rheuma plus 2022 · 21:99–103
<https://doi.org/10.1007/s12688-021-00485-0>
 Angenommen: 7. Dezember 2021
 Online publiziert: 6. Januar 2022
 © Der/die Autor(en) 2022

Jörg Henes · Sebastian Saur

Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, klinische Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA), Medizinische Universitätsklinik Abt. II, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

Familiäres Mittelmeerfieber – Rolle der Interleukin-1-Blockade in der Therapie

Einleitung und Epidemiologie

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist die häufigste autoinflammatorische Erkrankung und gehört zu den monogenetischen Fiebersyndromen, neben den deutlich selteneren Erkrankungen cryopurinassozierte Fiebersyndrome (CAPS), Muckle-Wells-Syndrom (MWS), Tumornekrosefaktor- α -Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS) oder auch der familiären Kälteurtikaria.

In den letzten Jahren hat sich hier in Bezug auf das Verständnis der Pathophysiologie aber auch der Therapie viel getan. Das FMF gilt klassischerweise als autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit mehr als 375 beschriebener Mutationen des Mediterranean-fever(MEFV)-Gens. Ursprünglich war das FMF vor allem im südöstlichen Mittelmeerraum verbreitet, durch Völkerwanderungen und Migration spielt diese Erkrankung aber mittlerweile auch in den westlichen Ländern eine Rolle [1, 2]. Weiterhin ist die Prävalenz in bestimmten Bevölkerungen aber deutlich höher. Wir haben in Deutschland ca. eine Gesamtprävalenz von 0,005 % bei den unter 16-Jährigen und bei den türkischstämmigen von 0,1 % [3].

Pathophysiologie

Das FMF beruht auf Mutationen des MEFV-Gens; dieses ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 16 lokalisiert und kodiert für das Protein Pyrin oder auch Marenostin genannt [4]. Pyrin ist ein Protein, das vor allem von Neutrophilen,

aber auch von Eosinophilen, Monozyten und dendritische Zellen exprimiert wird, und ein wichtiger Regulator der Inflammation. Es aktiviert die Transkription von Zytokinen und führt über eine Interaktion mit einem Adapterprotein des Inflammasom über mehrere Schritte zu einer erhöhten Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine Interleukin(IL)-1 β und IL-18. Diese übermäßige Ausschüttung der proinflammatorischen Schlüsselzytokine des FMF verursacht dann die typische Symptomatik, aber auch die laborchemisch messbare Inflammation mit erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) oder erhöhtem Serum-Amyloid-A (SAA).

Klinik

Da es sich um eine genetische Erkrankung handelt, ist das Hauptmanifestationsalter meist schon im frühen Kindesalter. Dennoch gibt es immer wieder Patienten, die erst im jungen Erwachsenenalter erkranken bzw. diagnostiziert werden.

» Bei Kindern ist meist Fieber das erste und oft einzige frühe Symptom

Bei Kindern ist meist Fieber das erste, aber auch oft einzige frühe Symptom. Zusätzlich sind die wichtigsten Symptome wiederkehrende abdominale Schmerzen durch peritoneale Reizung, pleuritische Schmerzen, Gelenkschmerzen und Myalgien, Orchitiden oder auch ein erysipelartiges Exanthem. Typischerweise

kommt es zu immer wiederkehrenden Episoden mit zwischendurch komplett beschwerdefreien Zeiträumen unterschiedlicher Länge.

Die familiäre Häufung ist ein ganz wichtiger und immer abzufragender Anamnesepunkt. Die schwerwiegendste Spätfolge des FMF ist die Entwicklung einer Amyloidose und des damit einhergehenden Organversagens. Häufigste Manifestationsorte sind Nieren, Darm und Herz.

Diagnostik

Die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt bei entsprechender Klinik und Familienanamnese die Bestimmung der bekannten Mutationen [5]. Zur Diagnosesicherung stehen verschiedene Klassifikations- und Diagnosekriterien zur Verfügung, die bekanntesten sind die sog. Tel-Hashomer-Kriterien ([6]; **Tab. 1**).

Im Jahr 2019 wurden zusätzlich neue gemeinsame Kriterien des Eurofever-Registers und der Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (Eurofever/PRINTO) erstellt. Hier findet erstmals auch der MEFV-Genotyp eine Wertung ([7]; **Tab. 2**).

Als Verlaufskontrollen sollten neben der klinischen Evaluation, evtl. mithilfe eines Fiebertagebuchs, regelmäßig auch die Entzündungsparameter CRP und SAA bestimmt werden. Finden sich trotz klinischer Beschwerdefreiheit anhaltend erhöhte SAA-Werte, wäre auch dies ein Grund, die Therapie zu steigern. Zur frühzeitigen Diagnose einer Nieren-

Tab. 1 Simplified Tel-Hashomer-Kriterien

Hauptkriterien
1. Wiederkehrende Fieberschübe mit Serositis (Peritonitis, Synovitis, Pleuritis, Perikarditis)
2. AA-Amyloidose ohne prädisponierende Erkrankung
3. Positives Ansprechen auf Colchicin
Nebenkriterien
1. Wiederkehrende Fieberschübe
2. FMF bei Angehörigen 1. Grades
3. Erysipelartige Erytheme

Tab. 2 Eurofever/PRINTO-Klassifikationskriterien für das FMF

Vorliegen einer bestätigten MEVF-Genmutation und mindestens 1 der folgenden Kriterien:

1.	Dauer der Schübe 1–3 Tage
2.	Arthritis
3.	Thoraxschmerzen
4.	Abdominelle Schmerzen
<i>Oder: Vorliegen einer nichtbestätigten MEVF-Genmutation und mindestens 2 der oben genannten Kriterien</i>	

amyloidose sollte auch regelmäßig der Urineisweißgehalt bestimmt werden.

Therapie

Die Standardtherapie ist bis heute Colchicin, das bei jedem Patienten, auch bei Verdacht, begonnen werden sollte [8]. Ca. 10–15 % der Patienten sprechen jedoch nicht ausreichend auf diese Therapie an oder vertragen die notwendige Dosierung nicht. Für diese Patienten gelten verschiedene Definitionen für ein sog. colchicinresistentes (cr) FMF, z. B. die EULAR-Definition mit ≥ 1 FMF-Attacke pro Monat trotz adäquater Einnahme der höchsten tolerierten Dosis [8].

» Etwa 10–15 % der Patienten sprechen nicht ausreichend auf Colchicin an

Bei diesen Patienten und auch bei Patienten mit anhaltend hohen SAA-Werten trotz klinischer Kontrolle stehen uns heute mit den IL-1-Inhibitoren Anakinra, Canakinumab und Rilonacept Alternativen zur Verfügung. Rilonacept ist in Europa nicht zugelassen und wird daher hier etwas kürzer erwähnt. Rilonacept ist ein löslicher IL-1-Rezeptor und wird auch als IL-1-Falle bezeichnet. Es wird einmal pro Woche subkutan (s.c.) appliziert (■ Tab. 3).

Für die 3 zur Verfügung stehenden Substanzen existieren neben Fallserien jeweils eine randomisierte kontrollierte Studie, die hier in Bezug auf Design, Effektivität und Verträglichkeit nebeneinander dargestellt werden sollen (■ Tab. 4).

Rilonacept

In der randomisierten kontrollierten Studie zu Rilonacept wurden die Patienten erst randomisiert, wenn Sie nach Screening die nächste FMF-Attacke erfuhren [10]. Dann erfolgte eine Zuteilung in 4 verschiedene Arme mit jeweils 3-monatiger Therapie mit entweder Rilonacept oder Placebo in unterschiedlicher Abfolge (z. B.: Rilonacept – Placebo – Rilonacept – Placebo oder Rilonacept – Placebo – Placebo – Rilonacept). Die Anzahl der FMF-Attacken konnte signifikant reduziert werden gegenüber den Monaten, in denen Placebo verabreicht wurde. Es zeigte sich auch eine deutliche Verbesserung im Placeboarm.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Krankheitseinschätzung durch Arzt und Patient (gemessen anhand eines „physician global assessment“ mit Punktwerten von 0–10, wobei 10 das Maximum an Krankheitsaktivität bedeutet) und auch nicht bei den Akutphaseproteinen CRP und SAA. Neue Sicherheitsaspekte fanden sich nicht.

