 SD = 0,5 Md = 1,5 Min-Max = 0,8-2,3	$\bar{x}$ = 2,3 SD = 1,5 Md = 2,0 Min-Max = 0,09-9,00 (N = 91)	<sup>2</sup> p = 0,114
Colchizindosis im Verlauf in mg/Tag	$\bar{x}$ = 0,5 SD = 0,3 Md = 0,4 Min-Max = 0,2-1,1 (N = 8)	$\bar{x}$ = 0,8 SD = 0,5 Md = 0,7 Min-Max = 0,1-2,1 (N = 91)	<sup>3</sup> p = 0,017*
Colchizindosis im Verlauf relativiert am Alter	$\bar{x}$ = 0,05 SD = 0,02 Md = 0,05 Min-Max = 0,03-0,08	$\bar{x}$ = 0,11 SD = 0,06 Md = 0,11 Min-Max = 0,01-0,31 (N = 91)	<sup>3</sup> p = 0,000***

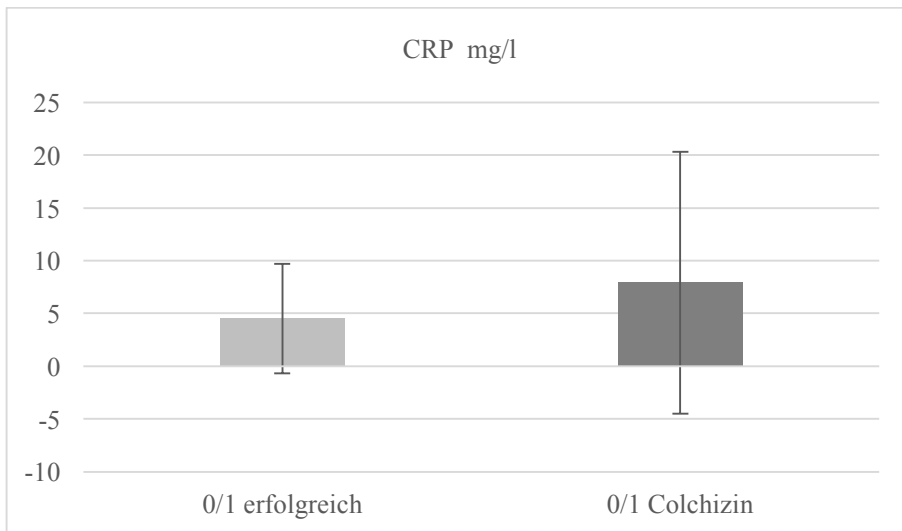
**Tabelle 26:** Charakteristika im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Gruppe 0/1<sup>erfolgreich</sup>: erfolgreiche Absetzer (n = 8); Gruppe 0/1<sup>Colchizin</sup>: Heterozygote Patienten, die Colchizin nie abgesetzt haben beziehungsweise Colchizin nach dem Absetzen wieder angesetzt haben (n = 91). <sup>2</sup>: Mann-Whitney-U-Test <sup>3</sup>: Welch-Test. Angabe der Häufigkeit der Symptome pro Jahr. Colchizindosis und Laborparameter gemittelt über den Verlauf. Für intervallskalierte Merkmale sind als Maße der zentralen Tendenz der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und der Median (Md) angegeben und als Maße der Streuung die Standardabweichung (SD) und der kleinste und der größte Wert der Verteilung (Min-Max). Laborparametern mit Angabe von Referenzwerten (Quellen siehe Tabelle 13).



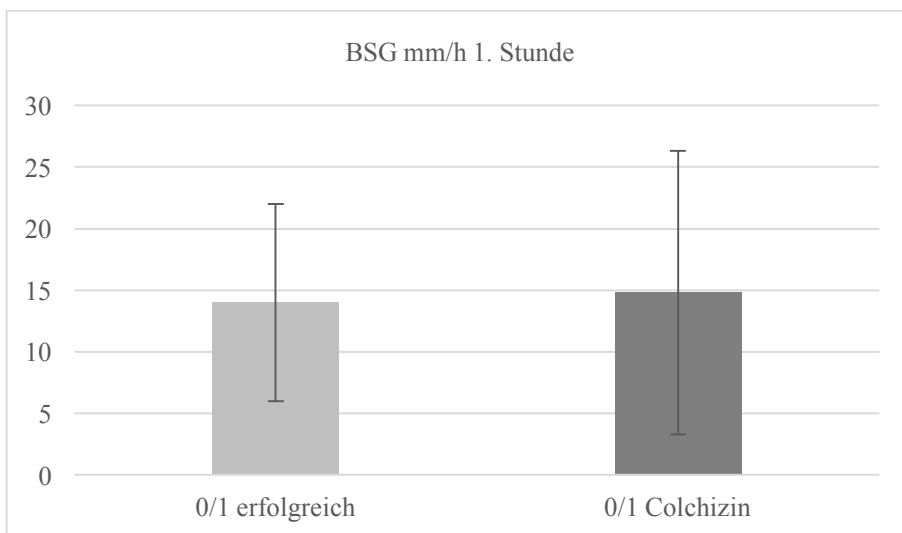
**Abbildung 20:** Charakteristika im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



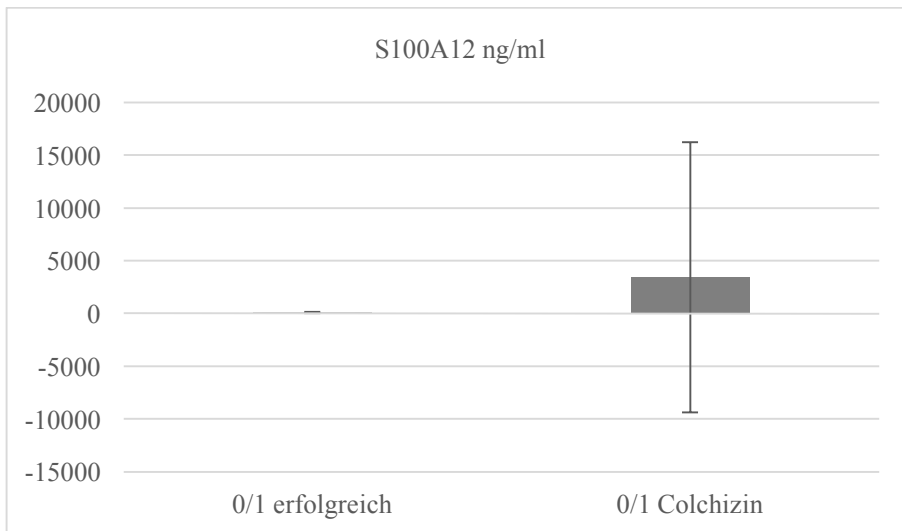
**Abbildung 21:** SAA-Wert im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



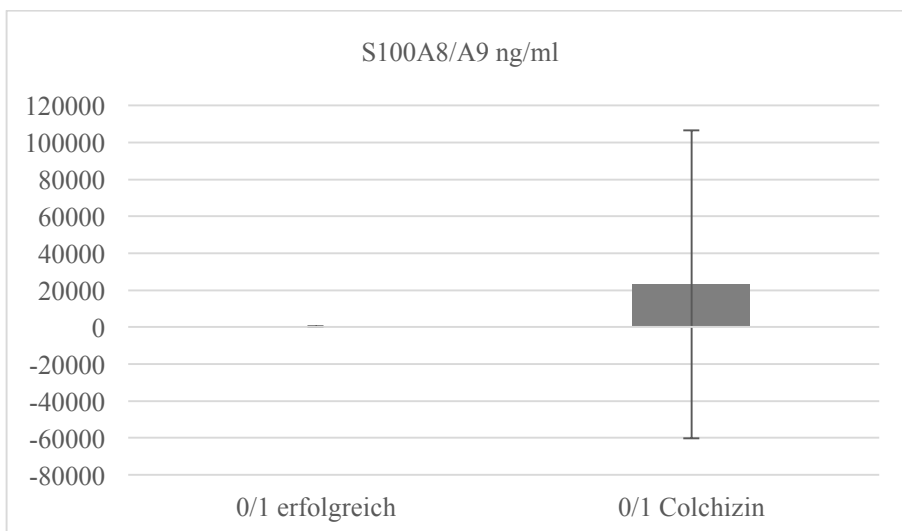
**Abbildung 22:** CRP-Wert im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



