

Neues zum familiären Mittelmeerfieber

T. Kallinich

Pädiatrische Pneumologie und Immunologie, Sektion Kinderrheumatologie, Charité Campus Virchow, Humboldt-Universität zu Berlin

Schlüsselwörter

Familiäres Mittelmeerfieber, Amyloidose, Colchizin

Zusammenfassung

Das Wissen über die Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des familiären Mittelmeerfieber nahm in den vergangenen Jahren rasch zu. Diese Übersichtsarbeit fasst den Erkenntnisgewinn der letzten zwei Jahre zusammen und zieht die entsprechenden Rückschlüsse für das Management der Erkrankung.

Keywords

Familial Mediterranean fever, amyloidosis, colchicine

Summary

In the last years new insights on the pathophysiology, diagnostic and therapy of familial Mediterranean fever arose. This review summarize these new aspects and discuss their impact on the current management of the disease.

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Tilmann Kallinich
Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
E-Mail: tilmann.kallinich@charite.de

Familial Mediterranean fever – update arthritis + rheuma 2013; 33: 379–385

Viele neue Erkenntnis der vergangenen 15 Jahre haben das Verständnis für das familiäre Mittelmeerfieber entscheidend verbessert. Dies spiegelt sich auch in einer deutlichen Zunahme der jährlichen Publikationen (► Abb. 1) wider. Auch in Deutschland findet diese Erkrankung mittlerweile ein starkes Interesse, was sich in der Formierung von Netzwerken und in entsprechenden Publikationen äußert.

Deutschsprachige Übersichtsarbeiten wurden veröffentlicht, zuletzt auch in dieser Zeitschrift (z. B. [1]). Um der Dynamik des fortbestehenden Erkenntnisgewinns, der auch diese Erkrankung betrifft, gerecht zu werden, sollen in der vorliegenden Arbeit neue Erkenntnisse der vergangenen beiden Jahre diskutiert und deren Einfluss auf die tägliche Praxis herausgestellt werden.

Bekanntes zur klinischen Ausprägung

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist durch kurze selbstlimitierende febrile Attacken verbunden mit Zeichen einer Serositis (Peritonitis, Pleuritis, Arthritis) und einer stark erhöhten Akute-Phase-Reaktion charakterisiert. Eine Vielzahl an seltener zu beobachtenden Symptomen, wie Myalgien, Meningitiden, Skrotalödemen, Hautmanifestationen, persistierende Arthritiden u. v. m., sind beschrieben.

Die Amyloidose stellt eine schwere Komplikation der Erkrankung dar. Vor der Einführung des Colchizins verstarb etwa ein Drittel der Patienten mit FMF vorwiegend während der ersten vier Lebensdekaden an den Komplikationen einer Amyloidose (2). Die Prävalenz der Amyloidose schwankt erheblich zwischen einzelnen Ethnizitäten und scheint darüber hinaus

durch Umweltfaktoren mitbeeinflusst zu sein (3). Sie steht in keiner Beziehung zur Häufigkeit und Intensität der Attacken.

Neues zur klinischen Ausprägung

Zwei Arbeiten aus diesem Jahr beschreiben den Verlauf der Erkrankung in Deutschland. Die erste Studie untersuchte, in welchen Domänen die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt ist. Zudem zeigte diese vergleichende Studie, dass türkische Patienten, die in Deutschland leben, früher erkranken als Patienten, die in der Türkei leben (4). In der zweiten Arbeit wird der Verlauf bei 64 Patienten mit FMF an einem Referenzzentrum für Rheumatologie und Amyloidose beschrieben (5). In diesem Kollektiv zeigt sich eine hohe Amyloidoseprävalenz (25%), die interessanterweise insbesondere bei Patienten mit einer späten Manifestation FMF-typischer Symptome (jenseits des 20. Lebensjahrs) beobachtet wurde. Diese Daten unterstreichen nochmals die Bedeutsamkeit, regelmäßig auf Frühzeichen einer Amyloidose (Proteinurie) zu achten.

Die Auswertung des israelischen Registers für FMF erbrachte die Identifikation eines wesentlichen neubeschriebenen Phänotyps. So zeigte die Analyse, dass sich die Erkrankung bei Manifestation im frühen Kindesalter (≤ 2 . Lebensjahr) häufig nur mit dem Symptom „Fieber“ präsentiert (6, 7). Erst im weiteren Verlauf treten die typischen diagnoseweisenden assoziierten Symptome auf, wie Peritonitis, Pleuritis oder Arthritis. Der Verlauf unterscheidet sich dann nicht von dem bei Kindern mit einer späteren Erstmanifestation. Diese Beobachtung unterstreicht nochmals die Schwierigkeit, die Diagnose FMF beim Kleinkind korrekt zu stellen, insbesondere

