

FAMILIÄRES MITTELMEERFIEBER (FMF) – URSACHEN, SYMPTOME UND BEHANDLUNG DER AUTOINFLAMMATORISCHEN ERKRANKUNG

Prof. Dr. med. Jörg Henes

Oberarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Leiter des Bereichs Rheumatologie,
Ärztlicher Leiter des Zentrums für Interdisziplinäre Rheumatologie, klinische Immunologie und
Autoimmunerkrankungen (INDIRA)

VNR: 2760909011544610013 | Gültigkeit: 03.01.2022 – 03.01.2023

1. EINLEITUNG

Das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist ein hereditäres, periodisches Fiebersyndrom, dessen Hauptverbreitungsgebiet im südöstlichen Mittelmeerraum liegt. Darüber hinaus tritt das FMF weltweit in verschiedenen Regionen zunehmend auf, so auch in Deutschland [Ben-Chetrit und Touitou 2009, Ozdogan und Ugurlu 2019]. Klassischerweise gilt das FMF als eine autosomal rezessiv vererbte, autoinflammatorische Erkrankung, die auf Mutationen des *MEFV*-(*Mediterranean-Fever*-) Gens beruht, wenngleich bei bis zu 20 % der Patienten kein entsprechender Defekt nachweisbar ist. Die Diagnose des FMF basiert daher zuallererst auf der typischen klinischen Symptomatik [Ben-Zvi et al. 2015]. Die Krankheit kann sich bis Ende des dritten Lebensjahrzehnts erstmanifestieren [Sohar et al. 1967], doch treten erste Symptome meist in jungen Jahren auf. Ein früher Krankheitsbeginn ist oft mit einem schlechteren Verlauf assoziiert [Bodur et al. 2020]. Kennzeichnend für die Erkrankung sind rezidivierendes Fieber und Serositis mit Schmerzen in Abdomen, Thorax, Gelenken und Muskeln [Ozdogan und Ugurlu 2019]. Als

schwerwiegendste Komplikation des FMF gilt die AA-Amyloidose, die eine massive Beeinträchtigung von Organfunktionen (meist Niere oder Herz) bis hin zum Organversagen zur Folge haben kann [Blank und Schönland 2013]. Zur Vermeidung von Komplikationen sind eine frühe Diagnose und ein frühzeitiger Therapiebeginn entscheidend. Für die Behandlung des FMF wird als Erstlinientherapie Colchicin empfohlen, bei unzureichendem Ansprechen auf diesen Wirkstoff oder einer Colchicin-Unverträglichkeit stehen in Deutschland als weitere Therapieoptionen mit Canakinumab und Anakinra zwei Biologika zur Blockade des Interleukin-(IL-)Signalweges zur Verfügung [Blank und Schönland 2020, Kallinich et al. 2019, Ozen et al. 2016].

Die vorliegende Fortbildung gibt eine kurze Einführung in die Pathogenese des FMF einschließlich der zugrunde liegenden genetischen Veränderungen, erläutert das Krankheitsbild, die Diagnostik sowie derzeit vorhandene Therapieoptionen und zeigt Maßnahmen zur Prävention von Komplikationen und Spätfolgen auf.

2. EPIDEMIOLOGIE

Das FMF ist eine seit alters her bekannte periodische Fiebererkrankung, die bereits von dem antiken griechischen Arzt Galen beschrieben wurde [Ozdogan und Ugurlu 2019]. Sie ist die häufigste monogene autoinflammatorische Erkrankung. In den Bevölkerungsgruppen des östlichen Mittelmeerraumes (Juden, Armenier, Türken, Araber) treten die höchsten Prävalenzen auf (Tab. 1) [Ben-Chetrit und Touitou 2009, Ozdogan und Ugurlu 2019, Wang et al. 2014].

Tab. 1: Geschätzte Prävalenzen in den östlichen Bevölkerungsgruppen des Mittelmeerraums; modifiziert nach [Wang et al. 2014].

Sephardische Juden	1/250 bis 1/1.000
Aschkenasische Juden	1/73.000
Armenier	1/500
Türken	1/1.000
Araber	1/2.600

Die Trägerfrequenz für die autosomal rezessive Erbkrankheit in diesen Risikopopulationen beträgt 1:3 bis 1:10 [Ben-Chetrit und Touitou 2009]. Die Türkei ist mit regionalen Prävalenzen von 1:400 bis 1:1.000 möglicherweise das Land mit der höchsten Anzahl an FMF-Patienten. Auch in anderen Ländern treten FMF-Erkrankungen auf, so in den USA, Europa, Brasilien, Australien, Japan und nordafrikanischen Ländern, allerdings mit deutlich geringerer Häufigkeit. Diese Erkrankungsfälle werden überwiegend mit der Zuwan-

derung aus den Ursprungsländern in Zusammenhang gebracht [Ben-Chetrit und Touitou 2009, Ozdogan und Ugurlu 2019]. Aufgrund der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2012 für die in Deutschland lebenden Personen aus den verschiedenen Ursprungsländern (Türkei: 3 Millionen, Libanon: 123.000, Syrien: 76.000, Jordanien: 28.000, Israel: 21.000, Armenien: 13.000) und der jeweiligen Prävalenz in den Herkunftsländern der Zuwanderer werden die Fallzahlen für FMF in Deutschland auf 3.000 bis 5.000 Fälle geschätzt [Kallinich und Wittkowski 2014]. Bedingt durch die verstärkte Zuwanderung von Geflüchteten nach Deutschland in den vergangenen Jahren könnten die Fallzahlen jedoch gestiegen sein. Bisher wird in Deutschland die Prävalenz für Kinder bis 16 Jahre auf 0,005 % in der Gesamtbevölkerung und knapp 0,1 % bei den türkischstämmigen Mitbürgern dieser Altersklasse geschätzt [Lainka et al. 2012].

Das FMF manifestiert sich meist schon in der frühen Kindheit. In Bezug auf die Geschlechterverteilung scheint es etwas mehr männliche als weibliche Betroffene zu geben [Heller et al. 1958, Sohar et al. 1967]. In 90 % der Fälle treten erste Symptome vor dem 20. Lebensjahr auf, bei 75 % schon vor dem 10. Lebensjahr [Sohar et al. 1967]. Eine spätere Manifestation im reiferen Erwachsenenalter über 40 Jahre ist äußerst selten (< 1 %) und geht zumeist mit einem milderen Krankheitsverlauf einher [Tamir et al. 1999].

3. GENETIK

Das FMF beruht auf einer Mutation des *MEFV*-Gens, welches das Protein Pyrin/Marenostrin kodiert. Es ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 16 lokalisiert und besteht aus 10 Exons und 781 Codons [Touitou 2001]. Bisher sind 375 Sequenzveränderungen des *MEFV*-Gens bekannt (Stand 06/2020) [INFEVERS Datenbank], die größtenteils sehr selten sind und überwiegend in Populationen vorkommen, in denen FMF nicht auftritt. Bisher ist nur für einige Sequenzänderungen ein Zusammenhang mit der Pathogenese des

FMF eindeutig geklärt. Die meisten Mutationen sind auf Exon 2, 3, 5 und 10 lokalisiert, am häufigsten sind M694V, M680I, V726A, M694I in Exon 10 und E148Q in Exon 2. Sie betreffen mehr als 2/3 der Fälle in den Risikopopulationen und konnten per Haplotyp-Analyse auf Vorfahren von vor mehreren 1.000 Jahren zurückgeführt werden [Touitou 2001]. Während E148Q als eine Mutation mit geringer Penetranz oder als benigner Polymorphismus eingestuft wird, gelten die vier Mutationen auf Exon 10 als Varianten mit hoher Penetranz

[Shinar et al. 2012]. Vierzehn Mutationsvarianten wurden von einem Expertenkomitee in einer Richtlinie zum genetisch-diagnostischen Screening zusammengefasst und nach ihrer Pathogenität klassifiziert (Tab. 2) [Shinar et al. 2012].

Tab. 2: Für ein Screening empfohlene Sequenzvarianten zur genetischen Diagnostik des FMF; modifiziert nach [Alghamdi 2017].