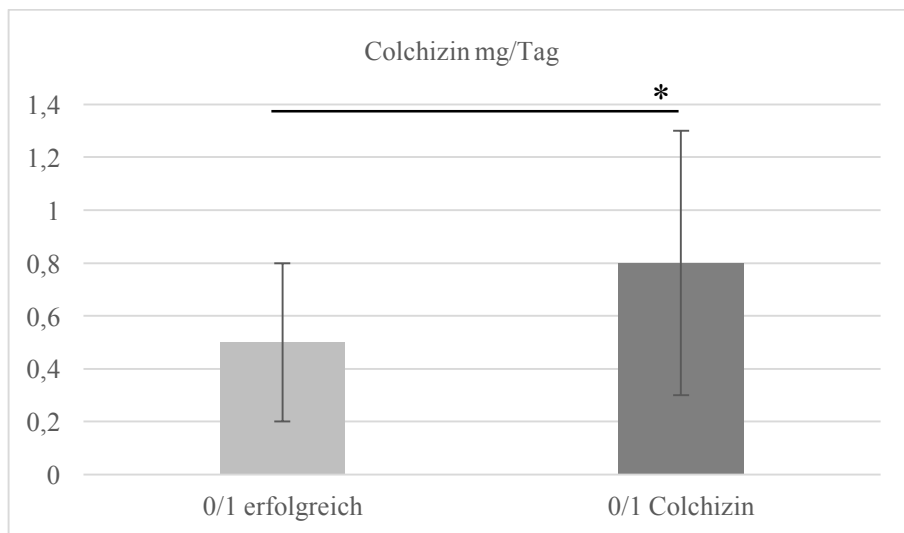
**Abbildung 23:** BSG im Verlauf erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 24:** S100A12-Wert im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 25:** S100A8/A9-Wert im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.



**Abbildung 26:** Colchizindosis im Verlauf- erfolgreiche Absetzer vs. Heterozygote mit Colchizintherapie. Darstellung des Mittelwerts. Die Standardabweichung ist als Fehlerbalken dargestellt.

## 6. Diskussion

Seit der Entdeckung des *MEFV*-Gens im Jahr 1997 besteht die Möglichkeit, die Diagnostik des FMF durch eine molekulargenetische Untersuchung zu ergänzen [2, 3]. Der Genotyp des FMF kann bezüglich der Anzahl betroffener Allele und der Position der Mutation differieren [28, 29, 41]. Studien zeigen, dass unterschiedliche Genotypen mit unterschiedlichen Phänotypen einhergehen, insbesondere im Hinblick auf den Schweregrad der Erkrankung [28, 34, 58, 68]. Darüber hinaus wird die Existenz eines heterozygoten Phänotyps diskutiert, der nur vorübergehend die Symptome eines FMF zeigt und folglich nur temporär eine Colchizinbehandlung benötigt [19, 100, 107]. Dennoch gilt für jeden FMF-Patienten bislang die Empfehlung einer lebenslangen Colchizintherapie [91].

Die vorliegende Studie ist zum einen die bislang erste Studie, die den Einfluss der Anzahl betroffener Allele im *MEFV*-Gen in Kombination mit dem Einfluss der Anzahl an HRM auf den Phänotyp des FMF an einer Stichprobe von klinisch diagnostizierten FMF-Patienten einschließlich genetisch negativer FMF-Patienten untersucht. Zum anderen ist sie eine der wenigen bislang durchgeführten Studien, die prüft, ob heterozygote Patienten, die Colchizin nach einer Phase klinischer Stabilität absetzen, klinisch stabil bleiben oder es zu einer Rekurrenz von Symptomen und der Notwendigkeit der Wiederaufnahme einer Colchizintherapie kommt. Darüber hinaus wird durch einen Vergleich von erfolgreichen heterozygoten Absetzern und Heterozygoten, die Colchizin nicht beziehungsweise nicht erfolgreich abgesetzt haben, versucht, Merkmale zu identifizieren, welche beide Gruppen bereits bei Diagnosestellung voneinander unterscheiden. Dies ermöglicht, bereits bei Diagnosestellung einen Hinweis darauf zu bekommen, bei welchen Patienten im Verlauf ein Absetzen von Colchizin mit höherer Wahrscheinlichkeit erfolgreich ist.



Die Gesamtstichprobe an FMF-Patienten in vorliegender Studie erweist sich als repräsentativ. Mit einem Anteil von circa einem Drittel heterozygoten und circa Zweidritteln kombiniert heterozygoten beziehungsweise homozygoten Patienten, ist lediglich der Anteil der genetisch negativen Patienten mit 3% niedriger als in bisherigen Studien, zum Beispiel bei Ozturk et al. mit 10% oder Toplak et al. mit 8% [1, 28]. Auch die Verteilung der Mutationen mit M694V, V726A, M694I und E148Q als den häufigsten in der Stichprobe identifizierten Mutationen deckt sich mit Ergebnissen bisheriger Analysen [41]. FMF-typisch beginnen die Symptome im Schnitt in einem Alter von 4,3 Jahren (SD = 3,9) [13, 27]. Die Inflammationsparameter SAA ( $\bar{x}$  = 207,8 mg/l; SD = 340,7), CRP ( $\bar{x}$  = 36,9 mg/l; SD = 62,5), BSG ( $\bar{x}$  = 28,9 mm/h; SD = 24,5), S100A12 ( $\bar{x}$  = 10133,8 ng/ml; SD = 20892) und S100A8/A9 ( $\bar{x}$  = 11376,9 ng/ml; SD = 18662,6) sind bei Diagnosestellung relevant erhöht, während die durchschnittliche Leukozytenzahl ( $\bar{x}$  = 9,0/nl; SD = 3,5) im Normbereich liegt. Diese Ergebnisse decken sich mit Befunden vorheriger Studien zu Inflammationsparametern bei FMF und die durchschnittliche Höhe der Parameter liegt im Vergleich im mittleren Bereich [33, 76]. Fieber (76,2%), Bauchschmerz (70,8%), Gelenksbeschwerden (36,4%) und Brustschmerz (11,5%) stellen in vorliegender Stichprobe die häufigsten Krankheitsmanifestationen bei Diagnosestellung dar. Dies stimmt einerseits mit Beschreibungen des typischen FMF-Phänotyps überein, andererseits sind die Häufigkeitsangaben relativ niedrig [5, 42]. Dies kann dadurch erklärt werden, dass es sich bei vorliegender Studie um eine Registerstudie handelt und erfahrungsgemäß die Daten in Registern zum Teil unvollständig sind. Es fällt auf, dass weitere typische FMF-Manifestationen wie Myalgien (6,6%) und das erysipelartige Exanthem (1,4%) nur selten angegeben werden, während eher untypische Symptome wie Kopfschmerz (11,5%), Lymphadenopathie (10,0%) und Tonsillitis (6,0%) vergleichsweise häufig berichtet werden. Neben der Unvollständigkeit von Registerdaten wäre hierfür eine Erklärung, dass sich unter den mit FMF diagnostizierten Patienten im Register auch einige Patienten mit anderen autoinflammatorischen Erkrankungen befinden, zum Beispiel Patienten mit einem PFAPA-Syndrom, das mit periodischem Fieber, aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und zervikaler Lymphadenopathie einhergeht. Auf die Herausforderung der Differentialdiagnose periodischer Fiebersyndrome wird im Weiteren noch eingegangen.

