

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

10 . November 2018

Ulrich Neudorf
Klinik für Kinderheilkunde III
Kardiologie und Rheumatologie

Familiär

Mittelmeer

Fieber



Familiär

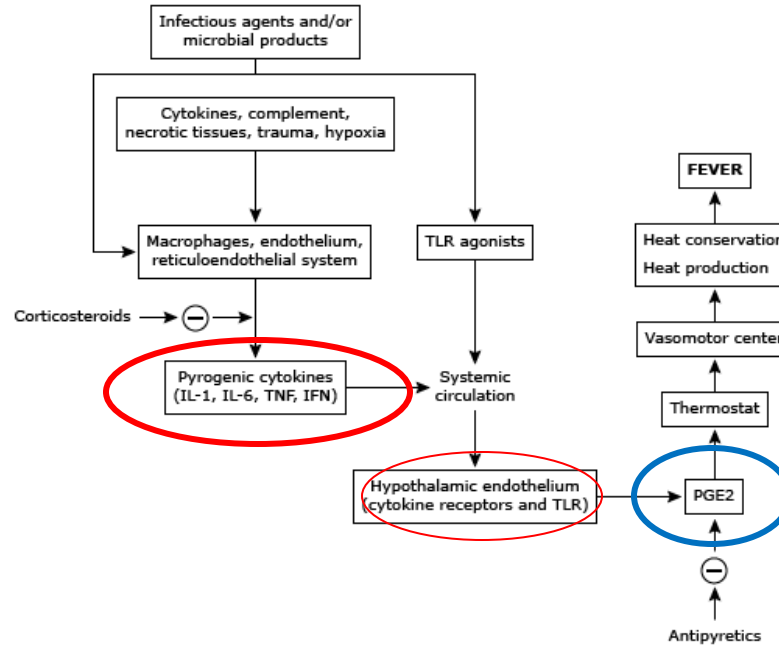


Mittelmeer



Fieber

Pathways of fever production



Starting from the top left, infectious agents and/or microbial products, as well as cytokines and other inflammatory processes, induce macrophages, endothelial cells, and the reticuloendothelial system to produce and secrete pyrogenic cytokines into the circulation. These pyrogenic cytokines induce the synthesis of prostaglandin E2 (PGE2) in the hypothalamus. In addition, microbial toxins, acting as ligands to the toll-like receptors in the hypothalamus, stimulate the synthesis of PGE2 by the hypothalamus. PGE2 raises the thermostatic set point in the hypothalamus to febrile levels. The vasomotor center sends signals for heat conservation (vasoconstriction) and heat production (shivering). Corticosteroids reduce the peripheral synthesis of pyrogenic cytokines, whereas antipyretics reduce PGE2 levels in the brain.

TLR: toll-like receptor; IL-1: interleukin-1; IL-6: interleukin-6; TNF: tumor necrosis factor; IFN: interferon; PGE2: prostaglandin E2.

Courtesy of Reuven Porat, MD and Charles A Dinarello, MD.

häufigeres Problem !!

