

### Anakinra jetzt auch für familiäres Mittelmeerfieber zugelassen

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine seltene, genetisch bedingte autoinflammatorische Erkrankung. Es manifestiert sich typischerweise im Kindesalter und tritt gehäuft bei Menschen auf, die aus der Mittelmeerregion stammen. Nicht nur Pädiatern, sondern auch Internisten, insbesondere Rheumatologen, Gastroenterologen und Nephrologen, begegnen FMF-Patienten in ihrer täglichen Arbeit und sollten dieses Krankheitsbild kennen, damit es frühzeitig diagnostiziert und richtig behandelt wird. Seit April 2020 ist der Interleukin-(IL)-1-Rezeptorantagonist Anakinra (Kineret®) für die Behandlung des FMF zugelassen. Wir fragten 2 Experten, wie man die Erkrankung erkennt und wie Anakinra die Versorgung dieser Patienten verändert. Prof. Norbert Blank behandelt am Zentrum für Autoinflammation der Uniklinik Heidelberg vorwiegend erwachsene Patienten. Prof. Jasmin Kümmerle-Deschner leitet als Oberärztin des Zentrums für Kinder- und Jugendrheumatologie an der Uniklinik Tübingen das Autoinflammation Reference Center (arcT).



Prof. Dr. med.  
Norbert Blank  
Uniklinik Heidelberg



Prof. Dr. med. Jasmin  
Kümmerle-Deschner  
Kinder- und Jugend-  
rheumatologie  
Uniklinik Tübingen

#### Wie hoch schätzen Sie die Anzahl der FMF-Patienten aktuell in Deutschland ein? Wie viele behandeln Sie selbst?

**Blank:** Eine retrospektive Studie [1] fand eine 2-Jahres-Prävalenz von 0,012 % für die Jahre 2014 und 2015. Danach kann man die Zahl Betroffener in Deutschland auf etwa 5800 schätzen. Wir behandeln in Heidelberg aktuell 380 Patienten mit FMF.

**Kümmerle-Deschner:** Die Prävalenz in Deutschland wird geschätzt auf 1:127 000. Regional hängt sie stark davon ab, wie die Bevölkerung ethnisch zusammengesetzt ist. Denn FMF kommt in bestimmten eth-

nischen Populationen mehr als 200-fach häufiger vor als in anderen, z. B. bei Menschen türkischer, arabischer, armenischer und jüdischer Herkunft. Bei uns in Tübingen sind ca. 300 Patienten in Behandlung.

#### Bei welchen Symptomen sollte man an ein FMF denken?

**Blank:** Das Hauptsymptom sind wiederkehrende Schmerzen im Bauchraum, die nach etwa 3 Tagen wieder verschwinden. Die Schübe laufen dabei oft ähnlich ab – dies muss man bei den Patienten erfragen. Fieberattacken kommen bei etwa 78 % der Patienten vor [2]. Ein unspezifisches Symptom, das wir häufig während eines Schubes beobachten, ist die Fatigue. Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei solchen Symptomen um ein FMF handelt, ist höher, wenn der Patient aus dem Mittelmeerraum stammt. Bei Verdacht auf ein FMF bestimmen wir zunächst während eines Schubes das C-reaktive Protein (CRP). Ein deutlich erhöhter Wert erhärtet den Verdacht, der schließlich durch einen Gentest untermauert werden kann.

**Kümmerle-Deschner:** Zu den Kardinalsymptomen des FMF gehören wiederkehrende Fieberschübe, Bauch- und Thoraxschmerzen, die von einer Peritonitis bzw. Pleuritis verursacht werden, Arthralgien und Arthritiden sowie erysipelartige Exantheme. Eine Nierenschädigung bedingt durch eine Amyloidose kann sich als Spätfolge manifestieren. Wir fragen systematisch nach solchen Symptomen, nach möglichen Triggern, die Schübe auslösen können, und danach, ob zwischen den Schüben eine vollständige Remission besteht. Sehr wichtig ist die Herkunfts- und Familienanamnese. Bei der Blutuntersuchung finden sich regelhaft erhöhte Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP), Serumamyloid A (SAA), Blutsenkungsgeschwindigkeit und Leukozytose.