## 6.1 Gen-Dosis-Effekt

In der aktuellen Forschung zum FMF wird ein Gen-Dosis-Effekt postuliert, der besagt, dass mit einer steigenden Anzahl betroffener Allele im *MEFV*-Gen eine stärkere Krankheitsausprägung beim FMF-Patienten zu beobachten ist [28, 34, 99]. Des Weiteren besteht die Annahme, dass Mutationen an bestimmten Positionen, sogenannte HRM, mit einem schwerer ausgeprägten

Phänotyp einhergehen als andere Mutationen [41]. Studien weisen darauf hin, dass auch im Bezug auf die Position der Mutation ein Gen-Dosis-Effekt angenommen werden kann, das heißt eine höhere Anzahl an HRM mit einer stärkeren Krankheitsaktivität einhergeht [28, 105]. Das Wissen um Zusammenhänge zwischen dem Genotyp und Phänotyp ermöglicht es, anhand des genetischen Befunds eine Prognose über den Krankheitsverlauf stellen zu können. In vorliegender Studie wurde der Effekt der Anzahl betroffener Allele allein und in Kombination mit dem Einfluss der Anzahl an HRM auf den Phänotyp untersucht.

Es bestand die Erwartung, dass gemäß dem Gen-Dosis-Effekt bei steigender Anzahl betroffener Allele und HRM systematisch mehr Symptome bei Diagnosestellung berichtet werden, ein höheres Inflammationslevel bei Diagnosestellung vorliegt und eine höhere Colchizindosis im Verlauf benötigt wird.

Auf der Symptomebene zeigen sich bei Diagnosestellung erwartungskonträr zwischen den Gruppen wenige signifikante Unterschiede. Von den Kardinalsymptomen Fieber, Bauch-, Brust- und Gelenkschmerzen wird Fieber zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in vergleichbarer Häufigkeit von Patienten der verschiedenen Gruppen beklagt. Bauch- und Gelenkschmerzen zeigen eine tendenziell ansteigende Häufigkeit von genetisch negativen Patienten hin zu Patienten mit zwei HRM, wobei die Gruppenunterschiede keine Signifikanz erreichen. Lediglich Brustschmerzen werden signifikant häufiger von Patienten mit zwei betroffenen Allelen im Vergleich zu Patienten mit einem betroffenen Allel benannt. Die Symptome Myalgie und Kopfschmerz sowie die Angabe von Triggern als Auslöser einer Attacke sind umso seltener, je mehr betroffene Allele beziehungsweise HRM vorliegen beziehungsweise umso häufiger, je weniger betroffene Allele und HRM vorliegen mit dem höchsten Vorkommen unter den genetisch negativen Patienten, wobei auch hier keiner dieser Unterschiede Signifikanz erreicht. Die Pharyngitis tritt signifikant häufiger bei Patienten mit einer Mutation auf als bei Patienten mit zwei Mutationen; die Tonsillitis tritt signifikant häufiger bei Patienten mit einer NHRM auf als bei Patienten mit zwei HRM. Darüber hinaus berichten Patienten mit einer Mutation über signifikant längere Fieberepisoden als Patienten mit zwei Mutationen. Beim Vergleich der 6 Gruppen zeigt sich, dass insbesondere bei Patienten mit einer NHRM das Fieber während einer Attacke mit einer mittleren Dauer von 5 Tagen (SD = 4,4) signifikant länger anhält als in den anderen Gruppen. Bemerkenswert ist das mit 7,9 Jahren (SD = 7,3) fast doppelt so hohe mittlere Alter bei Symptombeginn in der Gruppe der genetisch negativen Patienten im Vergleich zu den Patienten mit einer oder zwei Mutationen mit 4,3 (SD = 3,8) beziehungsweise 4,1 Jahren (SD = 3,6). Das deskriptiv niedrigste Alter bei Symptombeginn weisen mit 3,4 Jahren (SD = 2,5) die Patienten mit zwei HRM auf. Auch dauert es bei den genetisch negativen Patienten mit 5,2 Jahren (SD = 6,4)

im Vergleich zu 2,4 Jahren (SD = 3,7) bei Patienten mit einer Mutation beziehungsweise 3,1 Jahren (SD = 4,5) bei Patienten mit zwei Mutationen deutlich länger, bis nach dem Beginn der Symptome die Diagnose gestellt wird. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ohne einen untermauernden genetischen Befund die Diagnose FMF von Ärzten nur zurückhaltend gestellt wird. Dass die deskriptiv zum Teil deutlichen Unterschiede zwischen der Gruppe der genetisch negativen Patienten und den übrigen Gruppen nicht signifikant werden, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die geringe Stichprobengröße dieser Untergruppe und die damit verbundene niedrige Teststärke des statistischen Tests zurückgeführt werden [113].

Die Ergebnisse vorliegender Studie auf Ebene der Symptome decken sich zum Teil mit denen bisheriger Studien. Hentgen et al. verglichen eine Stichprobe heterozygoter (n = 18) und homozygoter beziehungsweise kombiniert heterozygoter Patienten (n = 25) miteinander und stellten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prävalenz von Fieber, Bauch-, Brust- Gelenkschmerzen und erysipelartigen Exanthenen zwischen den beiden Gruppen fest, aber eine signifikant häufigere Angabe von Triggern und Tonsillitis bei den heterozygoten Patienten. Demgegenüber wird in vorliegender Studie Brustschmerz signifikant häufiger von Patienten mit zwei Mutationen als von Patienten mit einer Mutation benannt. Die Angabe von Triggern und Tonsillitis ist auch in vorliegender Studie deskriptiv stärker mit dem Vorliegen einer Mutation statt zwei Mutationen assoziiert, wobei nur der Unterschied bezüglich der Tonsillitis zwischen dem Vorliegen einer NHRM und dem Vorliegen von zwei HRM im 6-Gruppen-Vergleich statistische Signifikanz erreicht.

Im Einklang mit vorliegenden Ergebnissen stellten Ozturk et al., die 364 türkische pädiatrische FMF-Patienten mit einer und zwei Mutationen im *MEFV*-Gen miteinander verglichen, ebenfalls ein signifikant häufigeres Auftreten von Brustschmerzen bei Patienten mit zwei Mutationen im Vergleich zu Patienten mit einer Mutation fest. Darüber hinaus beklagten Patienten mit zwei Mutationen in der Studie von Ozturk et al. signifikant häufiger Fieber, Bauchschmerzen und Gelenkbeschwerden als Patienten mit einer Mutation und waren jünger bei Symptombeginn, während in vorliegender Studie zwar die gleiche Tendenz beobachtet werden kann, allerdings ohne dass die Unterschiede statistische Signifikanz erreichen. Myalgien wurden bei Ozturk et al. signifikant häufiger bei Patienten mit zwei Mutationen festgestellt, wohingegen sie in vorliegender Studie deskriptiv häufiger bei Patienten mit einer oder keiner Mutation beobachtet werden. Des Weiteren gaben in der Studie von Ozturk et al. Patienten mit zwei Mutationen, die eine oder zwei M694V-Mutationen trugen, signifikant häufiger Fieber, Gelenkschmerzen, Myalgien und Brustschmerzen an als Patienten ohne M694V-Mutation. Beim Vergleich von Patienten mit einer Mutation hingegen zeigten sich in der Studie von Ozturk et al. bei Patienten mit oder ohne M694V-

Mutation bezüglich der oben genannten Symptome keine signifikanten Unterschiede [28]. Das signifikante Ergebnis von Ozturk et al. und die zuvor auch in anderen Studien beschriebenen Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen von zwei HRM und dem häufigeren Auftreten von Symptomen wie zum Beispiel Arthritis, erysipelartigem Exanthem oder Amyloidosen kann in vorliegender Studie nicht beziehungsweise nicht in dieser Deutlichkeit repliziert werden [68, 103]. Unter Amyloidose leidet in der Stichprobe vorliegender Studie kein Patient. Als mögliche Gründe hierfür sind Deutschland als Aufenthaltsland der Patienten, ein zügiger Therapiebeginn bei in den letzten Jahren zunehmend schnellerer Diagnosestellung sowie eine konsequente Colchizintherapie der im Register angebotenen Patienten zu nennen [25, 62].