Insgesamt handelt es sich um eine sehr komplexe Studie mit wenig Patienten. Auch wenn ein klinisches Ansprechen gefunden wurde, ist hier definitiv noch nicht erwiesen, dass Rilonacept langfristig eine wirklich ausreichende Verbesserung erbringt und insbesondere dass die Gefahr der Amyloidose reduziert werden kann. Ob weitere zulassungsrelevante Studien für Europa kommen bleibt abzuwarten.

Anakinra

Zu Anakinra gab es bereits Fallserien, die eine Effektivität vermuten ließen [11]. Anakinra ist seit langem zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und später auch anderer autoinflammatorischer Erkrankungen zugelassen gewesen und stand daher schon länger zur Verfügung. Die Sicherheitserfahrungen waren sehr gut und die tägliche Gabe mit relativ geringen Kosten ermöglichte früh Therapieversuche auch bei anderen Erkrankungen.

Aber auch zu Anakinra gibt es bis heute nur eine randomisierte und kontrollierte Studie [9]. Eingeschlossen wurden hier monozentrisch Patienten in Tel Aviv, die mindestens 2 Mutationen im *MEFV*-Gen und eine Resistenz/Intoleranz gegen Colchicin aufwiesen. Als unzureichendes Ansprechen waren hier mindestens eine FMF-Attacke pro Monat unter mindestens 2 mg Colchicin im Vorfeld notwendig. Randomisiert wurde 1:1 auf entweder Anakinra mit 100 mg/Tag oder Placebo subkutan über 4 Monate Therapiedauer.

Hier konnten die Kollegen bei 25 crFMF-Patienten eine signifikant bessere Effektivität in der Reduktion von FMF-Attacken unter der Anakinrathherapie gegenüber Placebo aufzeigen. Die Anzahl der Attacken unter Anakinra war signifikant geringer als unter Placebo, allerdings war dieser Unterschied bei den Untergruppen nur bei den Gelenkmanifestationen anhaltend signifikant. Auch bei den Entzündungszeichen CRP und SAA sah man Unterschiede zwischen Anakinra und Placebo, allerdings fiel dieser Unterschied nicht signifikant aus.

Die Anzahl der berichteten Nebenwirkungen war in beiden Armen gleich, schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Diese Studie ist sehr viel einfacher zu lesen als die Rilonaceptstudie und zeigte auch hier das klinische Ansprechen auf die IL-1-Blockade. Auch in dieser Studie fand sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die SAA-Werte, somit ist auch hier noch nicht erwiesen, dass die Amyloidosegefahr sicher sinkt.

Canakinumab

Die sog. CLUSTER-Studie zu Canakinumab ist eine Umbrella-Studie, d.h., verschiedene autoinflammatorische Erkrankungen wurden in derselben Studie behandelt. Die größte Gruppe stellten hier die FMF-Patienten, aber auch Patienten mit TRAPS und Hyper-IgD-Syndrom konnten eingeschlossen werden. Während einer Beobachtungsphase (Epoche 1) konnten Patienten im Rahmen eines erneuten Schubs der Grunderkrankung dann 1:1 randomisiert werden auf Canakinumab mit 150 mg s.c. alle 4 Wochen oder Placebo. Ein Schub war definiert als ein Physicians-global-assessment-Score ≥ 2 mit einem CRP >10 mg/l. Der PGA setzt sich hier zusammen aus einer Graduierung von 0 (keine) bis 4 (schwere) Symptomen an Fieber, Brust-, Bauch, Gelenkschmerz und Hautausschlag. Als primärer Endpunkt wurde ein komplettes Ansprechen (PGA <2 und CRP <10 mg/l und keine erneute Attacke) zu Woche 16 gewählt.

Bei anhaltender Krankheitsaktivität (PGA >2 und CRP >30 mg/l) war eine Dosissteigerung durch eine zusätzliche Gabe von unverblindetem Canakinumab möglich. Bei Eintreten in die sog. 3. Epoche wurden Patienten mit gutem Ansprechen (PGA <2 und CRP <10 mg/l) erneut 1:1 randomisiert auf 15 mg Canakinumab oder Placebo alle 8 Wochen. Alle anderen Patienten führten eine offene Canakinumabtherapie mit 150 mg/Monat fort. Zu Woche 16 erreichten mit 61 % vs. 6 % signifikant ($p < 0,001$) mehr Patientin im Canakinumabarm eine komplette Remission. Bei der Normalisierung der SAA-Werte fand sich auch in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied bei den crFMF-Patienten. Keine neuen Sicherheitsaspekte traten auf, die Anzahl der AE und SAE waren aber erwartungsgemäß höher im Canakinumabarm.

In der Zusammenfassung zeigten sich in allen 3 randomisierten und kontrollierten Studien eine Überlegenheit der IL-1-Blockade gegenüber Placebo durch die 3 unterschiedlichen Substanzen in Bezug auf die effektive Reduktion von FMF-Attacken. Die Definitionen der FMF-Attacken, des Ansprechens, aber auch der

rheuma plus 2022 · 21:99–103 <https://doi.org/10.1007/s12688-021-00485-0>
© Der/die Autor(en) 2022

J. Henes · S. Saur

Familiäres Mittelmeerfieber – Rolle der Interleukin-1-Blockade in der Therapie

Zusammenfassung

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist die häufigste autoinflammatorische Erkrankung und gehört zu den monogenetischen Fiebersyndromen. Die Erkrankung beruht auf einer Mutation des *MEFV*-Gens; dieses ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 16 lokalisiert und kodiert für das Protein Pyrin. Pyrin aktiviert über mehrere Schritte eine erhöhte Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-1 β und IL-18. Die wichtigsten Symptome sind neben dem Fieber wiederkehrende abdominale und pleuritische Schmerzen, Gelenkschmerzen und Myalgien, Orchitiden

oder auch ein erysipelartiges Exanthem. Die Standardtherapie ist bis heute Colchizin. Ca. 10–15 % der Patienten sprechen jedoch nicht ausreichend auf diese Therapie an oder vertragen die notwendige Dosierung nicht. Bei diesen Patienten und auch bei Patienten mit anhaltend hohen SAA-Werten trotz klinischer Kontrolle stehen uns heute mit den IL-1 Inhibitoren Anakinra und Canakinumab hocheffektive Alternativen zur Verfügung.

Schlüsselwörter

Fiebersyndrom · Anakinra · Canakinumab · Rilonacept · Genetisch

Familial Mediterranean Fever—Role of Interleukin-1 Inhibitors in Treatment

Abstract

Familial Mediterranean fever (FMF) is the most common autoinflammatory disease and belongs to the monogenetic periodic fever syndromes. It results from a mutation on the *MEFV* gene on the short arm of chromosome 16 and encodes for the protein pyrin. Pyrin leads to an overproduction of the proinflammatory cytokines interleukin (IL) 1 β and 18. The most important symptom besides fever are recurrent episodes of abdominal and chest pain, as well as arthralgia and skin

manifestations. Standard treatment is still colchicine but there are around 10–15% of patients who are refractory to colchicine or cannot tolerate it. For these patients the IL1-antagonists Anakinra and Canakinumab are very effective and approved treatment options.

Keywords

Fever syndrome · Anakinra · Canakinumab · Rilonacept · Genetic

Colchicinresistenz sind unterschiedlich, die Vergleichbarkeit untereinander daher schwierig. Dennoch stellen die IL-Antagonisten Anakinra und Canakinumab heute in Deutschland eine zugelassene und gute Therapieeskalationsmöglichkeit bei unzureichendem Ansprechen auf Colchicin für unsere FMF Patienten dar.

» Die IL-1-Blockade bei FMF zeigt eine gute klinische Effektivität bei gutem Sicherheitsprofil

Eine aktuelle, größere Fallserie außerhalb von Studien bestätigt diese Effektivität

auch in einem „real world setting“ [12]. Lokalreaktionen an der Einstichstelle bleiben die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung von Anakinra, die zu einer Unterbrechung der Therapie führte. Angaben zum Verlauf der SSA-Werte finden sich nicht.