#### Welche Ziele verfolgt die Behandlung des FMF?

**Blank:** Das grundsätzliche Ziel ist die Steigerung der Lebensqualität der Betroffenen. Langfristig gilt es die Entstehung einer AA-Amyloidose zu verhindern. Dieses Problem entwickeln 15–20 % der Patienten. Das Amyloidoserisiko hängt stark von der Häufigkeit der Schübe ab, die von Patient zu Patient erheblich variiert. Wichtig ist auch zu beobachten, wie sich der CRP- und der SAA-Wert zwischen den Krankheitsschüben verhält. Insgesamt geht man davon aus, dass bis zu 3 Krankheitsschübe pro Jahr toleriert werden können.

**Kümmerle-Deschner:** Das generelle Therapieziel ist eine Remission, d. h. eine minima-

le bis gar keine klinische Krankheitsaktivität nach der Einschätzung des Patienten, dem Physician Global Assessment Score und dem Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) sowie Entzündungsparameter (SAA, CRP) im Normbereich oder minimal erhöht. Langfristig wollen wir eine möglichst hohe Lebensqualität und die Vermeidung von bleibenden Schäden für unsere Patienten erreichen. Je höher der SAA-Wert liegt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, eine Amyloidose zu entwickeln. Wie viele Attacken tolerierbar sind, hängt von deren Schwere und Dauer ab. Ein Schub pro Monat bedeutet jedoch eine schlechte Kontrolle der Krankheitsaktivität und erfordert eine Therapieeskalation.

### Was ist die Standardtherapie des FMF und wie wirksam ist sie?

**Blank:** Standardmäßig setzen wir Colchicin ein, das auch bei einem großen Teil der Patienten gut wirkt. Nach unseren Erfahrungen reicht bei etwa 10–20% der Patienten eine alleinige Behandlung mit Colchicin nicht aus. In der Literatur findet man sogar Zahlen von 20–40% der Patienten, die nicht oder nur partiell auf Colchicin ansprechen [3]. Insbesondere bei schwereren Krankheitsbildern kann man mit der Standardtherapie oftmals zwar eine Linderung, aber keine Remission erzielen. Dann muss die Therapie intensiviert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – unabhängig von der Ursache – muss die Colchicin-Dosis reduziert werden. Dies bedeutet aber auch eine geringere Krankheitskontrolle, was die Nieren zusätzlich belastet. Insbesondere wenn der Patient bereits eine Amyloidose der Nieren hat, müssen die Entzündungsparameter dauerhaft möglichst niedrig gehalten werden.

**Kümmerle-Deschner:** Colchicin reicht nicht aus bei Patienten, die eine schwer pathogene Genvariante oder mehrere unterschiedliche Mutationen tragen, oder bei denen die erforderliche Colchicin-Dosis aufgrund von Unverträglichkeiten oder toxischen Nebenwirkungen nicht gegeben werden kann. Eine Colchicin-Intoleranz manifestiert sich zumeist in Form von gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen und gelegentlich auch mit erhöhten Leberwerten. Manche Patienten zeigen auch eine Resistenz gegen Colchicin, d. h. es bleibt trotz zuverlässiger Einnahme

der verordneten Dosis eine relevante Krankheitsaktivität bestehen.

### Der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra ist ein etabliertes Biologikum zur Behandlung autoinflammatorischer Erkrankungen. Was bedeutet die Zulassungserweiterung für FMF für Sie als Behandler und für Ihre Patienten?