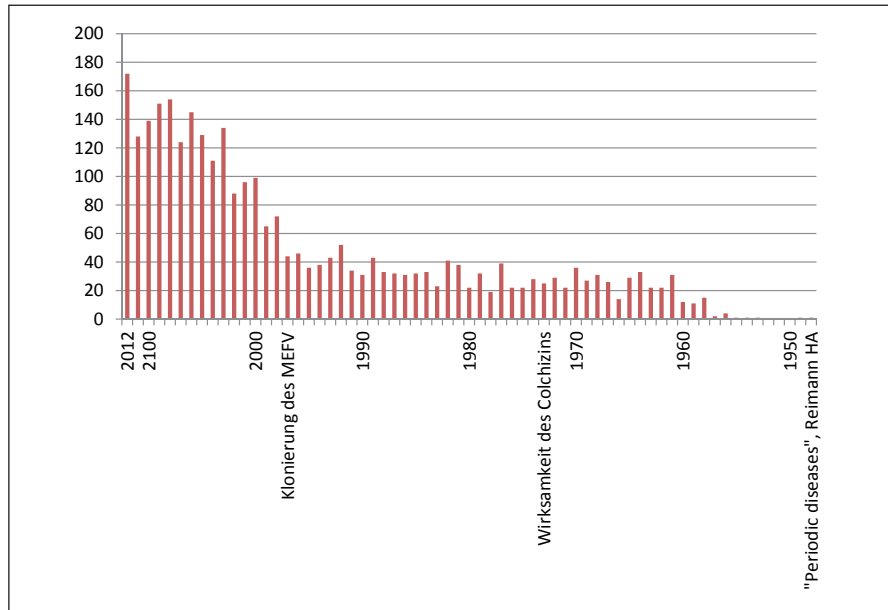


Abb. 1 Anzahl der Publikationen zum Thema „familiäres Mittelmeerfieber“ (Medline). Eingetragen sind dazu wesentliche das FMF betreffende Beschreibungen.

wenn nur eine Mutation im MEFV-Gen nachzuweisen ist (8) (s. u.).

In Voruntersuchungen wurde mehrfach beschrieben, dass die Schwere der Erkrankung und die Häufigkeit der Amyloidose stark von Umweltfaktoren abhängen. In der aktuellen Auswertung des europäischen Registers für autoinflammatorische Erkrankungen zeigte sich ein ähnliches Bild: Verglichen mit Patienten, die in westeuropäischen Ländern leben, wiesen Patienten mit Wohnsitz in Ländern des östli-

chen Mittelmeers eine höhere Attackenfrequenz sowie eine Manifestation an mehreren Organen auf (9). Die Autoren diskutieren, dass (unbekannte) Umwelteinflüsse den Phänotyp entscheidend mitbeeinflussen. Allerdings ließen sich zwischen den Gruppen auch Unterschiede in der Prävalenz der Hochrisikomutation M694V feststellen.

Bekanntes zur Langzeitprognose

Die Langzeitprognose ist ganz entscheidend vom Auftreten einer Amyloidose bestimmt. Wie von anderen Erkrankungen bekannt, stellen anhaltende entzündliche Reaktionen aber auch Risikofaktoren für weitere Komplikationen – wie koronare Herzerkrankungen, Depressionen, Angststörungen und Tumorgenese – dar. Wenig ist bisher bekannt, in welcher Häufigkeit diese Komplikationen bei Patienten mit FMF auftreten.

Neues zur Langzeitprognose

Zwei aktuelle Studien beschäftigen sich mit dem Langzeitverlauf des FMF. In Israel

Neues zur Langzeitprognose – Fazit für die Praxis

In der Langzeitbetreuung von Patienten mit FMF gilt es im Besonderen auf Zeichen einer Amyloidose zu achten. Auch wenn die Studienlage bisher keine Häufung von Tumoren und koronaren Herzerkrankungen aufweist, sind diese bei bekannter persistierender Entzündungsreaktion mitzubedenken.

wurden die Musterungsjahrgänge 1973–1997 nachverfolgt (10). Während dieser Zeit wurden knapp 1,25 Millionen junge Menschen erfasst, 1225 davon waren an einem FMF erkrankt. Das Mortalitätsrisiko war während des Beobachtungszeitraums für Patienten mit FMF erhöht (Männer HR 1,7 [95% CI 1,1–2]; Frauen 2,5 [95% CI 1,0–6]), wobei eine Nierenamyloidose als Hauptursache für die letalen Verläufe identifiziert werden konnte.

In der Türkei wurden insgesamt 587 FMF-Patienten über 17 Jahre nachverfolgt (11). Es zeigte sich, dass die Prävalenz der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus und der koronaren Herzerkrankung den Häufigkeiten in der Normalbevölkerung entsprach. Eine Multivarianzanalyse erbrachte als einzigen unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität die Amyloidose.

Beide Studien zeigen erneut, dass die Amyloidose die Hauptursache der erhöhten Mortalitätsrate darstellt. Insbesondere ergab sich weiterhin kein Hinweis auf eine erhöhte Prävalenz maligner Erkrankungen.

Bekanntes zur Pathophysiologie

Das FMF gilt als prototypische autoinflammatorische Erkrankung. Bei diesen Entitäten treten aufgrund von Störungen der natürlichen Immunität anhaltende bzw. immer wiederkehrende Entzündungen auf. Während der FMF-Attacken findet sich regelmäßig eine deutliche Erhöhung der Akute-Phase-Reaktion (Serum Amyloid A, CRP, Blutsenkgeschwindigkeit), an den Orten der lokalen Inflammation zeigt sich ein überwiegend neutrophiles Infiltrat. Die Be-

Neues zur klinischen Ausprägung – Fazit für die Praxis

Auch wenn die Prävalenz der Amyloidose durch eine konsequente Colchizinprophylaxe dramatisch gesenkt werden kann, wird diese Komplikation in Deutschland nach wie vor beobachtet. Insbesondere Patienten mit später Manifestation FMF-typischer Symptome scheinen mittlerweile von dieser Komplikation betroffen zu sein. Die Diagnosestellung des FMF im Kleinkindesalter ist oftmals nicht sicher möglich, da sich das Krankheitsbild in diesem Lebensalter häufig oligosymptomatisch präsentiert. Gegebenenfalls hilft in diesen Fällen eine molekulargenetische Analyse weiter.

obachtung, dass das MEFV-Gen besonders in diesen infiltrierenden Zellen exprimiert wird, ließ schon bald dessen zentrale Rolle bei der Regulation der Leukozytenfunktion vermuten. Allerdings war die pathophysiologische Rolle des Genproduktes bei der phänotypischen Ausprägung des FMF lange unklar.

Neues zur Pathophysiologie

Wesentliche Erkenntnisse wurden nun in einer kürzlich publizierten Arbeit vorgestellt (12). In dieser Studie gelang es erstmalig, die wesentlichen humanen Mutationen in einer Maus zu exprimieren. In der Tat entwickeln diese Mäuse einen schweren FMF-ähnlichen Phänotypen, der offensichtlich durch eine starke Aktivität des IL-1 β ausgelöst wird. Diese Arbeit postuliert, dass neben dem „klassischen“ Inflammasom, welches bei den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) fehlreguliert ist, ein ASC-abhängiges NLRP3-unabhängiges Inflammasom existiert. Allerdings ist dessen Aufbau bisher weniger gut charakterisiert (► Abb. 2).

Eine weitere Arbeit untersuchte den Phänotypen einer Maus, die kein MEFV exprimiert (13). Nach Stimulation des Inflammasoms wiesen diese Mäuse eine vermehrte IL-1 β -Sekretion auf, ohne dass die Aktivität des Inflammasoms alteriert war. Diese Arbeit postuliert demzufolge, dass das intakte MEFV-Genprodukt Pyrin weniger die Produktion als eher die Sekretion des IL-1 β hemmt.

Eine Dysregulation der IL-1 β -Sekretion konnte auch an humanen Zellen von Patienten mit FMF gezeigt werden (14). In Abhängigkeit von der Penetranz der zugrundeliegenden Mutation ließ sich in den Überständen stimulierter Zellen im Vergleich zu Kontrollen vermehrt IL-1 β messen.

Auch wenn diese drei Arbeiten in der Gesamtschau Differenzen in den zugrundeliegenden Mechanismen aufweisen, zeigen sie doch gemeinsam, dass das intakte Genprodukt des MEFV die IL-1 β -Produktion bzw. -Sekretion hemmt und das Fehlen des Gens bzw. das Vorliegen von FMF-Mutationen zu einer Aufhebung dieser

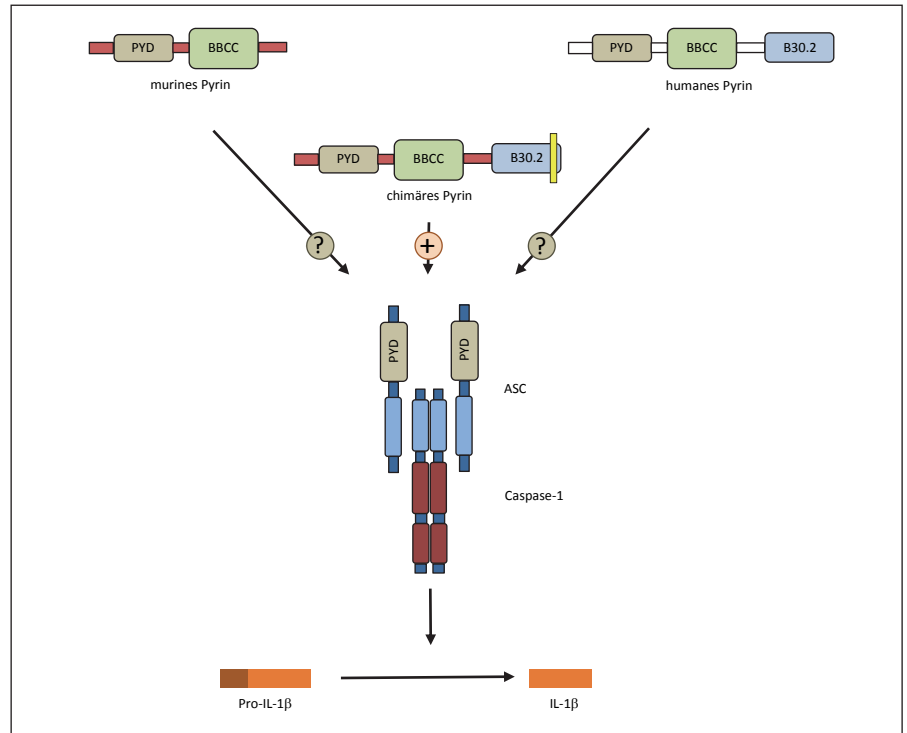


Abb. 2 Aufbau des postulierten Inflammasoms bei FMF. Die wesentlichen humanen Mutationen, die zu einem FMF führen, liegen in der B30.2-Domäne. Da dem murinen Pyrin-Molekül diese Domäne fehlt, konnte der Einfluss der humanen Mutationen erst durch Herstellung eines chimären Pyrins untersucht werden. Es zeigte sich, dass diese Mutationen einen stimulierenden Einfluss auf das ASC-Inflammasom haben („gain-of-function“); PYD = Pyrin, BBCC = coiled-coil Domäne, ASC = Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; adaptiert nach (43)

Hemmung führt. Somit scheint dieses Zytokin eine Schlüsselfunktion bei der Pathophysiologie des FMF zu spielen.