Derzeit läuft noch eine große nicht-interventionelle Beobachtungsstudie zu Canakinumab im deutschsprachigen Raum, die sog. RELIANCE-Studie. Interimsdaten aus der Studie wurden dieses Jahr auf dem EULAR und ACR gezeigt. Hier zeigt sich bei den bisher eingeschlossenen 54 FMF-Patienten unter Canakinumab ein gutes, stabiles Therapieansprechen über die Beobachtungsdauer von aktuell 18 Monaten. Im Rahmen dieser Untersuchung kann die

Tab. 3 Kurzbeschreibung der 3 verfügbaren IL-1-Antagonisten

	Anakinra	Canakinumab	Rilonacept
Beschreibung	Rekombinanter, nichtglykosylierter IL-1-Rezeptorantagonisten	Monoklonaler Anti-IL1- β -AK	Löslicher IL-1-Rezeptor
Zulassung	RA, FMF, CAPS, TRAPS, AOSD, sJIA	FMF; CAPS; TRAPS; AOSD, sJIA, Gicht	Keine in Europa
Applikation	Einmal täglich s.c. (1 Fertigspritze 100 mg)	1 - bis 2-mal pro Monat s.c. (1 Fertigspritze 150 mg)	Einmal pro Woche s.c., 2,2 mg/kgKG
Jahreskosten in €	13.320 € bei 100 mg/Tag	170.000 € bei 150 mg/Monat	Unbekannt, in den USA ca. 20.000/220 mg; >150.000/Jahr

RA rheumatoide Arthritis, FMF fam. Mittelmeerfieber, CAPS cryopyrinassoziierte periodische Syndrome, TRAPS Tumornekrosefaktor-Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom, AOSD adulte Form des Still-Syndroms, sJIA systemische juvenile idiopathische Arthritis (Still-Syndrom des Kinds)

Tab. 4 Studienlage zu den 3 Interleukin-1 Antagonisten

	Anakinra [9]	Canakinumab	Rilonacept [10]
Einschluss	Erwachsene, mind. 2 MEFV-Mutationen und ≥ 1 FMF-Anfälle/Monat trotz adäquater Colchicinthherapie (≥ 2 mg/Tag)	Alter >2 Jahre; mind. 1 Mutation im MEFV-Gen; crFMF-Anfälle ($\geq 1,5$ mg Colchicin) mit CRP >10 mg/l und PGA ≥ 2 während Beobachtungsphase	crFMF oder Intoleranz: ≥ 1 FMF-Anfälle/Monat für 3 Monate trotz adäquater Colchicinthherapie ($\geq 1,5$ mg/Tag)
Studiendesign	Randomisiert, 1:1 placebokontrolliert; 4 Monate Therapie	Randomisiert, 1:1 placebokontrolliert Dosisescalation auf 300 mg bei unzureichendem Ansprechen	Randomisiert, placebokontrolliert; 4 Arme mit unterschiedlicher Abfolge, je 3 Monate
Studienorte	1 Tel Aviv	Multizentrisch in 15 Länder	6 US-Zentren
Anzahl Patienten gescreent	53	Keine Angabe	>250
Anzahl Patienten randomisiert	25	63	14
Primärer Endpunkt	Differenz im Auftreten von FMF-Anfällen	Komplette Remission (PGA <2 und CRP <10 mg/l) zu Woche 16	Differenz im Auftreten von FMF-Anfällen
Tagebuch	Nein	Ja	Ja
Effektivität	Signifikant weniger Schübe unter Anakinra. Unterschied v. a. wegen weniger Gelenksbeschwerden	Signifikant mehr (61 % v. 6 %) erreichten eine komplette Remission	Signifikant weniger Schübe unter Rilonacept als unter Placebo
Sicherheit	AE sehr ausgeglichen. Keine SAE in beiden Gruppen	Keine neuen Sicherheitsaspekte, Anzahl der AE und SAE war höher im Canakinumabarm	9 SAE: 7 FMF-Anfällen mit Hospitalisierung, 1 Pneumonie unter Rilonacept, 1 Infekt der oberen Atemwege unter Placebo

Dosis angepasst und erhöht, aber auch reduziert werden. Eine Dokumentation der Entzündungszeichen inklusive SAA erfolgt und somit wird uns diese Langzeitbeobachtung hoffentlich auch bezüglich der Reduktion des Amyloidoserisikos neue Informationen in Zukunft bieten [13].

Fazit

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Arbeiten zur IL-1-Blockade bei FMF eine gute klinische Effektivität bei gutem Sicherheitsprofil. Der doch deutlich höhere Preis gegenüber Colchicin und die weiterhin auch nicht nachgewiesene Effektivität bei der Verhinderung der Amyloidose – in allen 3 Studien zeigte sich

kein signifikanter Unterschied bei den SAA-Werten – zeigen aber auch, dass die Substanzen weiterhin Colchicin nicht ersetzen können.