Auch in der Studie von Federici et al. zeigten Patienten mit periodischem Fieber mit zwei Mutationen im *MEFV*-Gen signifikant häufiger starke Bauchschmerzen, Brustschmerzen und Myalgien als Patienten mit einer Mutation im *MEFV*-Gen. Hingegen zeigten Patienten mit einer Mutation signifikant häufiger Hautausschlag, Pharyngitis, zervikale Lymphadenopathie und Diarrhoen als Patienten mit zwei Mutationen. Des Weiteren zeigten sich bei Federici et al. deskriptiv umso häufiger Bauch- und Brustschmerzen, je mehr betroffene Allele und HRM vorlagen und umso häufiger Pharyngitiden und zervikale Lymphadenopathien, je weniger betroffene Allele und HRM vorlagen. Auch in vorliegender Studie zeigt sich in der Tendenz, dass mit steigender Anzahl betroffener Allele und HRM die Häufigkeit des Auftretens FMF-typischer Symptome wie Bauch-, Brust- und Gelenkschmerz zunimmt, während das Auftreten weniger charakteristischer Symptome wie Kopfschmerzen, Pharyngitis oder die Existenz von Triggern abnimmt beziehungsweise diese Symptome eine Assoziation zu einer niedrigeren Anzahl betroffener Allele und HRM zeigen. In der Studie von Federici et al. handelte es sich allerdings im Gegensatz zu vorliegender Studie nicht um eine reine FMF-Stichprobe, sondern um Patienten mit periodischem Fieber, in der je nach Gruppe nur 17-87% der Patienten die Kriterien eines FMF erfüllten [99]. Dieser zu Federici et al. ähnliche Befund und die hohe Prävalenz an Pharyngitis und Tonsillitis sowie die längere Dauer der Fieberepisoden bei Patienten mit einer Mutation lassen vermuten, dass sich insbesondere unter den heterozygoten vermeintlichen FMF-Patienten vorliegender Studie einige befinden, die eher ein PFAPA-Syndrom aufweisen als ein FMF. PFAPA ist eine AID, die mit periodischem Fieber, aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und zervikaler Adenitis sowie längeren Fieberepisoden als beim FMF einhergeht und typischerweise einen milden Verlauf nimmt [65]. Für das PFAPA-Syndrom wurde bislang keine ursächliche Mutation identifiziert, aber viele PFAPA-Patienten weisen eine heterozygote Mutation im *MEFV*-Gen auf [116]. Dies erschwert die Differentialdiagnostik zwischen diesen beiden Krankheitsbildern zusätzlich.

Kritisch zu hinterfragen bleibt, ob in vorliegender Studie über einen Vergleich der initialen Symptomprävalenz die Krankheitsschwere wirklich valide operationalisiert wurde. Günstiger wäre die Erhebung eines Schweregradscores, wie zum Beispiel des Pras- oder Mor-Scores oder die zusätzliche Erhebung des Ausprägungsgrades der jeweiligen Symptome [117, 118].

Auf der Ebene der Entzündungsparameter lassen sich deutliche Gen-Dosis-Zusammenhänge beobachten: Patienten mit zwei Mutationen weisen bei Diagnosestellung ein signifikant höheres CRP-, SAA-, BSG-, S100A12- und S100A8/A9-Level auf als Patienten mit einer Mutation. Beim Vergleich der sechs Gruppen zeigen sich insbesondere für den CRP-Wert, die BSG und die S100-Werte ansteigende Level von den Patienten mit einer NHRM hin zu den Patienten mit zwei HRM. Dieses Ergebnis ergänzt die Studien, die einen Gen-Dosis-Effekt auf der Ebene der Entzündungsparameter bereits zeigen konnten [8, 58, 101, 102, 105]. Bemerkenswert sind die mit steigender Anzahl betroffener Allele und HRM stark ansteigenden S100-Werte, deren Unterschiede zwischen den Gruppen vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch keine Signifikanz erreichen. In bisherigen Studien hat sich S100A12 als sensitiver Marker für die Krankheitsaktivität bei FMF erwiesen [33, 76]. Erwartungskonträr zum Gen-Dosis-Effekt sind das SAA-, BSG- und CRP-Level der genetisch negativen Patienten deskriptiv von allen Gruppen am Höchsten beziehungsweise Zweithöchsten ausgeprägt. S100-Werte liegen für keinen der genetisch negativen Patienten vor.

Auf der Ebene des Medikamentenbedarfs zeigt sich, dass Patienten mit zwei Mutationen im Krankheitsverlauf eine signifikant höhere Colchizindosis erhalten als Patienten mit einer Mutation. Auch im Vergleich der sechs Gruppen ergeben sich zahlreiche signifikante Unterschiede die anzeigen, dass ein umso höherer Bedarf an Colchizin zur Kontrolle von Symptomen und Entzündungsaktivität besteht, je mehr betroffene Allele und HRM vorliegen.

Dieser Befund steht im Einklang mit Studien, die einen höheren Colchizinbedarf beziehungsweise einen schwereren Krankheitsverlauf bei steigender Anzahl betroffener Allele und HRM bereits zeigen konnten [59, 98]. Nicht erwartungskonform im Sinne eines Gen-Dosis-Effekts zeigen sich die genetisch negativen Patienten mit einem Colchizinbedarf vergleichbar dem eines Genotyps mit zwei HRM.

Die Einordnung dieser 12 Patienten ohne nachgewiesene Mutation, die sich in vorliegender Studie nicht mit dem klinisch mildesten Krankheitsbild zeigen, wie es nach dem Gen-Dosis-Effekt erwartet wurde, ist herausfordernd. Sie präsentieren sich mit einem vergleichsweise hohen Alter bei Symptombeginn und dem längsten Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung innerhalb der sechs Gruppen. Letzteres könnte auf Schwierigkeiten bei der Diagnosefindung hinweisen. Obwohl FMF eine Diagnose ist, die anhand des klinischen Erscheinungsbildes gestellt

wird, hilft ein positives genetisches Ergebnis, die Diagnose schlussendlich zu vergeben. In vorliegender Studie zeigen die genetisch negativen Patienten bei Diagnosestellung den zweithöchsten SAA- und CRP-Wert und die höchste BSG innerhalb der sechs Gruppen. Eine Messung der S100-Werte bei Diagnosestellung wurde für diese 12 Patienten nicht dokumentiert, sodass keine Aussage über ihre Höhe gemacht werden kann. Die Kardinalsymptome Fieber und Bauchschmerz sind in vergleichbarer Häufigkeit in dieser wie in den anderen Gruppen vorhanden, wohingegen Myalgien, Kopfschmerz und die Angabe von Triggern in dieser Gruppe relativ zu den anderen Gruppen häufiger auftreten. Der zweithöchste Colchizinbedarf in dieser Gruppe weist zudem auf einen vergleichsweise schweren Verlauf des FMF in dieser Gruppe hin. Diese Ergebnisse stimmen nicht mit den Ergebnissen von Ozturk et al. überein, die eine vergleichbare Symptomschwere bei heterozygoten und genetisch negativen Patienten konstatierten, sowie mit Berkun et al., die das relativ niedrigste SAA-Level bei genetisch negativen Patienten beobachteten [28, 101]. Die Einordnung dieser 12 Patienten ist herausfordernd und die Befunde sind verschiedenartig erklärbar. Zum einen könnte das höhere Alter bei Diagnosestellung verantwortlich dafür sein, dass die Patienten Symptome wie Myalgie, Kopfschmerz oder den Zusammenhang zu Triggern überhaupt korrekt benennen können im Vergleich zu kleineren Kindern, die dazu neigen, jegliche Beschwerden als Bauchschmerz zu betiteln. Möglich ist weiterhin, dass die Dokumentation der Ergebnisse der Mutationsanalyse im Register schlicht versäumt wurde. Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass es sich bei der Erkrankung dieser Patienten um ein anderes Krankheitsbild als FMF handelt. Der vergleichsweise hohe Colchizinbedarf könnte sich in diesem Fall dadurch erklären, dass es sich nicht um die adäquate Medikation handelt und der behandelnde Arzt die Colchizindosis im Verlauf weiter steigert, in der Hoffnung, die Symptomatik mit einer höheren Dosis lindern zu können. Differentialdiagnosen zum FMF sind insbesondere andere autoinflammatorische Erkrankungen wie TRAPS, HIDS, CAPS oder PFAPA. Klinisch ähneln sich die unterschiedlichen autoinflammatorischen Erkrankungen, wobei sie hinsichtlich der typischen Symptomausprägungen, dem typischem Erstmanifestationsalter, der Dauer der Schübe, typischer Laborbefunde et cetera unterschiedliche Charakteristika aufweisen.