Bekanntes zur Genetik

Das FMF wird durch Mutationen im MEFV verursacht (abgeleitet von Mediterranean Fever Gene).

Bisher wurden 100 krankheitsassoziierte Mutationen, 89 Mutationen mit unbekannter Auswirkung sowie 33 Mutationen ohne einen assoziierten Phänotypen beschrieben (15). Eine Cluster an Mutationen findet sich in den Exonen 2 und 10.

Es wurde anfänglich angenommen, dass das FMF einem klassischen autosomal rezessiven Erbgang folgt. Auf der einen Seite zeigte sich aber rasch, dass bis zu 20 Prozent aller Patienten mit einem klinisch eindeutig definierten FMF nur eine oder keine Mutation im MEFV-Gen aufweisen, so

dass weitere genetische Veränderung in regulatorischen Elementen oder anderen Genabschnitten postuliert werden müssen. Auf der anderen Seite konnte schon früh gezeigt werden, dass viele Menschen mit zwei Mutationen im MEFV niemals erkranken (Typ-III-FMF). Hiervon abzugrenzen sind Menschen, die nie klinische Symptome eines FMF entwickeln, aber aufgrund zweier Mutationen im MEFV-Gen eine Amyloidose entwickeln (Typ II FMF). Die Angaben zur Prävalenz dieses Phänotyps variieren stark.

Neues zur Genetik Heterozygote Träger

Ein Schwerpunkt der vergangenen Jahre lag in der weiteren Beschreibung von Patientenkohorten mit nur einer Mutation im MEFV-Gen. Trotz einer intensiven Diagnostik zeigten diese Patienten keine weite-

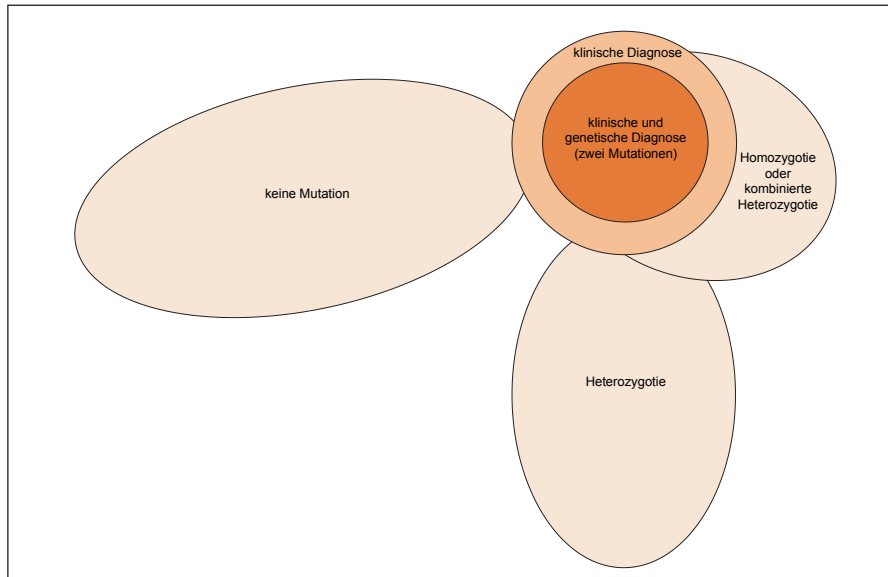


Abb. 3 Der Nachweis zweier Mutationen innerhalb des MEFV-Gens unterstützt die Diagnose einer FMF. Allerdings erkranken viele Menschen mit Veränderungen innerhalb dieses Gens niemals an FMF.

ren molekulargenetischen Alterationen, die den Phänotypen erklären konnten (16, 17). Diese Arbeiten unterstreichen, dass der Nachweis einer Mutation beim Vorliegen typischer Symptome ausreicht um die Diagnose eines FMF zu stellen (► Abb. 3)¹.

Eine besondere Aufmerksamkeit verdient eine retrospektive Studie mit 33 kleinen Kindern (<6 Jahre) mit dem klinischem Bild eines FMF (8). Alle Kinder hatten zum Zeitpunkt des Studienbeginns einen vergleichbaren Schweregrad der Erkrankung. Während des Beobachtungszeitraumes wiesen Kinder mit heterozygotem Mutationsnachweis jedoch einen mildereren Verlauf auf. Zum Zeitpunkt der Pubertät zeigten 5 von 18 Kindern mit nur einer Mutation keinerlei Zeichen einer Krankheitsaktivität und erhielten dementsprechend auch keine Therapie. Möglicherweise stellt diese Gruppe an Patienten einen eigenständigen Phänotypen dar, der zwar initial von einer Colchizinterapie profi-

tiert aber im Verlauf keine weitere Dauerprophylaxe bedarf. Weitere Studien werden überprüfen müssen, ob sich somit für eine kleine Subgruppe an Patienten ein Paradigmenwechsel in den therapeutischen Maßnahmen erzielen lässt und ein Auslassversuch der Colchizinterapie erwogen werden kann.

Auf der anderen Seite kalkulierte eine aktuelle Arbeit, dass das relative Risiko bei Vorliegen einer Mutation innerhalb des MEFV-Gens an FMF zu erkranken, gerade einmal bei 0,002–0,006 liegt (19). Dies unterstreicht nochmals, dass die meisten Menschen mit heterozygotem Mutationsnachweis niemals Zeichen eines FMF entwickeln.

