

Eine Ausschlussdiagnose

# Autoinflammatorische Syndrome mit periodischem Fieber

Dr. med. Reingard Mittermeir; PD Dr. Rok Humar, PhD; Prof. Dr. med. Dominik Schaer;  
PD Dr. med. Florence Vallelian; Dr. med. Ayla Yalamanoglu

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich

Autoinflammatorische Syndrome sind gekennzeichnet durch periodisch auftretende Fieberepisoden mit systemischer und je nach Krankheitsbild organspezifischer Inflammation. Meist sind autoinflammatorische Syndrome verursacht durch eine Fehlfunktion des Inflammasoms mit konsekutiver Aufregulierung von Zytokinen. Eine zentrale Rolle spielt hier das Interleukin-1 $\beta$ , dessen Inhibition meist zur verminderten Krankheitsaktivität und verbesserten Krankheitskontrolle führt.

## Pathogenese

Die Pathomechanismen autoinflammatorischer Syndrome mit periodischem Fieber liegen vorwiegend im angeborenen, nichtadaptiven Immunsystem. Dabei kommt es nicht zur Bildung von Autoantikörpern oder einer antigenspezifischen T-Zellantwort, wie es für autoimmune und allergische Erkrankungen typisch ist. Vielmehr findet sich oftmals eine vermehrte Interleukin-(IL)-1-Sekretion, reguliert durch das Inflammasom, einen zytoplasmatischen Multiproteinkomplex.

Das Inflammasom, ein Komplex bestehend aus sensorischen Proteinen («pattern recognition receptors» [PRRs]), Adapterproteinen und Proteasen (Caspasen), wird durch extrinsische und intrinsische Gefahrensignale (u.a. «pathogen-associated molecular patterns» [PAMPs] wie Lipopolysaccharide [LPS], «damage-associated molecular patterns» [DAMPs] wie Adenosintriphosphat [ATP] infolge zellulären Schadens) gebildet und aktiviert [1–3] (s. Abb. 1 am Schluss des Artikels). Die Aktivierung führt zur Konvertierung der unter anderem inaktiven Pro-Caspase-1 zur aktiven Caspase-1, welche die Vorstufen der proinflammatorischen Zytokine IL-1 $\beta$  und IL-18 in ihre aktive Form umwandelt. IL-1 $\beta$  wird vorwiegend von Monozyten/Makrophagen sezerniert. Es ist ein Mediator für lokale und systemische Entzündungsreaktionen mit Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und kontrolliert somit unter anderem Fieber, Schmerztoleranz, Vasodilation, Hypotension sowie die Infiltration von Immunzellen in das beschädigte Gewebe [3–6].



Reingard Mittermeir

## Diagnostik und Komplikationen

An ein autoinflammatorisches Syndrom mit periodischem Fieber ist zu denken bei periodisch wiederkehrendem, jedoch nicht progressiv verlaufendem Fieber einhergehend mit Erhöhung der Entzündungsparameter. Begleitet wird das Krankheitsbild vorzugsweise von einer Inflammation der Haut, der Gelenke sowie Serositiden. Zwischen den Fieberepisoden kommt es oftmals zu einem symptomfreien Intervall.

Essentiell für die Diagnosestellung ist eine ausführliche Anamnese der Fieberschübe. Beginn, Dauer, Begleitsymptomatik, Symptomfreiheit zwischen den Episoden, mögliche Trigger (kleinere Infektionen, Menstruation bei Frauen, Stress, Bewegung, Kälte, Fatigue), bisherige Therapien und deren Ansprechen, Familienanamnese und Ethnizität sollten erfragt werden. Differentialdiagnostisch müssen eine infektiöse (insbesondere eine Endokarditis), eine maligne (u.a. Lymphome), eine autoimmune Genese (u.a. systemischer Lupus erythematodes), Vaskulitiden, eine Immundefizienz oder eine medikamentöse Ursache ausgeschlossen werden. Fehlende Symptomfreiheit zwischen den Fieberintervallen beispielsweise ist hinweisend für eine autoimmune, ein progressiver Verlauf mit B-Symptomatik für eine maligne Ursache. Das Ansprechen auf eine antibiotische Therapie spricht für eine infektiöse Entität. Das Alter bei Erstmanifestation und die Dauer der Fieberschübe kann bei den hereditären Fiebersyndromen hilfreich sein (Tab. 1) [7, 8].