**Blank:** Wir haben damit erstmals eine Wahl der Therapieoption für Patienten, die nicht ausreichend auf Colchicin ansprechen oder es schlecht vertragen. Anakinra kann man individuell dosieren, z. B. kann man es einem Patienten mit unregelmäßigen, aber schweren Schüben auch „on demand“ verabreichen\*. Standard ist 1 Injektion pro Tag – ggf. in Kombination mit Colchicin. Da Anakinra schon lange verfügbar ist, weiß man auch sehr gut über Wirkung und Nebenwirkungen Bescheid, z. B. Rötungen an der Injektionsstelle vor allem zu Beginn der Therapie. Darauf bereite ich meine Patienten vor und empfehle ihnen, solche Symptome durch Kühlung oder topische Steroide zu lindern. Die Betroffenen nehmen diese Begleiterscheinungen in der Regel in Kauf, weil sie den Nutzen der Behandlung rasch wahrnehmen.

**Kümmerle-Deschner:** Mit der Zulassung von Anakinra steht eine wirksame Substanz für die Therapieeskalation zur Verfügung, wenn die Behandlung mit Colchicin an ihre Grenzen stößt. Die therapeutischen Möglichkeiten haben sich dadurch erweitert. Wir setzen Anakinra zumeist als Dauertherapie ein, jedoch ist bei Patienten mit seltenen, aber langen Krankheitsschüben oder bei Frauen, die nur zyklusabhängige Schübe erleben auch eine „On-Demand“-Therapie in Erwägung zu ziehen\*. Anakinra wirkt sehr schnell. Die Patienten erfahren oft bereits nach sehr kurzer Zeit eine klinische Besserung. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist Anakinra gut steuerbar, sodass es keine Probleme gibt in Situationen, in denen eine rasche Therapieunterbrechung erforderlich ist, z. B. vor Operationen, bei Eintritt einer Schwangerschaft oder bei Komorbiditäten\*. Bei FMF-Erkrankungen ohne genetischen Mutationsnachweis oder bei Vorliegen von Genvarianten unklarer Signifikanz kann eine probatorische Gabe von Anakinra auch zur Bestätigung der Diagnose beitragen. Da

\* Bitte beachten Sie die aktuelle Kineret®-Fachinformation.

Anakinra jetzt für das FMF zugelassen ist, entfällt die zuvor notwendige aufwändige Beantragung der Therapiekostenerstattung.

### Was sind für Sie die größten Herausforderungen im Management von Patienten mit FMF?

**Blank:** Es gibt es keine Möglichkeit, bestimmte Komorbiditäten, wie beispielsweise das chronische Schmerzsyndrom effektiv mit zu behandeln. Unabhängig davon, wie gut das FMF kontrolliert werden kann – die Fibromyalgie bleibt weiterhin bestehen.

**Kümmerle-Deschner:** Viele Patienten haben schon eine lange Odyssee hinter sich, bis die korrekte Diagnose gefunden wird. Bei atypischen Verläufen ist die Diagnosestellung oft sehr komplex und aufwändig. Wenn die Behandlung mit Colchicin nicht zufriedenstellend möglich ist und Patienten bis hin zur Arbeitsunfähigkeit beeinträchtigt sind, weil die Krankheitsaktivität nicht kontrollierbarer ist, ist dies schon sehr herausfordernd. Es macht klar, dass das FMF eine sehr ernste Erkrankung ist, die ganze Familien in Mitleidenschaft zieht.

### Literatur

- [1] Foeldvari I et al. ACR 2018, Abstract # 2148
- [2] Ebrahimi-Fakhari D et al. Scand J Rheumatol 2012; 42 (1): 52–58
- [3] van der Hilst JCh et al. Biologics 2016; 10: 75–80

### Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift  
DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift  
145. Jahrgang, Heft 24, Dezember 2020

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift.

Berichterstattung: Dr. Angelika Bischoff, München  
Redaktion: Dr. Anja Borchers, Stuttgart

Eine Sonderpublikation unterstützt von  
Swedish Orphan Biovitrum GmbH, 82152 Martinsried.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany