www.printo.it/pediatric-rheumatology/LU_DE/intro

Familiäres Mittelmeerfieber

Version von 2016

1. ÜBER FMF

1.1 Was ist das?

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine genetisch bedingte Erkrankung. Die Patienten leiden unter wiederkehrenden Fieberschüben, die mit Bauch-, Brust- oder Gelenkschmerzen und -schwellungen einhergehen. Die Erkrankung betrifft meistens Personen aus dem Mittelmeerraum und dem Nahen Osten, insbesondere Juden (sephardische Juden), Türken, Araber und Armenier.

1.2 Wie häufig tritt die Erkrankung auf?

In Hochrisikopopulationen tritt sie bei ungefähr einer bis drei von 1.000 Personen auf. In anderen ethnischen Gruppen kommt sie selten vor. Doch seitdem das verantwortliche Gen entdeckt wurde, wird FMF wesentlich häufiger diagnostiziert, selbst in Bevölkerungen, in denen es bisher als selten galt, wie z. B. bei Italienern, Griechen und Amerikanern.
Die FMF-Schübe beginnen bei ca. 90 % der Patienten vor dem 20. Lebensjahr. Bei mehr als der Hälfte der Patienten setzt die Erkrankung innerhalb der ersten zehn Lebensjahre ein. Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen (1,3:1).

1.3 Was sind die Ursachen der Erkrankung?

FMF ist eine genetische Erkrankung. Das verantwortliche Gen trägt den Namen MEFV-Gen undkodiert ein Protein, das bei der natürlichen Beendigung einer Entzündung eine Rolle spielt. Wenn dieses Gen, wie

bei FMF, eine Veränderung (Mutation) trägt, ist diese Regulation beeinträchtigt und die Patienten bekommen Fieberschübe.

1.4 Ist die Erkrankung vererbbar?

FMF wird meistens in einem so genannten autosomal-rezessiven Erbgang vererbt. Das bedeutet, dass beide Elternteile in der Regel keine Krankheitssymptome aufweisen. Bei dieser Art von Vererbung müssen beide Kopien des MEFV-Gens (eine von der Mutter und eine vom Vater) verändert sein, um an FMF zu erkranken. Das heißt, dass beide Elternteile Träger sind (ein Träger hat nur eine mutierte Kopie, aber nicht die Krankheit). Wenn die Erkrankung in der Verwandtschaft auftritt, sind typischerweise Geschwister, Cousin/Cousine, Onkel/Tante oder entfernte Verwandten betroffen. Falls jedoch, wie es bei einem kleinen Teil der Fälle zu beobachten ist, ein Elternteil FMF hat und das andere Träger des Gens ist, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, dass die Erkrankung beim Kind ausbricht. Bei einer Minderheit der Patienten scheinen eine oder sogar beide Kopien des Gens unauffällig zu sein.

1.5 Warum leidet mein Kind an der Krankheit? Kann ihr vorgebeugt werden?

Ihr Kind leidet an der Krankheit, weil es Träger der mutierten Gene ist, die FMF auslösen.

1.6 Ist es ansteckend?

Nein, FMF ist nicht ansteckend.

1.7 Welches sind die Hauptsymptome?

Die Hauptsymptome der Erkrankung sind wiederkehrendes Fieber, das mit Bauch-, Brust- oder Gelenkschmerzen einhergeht. Bauschmerzen sind am häufigsten und treten bei 90 % der Patienten auf. Brustschmerzen kommen bei 20 - 40 % und Gelenkschmerzen bei 50 - 60 % der Patienten vor.
In der Regel berichten Kinder über eine spezielle Art von Anfall wie z. B. wiederkehrende Bauchschmerzen oder Fieber. Doch einige Patienten