Tabelle 1: Übersichtsdarstellung der monogenetischen autoinflammatorischen Syndrome mit periodischem Fieber.

Hereditäre Fiebersyndrome	Genetik/Mutation/ Protein	Alter	Dauer der Fieberschübe	Klinik	Therapie
<b>FMF</b>	Autosomal-rezessiv/ <i>MEFV</i> -Gen/Pyrin	Zweite Lebensdekade	12–72 Stunden	<b>Major-Kriterien:</b> Typische Attacke 1. generalisierte Peritonitis 2. Pleuritis (unilateral) / Perikarditis 3. Monoarthritis (Hüfte, Knie, Sprunggelenk) 4. Fieber alleine <b>Minor-Kriterien:</b> Inkomplette Attacke mit Involvement von >1 Seite von 1.–3., 4. belastungsabhängige Beinschmerzen, 5. Ansprechen auf Colchicin <b>Supportive Kriterien:</b> 1. positive FA für FMF, 2. passende Ethnizität, 3. <20. Lebensjahr bei Erstmanifestation, 4.–7. Merkmale der Attacken: schwer (Bettruhe fordernd), spontane Remission, symptomfreies Intervall, inflammatorische Antwort, 8. episodische Hämaturie/Proteinurie, 9. blande Laparotomie, 10. in Verwandtschaft	Colchicin, Anakinra, Canakinumab
<b>CAPS</b>	Autosomal-dominant/ <i>NLRP3</i> /Cryopyrin	Erstes Lebensjahr	<24 Stunden	<b>Diagnosekriterien CAPS:</b> Erhöhte Inflammationsmarker (CRP/SAA) und >2 von 6: urtikariaähnliches Exanthem, kälte-/stressgetriggert (FCAS), sensorineuraler Hörverlust, muskuloskeletale Symptome (Arthralgien, Arthritis, Myalgien), chronische aseptische Meningitis (NOMID), skelettale Deformitäten (NOMID)	Anakinra, Canakinumab
<b>FCAS</b>					
<b>MWS</b>					
<b>NOMID</b>					
<b>TRAPS</b>	Autosomal-dominant/ <i>TNFRSF, A/TNFR</i>	Kleinkindesalter	>5 Tage bis mehrere Wochen	Migrierende Exantheme, periorbitale Ödeme, Abdominalschmerzen, positive FA, Myalgien	Kortikosteroide, Canakinumab
<b>HIDS / MKD</b>	Autosomal-rezessiv/ <i>MKV</i> -Gen/Mevalonatkinase	Erstes Lebensjahr	3–7 Tage	Aphthöse Stomatitis, makulopapulöses Exanthem, gastrointestinale Beschwerden, zervikale Lymphadenitis	NSAR, Kortikosteroide, Canakinumab

FMF: Familiäres Mittelmeerfieber; CAPS: Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom; FCAS: «familial cold autoinflammatory syndrome»; MWS: Muckle-Wells-Syndrom; CINCA/NOMID: «chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome /neonatal onset multisystem inflammatory disease»; TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom; HIDS/MKD: Hyper-Immunglobulin-D-Syndrom / Mevalonatkinase-Defizienz; FA: Familienanamnese; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika.