Fieber unklarer Genese

periodisch

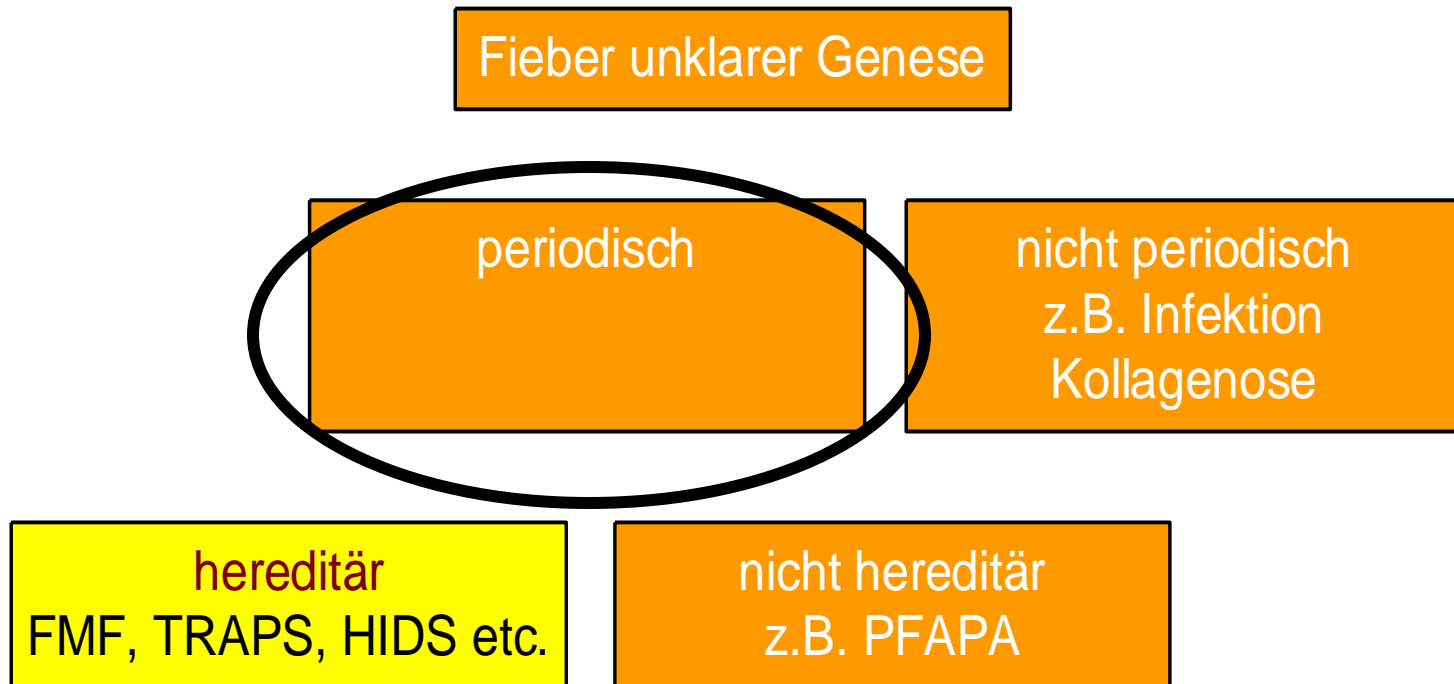
nicht periodisch
z.B. Infektion
Kollagenose

hereditär
FMF, TRAPS, HIDS etc.