bekommen auch unterschiedliche Arten von Schmerzanfällen, entweder einzeln oder in Kombination.
Diese Anfälle sind selbstbegrenzend (d. h. sie heilen ohne Therapie ab) und dauern zwischen einem und vier Tagen an. Nach dem Ende eines Schubs erholen sich die Patienten vollständig und haben zwischen diesen Episoden keinerlei Beschwerden. Manche Schübe können so schmerzhaft sein, dass der Patient oder seine Angehörigen medizinische Hilfe in Anspruch nehmen müssen. Anfälle mit schweren Bauchschmerzen können sich wie eine akute Blinddarmentzündung darstellen, so dass manche Patienten einer unnötigen Bauchoperation, wie z. B. einer Blinddarmentfernung, unterzogen werden.
Andere Schübe wiederum können – sogar beim selben Patienten – so leicht verlaufen, dass sie mit gewöhnlichen Bauchschmerzen verwechselt werden. Dies ist einer der Gründe, warum es schwierig ist, FMF-Patienten zu erkennen. Während der Bauchschmerzen leidet das betroffene Kind in der Regel unter Verstopfung, doch mit nachlassenden Schmerzen wird der Stuhl wieder weicher.
Es kann sein, dass das Kind bei einem Krankheitsschub hohes Fieber bekommt, beim nächsten dagegen nur leicht erhöhte Temperatur auftritt. Die Brustschmerzen beschränken sich normalerweise auf eine Körperhälfte und können so stark sein, dass der Patient nicht tief genug einatmen kann. Die Schmerzen klingen innerhalb weniger Tage ab.
In der Regel ist jeweils immer nur ein Gelenk betroffen (Monarthritis), meistens ein Sprunggelenk oder ein Knie. Das Gelenk kann so stark anschwellen und schmerzen, dass das Kind nicht laufen kann. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten zeigt sich über dem betroffenen Gelenk ein roter Hautausschlag. Die Schübe mit Gelenkschmerzen können etwas länger als andere Schübe dauern, und es kann zwischen vier Tagen und zwei Wochen dauern, bis die Schmerzen völlig verschwunden sind. Bei manchen Kindern können wiederkehrende Gelenkschmerzen und -schwellungen das einzige Krankheitssymptom sein, was häufig zur Fehldiagnose von akutem rheumatischem Fieber oder juveniler idiopathischer Arthritis führt.
In ungefähr 5 - 10 % der Fälle wird die Gelenkbeteiligung chronisch und kann Gelenkschäden hervorrufen.
In einigen Fällen kommt es zu einem für FMF charakteristischen Hautausschlag, der Erysipel-artiges Erythem genannt wird, und gewöhnlich über den unteren Gliedmaßen und Gelenken festgestellt wird. Einige Kinder klagen über Schmerzen in den Beinen.

Seltener äußern sich die Anfälle als wiederkehrende Perikarditis (Herzbeutelentzündung), Myositis (Muskelentzündung), Meningitis (Hirnhautentzündung) und Periorchitis (Entzündung der Hodenhüllen).

1.8 Welche Komplikationen können auftreten?

Kinder mit FMF leiden häufiger unter weiteren Erkrankungen, die sich durch eine Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis) bemerkbar machen. Dazu zählen z. B. Purpura Schönlein-Henoch und Polyarteriitis nodosa. Die schwerwiegendste Komplikation bei unbehandelten FMF-Patienten ist die Entstehung einer Amyloidose. Amyloid ist ein spezielles Protein (Eiweiß), das sich in bestimmten Organen, wie z. B. Niere, Darm, Haut und Herz, ablagert, und allmählich zu einem Verlust der Organfunktion, insbesondere der Niere, führt. Eine Amyloidose tritt nicht nur bei FMF auf, sondern kann auch bei anderen nicht ausreichend behandelten chronisch entzündlichen Erkrankungen zu Komplikationen führen. Wenn eine Urinuntersuchung das Vorliegen von Proteinen (Eiweißen) ergibt, kann dies ein Hinweis für Amyloidose sein. Die Diagnosesicherung erfolgt durch den Nachweis von Amyloid in Darm oder Niere. Kinder, die mit Colchicin in einer angemessenen Dosierung behandelt werden (siehe medikamentöse Therapie), sind vor dieser lebensbedrohlichen Komplikation geschützt.