	Pathogene Varianten	Unbekannte Signifikanz
Exon 10	M694V ¹	K695R
	V726A ¹	
	M680I ¹	
	M694I ¹	
	R761H	
	A744S	
Exon 2	I692del	
	E167D	E148Q ¹
	T267I	
Exon 3		P369S
Exon 5		F479L
Exon 9		I591T

¹Die häufigsten Genmutationen

Auch wenn das FMF als autosomal rezessive Erbkrankheit beschrieben wird, weisen jedoch etwa ein Drittel der Patienten lediglich eine Mutation und etwa 10 % keine Mutation des *MEFV*-Gens auf [Booty et al. 2009, Ozturk

et al. 2012, Toplak et al. 2012]. Oft bleiben heterozygote Mutationsträger beschwerdefrei, wie Erhebungen in Ländern mit hoher FMF-Prävalenz zeigten; dabei könnte die Lokalisation der Mutation von entscheidender Bedeutung sein [Papadopoulos et al. 2008, Yilmaz et al. 2001]. Jedoch scheinen heterozygote Mutationsträger eine erhöhte Prädisposition für subklinische Entzündungen oder andere inflammatorische Erkrankungen, z. B. des Bewegungsapparates oder des Darms, zu haben [Kallinich et al. 2017, Lachmann et al. 2006]. Nach aktuellen Erkenntnissen wird vermutet, dass bei der Entstehung des FMF eine Gendosis-Wirkungsbeziehung zugrunde liegt, da bei schwer betroffenen Patienten meistens zwei hochpathogene Mutationen vorliegen [Federici et al. 2015]. Andererseits gibt es erhebliche Variationen des Phänotyps selbst bei Patienten mit ähnlichem Genotyp, da offenbar zusätzlich Modifier-Gene und Umweltfaktoren die phänotypische Ausprägung mitbestimmen. Beschrieben wurde ein Verhältnis von *MEFV*-Mutation zu Modifier-Genen zu Umweltfaktoren von 6 : 1,5 : 1 [Ben-Zvi et al. 2012].

Die häufigste und pathogenste Variante der Mutationen ist M694V. Patienten mit einer homozygoten Mutation dieser Gensequenz haben meist einen frühen Krankheitsbeginn, entwickeln häufiger eine Arthritis und eine Amyloidose und benötigen höhere Colchicin-Dosen zur Krankheitskontrolle [Ozdogan und Ugurlu 2019].

4. PATHOGENESE

Wie auch andere autoinflammatorische Erkrankungen ist das FMF eine Erkrankung des angeborenen Immunsystems, in diesem Fall bedingt durch die Mutation des *MEFV*-Gens, welches das Protein Pyrin/Marenostrin kodiert und vorwiegend in Neutrophilen, Monozyten, dendritischen Zellen und Fibroblasten exprimiert wird. Die *MEFV*-Genmutation bewirkt eine Funktionssteigerung des Pyrins, die über mehrere Wege zu einer erhöhten Ausschüttung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-1 β (IL-1 β) führt [Chae et al. 2011].

Pyrin spielt eine wichtige Rolle bei der Immunregulation und beeinflusst das Entzündungsgeschehen über mehrere Mechanismen. Einerseits aktiviert es

den proinflammatorischen Transkriptionsfaktor NF κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*) und damit die Transkription von Zytokinen und Adhäsionsproteinen. Des Weiteren führt eine Interaktion mit dem Adapterprotein ASC des Multiproteins Inflammasom über mehrere Schritte zu einer erhöhten Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-18 [Park et al. 2012, Yang et al. 2014]. Darüber hinaus scheint Pyrin als Inflammasom-Sensor gegenüber bakteriellen Toxinen zu fungieren, die GTPase RhoA modifizieren. Die Inaktivierung von RhoA führt wiederum über mehrere Schritte zu einer erhöhten Produktion von IL-1 β [Park et al. 2016, Xu et al. 2014]. Die übermäßige Ausschüttung des proinflammatori-

schen Zytokins IL-1 β spielt somit eine Schlüsselrolle bei den entzündlichen Prozessen des FMF. IL-1 β induziert u. a. Fieber, die Produktion von Akut-Phase-Proteinen

wie das C-reaktive Protein (CRP) und Serum-Amyloid A (SAA), die Freisetzung von IL-6 sowie die Rekrutierung von Neutrophilen und Thrombozyten.

5. KLINISCHES KRANKHEITSBILD

5.1 CHARAKTERISTISCHE SYMPTOME UND MANIFESTATIONEN DES FMF

Das FMF ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Fieberattacken verbunden mit einer Serositis. Die Patienten leiden meist unter Schmerzen in Abdomen (Peritonitis), Thorax (Pleuritis) und Gelenken (Synovitis) und oftmals auch unter erythematösen, erysipelähnlichen Hautausschlägen (Abb. 1). Die Attacken dauern meist ein bis drei Tage an, dazwischen sind die Patienten in der Regel komplett symptomfrei. Dieser Zeitraum kann einige Wochen, Monate oder sogar Jahre betragen [Heller et al. 1958, Sohar et al. 1967]. Bei einem einzelnen Patienten verlaufen die Attacken meist ähnlich, können hinsichtlich der Häufigkeit, Schwere und Symptome aber durchaus auch variieren, was eine Diagnosestellung erschweren und verzögern kann [Ozdogan und Ugurlu 2019].

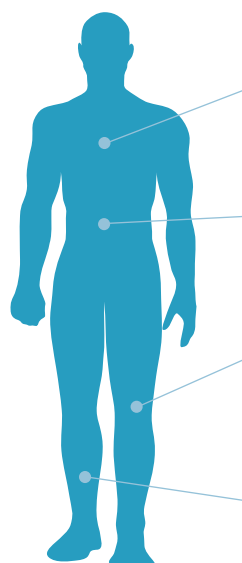
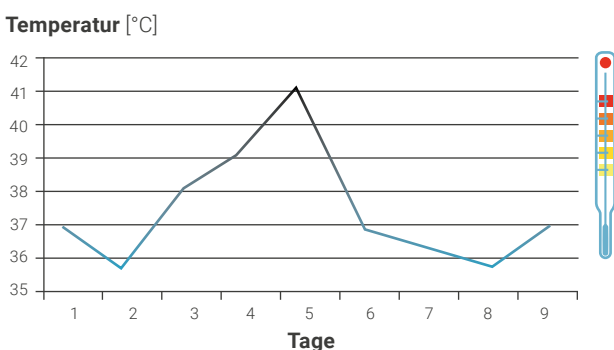
Fieber ist die Hauptmanifestation des FMF. Bei schweren Attacken steigt die Körpertemperatur bis auf 39 – 40 °C an. In Extremfällen kann es zu wöchentlichen Fieberschüben kommen. Insbesondere bei kleinen Kindern kann Fieber das einzige Symptom sein [Padeh et al. 2010].

Schmerzen im Abdomen sind ebenfalls ein Kardinalsymptom des FMF, das bei gut 90 % der Patienten auftritt [Sohar et al. 1967, Tunca et al. 2005]. Die zum Teil diffusen Schmerzen können bis in den Brustkorb ausstrahlen. Das Spektrum reicht von leichten Blähungen bis hin zu einer schweren Peritonitis. Bei schwereren Fällen ähneln die Symptome dem eines akuten Abdomens, sodass die Patienten relativ häufig einem chirurgischen Eingriff, wie Laparoskopien und Appendektomien, unterzogen werden [Reissman et al. 1994]. Rezidivierende Peritonitiden können zu Ad-

Systemisch

Fieber

bei einem typischen Schub Temperaturen über 38 °C für 12 bis 72 Stunden



Thorax

Schmerzen bedingt durch Perikarditis und/oder Pleuritis

Abdomen

Schmerzen bedingt durch Peritonitis

Gelenke

Monarthritis oder Oligoarthritis (z. B. Knie, Fußgelenk, Handgelenk)

Erysipelartige Exantheme

bei bis zu 40 % der Patienten, oft an Füßen und/oder Unterschenkeln

Abb. 1: Charakteristische Symptome des FMF; modifiziert nach [Samuels et al. 1998].

häsionen im Unterleib führen und schwerwiegende Komplikationen, wie einen Ileus oder Infertilität, nach sich ziehen [Portincasa et al. 2013].

Eine weitere häufige Manifestation ist die Pleuritis. Etwa 30 – 50 % der FMF-Patienten leiden während einer Attacke unter Schmerzen im Brustkorb, die meist unilateral auftreten und bis in das Abdomen ausstrahlen können. Die Atemgeräusche sind auf der betroffenen Seite vermindert. Eine Pleuritis kann zeitgleich zur Peritonitis auftreten. Eine Perikarditis gilt als sehr seltene Manifestation im Zusammenhang mit FMF, obgleich bei Kindern eine subklinische Perikarditis möglicherweise häufiger vorkommen könnte [Salah et al. 2014, Sohar et al. 1967, Tunca et al. 2005].

Während einer FMF-Attacke tritt bei etwa 50 % aller Patienten eine Gelenkbeteiligung auf. Sie betrifft zu meist einzelne große Gelenke der unteren Extremitäten (Monarthrit), jedoch können insbesondere bei Kindern auch mehrere Gelenke gleichzeitig symmetrisch oder asymmetrisch involviert sein [Majeed und Barakat 1989]. Typischerweise beginnt die akute Arthritis plötzlich mit Schmerzen und Hautrötungen an den betroffenen Gelenken und klingt meist nach einigen Tagen wieder ab. Ein protrahierter Verlauf mit dauerhaften Gelenkläsionen ist eher selten (2 – 5 %) und betrifft vorwiegend erwachsene Patienten [Ozdogan und Ugurlu 2019], ebenso wie die Sakroiliitis, eine seronegative Spondylarthropathie, deren Auftreten in Zusammenhang mit der M694V-Mutation beobachtet wird [Kaşifoğlu et al. 2009]. Myalgien – typischerweise in den Beinen – treten beim FMF in zwei Formen auf. Die spontane, bewegungsinduzierte Myalgie dauert meist nur zwei Tage an. Die seltenere protrahierte, febrile Myalgie hingegen zeichnet sich durch langanhaltende starke Muskelschmerzen, verbunden mit Abdominalschmerzen, Diarrhö, Arthritis und Fieber aus und ist mit einer Mutation der M694V-Sequenz assoziiert [Brik et al. 2001, Langevitz et al. 1994].

Ein weiteres charakteristisches Symptom des FMF sind erysipelartige Exantheme in Form von roten, schmerzhaften, heißen Hautarealen, überwiegend an den Unterschenkeln und Fußgelenken [Gattorno 2015]. Eine Orchitis mit akutem Skrotum wird vorwiegend bei Kindern beobachtet, ist dort aber auch eher selten

(2 – 8 %) [Ozdogan und Ugurlu 2019]. Neurologische Symptome und Manifestationen, die mit dem FMF in Zusammenhang gebracht werden, sind Kopfschmerzen, Konvulsionen und aseptische Meningitis bei Kindern [Gedalia und Zamir 1993] sowie Multiple Sklerose, Schlaganfall und Störungen des vegetativen Nervensystems bei Erwachsenen [Gattorno 2015].

5.2 AA-AMYLOIDOSE

Die AA-Amyloidose infolge einer anhaltenden Entzündung und eines stark erhöhten Serum-Amyloid-A-Spiegels (SAA) ist die schwerwiegendste Komplikation, die im Zusammenhang mit FMF auftreten kann. Durch die übermäßige Produktion des Akut-Phase-Proteins AA und einen nicht vollständigen Abbau seines Spaltprodukts Amyloid A im Rahmen der Entzündungsprozesse kommt es zu Ablagerungen des Proteins in Organen. Diese sind irreversibel und führen zu Schädigungen des Organgewebes und seiner Funktionsfähigkeit. Überwiegend betroffen sind die Nieren und der Magen-Darm-Trakt, es können aber auch Leber, Milz, Herz, Schilddrüse und Hoden einbezogen sein [Ben-Chetrit und Levy 1998b]. Die AA-Amyloidose manifestiert sich dabei vorwiegend renal und äußert sich zu Beginn meist nur durch eine asymptomatische Proteinurie. Im weiteren Verlauf kann es dann zum nephrotischen Syndrom bis hin zur Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit und Nierenversagen kommen [Blank und Schönland 2020]. Auch wenn seit Einführung einer prophylaktischen Behandlung mit Colchicin die Fallzahlen, insbesondere bei Kindern, signifikant zurückgegangen sind, kann die Amyloidose immer noch eine lebensbedrohliche Komplikation des FMF darstellen [Ozdogan und Ugurlu 2019]. Risikofaktoren, die eine AA-Amyloidose begünstigen, sind ein früher Krankheitsbeginn, eine späte Diagnosestellung, eine positive Familienanamnese, das männliche Geschlecht und Polymorphismen im SAA-Gen [Bakkaloglu et al. 2004, Saatçi et al. 1997, Tunca et al. 2005]. Bedeutungsvoll ist hierbei auch der FMF-Genotyp. So haben Patienten mit einer homozygoten M694-Mutation ein erhöhtes Risiko (Abb. 2). Jedoch scheinen auch Umweltfaktoren und das Aufenthaltsland eine Rolle bei der phänotypischen Ausprägung zu spielen [Touitou et al. 2007].

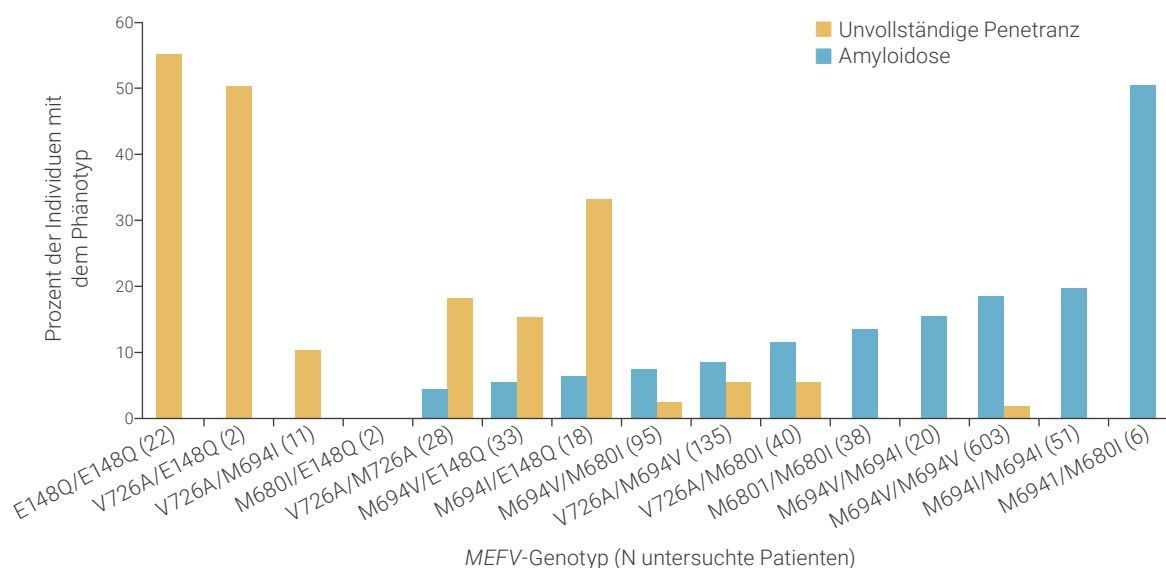


Abb. 2: Phänotyp-Genotyp-Korrelation beim FMF, modifiziert nach [Touitou 2001]. Das Histogramm ist eine Zusammenstellung publizierter Daten und persönlicher Daten der Autorin. Dargestellt sind die zwei extremen Phänotypen, die mit den häufigsten MEFV-Genotypen assoziiert sind.

5.3 FERTILITÄT, SCHWANGERSCHAFT

In Zusammenhang mit dem FMF können Störungen des Reproduktionssystems auftreten. Bei Männern kann die Spermatogenese aufgrund von Adhäsionen im Unterleib, insbesondere bedingt durch unkontrollierte Attacken, aber auch durch akute skrotale Attacken und eine testikuläre Amyloidose, beeinträchtigt werden. Bei Frauen mit FMF können hingegen Zyklusstörungen auftreten, welche wiederum in Sub- oder Infertilität resultieren können. Einfluss auf die Fertilität haben einerseits die in Folge der Erkrankung auftretenden peritonealen Adhäsionen aufgrund wiederkehrender Erosionen, hinzukommen andererseits psychische

Faktoren, wie die seelische Belastung durch wiederholte Krankheitsphasen. Ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und einem niedrigen Anti-Müller-Hormon-Spiegel, wie er für andere Autoimmunerkrankungen beobachtet wurde, scheint hier nicht zu bestehen [Henes et al. 2017]. Während der Schwangerschaft sind rund 60 % der Frauen schubfrei [Bodur et al. 2020]. Doch scheint auch eine FMF-Attacke oder eine basale Proteinurie keinen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaft sowie perinatale und natale Schwangerschafts-Outcomes zu haben, wie eine aktuelle Studie zeigt [Iskender et al. 2020].