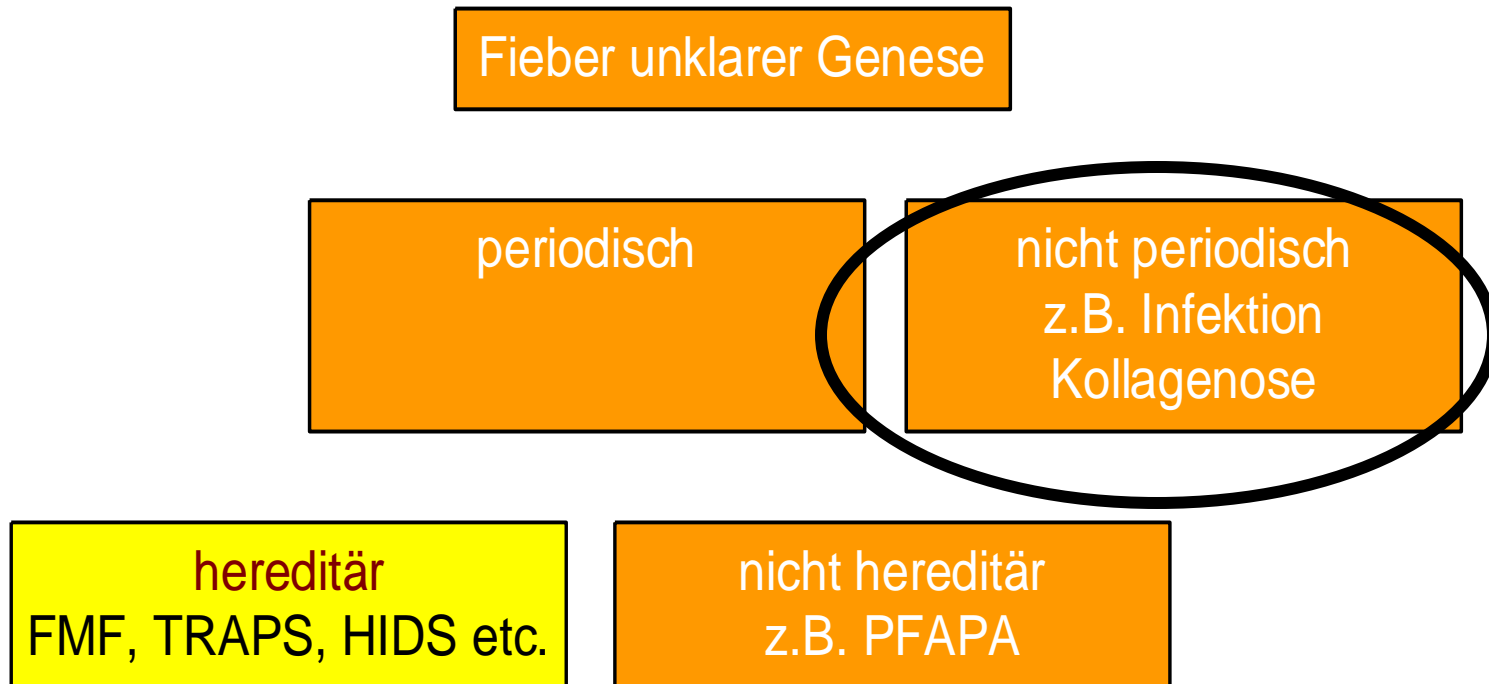
nicht hereditär
z.B. PFAPA



Unklares Fieber in der Klinik



Unklares Fieber in der Klinik



Unklares Fieber in der Klinik

Fieber unklarer Genese

periodisch

nicht periodisch
z.B. Infektion
Kollagenose

hereditär
FMF, TRAPS, HIDS etc.

nicht hereditär
z.B. PFAPA



Unklares Fieber in der Klinik

Fieber unklarer Genese

periodisch

nicht periodisch
z.B. Infektion
Kollagenose

hereditär
FMF, TRAPS, HIDS etc.

nicht hereditär
z.B. PFAPA



Periodische Fiebersyndrome- Charakterisierung

selbstlimitierende Fieberepisoden

symptomfreies Intervall

multisystemische Entzündung

erhöhte Entzündungsparameter

Anfallsartig, intermittierend, wiederkehrend

Zeitlich limitiert

Serositis

Synovitis

Kein Erregernachweis

Hauteffloreszenzen (Schleimhauteffloreszenzen)

Teil der autoinflammatorischen Erkrankungen



Autoinflammatorische Erkrankungen

Sind charakterisiert durch:

genetische Varianten des innate (angeborenen) Immunsystems ohne hochtitrige Autoantikörper oder autoreaktive T Zellen

scheinbar unprovizierte Entzündungsattacken



AID – Register Statistik

Registrierte Teilnehmer **1382**

Verteilung auf
Geschlechter:

- männlich	688
- keine Angabe	2
- weiblich	692

Diagnosen:

CAPS	56
FMF	605
MKD (HIDS MVK gene)	17
TRAPS (TNFRSF1A gene)	60
SJIA	257
PFAPA	143
NAPS12	0
NBO	187
klinisch definierte AID	92



- für die tolle Unterstützung und Mitarbeit in den vergangenen 9 Jahren
- für über 1300 dokumentierte Register-Teilnehmer
- für über 3000 Serumproben und über 400 EDTA-Proben in der Biobank
- für die konstruktive Zusammenarbeit bei Auswertungen und Veröffentlichungen

gefördert durch das:



unterstützt durch:



Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Allgemeines

Erstbeschreibung 1908 (Janeway und Mosenthal)

Name von Heller 1955

Andere Bezeichnungen z.B.
familiäre rezurrenente Polyserositis

Gute Monographie im Springer-Verlag 2015

Hrsg. M. Gattorno



HITZIG WH, FANCONI G.