Häufig zeigt sich die Patientin / der Patient in einer regulären Konsultation asymptomatisch mit normwertigen Entzündungsparametern. Wichtig ist deshalb eine Vorstellung der Patientinnen und Patienten im Schub zur klinischen Beurteilung, Objektivierung der Befunde, Entnahme der Entzündungsparameter und Abnahme von Blutkulturen zum Ausschluss einer infektiösen Ursache. Bei Verdacht auf eine autoinflammatorische Erkrankung sollte für die weitere Diagnostik und Therapie eine Überweisung an eine Spezialklinik erfolgen. Genetische Tests werden bei den monogenetischen Fiebersyndromen bei entsprechend passender Klinik empfohlen [4, 9]. Die Zytokinmessungen in der Praxis zur Diagnosestellung hat sich bisher nicht etabliert, hilfreicher ist das Ansprechen auf IL-1-Signalweg-Inhibitoren. IL-1-Werte können bei Patientinnen und Patienten mit autoinflammatorischer Krankheit im Normbereich liegen [10–12]. Bei den hereditären Formen besteht das Risiko einer AA-Amyloidose und somit der Entwicklung einer amyloiden Nephropathie, weshalb regelmässige Kontrollen von C-reaktivem Protein, Serum-Amyloid A, der Nierenfunktion inklusive Proteinurie mit Evaluierung der Krankheitsaktivität unter Therapie erforderlich sind [13, 14].

## Autoinflammatorische Fiebersyndrome

### Hereditäre Fiebersyndrome

Bei den hereditären Fiebersyndromen handelt es sich um genetisch bedingte Veränderungen im Inflammationssystem oder in an dessen Regulation beteiligten Proteinen.

Das monogenetisch autosomal-rezessiv vererbte *familiäre Mittelmeerfieber* (FMF) ist das weltweit häufigste autoinflammatorische Syndrom. Ursache ist eine Mutation des «Mediterranean Fever»-(*MEFV*-)Gens, mit Bildung eines Pyrin-Inflammasoms. Daran zu denken ist bei Personen mit Herkunft aus dem Mittelmeerraum/Mittleren Osten mit rezidivierenden Fieberschüben, meist begleitet von Serositiden [15]. Eine typische Attacke wird definiert als rekurrendes Fieber (>38 °C) von 12 Stunden bis 3 Tagen Dauer. Inkomplette Attacken sind wiederholte schmerzhaft Episoden mit unter anderem 1–2 der folgenden Merkmale: Temperatur <38 °C, kürzer oder länger dauernde Episoden, keine Peritonitiszeichen bei Abdominalschmerzen. Eine Attacke zählt nur als solche, wenn sie die Kriterien einer typischen oder inkompletten Attacke erfüllt. Die FMF-Diagnosekriterien nach Livneh et al. sind in Ta-

belle 1 aufgelistet. Die FMF-Diagnose wird erfüllt bei  $\geq 1$  Major-Kriterium oder  $\geq 2$  Minor-Kriterien oder 1 Minor Kriterium plus  $\geq 5$  supportiven Kriterien [16]. Das Ansprechen auf Colchicin unterstützt die Diagnose einer FMF [14, 17, 18].

Das *Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom* (CAPS), das weiter unterteilt wird in das «familial cold autoinflammatory syndrome» (FCAS), Muckle-Wells-Syndrom (MWS) und das «chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome / neonatal onset multisystem inflammatory disease» (CINCA/NOMID), ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit Mutationen im *NLRP3*- («NOD-like receptor 3» oder auch «cold-induced autoinflammatory syndrome 1» [*CIAS1*]-)Gen, das für das Protein Cryopyrin codiert. Es kommt zu Fieberschüben, urtikariaähnlichen Exanthenen sowie Arthralgien. Typisch für FCAS sind kältegetriggerte, selbstlimitierende (innerhalb 24 Stunden) Schübe. Das MWS hingegen wird nicht durch Kälte getriggert und kann zur Schwerhörigkeit führen. CINCA/NOMID ist die schwerwiegendste Form mit Beginn in den ersten Lebenswochen, chronischem Verlauf einhergehend mit skelettalen Deformitäten [18, 19].