Studien zum Phänotyp des genetisch negativen FMF-Patienten sind bislang kaum existent. In künftigen Studien sollte dem Phänotyp der genetisch negativen Patienten mit größeren Fallzahlen und einer präzisen Dokumentation der genetischen Untersuchung weiter nachgegangen werden. Zusammenfassend lässt sich durch vorliegende Studie ein Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp bestätigen. Doch der Zusammenhang ist nicht linear, denn es gibt noch weitere

Determinanten des Phänotyps: Umweltfaktoren und Mutationen in anderen Genen, wie zum Beispiel im SAA-Gen, beeinflussen ihn ebenfalls [19, 37, 38].

## 6.2 Absetzen der Colchizinthherapie bei Heterozygoten

In vorliegender Studie setzten 8 von 12 heterozygoten FMF-Patienten Colchizin nach einer Phase der klinischen Stabilität erfolgreich ab. Dieses Ergebnis stützt die These eines heterozygoten Phänotyps, der nur temporär Symptome zeigt und folglich nur temporär einer Colchizinbehandlung bedarf. Es steht im Einklang mit den Ergebnissen bisheriger Studien. So setzten in der Untersuchung von Hentgen et al. 8 heterozygote FMF-Patienten Colchizin nach einer klinisch stabilen Phase von mindestens 3 Jahren ab. Im durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 32 Monaten (Min-Max = 11-52) nach dem Absetzen zeigten sich bei 5 der 8 Patienten keine Rückkehr von Symptomen oder erhöhte Entzündungsparameter [100]. In der Studie von Sönmez et al. wurden 22 heterozygote FMF-Patienten beobachtet, die Colchizin nach einer Phase klinischer Stabilität von durchschnittlich 27 Monaten abgesetzt haben. Im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 23 Monaten (Min-Max = 6-102) wurde Colchizin lediglich bei 2 der 22 Heterozygoten aufgrund einer Rückkehr von Symptomen wieder angesetzt [107].

Da Colchizin wie die meisten Medikamente Nebenwirkungen hat, es die Gefahr einer Intoxikation birgt und in Wechselwirkung mit anderen Medikamenten treten kann, ist das Absetzen einer nicht weiterhin notwendigen Medikation als sinnvoll zu erachten [61].

In vorliegender Studie beträgt der Nachbeobachtungszeitraum der heterozygoten Absetzer im Mittel 3,3 Jahre (SD = 2,1; Min-Max = 1,0-7,4) und ist somit länger als in bisherigen Studien. Erforderlich sind dennoch weitere Beobachtungen über noch längere Zeiträume, um eine Aussage über eine langfristige klinische Stabilität der Patienten nach dem Absetzen machen zu können. Bislang gilt die Empfehlung einer lebenslangen Colchizinthherapie für jeden Patienten mit FMF, insbesondere zur Prophylaxe der Entwicklung einer Amyloidose [91]. Deshalb sind nach dem Absetzen weiterhin regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion und einer möglichen subklinischen Inflammation indiziert, solange ein gänzlich Sistieren der Krankheitsaktivität nicht sicher angenommen werden kann.

In vorliegender Studie zeichnen sich die später erfolgreichen heterozygoten Absetzer deskriptiv durch ein höheres Alter bei Symptombeginn, ein symptomärmeres Erscheinungsbild, einen niedrigeren CRP sowie einen signifikant niedrigeren Colchizinbedarf vor dem Absetzen aus im Vergleich zu heterozygoten Patienten, die Colchizin kontinuierlich einnehmen oder nicht erfolgreich abgesetzt haben. Diese Ergebnisse stützen das Fazit der Studie von Ben-Zvi et al., die

einen Zusammenhang aufzeigte zwischen einer milden Krankheitsausprägung und Langzeitremission [106]. In der Studie von Sönmez et al. wurden das Alter bei Symptombeginn und die Dauer und Anzahl der Episoden pro Jahr vor Therapiebeginn zwischen den heterozygoten Absetzern und den Heterozygoten, die Colchizin nicht absetzen, verglichen sowie die Symptommhäufigkeit und die Höhe der Inflammationsparameter im Verlauf. Es zeigten sich eine signifikant höhere Attackenfrequenz und längere Attackendauer vor Therapiebeginn sowie signifikant weniger Bauchschmerzen und Arthralgien im Verlauf bei den heterozygoten Absetzern [107]. Das signifikant geringere Auftreten von Bauchschmerzen im Verlauf bei den erfolgreichen Absetzern kann in vorliegender Studie bestätigt werden. Zu beachten ist, dass Sönmez et al. nicht nur die erfolgreichen Absetzer, sondern alle heterozygoten Absetzer mit den heterozygoten Nichtabsetzern verglichen haben. Die insgesamt geringen Unterschiede in vorliegender Studie betreffend den Verlauf der erfolgreichen Absetzer und Nichtabsetzer beziehungsweise Wiederansetzer zeigen, dass in beiden Gruppen die Krankheitsaktivität im Verlauf gut kontrolliert ist.

Studien wie die Vorliegende können Behandler ermutigen, in verantwortungsvoller Weise bei stabilen heterozygoten Patienten einen Absetzversuch durchzuführen und mit ihren Erfahrungen die Datenlage zum Absetzen von Colchizin zu erweitern.

### 6.3 Die Herausforderung der korrekten Diagnosestellung

Die Diagnostik eines FMF ist aus verschiedenen Gründen nicht einfach. Im Kleinkindalter präsentiert sich die Erkrankung häufig oligosymptomatisch und gerade die FMF-Leitsymptome Fieber und Bauchschmerz treten auch im Rahmen wiederholter viraler Infektionen bei Kindern regelmäßig auf [54]. Hinzu kommt, dass die genetische Untersuchung die Diagnose zwar bestätigen, aber nicht ausschließen kann und die Bedeutung von fraglich pathogenen Mutationen unklar ist [44, 82, 83]. Des Weiteren mangelt es den häufig verwendeten Diagnosekriterien an Spezifität [79, 80]. Kritisch zu hinterfragen bleibt, ob es sich bei den Patienten der Stichprobe und insbesondere den genetisch negativen Patienten tatsächlich um Patienten mit einem FMF handelt oder um Patienten mit einer anderen Erkrankung.

### 6.4 Limitationen der Studie

Eine Limitation vorliegender Studie ist ihr Wesen einer Registerstudie. Die Daten der eingeschlossenen Patienten stammen aus 24 verschiedenen Zentren des AID-NET. Bei Diagnosestellung und jeder Visite wurden die Patienten nach Krankheitszeichen seit Symptombeginn beziehungsweise seit der letzten Visite befragt. Die Anamnese und Untersuchung



der Patienten sowie die Vollständigkeit der Dokumentation im Register sind daher untersucherabhängig. Des Weiteren hängt die Genauigkeit der Angaben vom Erinnerungsvermögen der Patienten ab, da mitunter lange Zeiträume zwischen zwei aufeinanderfolgenden Visiten lagen. Der bedeutsamste Nachteil einer Registerstudie ist jedoch die offensichtliche oder fragliche Unvollständigkeit der Dokumentation. Wenn bei einem Patienten mit jahrelanger Anbindung an ein Zentrum keine Blutwerte eingegeben wurden, dann handelt es sich offensichtlich um eine unvollständige Dokumentation. Wenn bei einem Patienten bei Diagnosestellung kein Fieber angegeben wurde, dann stellt sich die Frage, ob wirklich kein Fieber vorgelegen hat oder ob es lediglich nicht eingetragen wurde. In vorliegender Studie wurden fehlende Werte bei der Abfrage von Symptomen als Nichtvorliegen des jeweiligen Symptoms gewertet. Fehlende Werte bei Parametern wie Entzündungswerten oder Zeiträumen führten dazu, dass die Fallzahlen bei einzelnen Merkmalsvergleichen trotz der großen Gesamtstichprobe klein waren. Bei kleinen Fallzahlen ist die Teststärke des statistischen Tests gering. Das bedeutet, dass sich Gruppen zwar möglicherweise in Wahrheit signifikant voneinander unterscheiden, der statistische Test es aber nicht nachweisen kann und daher ein nicht signifikantes Ergebnis liefert [113]. Insbesondere bei den heterozygoten Absetzern wurde daher bei unvollständigen Daten durch gezieltes Nachfragen bei den jeweiligen Zentren versucht, die Angaben zu komplettieren. Ein nicht zu unterschätzender Vorteil von Registern ist allerdings insbesondere bei seltenen Erkrankungen wie dem FMF, dass so ausreichend große Datensätze überhaupt erst zustande kommen, um aussagekräftige Forschung durchführen zu können.