Das periodische Fieber und seine Differentialdiagnose

Helv Paediatr Acta **1953** Aug;8(4):326-47

.

[Periodic fever and its differential diagnosis].

[Article in Undetermined Language]

2 irakische Kinder 1937 in Zürich untersucht, Fieberschübe,
heftige Bauchschmerzen und Erbrechen

Beide starben an der Urämie durch Nierenversagen

„Unusual paroxysmal syndrome“



Genetik

Familial Mediterranean Fever Gen (MEFV) 1997 beschrieben

Autosomal rezessiver Erbgang

Chromosom 16 (Genlocus 16p13.3)



Genetik

Mutationen in allen Exonen (auf Infevers database zu finden)

Häufig Exon 10 (694 und 680) und dann Exon 2 (148)

Meist Substitutionen

Bis jetzt 340 Sequenzvarianten beschrieben (Infevers Oktober 2018)

Kodiert das Protein Pysin (früher Marenostatin)



FMF - Familiäres Mittelmeerfieber

Alter: 90% < 20 LJ

75% < 10 LJ

Peritonitis, Serositis mit Schmerzen

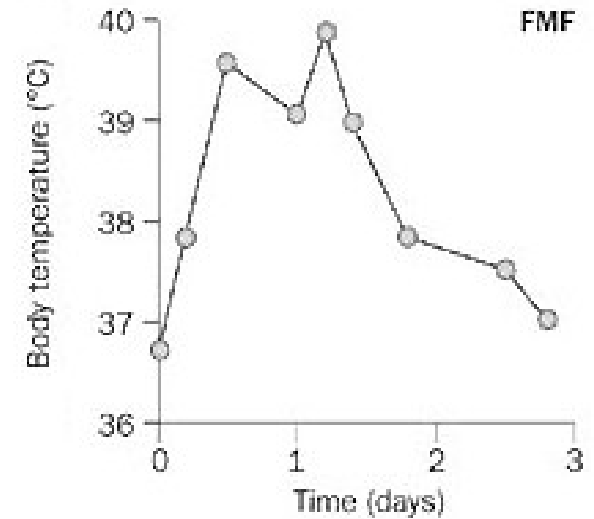
Synovitis

Erysipeloider Effloreszenzen

Häufiger:

Henoch Schönlein Purpura, Polyarteriitis nodosa

Problem: Amyloidose



Kriterien des FMF (Tel Hashomer)

Hauptkriterien

1. Wiederkehrende Fieberepisoden mit Peritonitis, Synovitis, oder Pleuritis
2. Amyloidose vom SAA-Typ ohne andere Erkrankung
3. Ansprechen auf Colchizin

Nebenkriterien

1. Wiederkehrende Fieberepisoden
2. Erysipelähnliches Exanthem
3. FMF bei Verwandten 1. Grades

Definitiv: 2 Hauptkriterien oder ein Haupt- und 2 Nebenkriterien



Turkish pediatric criteria set (Yalcinkaya 2009)