Das *Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierte periodische Syndrom* (TRAPS) ist eine autosomal-dominante

Erkrankung mit FMF-ähnlichen Symptomen. Allerdings dauern die Fieberepisoden länger (5 Tage bis zu mehreren Wochen) und es tritt keine Besserung unter Colchicin ein. Ursache sind sinnverändernde (Missense-)Mutationen im *TNFRSF1A*-Gen, das für den Tumornekrosefaktor-Rezeptor (TNFR) kodiert. Die Erkrankung kommt hauptsächlich in Mittel- und Nordeuropa vor. Das Hyper-Immunglobulin-D-Syndrom (HIDS, «Dutch fever»), benannt nach ersten Krankheitsbeschreibungen in Holland sowie erhöhten IgD-Serumspiegeln bei Schub, wird heute entsprechend dem zugrunde liegenden Enzymdefekt auch als periodisches Fieber assoziiert mit *Mevalonatkinase-Defizienz* (MKD) bezeichnet. Ursache ist eine Mutation im Mevalonatkinase-Gen, ein Schlüsselenzym in der Cholesterolsynthese [17, 18, 20].

Die Hauptmerkmale der monogenetischen autoinflammatorischen Syndrome sind in Tabelle 1 zusammengefasst [21].

### Differentialdiagnosen von Fieberschüben im Erwachsenenalter

PFAPA ist die Abkürzung für die Symptome periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und zervikale (Lymph-)Adenitis. Die genaue Ursache ist bisher

**Tabelle 2:** Übersichtsdarstellung der Differentialdiagnosen von Fieberschüben im Erwachsenenalter.

Differentialdiagnosen Fieberschübe im Erwachsenenalter	Genetik/Mutation	Alter	Dauer der Fieberschübe	Klinik	Therapie
<b>PFAPA-Syndrom</b>	Unbekannt, postulierte <i>NLRP3</i> -/ <i>MEFV</i> -Varianten im Inflammasom	<5. bis ca. 35 LJ	Fieberdauer von 3–6 Tagen, alle 3–8 Wochen	<b>Diagnosekriterien gemäss Marshall:</b> Wiederkehrendes Fieber mit Beginn <5. LJ mit konstitutionellen Symptomen ohne Hinweis auf oberen Atemwegsinfekt und $\geq 1$ der folgenden Kriterien: 1. aphthöse Stomatitis, 2. zervikale Lymphadenitis, 3. Pharyngitis; Ausschluss zyklische Neutropenie; asymptomatisch zwischen den Schüben; Wachstum/Entwicklung normal	Colchicin, Anakinra, Canakinumab
<b>Adult-onset Still's disease (AOSD)</b>	Polygenetisch	Jedes Alter	Tägliches Fieber über mehrere Wochen	<b>Diagnose: mind. 5 Kriterien davon 2 Hauptkriterien</b> – <b>Hauptkriterien:</b> Fieber $>39^\circ\text{C}$ für $\geq 1$ Woche, Arthralgien/ Arthritis von Dauer $\geq 2$ Wochen, nicht juckendes, lachsfarbenes Exanthem, Leukozytose $>10000/\text{mm}^3$ mit Granulozytose $>80\%$ – <b>Nebenkriterien:</b> Halsschmerzen, Lymphadenopathie, Splenomegalie, abnormale Leberfunktionstests, negativ für ANA, RF; Ausschluss von Malignomen, Infekt, Rheumatoider Arthritis/Vaskulitiden; typisch: erhöhte Ferritinwerte; Komplikation: MAS	Kortikosteroide, Anakinra, Rilonacept, Canakinumab, Tocilizumab, Infliximab/ Etanercept
<b>Schnitzler-Syndrom</b>	Postulierte <i>NLRP3</i> -Mutation	40.–60. LJ	Wiederkehrende Fieberepisoden von wenigen Tagen bis täglich	<b>Strasbourg-Kriterien:</b> – <b>2 obligate Kriterien:</b> nicht juckendes, urtikarielles Exanthem, monoklonale Gammopathie – <b><math>\geq 2</math> Minor-Kriterien:</b> wiederkehrendes Fieber ( $>38^\circ\text{C}$ ), Veränderungen im Knochenaufbau (Knochenszintigraphie, MRT) oder Erhöhung der knochenspezifischen AP, neutrophilenreiches Zellinfiltrat in der Hautbiopsie, Leukozytose oder CRP-Erhöhung	Kortikosteroide, NSAR, Anakinra, Canakinumab
<b>Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)</b>	Unbekannt	30.–50. LJ, v.a. Frauen	Wiederholt Fieberschübe, 5–14 Tage Dauer, alle 22–35 Tage	Neutropenie (Neutrophile $\leq 500/\text{mm}^3$ ), Fatigue, Pharyngitis, orale Ulzera, Stomatitis, Cellulitis, Lymphadenopathie, assoziiert mit hämatologischen Malignomen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatoider Arthritis	Kortikosteroide, Anakinra (unter anderem)