1.9 Verläuft die Erkrankung bei jedem Kind gleich?

Nein, sie verläuft nicht immer gleich. Außerdem können Art, Dauer und Schweregrad der Anfälle selbst bei demselben Kind jedes Mal unterschiedlich ausfallen.

1.10 Unterscheidet sich die Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen?

Im Allgemeinen ähnelt das Krankheitsbild im Kindes- und Jugendalter dem bei Erwachsenen. Allerdings treten einige Symptome der Erkrankung wie Arthritis (Gelenkentzündung) und Myositis häufiger bei Kindern auf und werden mit zunehmendem Alter seltener. Eine Periorchitis (Entzündung der Hodenhüllen) wird bei kleinen Jungen häufiger diagnostiziert als bei erwachsenen Männern. Das Risiko für die Entwicklung einer Amyloidose ist bei unbehandelten Patienten mit

frühem Krankheitsbeginn höher.

2. DIAGNOSE UND THERAPIE

2.1 Wie wird die Erkrankung diagnostiziert?

Im Allgemeinen wird die nachfolgende Vorgehensweise verfolgt:

Klinische Verdachtsdiagnose: Das Vorliegen von FMF kann erst in Erwägung gezogen werden, wenn das Kind mindestens drei Anfälle erlitten hat. Eine genaue Erhebung der ethnischen Herkunft sollte durchgeführt werden, und es sollte festgestellt werden, ob es Angehörige gibt, die unter denselben Beschwerden oder einer Niereninsuffizienz leiden.
Die Eltern sollten gebeten werden, die vorangegangenen Anfälle ausführlich zu beschreiben.

Verlaufsbeobachtung: Bevor die endgültige Diagnose gestellt wird, muss das Kind mit Verdacht auf FMF engmaschig überwacht werden. Im Laufe dieses Beobachtungszeitraums sollte das Kind am besten während eines Anfalls einer gründlichen körperlichen Untersuchung unterzogen werden. Außerdem sollten Blutuntersuchungen während eines Anfalls durchgeführt werden, um festzustellen, ob eine Entzündung vorliegt. Im Allgemeinen fallen diese Untersuchungen während eines Anfalls positiv aus, und die Werte normalisieren sich wieder vollständig oder fast vollständig, wenn der Anfall vorüber ist. Es wurden Klassifikationskriterien entwickelt, um die Erkennung von FMF zu unterstützen. Aus den verschiedensten Gründen ist es nicht immer möglich, ein Kind während eines Anfalls ärztlich zu untersuchen. Daher sollten die Eltern aufgefordert werden, Tagebuch zu führen, in das sie alle Ereignisse eintragen. Sie können die Blutuntersuchungen auch von einem Analyselabor vor Ort durchführen lassen.

Ansprechen auf die Colchicin-Behandlung: Kindern, bei denen aufgrund der körperlichen Untersuchung und der Laborergebnisse die Diagnose FMF sehr wahrscheinlich ist, wird Colchicin über einen Zeitraum von ungefähr 6 Monaten verabreicht. Danach werden die Symptome erneut untersucht. Falls das Kind tatsächlich unter FMF leidet, hören die Anfälle entweder vollständig auf oder sie nehmen in

Bezug auf Anzahl, Schweregrad und Dauer ab.
Erst wenn alle oben aufgeführten Schritte abgeschlossen sind, kann die Diagnose FMF gestellt werden und dem Patienten lebenslang Colchicin verschrieben werden.
Da FMF unterschiedliche Organsysteme im Körper betrifft, können an der Diagnose und Behandlung von FMF unterschiedlichste Fachärzte beteiligt sein. Dazu gehören allgemeine Kinderärzte, Kinderrheumatologen oder allgemeine Rheumatologen, Nephrologen (Nierenfachärzte) und Gastroenterologen (Fachärzte für das Verdauungssystem).