Criteria

Description

Fever

Axillary temp. $> 38^{\circ}\text{C}$, 6-72 h of duration
 ≥ 3 attacks

Abdominal Pain

6-72 h of duration, ≥ 3 attacks

Chest pain

6-72 h of duration, ≥ 3 attacks

Arthritis

6-72 h of duration, ≥ 3 attacks

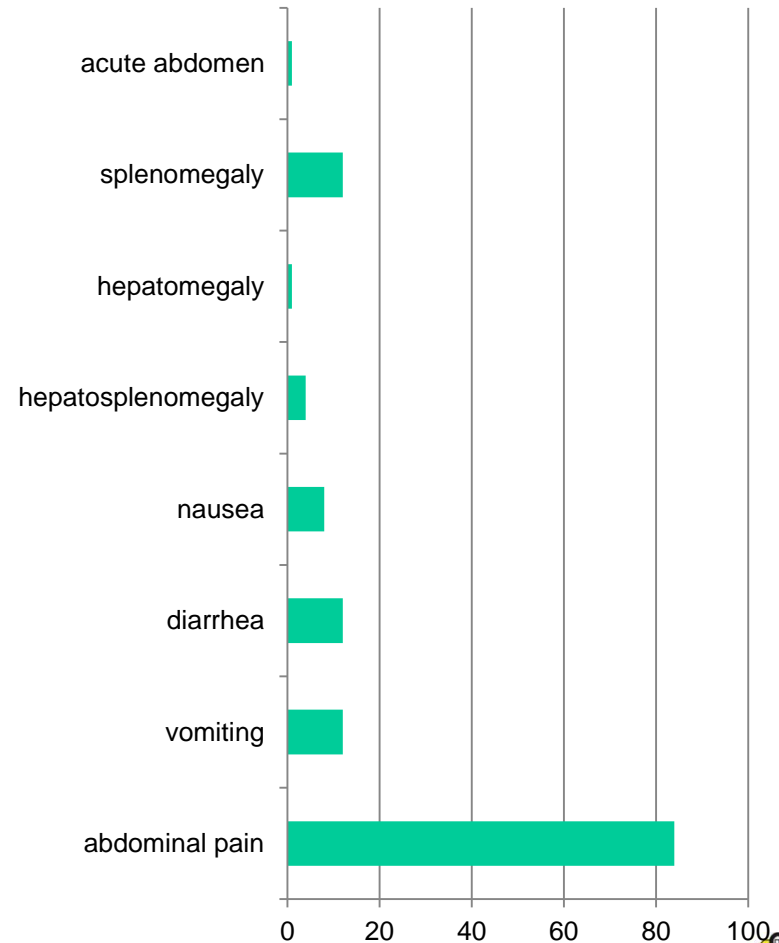
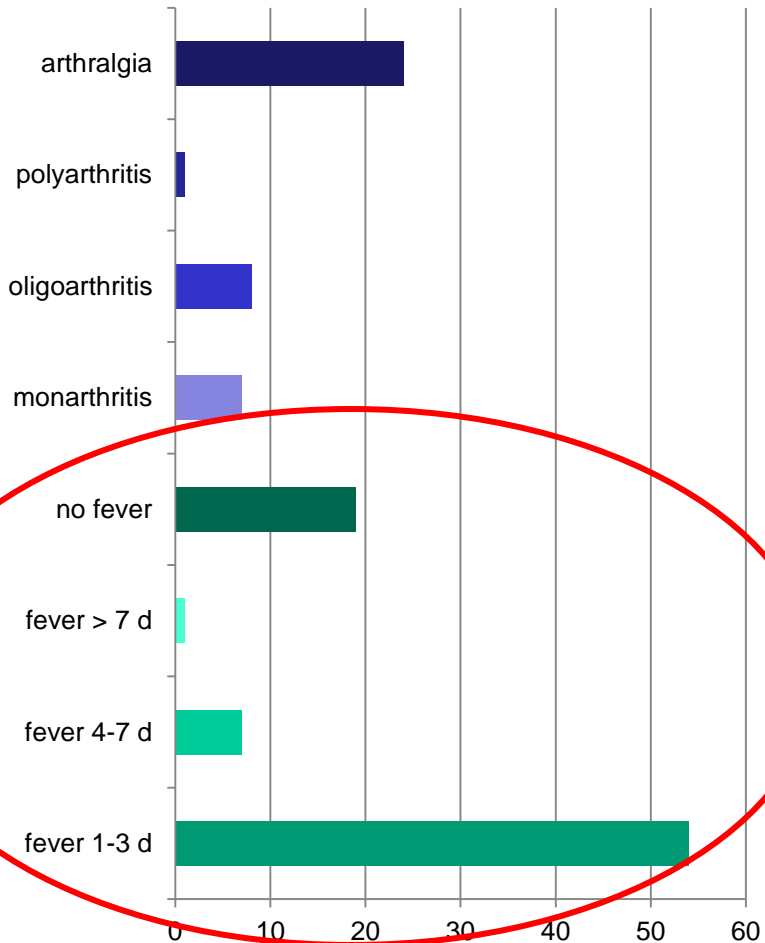
Family history of FMF