6. DIAGNOSTIK

Bei Verdacht auf ein FMF aufgrund klinischer Symptome und Manifestationen des Krankheitsbildes (kurze, wiederkehrende Fieberattacken, Zeichen einer Serositis), erhöhter Entzündungswerte SAA, CRP und BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) und der Herkunft des Patienten aus dem Mittelmeerraum sollte eine eingehende klinische Diagnose einschließlich einer ausführlichen Erfassung der Krankheitsgeschichte und der Familienanamnese erfolgen. Aufgrund der

Tatsache, dass sehr kleine Kinder Fieber als einziges Symptom zeigen und vor dem Hintergrund, dass sie ebenfalls häufig unter viralen, fiebrigen Infekten leiden, ist die Diagnose des FMF in diesem Alter oft schwierig. Andere autoinflammatorische Erkrankungen, wie das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS), das Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS), das Hyperimmunglobulin-D-Syndrom (HIDS) und das Syndrom aus periodischem Fieber,

apthöser Stomatitis, Pharyngitis und zervikaler Adenitis (PFAPA) sind differenzialdiagnostisch auszuschließen. Ergänzend ist eine genetische Diagnostik (siehe Kapitel 3) vorzunehmen, da hierdurch eine Verkürzung des Zeitraums zwischen den ersten Symptomen, der Diagnosestellung und dem Behandlungsbeginn möglich ist [Toplak et al. 2012]. Jedoch sollten die Symptome die Basis für eine Therapieentscheidung sein, da auch Patienten mit heterozygoten Mutationen oder ganz ohne Mutationen im *MEFV*-Gen eine entsprechende Symptomatik zeigen können (siehe Kapitel 3). Das Ansprechen auf eine Colchicin-Behandlung kann ebenfalls ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen eines FMF sein [Ben-Chetrit und Ozdogan 2008]. Zur Kontrolle der Krankheitsaktivität sollten SAA, CRP und BSG während und zwischen den Attacken gemessen werden [Çakan et al. 2019]. Weitere hilfreiche Biomarker sind darüber hinaus das Calprotectin (CLP, S100A8/9), dessen Serum-Konzentration bei FMF-Patienten auch in schubfreien Phasen signifikant höher liegt als bei Gesunden [Asan et al. 2020] sowie die S100A12-Serumwerte, die nur beim FMF und bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) erhöht sind [Wittkowski et al. 2008].

Bei der Diagnosestellung ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass es drei Verlaufsformen des FMF gibt: Typ 1: Inflammatorische Attacken als Erstmanifestation (klassische Form), Typ 2: Amyloidose als Erstmanifestation, Typ 3: Nachweis von zwei Mutationen im *MEFV*-Gen ohne FMF-typische Symptome oder Amyloidose [Kallinich und Wittkowski 2014].

Verschiedene Klassifikationskriterien wurden für die Diagnostik des FMF entwickelt (Tab. 3) [Giancane et al. 2015]. Die Tel-Hashomer-Kriterien [Sohar et al. 1967, Sohar und Gafni 1997] beruhen auf dem Zutreffen von Haupt-, Neben- und Zusatzkriterien und ermöglichen bei Erwachsenen eine Diagnosestellung mit hoher Sensitivität (99 %) und Spezifität (97 %), sind jedoch für pädiatrische Patienten weniger gut geeignet. Aus diesem Grund wurden die Türkischen Pädiatrie-Kriterien (= Yalcinkaya-Ozen-Kriterien) entwickelt [Yalçinkaya et al. 2009], für deren Sensitivität und Spezifität in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Populationen allerdings keine einheitlichen Ergebnisse erzielt werden konnten. Die Livneh-Kriterien [Livneh et al. 1997] erfassen einen Teil der Tel-Hashomer-Kriterien, ergänzt durch weitere Kriterien zur weiteren Differenzierung. Es existieren zwei Versionen, die jeweils eine Spezifität von 95 % haben [Giancane et al. 2015]. Zuletzt wurden in einem Konsensus-Papier des *Eurofever Registry* und der *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* (Eurofever/PRINTO) evidenzbasierte Klassifikationskriterien für autoinflammatorische Fiebererkrankungen einschließlich des FMF entwickelt, in denen auch der *MEFV*-Genotyp Berücksichtigung findet [Gattorno et al. 2019]. Im Vergleich mit den Tel-Hashomer- und den Yalcinkaya-Ozen-Kriterien zeigten diese neuen Eurofever/PRINTO-Kriterien in einer Studie mit türkischen FMF-Patienten eine bessere Sensitivität, aber eine geringere Spezifität [Sag et al. 2020].

Tab. 3: Drei wichtige Klassifikationskriterien für FMF; modifiziert nach [Sag et al. 2020]. (Fortsetzung nächste Seite)

Tel-Hashomer-Kriterien	Hauptkriterien	≥ 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- + 2 Nebenkriterien
	1. Wiederkehrende Fieberschübe mit Serositis (Peritonitis, Synovitis oder Pleruritis)	
	2. AA-Amyloidose ohne prädisponierende Erkrankung 3. Positives Ansprechen auf eine reguläre Colchicin-Behandlung	
	Nebenkriterien	
	1. Wiederkehrende Fieberschübe 2. FMF bei einem Angehörigen 1. Grades 3. Erysipelartige Erytheme	
Yalcinkaya-Ozen-Kriterien	1. Fieber (Achseltemperatur > 38 °C, Dauer 6 – 72 h, ≥ 3 Attacken) 2. Abdominalschmerzen (Dauer 6 – 72 h, ≥ 3 Attacken) 3. Thoraxschmerzen (Dauer 6 – 72 h, ≥ 3 Attacken) 4. Arthritis (Dauer 6 – 72 h, ≥ 3 Attacken, Oligoarthritis) 5. Familienanamnese mit FMF	≥ 2 Kriterien

Eurofever/PRINTO klinische + genetische Kriterien	Vorliegen eines bestätigten <i>MEFV</i> -Genotyps und mindestens eines der folgenden Kriterien: 1. Dauer der Schübe 1 – 3 Tage 2. Arthritis 3. Thoraxschmerzen 4. Abdominalschmerzen oder Vorliegen eines nicht bestätigten <i>MEFV</i> -Genotyps und mindestens zwei der folgenden Kriterien: 1. Dauer der Schübe 1 – 3 Tage 2. Arthritis 3. Thoraxschmerzen 4. Abdominalschmerzen	
Eurofever/PRINTO nur klinische Kriterien	Vorliegen von 1. Ethnizität des östlichen Mittelmeerraumes 2. Dauer der Schübe 1 – 3 Tage 3. Arthritis 4. Thoraxschmerzen 5. Abdominalschmerzen Abwesenheit von 1. Aphthöser Stomatitis 2. Urtikariellem Hautausschlag 3. Makulopapulösem Hautausschlag 4. Schmerzhaften Lymphknoten	≥ 6 Kriterien

7. THERAPIE

7.1 THERAPIEEMPFEHLUNGEN

Das FMF kann mit einer patientenspezifisch optimierten Therapie gut kontrolliert werden. In den Richtlinien der *European League Against Rheumatism* (EULAR) zur Behandlung des FMF sind die besten verfügbaren evidenzbasierten Behandlungsmöglichkeiten zusammengefasst [Ozen et al. 2016]. Ziel der Behandlung ist die Kontrolle akuter FMF-Attacken, die Minimierung chronischer und subklinischer Entzündungen, die Prävention von Komplikationen und Langzeitschäden – allen voran einer AA-Amyloidose – sowie die Sicherstellung einer akzeptablen Lebensqualität [Kallinich et al. 2019]. Colchicin sollte hierbei als Erstlinientherapie und Grundpfeiler bei jedem Patienten eingesetzt werden. Bei unzureichendem Ansprechen auf Colchicin, einer Unverträglichkeit oder Auftreten einer AA-Amyloidose trotz maximaler Colchicin-Dosis ist eine zusätzliche Behandlung mit Biologika indiziert.

In einer gemeinsamen Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugend-Rheumatologie (GKJR) und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wurden auf Basis der EULAR-Richtlinien und einer systematischen Literaturrecherche evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung des FMF getroffen, die fünf übergeordnete Prinzipien und zehn Therapieempfehlungen beinhalten (Tab. 4) [Kallinich et al. 2019].

7.2 ERSTLINIENTHERAPIE

7.2.1 Colchicin, oral

Colchicin, ein Alkaloid der Herbstzeitlosen *Colchicum autumnale*, gilt seit 1972 [Goldfinger 1972, Ozkan et al. 1972] bei der Behandlung von FMF als sicheres und für die überwiegende Zahl der Patienten gut verträgliches

Tab. 4: Die fünf Prinzipien und zehn Therapieempfehlungen für das FMF gemäß GKJR und DGRh; modifiziert nach [Kallinich et al. 2019].

Nr. Prinzipien	
1	• FMF = Monogene autoinflammatorische Erkrankung • Kennzeichen: Rezidivierende Fieberepisoden mit Peritonitis, Pleuritis und Arthritis • Auftreten im frühen Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter
2	• Management orientiert sich an EULAR-Empfehlungen • Standardbehandlung: konsequente, dauerhafte, abhängig von der Krankheitsaktivität individuell optimal dosierte Colchicin-Einnahme zur Entzündungskontrolle und Vermeidung rezidivierender Attacken und Amyloidose
3	• Colchicin mehrheitlich ausreichend wirksam • Bei geringer Patientenzahl trotz optimaler Dosis keine ausreichende Wirksamkeit • Bei geringer Patientenzahl aufgrund Unverträglichkeit keine optimale Dosis erreichbar
4	• Keine einheitliche Definition der Colchicin-Resistenz • Orientierung der erforderlichen Therapieerweiterung an der Intensität der klinischen Symptomatik, den Entzündungsparametern (Labor) und möglichen Folgeschäden (z. B. Amyloidose)
5	• Berücksichtigung der Wirksamkeit, Sicherheit, Wirtschaftlichkeit und sozialmedizinischen Aspekte bei der Therapiewahl • Bei Kindern besondere Gewichtung von Krankheits- und Medikamenten-bedingten Komplikationen
Nr. Therapieempfehlungen	
1	• Behandlungsziel: Entzündungskontrolle sowie Vermeidung von FMF-Attacken und Folgeschäden
2	• Beurteilung der Schwere und Aktivität der Erkrankung unter Berücksichtigung von der Intensität und Häufigkeit der FMF-Attacken, den Akutphase-Parametern, dem Nachweis einer Amyloidose und anderen Folgeschäden sowie des Arzt- und Patientenurteils
3	• Fachärztliche Feststellung einer unzureichenden Colchicin-Wirkung, wenn trotz optimaler Dosis und Therapieadhärenz gehäuft typische Beschwerden oder klinisch relevante Entzündungsparameter vorliegen (≥ 3 Monate) • Berücksichtigung der Beschwerdedokumentation des Patienten für die Gesamtbeurteilung
4	• Bei Verdacht auf Colchicin-Unverträglichkeit Einleitung entsprechender diagnostischer Verfahren
5	• Bei Vorliegen einer unzureichenden Colchicin-Wirksamkeit oder bei -Unverträglichkeit Erwägung einer Therapieintensivierung unter Berücksichtigung der individuellen psychosozialen und schulischen/beruflichen Situation • Entscheidung zur Therapieintensivierung durch Facharzt (Begründung und Dokumentation erforderlich)
6	• Bei Vorliegen einer unzureichenden Colchicin-Wirksamkeit oder -Unverträglichkeit Erwägung einer Behandlung mit IL-1-Antagonisten unter Beibehaltung der laufenden Colchicin-Medikation
7	• In Hinblick auf die Differenzialindikation zwischen den aktuell verfügbaren IL-1-Inhibitoren, z. Zt. Canakinumab und Anakinra, Berücksichtigung der Wirksamkeit und Häufigkeit der Injektionen, der Schwere lokaler Injektionsreaktionen und der Wirtschaftlichkeit (Preis u. Zulassungsstatus)
8	• Bei Wahl der Behandlungsstrategie Berücksichtigung der <i>On-Demand</i>-Therapie und der Möglichkeit zur Dosisreduktion von Biologika
9	• Bei FMF-bedingten persistierenden Arthritiden Erwägung einer zusätzlichen Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), lokalen Glukokortikoiden, Methotrexat und TNF-Inhibitoren in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität
10	• Bei FMF-bedingten, protrahiert verlaufenden febrilen Myalgien vorübergehend zusätzliche Gabe von Prednisolon

Mittel der ersten Wahl. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer prophylaktischen Therapie mit Colchicin wurde in zahlreichen Studien an Erwachsenen und Kindern untersucht [Demirkaya et al. 2016, Dinarello et al. 1974, Kallinich et al. 2007, Lehman et al. 1978, Majeed et al. 1990, Zemer et al. 1974]. Colchicin kontrolliert die Schubaktivität, wirkt präventiv auf die Entwicklung einer AA-Amyloidose und kann bereits bestehende Nierenfunktionsstörungen stabilisieren [Zemer et al. 1991]. Durch die frühzeitige Behandlung des FMF mit Colchicin können unter anderem Komplikationen, die zu einer Sub- oder einer Infertilität führen (siehe Kapitel 5.3), weitestgehend vermieden werden [Gattorno 2015].

Die tägliche orale Colchicin-Dosis variiert zwischen 0,5 mg/Tag für Kleinkinder und bis zu 3 mg/Tag bei Erwachsenen und ist an die jeweilige Krankheitsaktivität anzupassen. Die empfohlene Anfangsdosis für Kinder unter fünf Jahren liegt bei $\leq 0,5$ mg/Tag, für Kinder zwischen fünf und zehn Jahren bei 0,5 – 1,0 mg/Tag und für Kinder über 10 Jahren und Erwachsene bei 1,0 – 1,5 mg/Tag. Bei Patienten mit einer sehr hohen Krankheitsaktivität oder bereits bestehenden Komplikationen, wie einer Amyloidose, können auch höhere Anfangsdosen erforderlich sein [Ozen et al. 2016]. Unter täglicher Dauereinnahme können als häufigste Nebenwirkung Magen-Darm-Beschwerden in Form von Bauchkrämpfen, übermäßiger Peristaltik, Diarrhö und Erbrechen auftreten [Ben-Chetrit und Levy 1998a], was zu einer Beeinträchtigung der Therapieadhärenz und der Compliance führen kann. Diese Unverträglichkeit kann bei einigen Patienten derart massiv sein, dass eine Dosissteigerung und damit das Erreichen der für die Behandlung des FMF optimalen Colchicin-Dosis nicht möglich ist. Darüber hinaus können nicht alle Manifestationen mit Colchicin effektiv kontrolliert werden (z. B. Arthralgien oder Arthritis), sodass ergänzende oder alternative therapeutische Ansätze erforderlich sind. In diesen Fällen ist eine Behandlung mit IL-1-Inhibitoren zu erwägen [Kallinich et al. 2019].

7.2.2 Colchicin-Resistenz

Etwa 5 – 15 % der FMF-Patienten sprechen nach Einschätzung von Ärzten nicht auf eine Colchicin-Behandlung an [Ben-Chetrit und Ozdogan 2008]. Eine einheitliche Definition von Colchicin-Resistenz gibt es bisher allerdings nicht. Beispielsweise werden als

Anzeichen für ein Nicht-Ansprechen mehr als sechs typische FMF-Attacken pro Jahr oder mehr als drei typische FMF-Attacken innerhalb von vier bis sechs Monaten trotz maximal tolerierter prophylaktischer Colchicin-Therapie angegeben [Hentgen et al. 2013]. Die EULAR-Empfehlungen besagen, dass bei mindestens einer FMF-Attacke pro Monat über einen Zeitraum von sechs Monaten trotz maximal tolerierter prophylaktischer Colchicin-Therapie von einem unzureichenden Ansprechen auszugehen ist [Ozen et al. 2016]. Dauerhaft erhöhte CRP-, BSG- und SAA-Werte in der schubfreien Phase deuten ebenfalls auf ein unzureichendes Ansprechen auf Colchicin hin und bergen das Risiko zur Entwicklung einer Amyloidose [Gattorno 2015]. Auch diese Fälle benötigen alternative Behandlungsansätze.