PFAPA: periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis; MAS: Makrophagenaktivierungssyndrom; LJ: Lebensjahr; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika.

unbekannt, Mutationsvarianten in Inflammasom-assoziierten Genen (*NLRP3*, *MEFV*) werden diskutiert. Die Krankheit tritt meist vor dem fünften Lebensjahr auf und klingt in der Pubertät spontan ab. Die klinischen Kriterien gemäss Marshall sind in Tabelle 2 aufgelistet. Sie besitzen eine gute Sensitivität, jedoch eine mangelhafte Spezifität. Eine wichtige Differentialdiagnose ist die zyklische Neutropenie. Eine Tonsillektomie kann zur Remission führen [22–24].

*Morbus Still* ist eine Sonderform der rheumatoiden Arthritis. Man unterscheidet zwei Formen, die eine tritt bei Kindern (systemische juvenile idiopathische Arthritis [sJIA]), die andere bei Erwachsenen («adult-onset Still disease» [AOSD]) auf. Die genaue Ursache ist bisher unklar, es wird jedoch ein Zytokinsturm postuliert mit meist vorangehendem infektiösem Trigger. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis sind keine erhöhten Rheumafaktoren oder antinukleären Antikörper nachweisbar. Die Diagnose erfolgt gemäss den klinischen Kriterien (Tab. 2). Anhand des Zytokinprofils kann der systemische (IL-1 $\beta$ , IL-18) vom artikulären (Tumornekrosefaktor-[TNF-] $\alpha$ , IL-6) Phänotyp unterschieden werden [25]. Eine schwere lebensgefährliche Komplikation des Morbus Still ist das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS), das bei Zytopenie gesucht werden sollte [26]. Weitere Differentialdiagnosen sind

das Schnitzler- und das Sweet-Syndrom. Das *Schnitzler-Syndrom* zeichnet sich aus durch ein nicht juckendes, urtikarielles Exanthem und eine monoklonale Gammopathie. Die Diagnose wird mittels Erfüllung der Strasbourg-Kriterien gestellt [27, 28]. Das *Sweet-Syndrom* ist eine akute neutrophile Dermatose. Fieber, schmerzhafte, erythematöse Noduli/Plaques, eine erhöhte Zahl von Neutrophilen sowie die Assoziation mit hämatologischen Malignomen, rheumatoider Arthritis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind Hauptmerkmale.

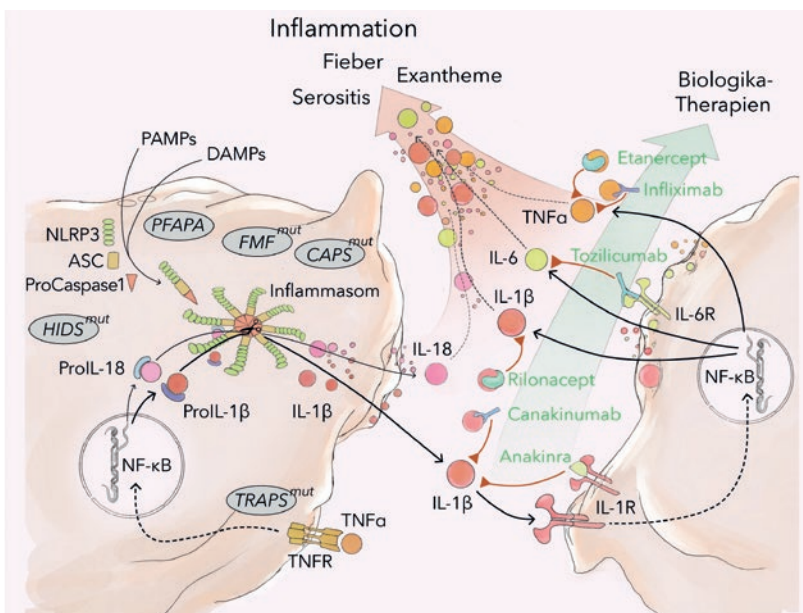
Die für uns wichtigsten (nicht kompletten) Differentialdiagnosen von Fieberschüben im Erwachsenenalter nach Ausschluss einer infektiösen, malignen und autoimmunem Genese sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

### Therapiemöglichkeiten (auto)-inflammatorischer Syndrome mit periodischem Fieber

*Kortikosteroide* eignen sich im akuten Schub bei PFAPA-Syndrom. Als Therapie wird während eines Schubes eine Einzeldosis Kortikosteroide (0,5–2 mg/kg Körpergewicht [KG]/Tag) verabreicht und bei Nichtansprechen eine zweite Dosis am Folgetag. Die Gabe von Kortikosteroiden kann das Fieber unterbrechen, jedoch zu einer Intervallverkürzung zwischen den Episoden führen. Auch bei CAPS, HIDS/MKD, TRAPS, AOSD und Schnitzler-Syndrom können Kortikosteroide zur Kontrolle der Krankheitsaktivität hilfreich sein. Längerfristige Gaben von Kortikosteroiden sollten aufgrund des ausgedehnten Nebenwirkungsprofils jedoch vermieden werden [2].

*Colchicin*, in der Dosis 0,5 mg zweimal täglich bis maximaler Steigerung auf 3 mg/Tag bei Erwachsenen ist die Primärtherapie bei FMF. Es wird auch bei PFAPA eingesetzt. Der Wirkmechanismus bei FMF wird vor allem durch die Verhinderung der Aktivierung des Pyrin-Inflammasoms erklärt [15, 29]. Nebenwirkungen sind unter anderem gastrointestinal (Diarrhoe, Nausea, Abdominalschmerzen) und Leukopenien. Es wird generell als gut verträglich eingestuft und ist sicher in der Schwangerschaft. Eine lebenslange, kontinuierliche Einnahme von Colchicin dient nicht nur als Anfallsprophylaxe, sondern vermindert auch das Risiko einer Amyloidose [2, 14, 17, 18].

Therapien mit *TNF- $\alpha$ -Inhibitoren* (Infliximab, Etanercept) finden Anwendung als Drittlinientherapie bei AOSD [26]. Das Nebenwirkungsprofil von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren besteht in einem erhöhten Risiko für Mykobakterien, Pilze und weitere opportunistische Erregern [2, 18].



**Abbildung 1:** Signalwege und therapeutische Targets bei autoinflammatorischen Syndromen (Illustration: Rok Humar, Ayla Yalamanoglu).

PAMPs: «pathogen-associated molecular patterns»; DAMPs: «damage-associated molecular patterns»; NLRP3: «NOD-like receptor protein 3»; ASC: «apoptosis-associated speck-like protein containing a C-terminal caspase recruitment domain»; NF- $\kappa$ B: «nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells»; IL: Interleukin; TNF $\alpha$ : Tumornekrosefaktor alpha; TNFR: Tumornekrosefaktor-Rezeptor; HIDS: Hyper-Immunglobulin D-Syndrom; FMF: Familiäres Mittelmeerfieber; CAPS: Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom; PFAPA: periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis.

Bei den meisten autoinflammatorischen Krankheiten zeigten *IL-1-Signalweg-Inhibitoren* den grössten Erfolg. Dazu gehört Anakinra (Kineret®), ein rekombinanter IL-1-Rezeptor-Antagonist, der aufgrund der kurzen Halbwertszeit (HWZ) von 4–6 Stunden mit einmal 100 mg täglich als subkutane (s.c.) Injektion verabreicht wird. Eine Zulassung besteht für CAPS und rheumatoide Arthritis (USA).

Der länger wirksame IL-1-Inhibitor Rilonacept (Arcalyst®) ist ein rekombinantes Fusionsprotein mit einer extrazellulären Domäne der IL-1-Rezeptor- und IL-1-«receptor accessory protein»-Komponente verbunden mit dem Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1). Die Verabreichung erfolgt mit jeweils 160 mg s.c. wöchentlich. Die Zulassung besteht für CAPS ausser NOMID (USA).

Korrespondenz:  
Dr. med. Ayla Yalamanoglu  
Entzündungssprechstunde  
Klinik und Poliklinik für  
Innere Medizin  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
ayla.yalamanoglu[at]usz.ch

## Das Wichtigste für die Praxis

- Autoinflammatorischen Syndrome sind selten und eine Ausschlussdiagnose.
- Gemeinsamkeiten sind periodisch auftretendes Fieber, die Inflammation, häufig einhergehend mit Involvierung des Inflammasoms und exzessiver Zytokinproduktion.
- Die Vorstellung im Schub mit Abnahme der Inflammationsparameter ist hilfreich. Bei Verdacht auf eine vorliegende autoinflammatorische Erkrankung sollte eine Zuweisung an eine spezialisierte Klinik erfolgen.
- Die aktuelle Therapie besteht primär aus Kortikosteroiden, nichtsteroidalen Antirheumatika und Biologika. Hier haben sich die Interleukin-1-Signalweg-Inhibitoren erfolgsversprechend in der Reduktion der Krankheitsaktivität und Folgekomplikationen wie der AA-Amyloidose bewährt.

*Canakinumab* ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen IL-1 $\beta$ . Er wird alle acht Wochen mit 150 mg s.c. injiziert [30]. Die Zulassung besteht für CAPS, sJIA, AOSD, FMF, HIDS, TRAPS und auch therapieresistente Gicht (EU, USA). Canakinumab ist in der Schweiz gemäss Swissmedic für die hereditären Fiebersyndrome und sJIA zugelassen.

Als Nebenwirkungsprofil unter IL-1-Inhibitoren besteht ein erhöhtes Risiko von viralen und bakteriellen Infektionen (obere Atemwegsinfekte, Urosepsis, Meningitis) und lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle. Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken vor Therapie sind empfohlen, während der Therapie sind Lebendimpfungen kontraindiziert [28].

Bei FMF mit ungenügender Krankheitskontrolle unter Colchicin kann eine Therapie mit IL-1-Inhibitoren versucht werden. Bei AOSD zeigten IL-1-Inhibitoren ein rasches Ansprechen bei systemischem Befall und erlaubten eine Reduktion der Kortikosteroide. Tocilizumab (Actemra®), ein humanisierter Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor, ergab ebenfalls erfolgsversprechende Resultate bei refraktärem systemischem und artikulärem AOSD [25, 31]. Bei PFAPA- und Schnitzler-Syndrom bietet bei häufigen Schüben eine IL-1-Blockade eine gute Option.

Die Signalwege und Wirkungsweise der Biologika sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

### Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08791>.