Diagnosis requires at least 2 criteria



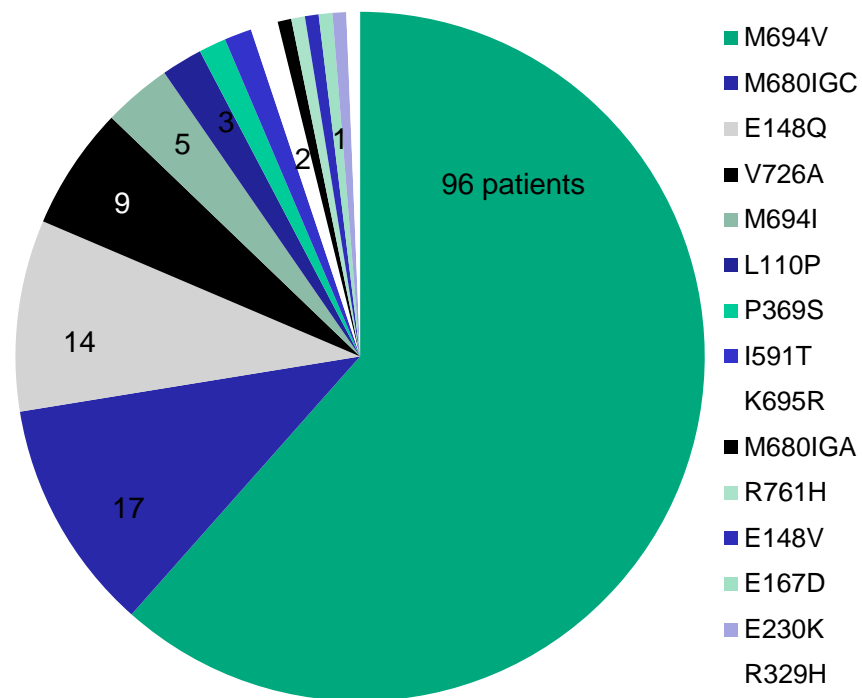
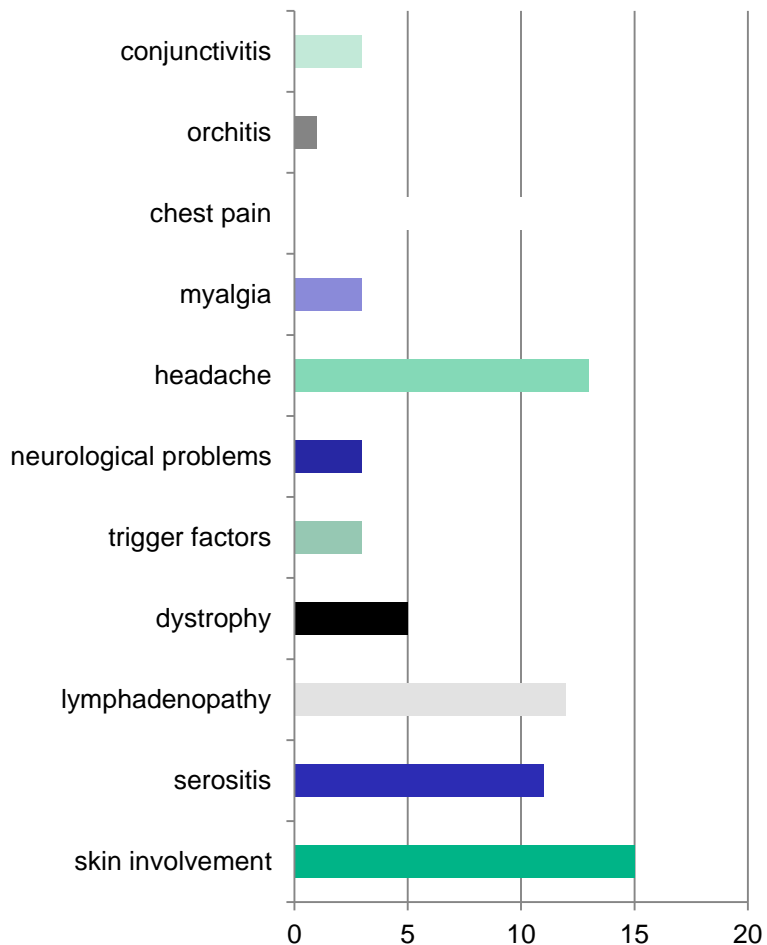
FMF (n=166)