7.3 ZWEITLINIENTHERAPIEN

7.3.1 Anti-IL-1-Therapie

Seit die Schlüsselrolle von IL-1 in Zusammenhang mit der Pathogenese von FMF bekannt ist, wird der Ansatz einer therapeutischen IL-1-Inhibition intensiv erforscht. Zurzeit sind in Deutschland zwei Anti-IL-1-Wirkstoffe (Canakinumab und Anakinra, Abb. 3) zur Therapie des FMF zugelassen. Beide besitzen das Potenzial, die Krankheitsaktivität herabzusetzen und die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen [Varan et al. 2019].

7.3.1.1 Canakinumab (Anti-IL-1 β -Antikörper)

Canakinumab ist ein humaner monoklonaler Anti-IL-1 β -Antikörper. Seine Halbwertszeit im Organismus beträgt 21 – 28 Tage, sodass eine subkutane Injektion von 150 – 300 mg im Abstand von vier bis acht Wochen erfolgen kann. Canakinumab hat sich in zahlreichen klinischen Studien als wirksames und gut verträgliches Arzneimittel mit Langzeitwirkung in der Behandlung von Colchicin-refraktärem FMF (crFMF) erwiesen [Kacar et al. 2020]. So konnte in einer retrospektiven Langzeitstudie mit 14 Patienten durch die Behandlung mit Canakinumab im vier- bzw. achtwöchigen Abstand innerhalb von drei Monaten bei nahezu allen Patienten (92 %) eine Normalisierung der Entzündungsparameter erzielt werden, ein wichtiges Ergebnis für die Prävention einer AA-Amyloidose. 79 % aller Patienten erreichten innerhalb von zwei Monaten eine vollständige klinische Remission, die übrigen 21 % erzielten

eine partielle klinische Remission. Eine Verkürzung des Behandlungsintervalls von acht auf sechs bzw. vier Wochen führte bei Patienten mit einem Rückfall zu einer Suppression der Krankheitsaktivität [Laskari et al. 2017]. Weitere Studien zeigten, dass eine vollständige Remission auch bei einer Verlängerung des Behandlungsintervalls auf bis zu acht Wochen und nach Absetzen der Medikation über mehrere Monate aufrecht erhalten bleiben kann [De Benedetti et al. 2018, Eren Akarcan et al. 2020].

7.3.1.2 Anakinra (IL-1-Rezeptor-Inhibitor)

Anakinra ist ein rekombinantes, nicht glykosyliertes Homologon des humanen IL-1-Rezeptorantagonisten (IL-1RA) und konkurriert sowohl mit IL-1 α als auch mit IL-1 β . Es hat im Organismus eine Halbwertszeit von vier bis sechs Stunden und wird in einer Menge von 100 mg/Tag subkutan injiziert. Seit April 2020 ist Anakinra in Europa auch zur Behandlung des FMF zugelassen. Die Behandlung von crFMF-Patienten mit Anakinra in Ergänzung zur Basistherapie mit Colchicin

(oral) kann die Schubintensität und -frequenz signifikant verringern. Anakinra behält seine Wirksamkeit auch in der Langzeitanwendung und ist gut verträglich [Köhler et al. 2018]. In einer Studie mit 13 erwachsenen crFMF-Patienten sprachen alle Studienteilnehmer auf die Behandlung mit Anakinra an, fünf Patienten erreichten eine komplette Remission mit normalisierten CRP- und SAA-Werten und keinen weiteren Attacken. Vier dieser Patienten hatten homozygote M694V-Mutationen, die mit höheren IL-1-Werten und einem Nicht-Ansprechen auf Colchicin assoziiert sind [Pecher et al. 2017]. In einer anderen Studie mit erwachsenen crFMF-Patienten (n = 25) mit mindestens einer *MEFV*-Mutation erwies sich Anakinra gegenüber Placebo überlegen. Bei guter Verträglichkeit hatten die Patienten signifikant weniger Gelenkattacken pro Monat als die Vergleichsgruppe und berichteten über eine deutlich bessere Lebensqualität. Bei sechs Patienten in der Anakinra-Gruppe, jedoch keinem der Patienten in der Placebo-Gruppe, trat während der Studienphase weniger als eine Attacke pro Monat auf [Ben-Zvi et al. 2017].

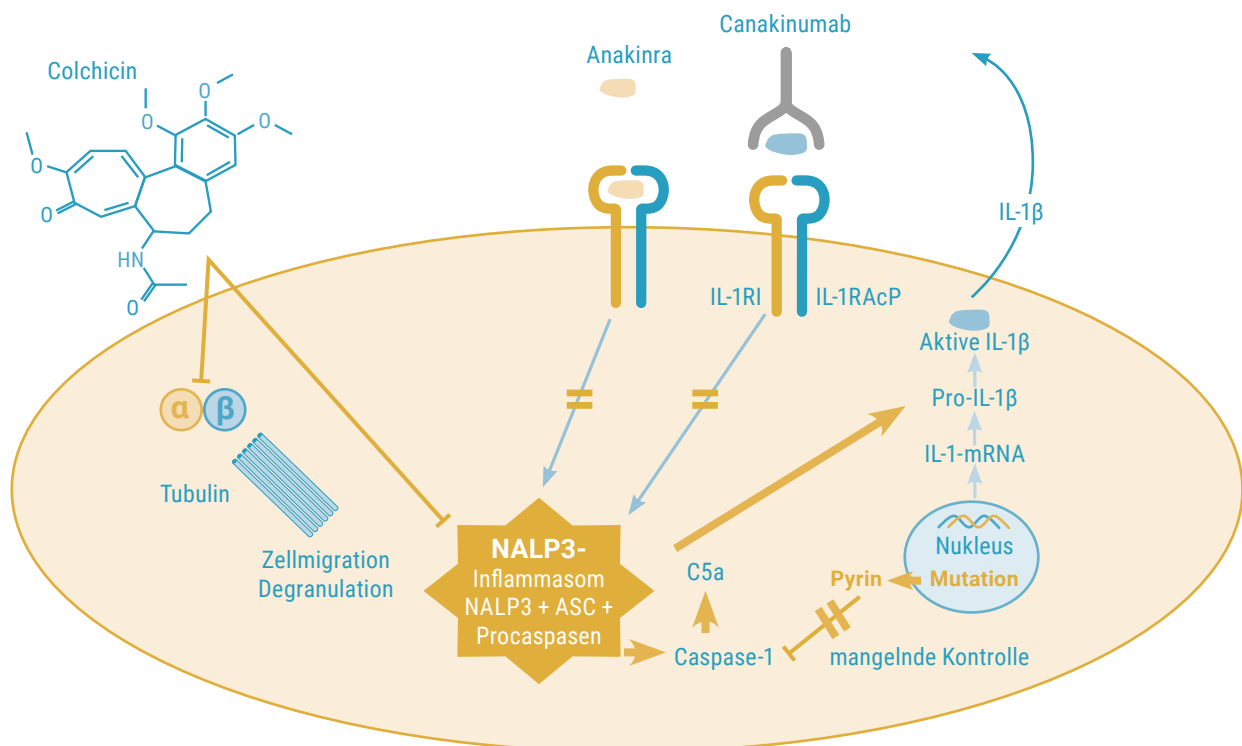


Abb. 3: Targets und Wirkung verschiedener Agenzien zur Therapie des FMF; modifiziert nach [Wang et al. 2014]. ASC: *Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain*, IL: Interleukin

7.3.2 Anti-IL-6-Therapie

Ziel dieses therapeutischen Ansatzes ist es, die systemisch und lokal inflammatorische Wirkung von IL-6 zu unterbinden. Hierfür stehen die beiden Wirkstoffe Tocilizumab und Sarilumab zur Verfügung, die bisher jedoch in Deutschland nicht für die Behandlung des FMF zugelassen sind. Es handelt sich dabei um humanisierte, monoklonale Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper, die gelöste und membrangebundene Rezeptoren blockieren. Die monatlich intravenös verabreichte Dosis von Tocilizumab beträgt 4 – 8 mg/kg. Tocilizumab wird einerseits erfolgreich in der Behandlung der AA-Amyloidose in Zusammenhang mit einer FMF-Erkrankung eingesetzt, zeigt seine Wirkung aber ebenso hinsichtlich der Reduktion wiederholt auftretender FMF-Attacken. So konnte bei crFMF-Patienten mit einer behandlungsresistenten AA-Amyloidose unter der Behandlung mit Tocilizumab eine Verbesserung der Akutphase-Antwort (CRP, BSG) und der renalen Funktion erzielt werden [Hakala et al. 2013, Ugurlu et al. 2017]. In einer aktuellen retrospektiven Studie wurde unter Tocilizumab eine signifikante Reduktion der Schubfrequenz bei 40 % der Patienten beobachtet und 53 % der Patienten waren frei von FMF-Attacken [Colak et al. 2020]. Derzeit läuft in Deutschland eine prospektive, randomisierte Studie mit Tocilizumab, deren Ergebnisse noch ausstehen.