Homozygote Träger

Die verkomplizierende Tatsache, dass auch Menschen mit zwei Mutationen im MEFV-Gen nicht zwingend an FMF erkranken (Phänotyp III FMF), wurde ebenfalls weiter analysiert. Sieben Großfamilien, in denen nur ein Mitglied an FMF litt, wurden molekulargenetisch und klinisch auf das Vorliegen eines FMF hin untersucht (20). Bei zehn Prozent aller Geschwister (n=52) ließen sich zwei Mutationen im MEFV detektieren, ohne dass jemals Krankheitszeichen vorlagen. Diese Rate übertrifft die

erwartete Prävalenz in der Gesamtbevölkerung um das Zehnfache.

Auch wenn Menschen mit zwei Mutationen häufig keine Krankheitssymptome entwickeln, können diese molekulargenetischen Veränderungen für die Ausbildung einer Amyloidose verantwortlich sein (Phänotyp II FMF). Eine aktuelle Studie analysierte 420 Patienten mit einer unklaren Proteinurie als Ausdruck einer Amyloidose (21). Bei 22 dieser Patienten wurden zwei Mutationen innerhalb des MEFV detektiert. Die Autoren schlussfolgern, dass der Phänotyp II häufiger als vermutet vorkomme. Allerdings sind die analysierten Fälle sicher auch Teil eines Hochrisikokollektivs.

Weitere molekulargenetische Veränderungen

Aktuelle Untersuchungen beschreiben eine mögliche Assoziation zwischen Polymorphismen innerhalb des SAA1-Gens und der Suszeptibilität für FMF21 (22) bzw. zwischen Mutationen im NOD2/CARD15-Gen und dem Schweregrad der Erkrankung (23). Diese Beobachtungen weisen auf weitere molekulargenetische Alterationen hin, die den Phänotyp des FMF mitbeeinflussen. Allerdings erklären diese Beobachtungen noch nicht ausreichend, weshalb die molekulargenetischen Veränderungen so diskrepante Penetranzen aufweisen.

Neues zur Genetik – Fazit für die Praxis

Die neuen Arbeiten weisen erneut daraufhin, dass die Diagnose FMF nicht allein aufgrund von genetischen Veränderungen gestellt werden kann. Allerdings kann die molekulargenetische Analyse

1. die Diagnose bestätigen,
2. in klinisch unklaren Fällen die Verdachtsdiagnose unterstützen und
3. zur Prognoseabschätzung herangezogen werden.

Sie sollte daher bei jedem Patienten mit begründetem Verdacht auf Vorliegen eines FMF erfolgen.

¹ Eine Sonderrolle spielen hierbei offensichtlich Mutationen an Position 577 des MEFV-Genes (17). Diese führen zu einem FMF-ähnlichen Krankheitsbild mit längeren Fieberepisoden, welches gut auf Colchizin anspricht. Interessanterweise wird dieser Phänotyp offensichtlich ausschließlich dominant vererbt, das heißt, alle bisher bekannten Träger sind tatsächlich erkrankt.

Bekanntes zu Biomarkern

Während der Attacken sind beim FMF die Entzündungsparameter (CRP, BSG, SAA, Leukozyten) deutlich erhöht. Aber auch bei ca. 50 Prozent aller Blutentnahmen im symptomfreien Intervall finden sich Zeichen einer subklinischen Inflammation. Darüber hinaus bilden die S100-Moleküle den Grad der Inflammation des FMF sehr sensitiv ab.

Neues zu Biomarkern

Das Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten (NLR) stellt einen einfach zu erhebenden Parameter dar, der bei unterschiedlichen Erkrankungen als prognostischer Marker eingesetzt werden kann. Eine erste Studie bei Patienten mit FMF zeigte eine signifikante Erhöhung bei den Patienten; diese war zudem abhängig von der zugrundeliegenden Mutation (24). Ob die NLR auch beim FMF als prognostischer Parameter herangezogen werden kann, müssen weitere Studien zeigen.

Die Größe der Thrombozyten stellt einen weiteren routinemäßig erfassten Inflammationsmarker dar. Bei einer Vielzahl inflammatorischer Erkrankungen nimmt dieser Wert zu. Beim FMF sind die Aussagen der publizierten Arbeiten nicht einheitlich. In der aktuellsten Arbeit zeigte sich in einem großen Kollektiv ein niedriger Wert bei FMF-Patienten, wobei es zu keiner Änderung während des Schubes kam (25).

Als weiterer Inflammationsmarker wurde die Wertigkeit des Prokalkitonins analysiert. Bei vielen autoinflammatorischen und autoimmunologischen Erkrankungen ist dieser Wert im Gegensatz zu bakteriellen Infektionen nicht erhöht und kann somit zur Differenzierung herangezogen werden (26). In der aktuell publizierten Studie zeigte sich dementsprechend, dass das Prokalkitonin beim Schub des FMF nur minimal anstieg während die anderen Inflammationsparameter deutlich erhöht waren (27). Somit kann dieser Wert möglicherweise auch bei Patienten mit FMF eingesetzt werden, um eine Appendizitis, ein bakterielles Erysipel oder eine septische Arthritis abzugrenzen.

Neues zu Biomarkern – Fazit für die Praxis

Beim FMF kann der Grad der (sub-)klinischen weiterhin gut mit den klassischen Inflammationsmarkern abgeschätzt werden. Es ist bisher nicht belegt, dass die Bestimmung des SAA in der Steuerung der Therapie einen Mehrwert erbringt. Die S100-Moleküle sind möglicherweise in der Sensitivität den klassischen Entzündungsparametern überlegen. Zur Zeit können diese im Rahmen des AID-Net-Registers bestimmt werden (27). Das Prokalkitonin ist hochwahrscheinlich ein wertvoller Parameter, um einen Schub des FMF von einer bakteriellen Infektion zu differenzieren.