Percentages of fever, joint- and abdominal involvement



FMF (n=156)

Percentages of rare symptoms Mutations in the *MEFV*-gene



An FMF denken:

1. Rezidivierendes Fieber mit Schmerzen
2. Nach ca 3 Tagen weg, mit und ohne Therapie
3. Familienanamnese, türkische Herkunft
4. Hohe Entzündungszeichen im Schub



Colchizin

IL1 - Blockade



Alt und rein pflanzlich

Alkaloid der Herbstzeitlosen

Anwendung 6. Jahrhundert A.D. bei Gicht
(griechischer Arzt Alexander von Tralles)



Mechanismen der Colchizinwirkung

- Effekt auf Mikrotubuli
- Reduziert TNF α -Freisetzung aus Makrophagen
- Einfluss auf Interaktion von Neutrophilen und Gefäßendothel
- Einfluß auf L-Selektin der Leukozyten
- Unterdrückt NF-kB-Aktivierung
- In hoher Dosis mitosehemmend bei der Zellteilung



Colchizin (Goldfinger 1972)

- Lebenslange Therapie
- **Dosis** (Kallinich et al. 2007)
 - 0,5 mg/Tag Alter < 5 Jahre
 - 1 mg/Tag Alter 5 -10 Jahre
 - 1,5 mg/Tag Alter > 10 Jahre
- Toxizität > 0,9 mg/kg

Non-Responder im AID-Register 2%
5-10 % berichtet, aber Frage nach Compliance



Erwachsenendosis 1,5 mg Colchizin/Tag

Azoospermie ist eher abhängig von der Krankheit als vom Colchizin

Schwangerschaft: „....our current recommendation is to take colchicine during pregnancy..... We do not find a substantial reason to recommend ceasing therapy with colchicine prior to conceiving“

Stillen: „...we suggest that breastfeeding is safe while on colchicine“



Colchizin Nebenwirkungen - Toxizität

Nebenwirkungen bei therapeutischer Dosis (0,5-3 mg/die)

- *Abdominelle Probleme* (Krämpfe, Bauchschmerz, Hyperperistaltik
Durchfall, Erbrechen)

Toxizität bei Überdosierung

- „*Cholera-ähnliche Symptome*“ (Dehydratation, Schock,
Nieren-, Leber-, Knochenmarkversagen,
DIC, Krampfanfälle, Koma)

Niedrigste beschriebene toxische Dosis 7,5 mg (=15 Tabletten)
als Einzeldosis



IL1 – Blockade

1. IL-1 Rezeptor Antagonist (Calligaris, Mitroulis beides 2008)
Dosis 1-2 mg/kg/die s.c. Anakinra (Kineret ®)

2. Humaner anti-IL1 β Antikörper

Dosis 150 mg bei > 40 kg

sonst: 2mg/kg bei $\geq 7,5$ kg und ≤ 40 kg

Alle 4 Wochen s.c. Canakinumab (Ilaris ®)

Zulassung ab 2 Jahren seit 2017

„...Ilaris sollte gegebenenfalls in Kombination mit Colchicin verabreicht werden.“
Aus Fachinformation der Novartis Pharma



Mein Problem mit Ilaris ® und FMF

Hohes Ansprechen auf Colchizin bis > 90%

Colchizin/Jahr bei max 3 Tabl **600,28 €**

Colchicum dispert 50 St. 27,41 €

Ilaris bei 12 Gaben im Jahr **162.480,24 € 270,67-fache**

1 Durchstechflasche 13.540,02 €

(Preise: Rote Liste 2018)

Alle vorherigen Arbeiten gehen immer von „resistant to colchicine“ aus



EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever.

Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN, Yuce S, Kallinich T, Bilginer Y, Kastner D, Carmona L.
Ann Rheum Dis. 2016; 75: 644-651.