Genanalyse: Seit Kurzem ist es möglich, eine Genanalyse durchzuführen, um das Vorliegen von Mutationen zu bestätigen, die mit der Entstehung von FMF in Verbindung gebracht werden.
Die klinische Diagnose von FMF ist bestätigt, wenn der Patient Träger von zwei Mutationen, jeweils von einem Elternteil, ist. Doch die bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt beschriebenen Mutationen werden nur in ca. 70 - 80 % der FMF-Patienten nachgewiesen. Das bedeutet, dass es FMF-Patienten gibt, bei denen nur eine oder gar keine Mutation vorliegt. Aus diesem Grund muss die Diagnose FMF immer in Verbindung mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen gestellt werden.
Genanalysen können möglicherweise nicht in jedem Behandlungszentrum durchgeführt werden.
Fieber und Bauchschmerzen sind sehr häufige Beschwerden im Kindesalter. Daher ist es selbst in Hochrisikopopulationen oft schwer, die Diagnose FMF zu stellen. Es kann einige Jahre dauern, bis die Krankheit erkannt wird. Diese Verzögerung bei der Diagnose sollte so weit wie möglich reduziert werden, da bei unbehandelten Patienten das Risiko für eine Amyloidose steigt.
Es gibt eine Reihe anderer Erkrankungen, die sich anhand von wiederkehrenden Fieberschüben sowie Bauch- und Gelenkschmerzen darstellen. Einige dieser Erkrankungen sind ebenfalls genetisch bedingt und haben einige gemeinsame klinische Merkmale. Doch sie alle haben auch ihre eigenen Unterscheidungsmerkmale in Bezug auf klinische Befunde und Laborergebnisse.

2.2 Welche Bedeutung haben Laboruntersuchungen/-tests?

Laboruntersuchungen spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnose von

FMF. Untersuchungen wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein, großes Blutbild und Fibrinogen werden während eines Anfalls durchgeführt (spätestens 24 - 48 Stunden nach Beginn des Anfalls) und sind hilfreich, um das Ausmaß der Entzündung zu bestimmen. Wenn das Kind wieder beschwerdefrei ist, werden diese Untersuchungen wiederholt, um festzustellen, ob sich die Werte wieder normalisiert oder fast normalisiert haben. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten normalisieren sich die Werte wieder. Bei den übrigen zwei Dritteln sind die Werte zwar deutlich rückläufig, befinden sich jedoch weiterhin oberhalb des Normbereichs.
Außerdem wird eine geringe Menge Blut für die Genanalyse benötigt. Kinder, die sich unter lebenslanger Colchicin-Therapie befinden, müssen zweimal pro Jahr Blut- und Urinproben für Beobachtungszwecke abgeben.
Eine Urinprobe wird außerdem auf das Vorliegen von Eiweiß und roten Blutkörperchen untersucht. Es kann zwar auch während der Anfälle zu vorübergehenden Veränderungen kommen, doch dauerhaft erhöhte Proteinkonzentrationen im Urin können auf eine Amyloidose hinweisen. In diesen Fällen kann der Arzt eine Biopsie des Rektums (Mastdarms) oder der Niere durchführen. Bei der Rektumbiopsie wird ein sehr kleines Stück Gewebe entnommen. Es handelt sich dabei um einen sehr leichten Eingriff. Ergibt die Rektumbiopsie keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Amyloidose muss eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung erfolgen. Für die Nierenbiopsie muss das Kind eine Nacht im Krankenhaus bleiben. Das bei der Biopsie entnommene Gewebe wird eingefärbt und dann auf Amyloid-Ablagerungen untersucht.

2.3 Kann die Erkrankung behandelt oder geheilt werden?

FMF ist nicht heilbar, kann aber durch die lebenslange Einnahme von Colchicin behandelt werden. Damit können wiederkehrende Schübe verhindert oder in ihrer Häufigkeit reduziert und einer Amyloidose vorgebeugt werden. Setzt der Patient das Medikament ab, treten wieder Schübe auf, und das Amyloidose-Risiko kehrt zurück.

2.4 Welche Behandlungen stehen zur Verfügung?

Die Behandlung von FMF ist einfach, kostengünstig und frei von

größeren Medikamentennebenwirkungen, sofern diese in der richtigen Dosierung eingenommen werden. Heutzutage ist das Naturprodukt Colchicin das Medikament der Wahl zur vorbeugenden Behandlung von FMF. Wenn die Diagnose FMF gestellt wird, muss das Kind das Medikament für den Rest seines Lebens einnehmen. Bei korrekter Einnahme verschwinden die Anfälle bei ca. 60 % der Patienten und ein Teilansprechen tritt bei 30 % der Patienten ein. Doch bei 5 - 10 % der Patienten erweist sich die Behandlung als unwirksam.
Diese Behandlung dient nicht nur zur Kontrolle der Schübe, sondern auch zur Vermeidung des Amyloidose-Risikos. Daher ist es sehr wichtig, dass die behandelnden Ärzte die Eltern und Patienten immer wieder darüber aufklären, wie lebensnotwendig die Einnahme des Medikaments in der verschriebenen Dosis ist. Es ist sehr wichtig, dass sich die Patienten an die Anweisungen des Arztes erhalten (Compliance bzw. Therapietreue). Wenn dies gegeben ist, kann das Kind ein normales Leben führen und hat eine normale Lebenserwartung. Eltern dürfen die Dosis nicht ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt verändern.
Die Colchicin-Dosis darf während eines aktiven Schubs nicht gesteigert werden, da diese Dosissteigerung unwirksam wäre. Im Mittelpunkt steht es, Anfälle zu verhindern.
Bei Patienten, die auf Colchicin nicht ansprechen, werden Biologika eingesetzt.

2.5 Welche Nebenwirkungen haben medikamentöse Therapien?

Es ist nicht leicht zu akzeptieren, dass ein Kind sein Leben lang Tabletten nehmen muss. Eltern sind häufig wegen der möglichen Nebenwirkungen von Colchicin besorgt. Es handelt sich jedoch um ein sicheres Medikament, das nur geringfügige Nebenwirkungen hervorruft, die in der Regel auf eine Dosisreduktion ansprechen. Die häufigste Nebenwirkung ist Durchfall.
Manche Kinder vertragen die verschriebene Dosis nicht, was sich durch häufigen wässrigen Stuhl bemerkbar macht. In solchen Fällen muss die Dosis bis zur Verträglichkeit reduziert werden, und dann in kleinen Schritten langsam wieder bis auf die adäquate Dosis erhöht werden.
Eine weitere Möglichkeit um die Magen-Darm-Beschwerden zum Abklingen zu bringen, ist die Einschränkung des Verzehrs von

laktosehaltigen Nahrungsmitteln über einen Zeitraum von ungefähr 3 Wochen.
Andere Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, Erbrechen und Bauchkrämpfe. In seltenen Fällen kann Muskelschwäche auftreten. Gelegentlich kommt es zu einer Verringerung der Blutzellenzahl (rote und weiße Blutkörperchen, Blutblättchen), die mit einer Dosisreduktion jedoch wieder normale Konzentrationen annehmen.

2.6 Wie lange sollte die Behandlung durchgeführt werden?

FMF macht eine lebenslange vorbeugende Behandlung notwendig.

2.7 Gibt es alternative/ergänzende Therapien?

Es gibt keine bekannte ergänzende Therapie für FMF.