7.3.3 Colchicin, intravenös

Ein in der Praxis nur noch selten angewendeter therapeutischer Ansatz zur Behandlung des crFMF ist die intravenöse Verabreichung von Colchicin. Intravenös verabreichtes Colchicin hat mit zwei bis drei Stunden eine deutlich geringere Halbwertszeit im Organismus als bei seiner oralen Aufnahme (ca. neun Stunden). Die Behandlung von crFMF-Patienten mit 1 mg/Woche Colchicin intravenös, ergänzend zur Basistherapie mit oralen Colchicin-Gaben, kann die Frequenz, Dauer und Intensität sowohl von abdominalen als auch arthritischen FMF-Attacken signifikant reduzieren [Lidar et al. 2003] und ist auch bei einer Langzeitanwendung nur mit leichten Nebenwirkungen (gastrointestinale Beschwerden, Myalgien) verbunden [Grossman et al. 2019]. Allerdings ist das Risiko einer Überdosierung und Colchicin-Intoxikation bei einer intravenösen Gabe deutlich höher als bei oraler Verabreichung [Gattorno 2015].

8. FAZIT

Das FMF ist ein hereditäres periodisches Fiebersyndrom, dessen Hauptverbreitungsgebiet im südöstlichen Mittelmeerraum liegt. In Deutschland wird bei den bis 16-Jährigen mit einer Prävalenz von 0,005 % in der Gesamtbevölkerung und von 0,1 % in der türkischstämmigen Bevölkerung gerechnet. Als Hauptursache des FMF gilt eine Mutation des *MEFV*-Gens. Des Weiteren gibt es phänotypische Unterschiede, bedingt durch Homo- oder Heterozygotie sowie durch das Mitwirken von Modifiziergenen und Umwelteinflüssen. Die M694V-Mutation ist die häufigste und pathogenste Variante, die bei homozygoten Patienten einen meist frühen Krankheitsbeginn und schwereren Krankheitsverlauf bedingt. Aufgrund der Mutation des *MEFV*-Gens kommt es in der Folge zu einer Überproduktion von IL-1, die einen Entzündungsschub im Organismus auslöst. Die Kardinalsymptome sind Fieberattacken, Serositiden mit Schmerzen in Abdomen

und Thorax sowie Gelenkschmerzen, Myalgien und erysipelähnliche Hautausschläge. Die schwerwiegendste Komplikation ist die AA-Amyloidose, die unbehandelt eine schwere Niereninsuffizienz nach sich ziehen kann. Bei Verdacht auf FMF sollte daher eine umfangreiche klinische Diagnostik inklusive Familienanamnese und ergänzender Genanalyse erfolgen, um einen möglichst frühen Behandlungsbeginn zu gewährleisten. Durch eine Behandlung mit oralen Colchicin-Gaben lassen sich bei der überwiegenden Zahl der Patienten Attacken kontrollieren und weitere Manifestationen und Komplikationen vermeiden. Für die Behandlung Colchicin-refraktärer Patienten wird hingegen der Einsatz von IL-1-Inhibitoren empfohlen. Den in Deutschland zur Behandlung des FMF zugelassenen Wirkstoffen, Canakinumab und Anakinra, wurde in klinischen Studien ihre Wirksamkeit und Sicherheit attestiert.

9. LITERATUR

- INFEVERS** Database. <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/>, abgerufen am: 10.06.2020
- Alghamdi M.** Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol* 2017;36(8):1707-13
- Asan G, Derin ME, Doğan HO, et al.** Can calprotectin show subclinical inflammation in familial Mediterranean fever patients? *J Korean Med Sci* 2020;35(10):e63
- Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, et al.** 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):1139-42
- Ben-Chetrit E, Levy M.** Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998a;28(1):48-59
- Ben-Chetrit E, Levy M.** Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998b;351(9103):659-64
- Ben-Chetrit E, Ozdogan H.** Non-response to colchicine in FMF - definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4 Suppl 50):S49-51
- Ben-Chetrit E, Touitou I.** Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1447-53
- Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, et al.** The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene* 2012;491(2):260-3
- Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al.** Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:34
- Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al.** Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(4):854-62
- Blank N, Schönland SO.** Chronische Entzündung und AA-Amyloidose. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(37):1835-8
- Blank N, Schönland SO.** Autoinflammatorische Syndrome und Amyloid-Amyloidose. *Z Rheumatol* 2020; 10.1007/s00393-020-00778-3
- Bodur H, Yurdakul FG, Çay HF, et al.** Familial Mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort. *Rheumatol Int* 2020;40(1):29-40
- Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al.** Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1851-61
- Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, et al.** The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1416-9
- Çakan M, Karadağ Ş G, Tanatar A, et al.** The value of Serum Amyloid A levels in familial Mediterranean fever to identify occult inflammation during asymptomatic periods. *J Clin Rheumatol* 2019; 10.1097/rhu.0000000000001134
- Chae JJ, Cho YH, Lee GS, et al.** Gain-of-function pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity* 2011;34(5):755-68
- Colak S, Tekgoz E, Cinar M, et al.** The assessment of tocilizumab therapy on recurrent attacks of patients with familial Mediterranean fever: A retrospective study of 15 patients. *Mod Rheumatol* 2020; 10.1080/14397595.2019.1709258:1-3
- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al.** Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378(20):1908-19
- Demirkaya E, Erer B, Ozen S, et al.** Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review. *Rheumatol Int* 2016;36(3):325-31
- Dinareello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, et al.** Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 1974;291(18):934-7
- Eren Akarcan S, Dogantan S, Edeer Karaca N, et al.** Successful management of colchicine resistant familial Mediterranean fever patients with a standardized canakinumab treatment protocol: a case series and literature review. *Rheumatol Int* 2020;40(1):161-8
- Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al.** Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):799-805
- Gattorno M (Hrsg.),** Familial Mediterranean fever. Springer Cham, 2015
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al.** Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1025-32
- Gedalia A, Zamir S.** Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993;9(4):301-2
- Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al.** Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):635-41
- Goldfinger SE.** Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287(25):1302
- Grossman C, Farberov I, Feld O, et al.** Efficacy and safety of long-term treatment with intravenous colchicine for familial Mediterranean fever (FMF) refractory to oral colchicine. *Rheumatol Int* 2019;39(3):517-23
- Hakala M, Immonen K, Korpela M, et al.** Good medium-term efficacy of tocilizumab in DMARD and anti-TNF- α therapy resistant reactive amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(3):464-5
- Heller H, Sohar E, Sherf L.** Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med* 1958;102(1):50-71
- Henes M, Rall K, Igney-Oertel A, et al.** Anti-Müllerian hormone levels are not reduced in patients with adult autoinflammatory diseases compared to healthy controls. *Scand J Rheumatol* 2017;46(2):165-6
- Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al.** Evidence-based recommendations for the practical management of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(3):387-91
- Iskender D, Kara O, Ozturk Kaymak A, et al.** Association between basal proteinuria levels and pregnancy outcomes in familial Mediterranean fever. *J Obstet Gynaecol* 2020; 10.1080/01443615.2019.1700944:1-4
- Kacar M, Savic S, van der Hilst JCH.** The efficacy, safety and tolerability of canakinumab in the treatment of familial Mediterranean fever: A systematic review of the literature. *J Inflamm Res* 2020;13:141-9
- Kallinich T, Blank N, Braun T, et al.** Evidenzbasierte Therapieempfehlungen für das familiäre Mittelmeerfieber: Eine gemeinsame Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2019;78(1):91-101
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al.** Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119(2):e474-83
- Kallinich T, Orak B, Wittkowski H.** Rolle der Genetik beim familiären Mittelmeerfieber. *Z Rheumatol* 2017;76(4):303-12
- Kallinich T, Wittkowski H (Hrsg.),** Familiäres Mittelmeerfieber. UNI-MED, 2014
- Kaşıfoğlu T, Calışır C, Cansu DU, et al.** 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):41-6