Bekanntes zur Wirkweise des Colchizins

Colchizin bindet an die Untereinheiten der Mikrotubuli und beeinflusst damit sämtliche Prozesse, die Änderungen des Zytoskellets benötigen (z. B. Mitosen, Exostosen, Motilität der Neutrophilen) (29). Zudem zeigen In-vitro-Experimente, dass durch Colchizin die Produktion von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen alteriert wird (30). Der Wirkmechanismus, der die ausgeprägte Effektivität beim FMF erklärt, ist weiterhin nicht sicher identifiziert.

Neues zur Wirkweise des Colchizins

In einer aufwendigen In-vitro-Studie konnte gezeigt werden, wie deutlich die Elastizität des Zytoplasmas der neutrophilen Granulozyten durch Colchizin eingeschränkt wird (31). Damit ist die Migration durch kleine Poren gehemmt. Erstmalig erfolgten diese Untersuchungen mit Konzentrationen des Colchizins, die man im Serum der Patienten nach Einnahme von einem Milligramm der Substanz messen kann (10 ng/ml). Da beim FMF die neutrophilen Granulozyten den entzündlichen Prozess maßgeblich bestimmen, ist es gut vorstellbar, dass die Hemmung der Migration und Extravasation dieses Zelltyps die klinische Symptomatik zumindest teilweise kontrolliert.

Eine weitere aktuelle Studie beschreibt einen anderen möglichen Wirkmechanismus

des Colchizins beim FMF31: Inflammasome werden über den ATP-abhängigen P2X2-Rezeptor stimuliert. Colchizin hemmt nun genau diesen Rezeptor, so dass keine Signale in die Zelle weitergeleitet werden können und die Inflammasom-Reaktion gebremst wird. In *In-vivo*-Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass über diesen Mechanismus die Produktion von IL-1 β und der oxidative Stress in Makrophagen reduziert wird. Die Autoren diskutieren, dass der therapeutische Effekt des Colchizin beim FMF zumindest partiell durch diesen Mechanismus erklärbar sein könnte.

Bekanntes zum Management des FMF

Nach wie vor stellt die tägliche, lebenslange Einnahme von Colchizin den Goldstandard zur Prophylaxe der Attacken und der Ausbildung einer Amyloidose dar. Hierzu existieren evidenzbasierte Empfehlungen (siehe Kasten auf der folgenden Seite [33]). Unter einer derartigen Therapie kommt es bei etwa zwei Dritteln der Patienten zu einem völligen Sistieren der Symptomatik, bei etwa einem Drittel der Patienten sind die Symptome deutlich abgeschwächt. Bei zwei bis drei Prozent der Patienten wird keine Verbesserung der klinischen Symptomatik beobachtet; trotzdem ist auch bei diesen Patienten das Risiko, eine Amyloidose zu entwickeln, deutlich vermindert.

Neues zum Management des FMF

In einem pharmakokinetischen Ansatz wurde nochmals bestätigt, dass die empfohlenen Startdosierungen des Colchizins (siehe Kasten auf der folgenden Seite [33]) auch aus pharmakologischer Sicht sinnvoll sind (34). Bei dieser Studie wurde die Pharmakokinetik des Colchizins in Abhängigkeit des Alters und der Dosierung bestimmt.

Aufgrund dieser Daten empfiehlt die Arbeitsgruppe mit folgenden Dosierungen zu starten: 3.–6. Lebensjahr: 0,6 mg/Tag, 7.–12. Lebensjahr: 0,9 mg/Tag und ab dem 13. Lebensjahr: 1,2 mg/Tag. Abgesehen von der unterschiedlichen Formulierung in den USA (Dosierbarkeit in 0,3-mg-Schritten)

entspricht diese den Größenordnungen der publizierten Startdosierungen (33).

Eine aktuelle Arbeit hat nun anhand des publizierten Wissens weitere evidenzbasierte Empfehlungen zum praktischen Management des FMF entwickelt und kommt zu folgenden Schlüssen (35):

1. Die Dosis des Colchizins soll erhöht werden falls (i) Attacken trotz regelmäßiger Einnahme häufiger als dreimal im Jahr auftreten bzw. (ii) eine anhaltende serologische Entzündungsreaktion zu messen ist. Es werden hierbei allerdings keine Angaben darüber gemacht, welche Entzündungsparameter am sinnvollsten eingesetzt werden bzw. wieviel entzündliche Aktivität tolerabel ist. Dies beruht auf der Tatsache, dass keine Langzeitbeobachtungen vorliegen, die den Grad der

Inflammation mit dem Auftreten sekundärer Komplikation, allem voran der Amyloidose, untersucht haben.

2. Von einer Resistenz auf Colchizin ist auszugehen, falls trotz ausreichend dosierter und regelmäßiger Colchizin-Einnahme mehr als sechs Attacken pro Jahr auftreten. Falls die Attacken inkomplett verlaufen, wird auch eine Erhöhung der Entzündungszeichen im schubfreien Intervall gefordert. In der Literatur existieren bereits unterschiedliche Definition einer Colchizinresistenz; es ist daher anzustreben, den Begriff in naher Zukunft nochmals verbindlich zu definieren, da das Vorliegen einer solchen den möglichen Einsatz alternativer Therapieformen nach sich zieht und somit in Zukunft

höchstwahrscheinlich auch differenzialtherapeutische Entscheidungen mitbeeinflussen wird (s. u.).