2.8 Welche regelmäßigen Kontrollen sind notwendig?

Bei Kindern unter Behandlung sollten mindestens zweimal pro Jahr Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt werden.

2.9 Wie lange dauert die Erkrankung?

FMF ist eine lebenslange Erkrankung.

2.10 Wie sieht die Langzeitentwicklung (vorhergesagter Verlauf und Ergebnis) der Erkrankung aus?

Wenn die von FMF betroffenen Kinder lebenslang mit Colchicin behandelt werden, können sie ein normales Leben führen. Kommt es zu einer Verzögerung der Diagnosestellung oder fehlender Therapietreue erhöht sich das Risiko für die Entstehung einer Amyloidose. In diesem Fällen ist die Prognose schlecht. Kinder, die eine Amyloidose bekommen, benötigen möglicherweise eine Nierentransplantation. Wachstumsverzögerungen stellen bei FMF kein größeres Problem dar. Bei machen Kindern in der Pubertät kommt es erst nach Beginn der Colchicin-Therapie zu einem Aufholwachstum.

2.11 Kann der Patient wieder vollständig gesund werden?

Nein, da es sich um eine genetische Erkrankung handelt. Doch die lebenslange Colchicin-Therapie bietet den Patienten die Möglichkeit, ein normales Leben ohne Einschränkungen und ohne Amyloidose-Risiko zu führen.

3. ALLTAG

3.1 Wie wirkt sich die Erkrankung auf das Alltagsleben des Kindes und seiner Angehörigen aus?

Das Kind und seine Angehörigen haben bereits vor der Diagnosestellung mit vielen Problemen zu kämpfen. Das Kind muss wegen schwerer Bauch-, Brust oder Gelenkschmerzen regelmäßig den Arzt aufsuchen. Bei einigen Kindern werden aufgrund einer Fehldiagnose unnötige Operationen durchgeführt. Nachdem die Diagnose gestellt wurde, sollte es das Ziel der medizinischen Behandlung sein, dem Kind und den Eltern ein beinahe normales Leben zu ermöglichen. FMF-Patienten müssen langfristig und regelmäßig behandelt werden und wenn das Colchicin nicht regelmäßig eingenommen wird, kann das Risiko für die Entwicklung einer Amyloidose bestehen.
Ein Hauptproblem ist die psychische Belastung durch die lebenslang notwendige Behandlung. Hilfreich können psychosoziale Unterstützung und Schulungsprogramme für Patienten und Eltern sein.

3.2 Was ist mit der Schule?

Häufige Anfälle können zu vielen Fehltagen führen, doch unter der Colchicin-Behandlung wird sich dieses Problem verbessern.
Es kann hilfreich sein, die Schule über die Erkrankung zu informieren, d. h. insbesondere alle Beteiligten darüber aufzuklären, was im Falle eines Schubs zu unternehmen ist.

3.3 Was ist mit Sport?

FMF-Patienten, die lebenslang Colchicin erhalten, dürfen jede Sportart ausüben, die sie möchten. Das einzige Problem können Anfälle mit langwierigen Gelenksentzündungen sein, die zu einer eingeschränkten

Beweglichkeit der betroffenen Gelenke führen.

3.4 Was ist mit der Ernährung?

Es gibt keine spezielle Diät.

3.5 Kann das Klima den Verlauf der Erkrankung beeinflussen?

Nein, das kann es nicht.

3.6 Darf das Kind geimpft werden?

Ja, das Kind darf geimpft werden.

3.7 Was ist hinsichtlich Sexualleben, Schwangerschaft und Empfängnisverhütung zu beachten?

Vor der Behandlung mit Colchicin können FMF-Patienten Probleme mit der Fruchtbarkeit haben, die jedoch mit der Einnahme von Colchicin verschwinden. Eine Verringerung der Spermienzahl wird bei therapeutischen Dosen selten beobachtet. Das Medikament muss während der Schwangerschaft oder dem Stillen nicht abgesetzt werden.