## 6.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie untersucht Zusammenhänge zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp des FMF. Die Ergebnisse stützen die These eines Gen-Dosis-Effekts, der besagt, dass ein Zusammenhang zwischen der Anzahl betroffener Allele im *MEFV*-Gen, der Anzahl vorhandener HRM und dem Schweregrad einer FMF-Erkrankung besteht. In der vorliegenden Studie zeigt sich dieser Effekt besonders deutlich auf der Ebene der Entzündungsparameter und des Colchizinbedarfs: Mit steigender Anzahl an betroffenen Allelen und HRM zeigen die FMF-Patienten signifikant höhere Entzündungsparameter bei Diagnosestellung und einen signifikant höheren Colchizinbedarf im Verlauf. Auf der Symptomebene bestehen wenige signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei typische FMF-Symptome wie Brustschmerzen häufiger auftreten, je mehr betroffene Allele und HRM vorliegen, während FMF-untypische Symptome wie Tonsillitis oder Pharyngitis mit einer niedrigeren Anzahl betroffener Allele und HRM assoziiert sind. Nicht erwartungskonform weisen die Patienten ohne nachweisbare Mutation

ein vergleichsweise hohes Entzündungslevel und hohen Colchizinbedarf auf. In künftigen Studien sollte dem Phänotyp der genetisch negativen Patienten mit größeren Fallzahlen und einer präzisen Dokumentation der genetischen Untersuchung weiter nachgegangen werden. Das Wissen um Zusammenhänge zwischen dem Genotyp und Phänotyp ermöglicht es in der Praxis, anhand des molekulargenetischen Befunds eine Prognose über den Krankheitsverlauf stellen zu können und somit die individuelle Versorgung der Patienten zu verbessern.

Des Weiteren untermauert die vorliegende Studie die These der Existenz eines heterozygoten Phänotyps, der nur vorübergehend die Symptome eines FMF zeigt und folglich nur temporär einer Colchizinthherapie bedarf. Bislang gilt für jeden FMF Patienten die Empfehlung einer lebenslangen Colchizinthherapie. Von 12 heterozygoten Patienten, die Colchizin nach einer klinisch stabilen Phase abgesetzt haben, wurde Colchizin bei 4 Patienten im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 3,3 Jahren (SD = 2,1) wieder angesetzt, während 8 Patienten ohne Colchizin stabil blieben.

Deskriptiv sind die später erfolgreichen Absetzer älter bei Symptombeginn, weisen bei Diagnosestellung einen niedrigeren CRP auf und zeigen weniger Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als heterozygote Patienten, die Colchizin im Verlauf nicht beziehungsweise nicht erfolgreich abgesetzt haben. Zudem bedürfen sie im Zeitraum vor dem Absetzen einer signifikant niedrigeren Colchizindosis. Zusammenfassend präsentieren sich die später erfolgreichen heterozygoten Absetzer bereits bei Diagnosestellung mit einer mildereren Krankheitsausprägung als die Heterozygoten, die nicht beziehungsweise nicht erfolgreich absetzen. In der Praxis kann das Ergebnis der vorliegenden Studie behandelnde Ärzte ermutigen, in verantwortungsvoller Weise bei stabilen heterozygoten Patienten einen Absetzversuch durchzuführen und mit ihren Erfahrungen die noch spärliche Datenlage zum Absetzen von Colchizin zu erweitern.

In Zukunft wünschenswert sind prospektive Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen.

## 7. Literatur

1. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Kone-Paut I, De Benedetti F, Neven B, Hofer M, Dolezalova P, Kummerle-Deschner J, Touitou I, Hentgen V, Simon A, Girschick H, Rose C, Wouters C, Vesely R, Arostegui J, Stojanov S, Ozgodan H, Martini A, Ruperto N, Gattorno M. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1177-1182.
2. Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow JE, Jr., Wood G, Zaks N, Mansfield E, Chen X, Eisenberg S, Vedula A, Shafran N, Raben N, Pras E, Pras M, Kastner D, Blake T, Baxevanis AD, Robbins C, Krizman D, Collins FS, Liu PP, Chen X, Shohat M, Hamon M, Kahan T, Cercek A, Rotter JI, Fischel-Ghodsian N, Richards N, Shelton DA, Gumucio D, Yokoyama Y, Mangelsdorf M, Orsborn A, Richards RI, Ricke DO, Buckingham JM, Moyzis RK, Deaven LL, Doggett NA. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997;90(4):797-807.
3. Bernot A, Clepet C, Dasilva C, Devaud C, Petit JL, Caloustian C, Cruaud C, Samson D, Pulcini F, Weissenbach J, Heilig R, Notanicola C, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chetrit E, Topaloglu R, Dewalle M, Dross C, Hadjari P, Dupont M, Demaille J, Touitou I, Smaoui N, Nedelec B, Méry JP, Chaabouni H, Delpech M, Grateau G. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997;17(1):25-31.
4. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, Katz SI, Kastner DL. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1beta activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity.* 2011;34(5):755-768.
5. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43(2):227-253.
6. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. *Arch Intern Med.* 1958;102:50-71.
7. Tunca M, Kirkali G, Soyuturk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1999;353(9162):1415.
8. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soyuturk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology.* 2006;45(6):746-750.

9. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, Gong YN, Peng X, Xi JJ, Chen S, Wang F, Shao F. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*. 2014;513(7517):237-241.
10. Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys*. 1908;23:504-518.
11. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*. 1945;23:1-21.
12. Heller H, Kariv I, Sherf L, Sohar E. Familial Mediterranean Fever. *Harefuah*. 1955;48:91.
13. Lainka E, Bielak M, Lohse P, Timmann C, Stojanov S, von Kries R, Niehues T, Neudorf U. Familial Mediterranean fever in Germany: epidemiological, clinical, and genetic characteristics of a pediatric population. *Eur J Pediatr*. 2012;171(12):1775-1785.
14. Cabili S, Zemer D, Pras M, Aviram A, Sohar E, Gafni J. The prevention of amyloidosis in familial mediterranean fever with colchicine. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*. 1985;21:709-711.
15. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986;314:1001-1005.
16. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1991;34(8):973-977.
17. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1974;291(18):932-934.
18. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1447-1453.
19. Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):363-369.
20. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Ubara Y, Koga T, Nakashima Y, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Eguchi K, Yoshiura K, Kawakami A. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:175.
21. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4):31-33.

22. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998;25(12):2445-2449.
23. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean Fever: High Gene Frequency among the Non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish Populations in Israel. *Am J Med Genet*. 1995;55:311-314.
24. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008;156:105-111.
25. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E, Tirpan K, Ozer HTE, Birlik M, Soy Turk M, Senturk T, Balci B, Ozguc M, Dundar M, Akar E, Akar N, Ozel D, Gonen S, Misirlioglu M, Soylemezoglu O, Gunesacar R, Altiok O, Booth DR, Hawkins PN, Touitou I, Aksentijevich I, Matzner Y, Arslan S, Balaban Y, Batman F, Bayraktar Y, Apras S, Calguneri M, Duzova A, Kav T, Ozaltin F, Simsek H, Sivri B, Tatar G, Akkoc N, Kavukcu S, Soy lu A, Turkmen M, Unsal E, Arisoy N, Caliskan S, Gogus F, Masatlioglu S, Sever L, Akkok N, Cakar N, Kara N, Kocak H, Ozalp S, Bilge I, Emre S, Gul A, Kamali S, Sadikoglu B, Selcukbiricik F, Sirin A, Sucu A, Bek K, Bulbul M, Delibas A, Demircin G, Erdogan O, Oner A, Ekim M, Ozkaya N, Tekin M, Demirkaya E, Erdem H, Gok F, Pay S, Islek I, Kabasakal Y, Keser G, Ozmen M, Akoglu E, Atagunduz P, Direskeneli H, Temel M, Tuglular S, Buyan N, Bakkaloglu S, Dericci U, Goker B, Kalman S, Ozkaya O, Dusunsel R, Gunduz Z, Poyrazoglu MH, Korkmaz C, Baskin E, Koseoglu K, Saatci U, Yucel E, Coban E, Yakupoglu G, Oktem F, Tunc E, Cefle A, Cobankara V. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
26. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, Zaks N, Pras M, Livneh A. Late-onset familial Mediterranean fever: a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet*. 1999;87(1):30-35.
27. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Kone-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Iagaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678-685.

28. Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, Gulez N, Sutcuoglu S, Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol*. 2012;31(3):493-501.
29. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, Barron KS, Holland SM, Kastner DL, Aksentijevich I. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1851-1861.
30. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):553-555.
31. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial Mediterranean fever: a meta analysis study. *Ann Hum Genet*. 2008;72:752-761.
32. Lieber M, Kallinich T, Lohse P, Klotsche J, Holzinger D, Foell D, Wittkowski H. Increased serum concentrations of neutrophil-derived protein S100A12 in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6):113-116.
33. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):677-682.
34. Kallinich T, Orak B, Wittkowski H. Rolle der Genetik beim familiären Mittelmeerfieber. *Z Rheumatol*. 2017;76(4):303-312.
35. Jeru I, Hentgen V, Cochet E, Duquesnoy P, Le Borgne G, Grimprel E, Stojanovic KS, Karabina S, Grateau G, Amselem S. The risk of familial Mediterranean fever in MEFV heterozygotes: a statistical approach. *PLoS One*. 2013;8(7):e68431.
36. Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene*. 2012;491(2):260-263.
37. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, Kone-Paut I, Polat A, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Finetti M, Quartier P, Papadopoulou-Alataki E, Al-Mayouf SM, Fabio G, Gallizzi R, Cantarini L, Frenkel J, Nielsen S, Hofer M, Insalaco A, Acikel C, Ozdogan H, Martini A, Ruperto N, Gattorno M. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):662-667.
38. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis,

and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol.* 2004;31(6):1139-1142.

39. Touitou I. The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations [cited November 2016]. Available from: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infegers/>.
40. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, Costa JM, De Leener A, Gattorno M, Kania U, Kone-Paut I, Lezer S, Livneh A, Moix I, Nishikomori R, Ozen S, Phylactou L, Risom L, Rowczenio D, Sarkisian T, van Gijn ME, Witsch-Baumgartner M, Morris M, Hoffman HM, Touitou I. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1599-1605.
41. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(7):473-483.
42. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(4):268-297.
43. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat.* 2000;15(4):385-386.
44. Marek-Yagel D, Bar-Joseph I, Pras E, Berkun Y. Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *J Rheumatol.* 2009;36(10):2372.
45. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, Kingma DW, Horwitz ME, Mansfield E, Holland SM, O'Shea JJ, Rosenberg HF, Malech HL, Kastner DL. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood.* 2000;95(10):3223-3231.
46. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, Kastner DL. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell.* 2003;11(3):591-604.
47. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, Gumucio DL, Shoham NG, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood.* 2008;112(5):1794-1803.
48. Foell D. Pathophysiologie. In: Kallinich T, Wittkowski H, editors. *Familiäres Mittelmeerfieber.* 1 ed. Bremen: UNI-MED; 2014. p. 44-49.

49. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*. 2001;98(3):851-859.
50. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(1):48-59.
51. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351(9103):659-664.
52. Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for attacks in familial Mediterranean fever: application of the case-crossover design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(10):1054-1061.
53. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1089-1092.
54. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, Berkun Y. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *J Pediatr*. 2010;156(6):985-989.
55. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):41-46.
56. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1708-1709.
57. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(1):79-81.
58. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, Bassoy Y, Yilmaz E. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):509-514.
59. Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, Rietschel C, Oommen PT, Berendes R, Niehues T, Neudorf U, Foell D, Wittkowski H, Kallinich T. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology*. 2017;56(9):1597-1606.
60. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(2):105-112.
61. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN, Yuce S, Kallinich T, Bilginer Y, Kastner D, Carmona L. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651.



62. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, Yalcinkaya F, Ozen S, Majeed H, Ozdogan H, Kastner D, Booth D, Ben-Chetrit E, Pugnere D, Michelon C, Seguret F, Gershoni-Baruch R. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1706-1712.
63. Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, Celik A, Sen G, Onen F, Akkoc N. Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(3):131-136.
64. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Kilic L, Oner SY, Yildiz F, Yilmaz S, Bakirli DE, Tufan MA, Yilmaz S, Yazisiz V, Pehlivan Y, Bes C, Cetin GY, Erten S, Gonullu E, Temel T, Sahin F, Akar S, Aksu K, Kalyoncu U, Direskeneli H, Erken E, Kisacik B, Sayarlioglu M, Korkmaz C. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology.* 2014;53(4):741-745.
65. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Herold, G.; 2015. p. 124-126.
66. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med.* 1961;107:539-550.
67. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, Danon Y, Lotan R, Ogur G, Sirin A, Schlezinger M, Halpern GJ, Schwabe A, Kastner D, Rotter JJ, Fischel-Ghodsian N. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(3):287-292.
68. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):146-149.
69. Mansour I, Delague V, Cazeneuve C, Dode C, Chouery E, Pecheux C, Medlej-Hashim M, Salem N, El Zein L, Levan-Petit I, Lefranc G, Goossens M, Delpech M, Amselem S, Loiselet J, Grateau G, Megarbane A, Naman R. Familial Mediterranean fever in Lebanon: mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics, Syrians and Chiites and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(1):51-55.
70. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, Pras E. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid.* 1999;6(1):1-6.
71. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, Papazian M, Sarkisian A, Babloyan A, Boissier B, Duquesnoy P, Kouyoumdjian JC, Girodon-Boulandet E, Grateau G, Sarkisian T, Amselem S. Identification of MEFV-independent

modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* 2000;67(5):1136-1143.

72. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr.* 1997;156(8):619-623.

73. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 1974;53(6):453-462.

74. Kallinich T. Natürlicher Krankheitsverlauf und klinische Manifestationen. In: Kallinich T, Wittkowski H, editors. *Familiäres Mittelmeerfieber.* 1 ed. Bremen: UNI-MED; 2014. p. 51-62.

75. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Herold, G.; 2015. p. 916.

76. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Fruhwald MC, Dassmann S, Pham TH, Roth J, Foell D. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3924-3931.

77. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-1885.

78. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, Kasapcopur O, Elhan AH, Doganay B, Ekim M, Kara N, Uncu N, Bakkaloglu A. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48(4):395-398.

79. Kondi A, Hentgen V, Piram M, Letierce A, Guillaume-Czitrom S, Kone-Paut I. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology.* 2010;49(11):2200-2203.

80. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Kone-Paut I, Woo P, Doglio M, Amaryan G, Frenkel J, Uziel Y, Insalaco A, Cantarini L, Hofer M, Boiu S, Duzova A, Modesto C, Bryant A, Rigante D, Papadopoulou-Alataki E, Guillaume-Czitrom S, Kuemmerle-Deschner J, Neven B, Lachmann H, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Ozen S. Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry. *J Rheumatol.* 2016;43(1):154-160.

81. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, Kone-Paut I, Dewarrat N, Cantarini L, Insalaco A, Uziel Y, Rigante D, Quartier P, Demirkaya E, Herlin T, Meini A, Fabio G, Kallinich T, Martino S, Butbul AY, Olivieri A, Kuemmerle-Deschner J,

- Neven B, Simon A, Ozdogan H, Touitou I, Frenkel J, Hofer M, Martini A, Ruperto N, Gattorno M. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):799-805.
82. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003;30(1):185-190.
83. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, Pras M, Livneh A. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet*. 2001;102(3):272-276.
84. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):31-37.
85. Özkan E, Okur Ö, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;5:44-49.
86. 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. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994-1002.
87. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med*. 1974;291(18):934-937.
88. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1974;81(6):792-794.
89. Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA, Hijazi Z. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). *J Pediatr*. 1990;116(6):997-999.
90. Lehman TJ, Peters RS, Hanson V, Schwabe A. Long-term colchicine therapy of familial Mediterranean fever. *J Pediatr*. 1978;93(5):876-878.
91. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, Schaefer C, Stojanov S, Timmann C, Keitzer R, Ozdogan H, Ozen S. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-483.
92. Hentgen V, Gateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, Amselem S, Gershoni-Baruch R, Touitou I, Ben-Chetrit E. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387-391.

93. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr*. 2012;161(6):1142-1146.
94. Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*. 1995;31(10):616-620.
95. Akpolat T, Ozkaya O, Ozen S. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene*. 2012;492(1):285-289.
96. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol*. 2011;38(3):516-518.
97. Ozcakar ZB, Ozdel S, Yilmaz S, Kurt-Sukur ED, Ekim M, Yalcinkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):441-446.
98. Lidar M, Yonath H, Shechter N, Sikron F, Sadetzki S, Langevitz P, Livneh A, Pras E. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):72-76.
99. Federici S, Calcagno G, Finetti M, Gallizzi R, Meini A, Vitale A, Caroli F, Cattalini M, Caorsi R, Zulian F, Tommasini A, Insalaco A, Sormani MP, Baldi M, Ceccherini I, Martini A, Gattorno M. Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1961-1965.
100. Hentgen V, Gateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S, Jeru I. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1654-1662.
101. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, Shainberg B, Livneh A. A single testing of serum amyloid a levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37(3):182-188.
102. Gohar F, Orak B, Kallinich T, Jeske M, Lieber M, von Bernuth H, Giese A, Weissbarth-Riedel E, Haas JP, Dressler F, Holzinger D, Lohse P, Neudorf U, Lainka E, Hinze C, Masjosthusmann K, Kessel C, Weinhage T, Foell D, Wittkowski H. Correlation of Secretory Activity of Neutrophils With Genotype in Patients With Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):3010-3022.
103. Soriano A, Pras E. Familial Mediterranean fever: genetic update. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(5):274-276.

104. Cattan D, Dervichian M, Thomas M, Dpharme CD, Touitou I. MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in North African Jews and Armenians with familial Mediterranean fever. *IMAJ*. 2000;3:803-804.
105. Omenetti A, Carta S, Delfino L, Martini A, Gattorno M, Rubartelli A. Increased NLRP3-dependent interleukin 1beta secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):462-469.
106. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, Lidar M, Kivity S, Livneh A. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:3.
107. Sonmez HE, Batu ED, Bilginer Y, Ozen S. Discontinuing colchicine in symptomatic carriers for MEFV (Mediterranean FeVer) variants. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):421-425.
108. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, Pras M, Pras E. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1862-1866.
109. Bundesministerium für Bildung und Forschung. Seltene Erkrankungen - Nationale Förderung [cited Oktober 2016]. Available from: <http://campus.uni-muenster.de/immunologie/forschung/aid-net>
110. Westfälische Wilhelms-Universität Münster. Autoinflammatorydisorders (AID) in children: Genetics, disease mechanisms, diagnostic markers, and therapeutic targets (AID-NET) [cited Oktober 2016]. Available from: <https://campus.uni-muenster.de/immunologie/forschung/aid-net/>.
111. Lainka E, Neudorf U, Niehues T. Register für autoinflammatorische Erkrankungen-Formulare [cited Oktober 2016]. Available from: <https://prst.gpoh.de/aid/formulare.asp>.
112. Masters SL, Lagou V, Jeru I, Baker PJ, Van Eyck L, Parry DA, Lawless D, De Nardo D, Garcia-Perez JE, Dagley LF, Holley CL, Dooley J, Moghaddas F, Pasciuto E, Jeandel PY, Sciot R, Lyras D, Webb AI, Nicholson SE, De Somer L, van Nieuwenhove E, Ruuth-Praz J, Copin B, Cochet E, Medlej-Hashim M, Megarbane A, Schroder K, Savic S, Goris A, Amselem S, Wouters C, Liston A. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*. 2016;8(332):332-345.
113. Rasch B, Friese M, Hofmann W, Naumann E. *Der t-Test. Quantitative Methoden 1. 2 ed.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
114. Siegel S. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 1 ed.* New York: McGraw-Hill; 1956.

115. de Winter JCF. Using the Student's t-test with extremely small sample sizes. *Practical Assessment Research and Evaluation*. 2013;18(10).
116. Celiksoy MH, Ogur G, Yaman E, Abur U, Fazla S, Sancak R, Yildiran A. Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome? *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):78-82.
117. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, Rabinovitz E, Livneh A. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):57-64.
118. Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr., Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 1998;75(2):216-219.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Hitzegrad, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Familiäre-Mittelmeerfieber-Patienten mit heterozygotem Genotyp: Eine Patientengruppe mit einem milderem Verlaufsprofil“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Satzung der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurde eingehalten.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 9. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Anna Hitzegrad hat folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Hitzegrad A, Klotsche J, Lainka E, Rietschel C, Oommen P, Berendes R, Niehues T, Neudorf U, Foell D, Wittkowski H, Kallinich T. Temporary colchicine treatment in children with heterozygous Familial Mediterranean Fever- an analysis of the AID-registry. Eingereicht bei Pediatric Rheumatology im Dezember 2017.

Beitrag im Einzelnen: Auswertung der Daten und Erstellung der Tabelle und Abbildung. Bei der statistischen Auswertung wurden teilweise andere Testverfahren verwandt als in meiner Dissertation. Verfassung des Artikels in Zusammenarbeit mit PD Dr. Tilmann Kallinich.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin



## 10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## 11. Publikationsliste

### - Publikationen:

Ülsmann D, Hitzegrad A, Ertle A, et al. Tun oder lassen? Tun und lassen! Depression und Motivation. ZPPP. 2016; 64 (2): 95-101.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung und –auswertung im Rahmen meiner Diplomarbeit im Fach Psychologie. Verfassung des Artikels.

Hitzegrad A, Kallinich T. Familiäres Mittelmeerfieber- aktuelle Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie gemäß der EULAR- und SHARE-Initiativen. Akt Rheumatol. 2017; 42:46-52.

Beitrag im Einzelnen: Verfassung des Übersichtsartikels.

### - Vortrag:

Hitzegrad A, Klotsche J, Lainka E, Rietschel C, Oommen P, Berendes R, Niehues T, Neudorf U, Foell D, Wittkowski H, Kallinich T. Temporäre Colchizintherapie bei Kindern mit heterozygotem Familiärem Mittelmeerfieber. 45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Young Investigator Meeting, Stuttgart 2017.

### - Posterpräsentation:

Hitzegrad A, Klotsche J, Lainka E, Rietschel C, Oommen P, Berendes R, Niehues T, Neudorf U, Foell D, Wittkowski H, Kallinich T. Temporäre Colchizintherapie bei Kindern mit heterozygotem Familiärem Mittelmeerfieber. 45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Stuttgart 2017.

### - Noch nicht publizierter Artikel:

Hitzegrad A, Klotsche J, Lainka E, Rietschel C, Oommen P, Berendes R, Niehues T, Neudorf U, Foell D, Wittkowski H, Kallinich T. Temporary colchicine treatment in children with heterozygous Familial Mediterranean Fever- an analysis of the AID-registry. Eingereicht bei Pediatric Rheumatology im Dezember 2017.

Beitrag im Einzelnen: Verfassung des Artikels in Zusammenarbeit mit PD Dr. Tilmann Kallinich.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

## 12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Tilmann Kallinich für seine hervorragende Betreuung und Förderung, Dr. Jens Klotsche für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und Nicole Weyandt für die stets zeitnahe Klärung von Fragen zum Register. Auch bedanke ich mich bei Antonia Kurth für das Korrekturlesen der Arbeit. Des Weiteren gilt mein Dank allen Patienten und ihren Eltern, die durch die Bereitstellung ihrer Daten diese Arbeit erst möglich gemacht haben.