In der Zusammenfassung der bisher publizierten Daten wurde ersichtlich, dass die regelmäßige Einnahme des Colchizins in den empfohlenen Dosierungen, abgesehen vom Auftreten einer Diarrhö bzw. einer Laktoseunverträglichkeit, sehr selten zu Nebenwirkungen führt. Diese Beobachtung konnte nun nochmals eindrücklich durch Auswertung eines israelischen Registers bestätigt werden (36). Während einer vierjährigen Beobachtungszeit entwickelten von 153 Kindern unter einer Colchizintherapie 14 Prozent eine Diarrhö, wobei lediglich bei vier Patienten eine Dosisreduktion nötig war. Zwölf Prozent der Kinder entwickelten eine transiente milde Transaminasenerhöhung. Weitere Laborveränderungen traten nicht auf. Somit ist weiterhin davon auszugehen, dass die Therapie des FMF mit Colchizin ein sehr günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist.

Nach wie vor richtet sich die Dosis des Colchizins nach der klinischen Symptomkontrolle bzw. Normalisierung der Entzündungsparameter (33). Als einziger prädiktiver Parameter, der eine hohe Dosierung des Colchizins vorhersagt, gilt bisher der Nachweis von Mutationen an der Position 69436–38. Eine aktuelle Arbeit bestätigt nun, dass Patienten mit homozygoten M694V-Mutationen trotz einer adäquaten Colchizindosierung wesentlich häufiger Krankheitsschübe aufweisen als eine Kontrollpopulation (40). Die Auswertung des AID-Net-Registers analysiert zurzeit, ob sich weitere Parameter identifizieren lassen, die zur Dosissteuerung herangezogen werden können.

Aufgrund der pathophysiologischen Erkenntnisse wurde bei Colchizin-resistenten Verläufen bereits frühzeitig der Einsatz IL-1-blockierender Substanzen propagiert und deren Wirksamkeit in Einzelfällen sowie kleinen Fallserien beschrieben (41). Erste Studienergebnisse (Phase II) der Wirksamkeit einer solchen Therapie sind nun im Schrifttum hinterlegt (42). In Zukunft wird zu prüfen sein, welche Patientengruppe von einer solchen, vorerst additiven Therapie, profitiert.

Evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz des Colchizins beim FMF

1. Der kontinuierliche Einsatz von Colchizin zur Prophylaxe von Attacken und der Ausbildung einer Amyloidose ist empfohlen (**Evidenzgrad Ia/IIa**).
2. Eine Colchizintherapie sollte bei Diagnosestellung begonnen und lebenslang fortgeführt werden (**Evidenzgrad IV**). Bei Patienten mit heterozygotem Nachweis einer Mutation oder Nachweis von Mutationen unklarer Penetranz kann der zeitweilige Einsatz einer Colchizintherapie gerechtfertigt sein. Nach Absetzen der Therapie sollte in diesem Fall unbedingt die Kontrolle des klinischen Verlaufs sowie der Inflamationsparameter und des Urinstatus gewährleistet sein.
3. Die orale Gabe von Colchizin richtet sich nach dem Lebensalter: unter fünf Jahren sind 0,5 mg/Tag, zwischen fünf und zehn Jahren 1 mg/Tag und über zehn Jahren 1,5 mg/Tag empfohlen. Eine schrittweise Steigerung bis zu 2 mg/Tag (z. B. in Schritten von 0,25 mg/Tag) kann zur Kontrolle der Krankheitsaktivität nötig sein und ist unabhängig vom Lebensalter bzw. den Körpermaßen (**Evidenzgrad IIb**).
4. Während eines Schubes sollte die Colchizindosis nicht erhöht werden. Eine symptomatische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder in schweren Fällen mit Opioiden ist möglich (**Evidenzgrad III**).
5. Colchizin ist bei der Behandlung einer etablierten Amyloidose empfohlen. Bei Patienten mit einem Nierenversagen sollte die Colchizintherapie dosisadaptiert unter strenger Kontrolle der Nebenwirkungen fortgesetzt werden, um sekundäre Amyloidosen in anderen Organen zu kontrollieren (**Evidenzgrad IIb**).
6. Zur Kontrolle der Krankheitsaktivität und der Colchizintherapie sind regelmäßige (alle vier bis sechs Monate) körperliche und laborchemische Untersuchungen (inklusive Akute-Phase-Proteine, Leber- und Muskelenzyme, Differenzialblutbild, Urin auf Protein) empfohlen (**Evidenzgrad IV**).
7. Die häufigste Nebenwirkung einer Colchizintherapie ist eine Diarrhö. Diätetische Maßnahmen (Reduktion von Milchprodukten), Aufteilung der Dosen und gegebenenfalls eine zeitweilige Dosisreduktion sind in diesem Fall hilfreich (**Evidenzgrad III**).
8. Auf mögliche Medikamenteninteraktionen ist zu achten (Beeinflussung der Cytochrom-P-450-Aktivität) (**Evidenzgrad IV**).