- Köhler** BM, Lorenz HM, Blank N. IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol* 2018;5(4):230-4
- Lachmann** HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(6):746-50
- Lainka** E, Bielak M, Lohse P, et al. Familial Mediterranean fever in Germany: epidemiological, clinical, and genetic characteristics of a pediatric population. *Eur J Pediatr* 2012;171(12):1775-85
- Langevitz** P, Zemer D, Livneh A, et al. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21(9):1708-9
- Laskari** K, Boura P, Dalekos GN, et al. Long-term beneficial effect of canakinumab in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2017;44(1):102-9
- Lehman** TJ, Peters RS, Hanson V, et al. Long-term colchicine therapy of familial Mediterranean fever. *J Pediatr* 1978;93(5):876-8
- Lidar** M, Kedem R, Langevitz P, et al. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003;30(12):2620-3
- Livneh** A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1879-85
- Majeed** HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr* 1989;148(7):636-41
- Majeed** HA, Carroll JE, Khuffash FA, et al. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). *J Pediatr* 1990;116(6):997-9
- Ozdoğan** H, Ugurlu S. Familial Mediterranean fever. *Presse Med* 2019;48(1 Pt 2):e61-e76
- Ozen** S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):644-51
- Ozkan** E, Ekmekci OO, Ozcan A, et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972:44-9
- Ozturk** C, Halicioğlu O, Coker I, et al. 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
- Padeh** S, Livneh A, Pras E, et al. Familial Mediterranean fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *J Pediatr* 2010;156(6):985-9
- Papadopoulos** VP, Giaglis S, Mitroulis I, et al. The population genetics of familial mediterranean fever: a meta-analysis study. *Ann Hum Genet* 2008;72(Pt 6):752-61
- Park** H, Bourla AB, Kastner DL, et al. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2012;12(8):570-80
- Park** YH, Wood G, Kastner DL, et al. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;17(8):914-21
- Pecher** AC, Igney-Oertel A, Kanz L, et al. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra in patients unresponsive to colchicine. *Scand J Rheumatol* 2017;46(5):407-9
- Portincasa** P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur J Clin Invest* 2013;43(12):1314-27
- Reissman** P, Durst AL, Rivkind A, et al. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World J Surg* 1994;18(1):139-41; discussion 41-2
- Saatçi** U, Ozen S, Ozdemir S, et al. 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):619-23
- Sag** E, Demirel D, Demir S, et al. Performance of the new 'Eurofever/PRINTO classification criteria' in FMF patients. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(1):172-5
- Salah** S, Hegazy R, Ammar R, et al. MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:5
- Samuels** J, Aksentjevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium: clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 Americans referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998;77:268-97
- Shinar** Y, Obici L, Aksentjevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1599-605
- Sohar** E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53
- Sohar** E, Gafni JPM. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of FMF. First International Conference on FMF, 1997.
- Tamir** N, Langevitz P, Zemer D, et al. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet* 1999;87(1):30-5
- Toplak** N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1177-82
- Touitou** I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9(7):473-83
- Touitou** I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1706-12
- Tunca** M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(1):1-11
- Ugurlu** S, Hacıoğlu A, Adibnia Y, et al. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):105
- Varan** O, Kucuk H, Babaoglu H, et al. Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol* 2019;38(4):1125-30
- Wang** DQH, Bonfrate L, de Bari O, et al. Familial mediterranean fever: From pathogenesis to treatment. *J Genet Syndr Gene Ther* 2014;5
- Wittkowski** H, Frosch M, Wulffraat N, et al. 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):3924-31
- Xu** H, Yang J, Gao W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature* 2014;513(7517):237-41
- Yalçinkaya** F, Ozen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):395-8
- Yang** J, Xu H, Shao F. Immunological function of familial Mediterranean fever disease protein Pyrin. *Sci China Life Sci* 2014;57(12):1156-61
- Yilmaz** E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9(7):553-5
- Zemer** D, Livneh A, Danon YL, et al. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):973-7
- Zemer** D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974;291(18):932-4

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zum familiären Mittelmeerfieber (FMF) ist **richtig**?

- A) Klassischerweise gilt das FMF als eine gonosomal vererbte, autoinflammatorische Erkrankung.
- B) Bei 50 % der Betroffenen liegen Mutationen des *MEFV*-(*Mediterranean-Fever*-)Gens vor.
- C) Die Krankheit manifestiert sich ab dem fünften Lebensjahrzehnt.
- D) Ein später Krankheitsbeginn ist mit einem schlechteren Verlauf assoziiert.
- E) Als schwerwiegendste Komplikation des FMF gilt die AA-Amyloidose.

2. Welches der folgenden **Länder** hat die **höchste Anzahl an FMF-Patienten**?

- A) Brasilien
- B) Deutschland
- C) Japan
- D) Türkei
- E) USA

3. Welche Aussage zur Genetik des FMF ist **richtig**?

- A) Bislang sind 155 Sequenzveränderungen des *MEFV*-Gens bekannt.
- B) Die meisten Mutationen sind auf Exon 1, 4 und 6 lokalisiert.
- C) Heterozygote Mutationsträger haben eine erhöhte Prädisposition für subklinische Entzündungen.
- D) Die häufigste und pathogenste Variante der Mutationen ist E167D.
- E) Patienten mit einer homozygoten M694V-Mutation haben meist einen späten Krankheitsbeginn.

4. Welches ist **keine** Folge der erhöhten Ausschüttung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-1 β (IL-1 β)?

- A) Fieber
- B) Produktion von C-reaktivem Protein (CRP)
- C) Produktion von Serum-Amyloid A (SAA)
- D) Inhibition von IL-6
- E) Rekrutierung von Neutrophilen und Thrombozyten

5. Welche Aussage zur Symptomatik des FMF ist **falsch**?

- A) Rezidivierende Fieberattacken dauern in der Regel ein bis drei Tage an.
- B) Schmerzen im Abdomen treten bei gut 90 % der Patienten auf.
- C) Bei bis zu 40 % der Patienten treten erysipelartige Exantheme auf.
- D) Nur 10 % der FMF-Patienten leiden während einer Attacke unter Schmerzen im Brustkorb.
- E) Während einer FMF-Attacke tritt bei etwa 50 % aller Patienten eine Gelenkbeteiligung auf.

6. Mit welcher **Mutation** ist die protrahierte, febrile Myalgie assoziiert?

- A) E167D
- B) M694V
- C) K695R
- D) T267I
- E) I692del

7. Welche Aussage zum FMF und Reproduktionssystem ist falsch?

- A)** Bei Männern mit FMF kann die Spermatogenese beeinträchtigt werden.
- B)** Bei Frauen mit FMF können Zyklusstörungen auftreten.
- C)** Das FMF ist mit einem niedrigen Anti-Müller-Hormon-Spiegel assoziiert.
- D)** Während der Schwangerschaft sind rund 60 % der Frauen schubfrei.
- E)** Eine FMF-Attacke scheint keinen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaft zu haben.

8. Was zählt nicht zu den Yalcinkaya-Ozen-Kriterien für die Diagnostik des FMF?

- A)** Fieber
- B)** Abdominalschmerzen
- C)** Thoraxschmerzen
- D)** Vorliegen eines bestätigten *MEFV*-Genotyps
- E)** Familienanamnese mit FMF

9. Welche Aussage zu Colchicin ist richtig?

- A)** Colchicin wird als Zweitlinientherapie eingesetzt.
- B)** Intravenöses Colchicin ist der oralen Gabe vorzuziehen.
- C)** Colchicin kann bestehende Nierenfunktionsstörungen stabilisieren.
- D)** Colchicin ist ab einem Alter von 16 Jahren zugelassen.
- E)** Colchicin kann Arthralgien effektiv kontrollieren.

10. Welche Aussage zur Biologika-Therapie ist falsch?

- A)** Canakinumab ist ein humaner monoklonaler Anti-IL-1 β -Antikörper.
- B)** Die Halbwertszeit von Canakinumab beträgt 21–28 Tage.
- C)** Studien zeigen, dass unter Canakinumab auch nach Absetzen der Medikation über mehrere Monate eine vollständige Remission erhalten bleibt.
- D)** Anakinra ist ein IL-1-Rezeptor-Inhibitor.
- E)** Anakinra hat eine Halbwertszeit von 24 Stunden.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Jörg Henes

Medizinische Universitätsklinik Tübingen

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Beratertätigkeiten/Vorträge: für Novartis, Sobi, Chugai

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Cristina Garrido

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 2.749 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.