Colchicin bleibt definitiv nach der bisherigen Datenlage die Erstlinientherapie bei FMF-Patienten und sollte wenn möglich auch bei unzureichendem Ansprechen fortgesetzt werden. Zu Canakinumab laufen derzeit weitere Studien bezüglich der Langzeiteffektivität. Alternative Substanzen, wie z. B. Antikörper gegen IL-6 werden derzeit getestet, denn weiterhin bleibt auch noch Optimierungsbedarf.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jörg Henes

Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, klinische Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA), Medizinische Universitätsklinik Abt. II, Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Straße 10, 72076 Tübingen, Deutschland
joerg.henes@med.uni-tuebingen.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Henes: Vortrags- und Beratertätigkeiten und Medical grants von SOBI, Novartis und Roche/Chugai. S. Saur: Vortrags- und Beratertätigkeiten.

ten und Medical grants von SOBI, Novartis und Roche/Chugai.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Ben-Chetrit E, Touitou I (2009) Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 61(10):1447–1453
2. Ben-Chetrit E, Yazici H (2019) Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol* 37(121(6)):18–22
3. Lainka E, Bielak M, Lohse P et al (2012) Familial Mediterranean fever in Germany: epidemiological, clinical, and genetic characteristics of a pediatric population. *Eur J Pediatr* 171(12):1775–1785
4. Touitou I (2001) The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 9(7):473–483
5. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I et al (2012) Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 71(10):1599–1605
6. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al (1997) Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40(10):1879–1885
7. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J et al (2018) Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 378(20):1908–1919
8. Ozen S, Demirkaya E, Erer B et al (2016) EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 75(4):644–651
9. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E et al (2017) Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 69(4):854–862
10. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH et al (2012) Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med* 157(8):533–541
11. Pecher AC, Igney-Oertel A, Kanz L, Henes J (2017) Treatment of familial Mediterranean fever with

anakinra in patients unresponsive to colchicine. *Scand J Rheumatol* 46(5):407–409

12. Atas N, Eroglu GA, Sodan HN et al (2021) Long-term safety and efficacy of anakinra and canakinumab in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre real-life study with 101 patients. *Clin Exp Rheumatol* 39(132(5)):30–36
13. Henes J, Blank N, Kallinich T et al (2021) Influence of canakinumab dosing on efficacy and safety of long-term treatment in patients with familial Mediterranean fever—interim analysis of the RELIANCE registry. *Arthritis Rheumatol* 73(10):0192

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Traian Suttles

Bakterien

Gegner und Verbündete

Basel/Frankfurt am Main:
kurz&bündig verlag 2021, 150 S.,
(ISBN: 978-3-907126-43-1 (print),
eISBN: 978-3-907126-44-8), 24 Ka-
pitel, Inhaltsverzeichnis, Literatur-
nachweise und ein alphabetisches
Register, 18,50 EUR

Der Autor Traian Suttles, ein promovierter Biologe, hat auch ein Buch über Viren herausgebracht. In diesem Buch setzt er sich sehr anschaulich mit den Bakterien auseinander, sind sie doch nicht nur Krankheitserreger, sondern haben auch positive, nützliche und wichtige Funktionen, sowohl bei Mensch und Tier als auch in der Natur, was sicherlich in dieser Vielfalt den Meisten unbekannt ist.

Ebenso zeigt der Autor auch das unendlich breite Wirkungsspektrum der Bakterien in der Natur und bietet somit auch ganz andere wichtige und zum Teil auch spannende Aspekte, von denen die meisten von uns gar nichts wissen. Geschichtliche und biologische Hintergründe auch für konträre Sichtweisen nach neuesten Erkenntnissen runden den Inhalt dieses Buches ab.

So ist dieses Buch sicherlich für Kolleginnen und Kollegen, aber auch für interessierte Laien sehr zu empfehlen, gibt es doch in einer leicht verständlichen Ausdrucksweise einen ausführlichen Überblick über die spannende Welt der Bakterien, klar und gut gegliedert, inhaltlich sehr interessant, einfach lesenswert für Interessierte.

Franz Fischl, Wien