Neues zum Management des FMF – Fazit für die Praxis

Weiterhin stellt die regelmäßige Einnahme von Colchizin den Goldstandard bei der Therapie des FMF dar. Neuste Daten weisen darauf hin, dass bei Nachweis von nur einer Mutation und insgesamt mildem Verlauf der Erkrankung ein Auslassversuch des Colchizins erwogen werden kann. Im Anschluss hieran sollte der Verlauf regelmäßig überwacht werden. Im Falle einer eindeutigen Colchizinresistenz kann der Einsatz IL1-blockierender Substanzen erwogen werden. Eine formelle Prüfung der Wirksamkeit im Rahmen von Phase-III-Studien steht allerdings noch aus. Zudem sind diese Substanzen zum jetzigen Zeitpunkt nicht für diese Indikation zugelassen.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Blank N, Max R. Das familiäre Mittelmeerfieber und andere hereditäre Fiebersyndrome. *arthritis + rheuma* 2013; 33 (4): 223–228.
- Sohar E et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227–253.
- Touitou I et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1706–1712. doi:10.1002/art.22507.
- Giese A et al. Quality of life in adult patients with Familial Mediterranean fever living in Germany or Turkey compared to healthy subjects: a study evaluating the effect of disease severity and country of residence. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1713–1719. doi:10.1007/s00296-012-2622-y.
- Ebrahimi-Fakhari D et al. Familial Mediterranean fever in Germany: clinical presentation and amyloidosis risk. *Scand J Rheumatol* 2013; 42: 52–58. doi:10.3109/03009742.2012.714796.
- Padeh S et al. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *J Pediatr* 2010; 156: 985–989. doi:10.1016/j.jpeds.2009.12.010.
- Padeh S et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *J Rheumatol* 2010; 37: 865–869. doi:10.3899/jrheum.090687.
- Hentgen V et al. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1654–1662. doi:10.1002/art.37935.
- Ozen S et al. 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* 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202708.
- Twig G et al. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. *Ann Rheum Dis* 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202932.
- Akar S et al. Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 131–136. doi:10.1097/MD.0b013e3182561a45.
- Chae JJ et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1beta activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity* 2011; 34: 755–768. doi:10.1016/j.immuni.2011.02.020.
- Hesker PR et al. Genetic loss of murine pyrin, the Familial Mediterranean Fever protein, increases interleukin-1beta levels. *PLoS One* 2012; 7: e51105. doi:10.1371/journal.pone.0051105.
- Omenetti A et al. Increased NLRP3-dependent interleukin 1beta secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis* 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202774.
- http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/.
- Booty MG et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1851–1861. doi:10.1002/art.24569.
- Marek-Yagel D et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1862–1866. doi:10.1002/art.24570.
- Stoffels M et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202580.
- Jeru I et al. The risk of familial Mediterranean fever in MEFV heterozygotes: a statistical approach. *PLoS One* 2013; 8: e68431. doi:10.1371/journal.pone.0068431.
- Camus D et al. 'Silent' carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clin Genet* 2012; 82: 288–291. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01785.x.
- Altunoglu A et al. Phenotype 2 familial mediterranean fever: evaluation of 22 case series and review of the literature on phenotype 2 FMF. *Ren Fail* 2013; 35: 226–230. doi:10.3109/0886022X.2012.745115.
- Migita K et al. The contribution of SAA1 polymorphisms to Familial Mediterranean fever susceptibility in the Japanese population. *PLoS One* 2013; 8: e55227. doi:10.1371/journal.pone.0055227.
- Berkun Y et al. NOD2/CARD15 gene mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 84–88. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.12.002.
- Ahsen A et al. As a New Inflammatory Marker for Familial Mediterranean Fever: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Inflammation* 2013. doi:10.1007/s10753-013-9675-2.
- Sahin S et al. Does mean platelet volume influence the attack or attack-free period in the patients with Familial Mediterranean fever? *Platelets* 2013; 24: 320–323. doi:10.3109/09537104.2012.697591.
- Limper M et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 2010; 60: 409–416. doi:10.1016/j.jinf.2010.03.016.
- Yuksel S et al. The value of procalcitonin measurements in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2012; 32: 3443–3447. doi:10.1007/s00296-011-2206-2.
- http://campus.uni-muenster.de/fileadmin/einrichtung/immunologie/AID-Net.htm.
- Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 411–419. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.08.006.
- Cronstein BN et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest* 1995; 96: 994–1002. doi:10.1172/JCI118147.
- Paschke S et al. Technical Advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol* 2013. doi:10.1189/jlb.1012510.
- Marques-da-Silva C et al. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 912–926. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01254.x.
- Kallinich T et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119: e474–e483. doi:10.1542/peds.2006-1434.
- Berkun Y et al. Pharmacokinetics of colchicine in pediatric and adult patients with familial Mediterranean fever. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 1121–1130.
- Hentgen V et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 2013. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.04.011.
- Padeh S et al. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr* 2012; 161: 1142–1146. doi:10.1016/j.jpeds.2012.05.047.
- Shohat M et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 287–292. doi:10.1038/sj.ejhg.5200303.
- Shinar Y et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000; 27: 1703–1707.
- Gershoni-Baruch R et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1149–1155. doi:10.1002/art.10944.
- Lidar M et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 72–76. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.025.
- Grattagliano I et al. Novel Therapeutics for the Treatment of Familial Mediterranean Fever. *Clin Pharmacol Ther* 2013. doi:10.1038/clpt.2013.148.
- Hashkes PJ et al. Rilonacet for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157: 533–541. doi:10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00003.
- Franchi L, Nunez G. A new twist on the PYRIN Mediterranean coast. *Immunity* 2011; 34: 695–697. doi:10.1016/j.immuni.2011.05.004.