18 Empfehlungen



18 Empfehlungen



- 1.
2. Ultimatives Ziel, komplette Anfallsfreiheit, keine Entzündungswerte
3. Behandlung mit Colchizin, so schnell wie möglich
4. Dosis kann einmalig, oder aufgeteilt gegeben werden
- 5.
6. Compliance, Attacken trotz max. Colchizin-Dosis - Biologika indizieren
- 7.
- 8.
9. Kontrollen alle 6 Monate



18 Empfehlungen



- 10.
- 11.
- 12.
13. Bei Attacken immer an andere Möglichkeiten denken, NSAID
14. Colchizingabe auch bei Schwangerschaftswunsch etc
- 15.
- 16.
17. Anhaltend febrile Myalgie – Steroide indiziert
18. Evtl. weniger Therapie wenn 5 Jahre keine Attacken von FMF



Recommendations for the management of autoinflammatory diseases.

ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Grateau G, Hentgen V, Hofer M, Kallinich T, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozdogan H, Ozen S, Russo R, Simon A, Uziel Y, Wouters C, Feldman BM, Vastert SJ, Wulffraat NM, Benseler SM, Frenkel J, Gattorno M, Kuemmerle-Deschner JB.

Ann Rheum Dis. 2015 Sep;74(9):1636-44

Außer FMF



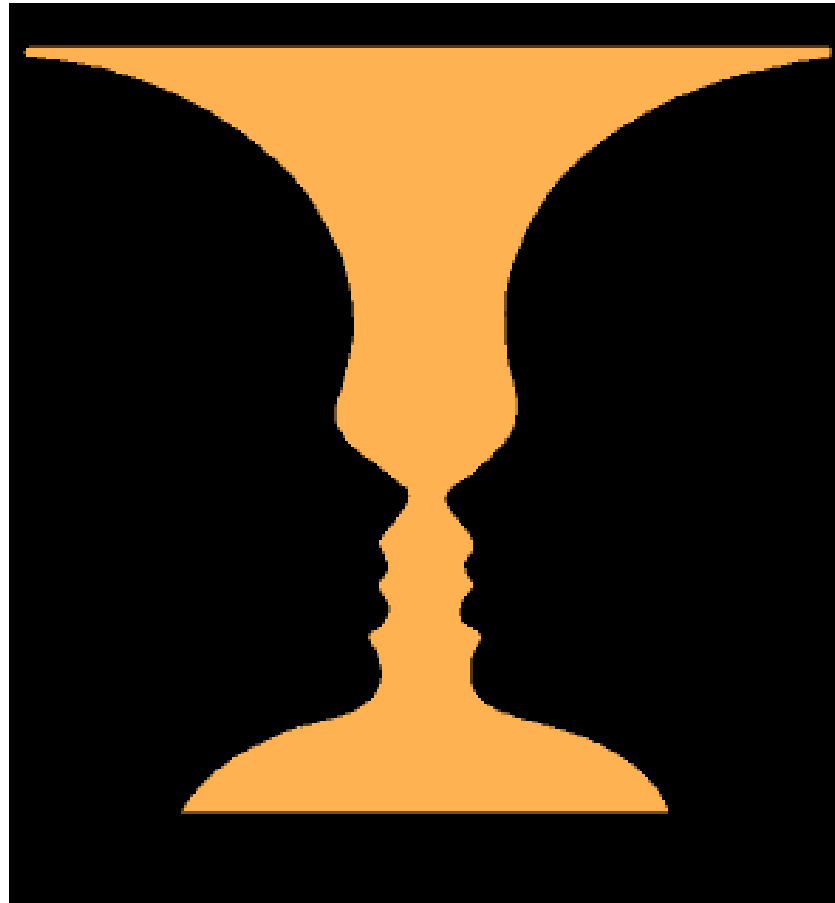
Das ist immer noch wichtig:

An FMF denken:

1. Rezidivierendes Fieber mit Schmerzen
2. Nach ca 3 Tagen weg, mit und ohne Therapie
3. Familienanamnese, türkische Herkunft
4. Hohe Entzündungszeichen im Schub



Fazit II



Nichts ist wie es scheint.....